

ケイ酸マグネシウム補足資料提出依頼に関する調査結果

平成 19 年 5 月 7 日内閣府食品安全委員会より提出依頼があったケイ酸マグネシウムの反復投与毒性試験成績（イヌ）ならびにマグネシウム関連物質の腎臓への有害影響についての知見を調査したので以下に報告します。

I 要求事項 1 について

1. ケイ酸マグネシウムを用いたイヌによる反復投与毒性試験成績の安全性についての考察

1) 経緯

2005 年 7 月に厚生労働省に提出した「ケイ酸塩類の指定に向けた検討のための報告書」の作成時において「ケイ酸マグネシウム」の安全性に関する動物試験成績を見出すことは出来なかった。唯一、規格の異なる「三ケイ酸マグネシウム」をラットならびにビーグル犬に 4 週間混餌投与した試験成績が報告されていることから、本試験成績（下記概要）をケイ酸マグネシウムの安全性評価の参考としている。

即ち「三ケイ酸マグネシウム」をラットならびにビーグル犬に 1.8g/kg 体重/日の用量で 4 週間混餌投与した試験において、ラットでは、被験物質を摂取した数匹に断続的に多飲、多尿および軟便が認められたが、体重や摂餌量、血液学的検査および尿検査では異常は認められず、組織学的検査においても腎臓に病変は観察されていなかった（補足文献 1、2）。一方、ビーグル犬への投与においてはラット同様数匹が試験期間中に多飲となり、多尿および軟便を呈したが、体重や摂餌量、血液学的検査および尿検査において異常は認められていなかった。しかし、イヌでは組織学的検査において被験物質投与に起因したと考えられる腎尿細管の変性や間質の細胞浸潤が観察されていた（補足文献 1、2）。

食品安全委員会添加物専門調査会は、「ケイ酸マグネシウム」の食品健康影響評価の審議（第 41、42、43 回）において、規格の異なる「三ケイ酸マグネシウム」の試験が対照群のほか一用量のみで実施されており、申請のあった「ケイ酸マグネシウム」が同様にイヌに腎毒性を誘発するかどうか明らかなでない状態において本物質を評価することは困難であるとの見解を示し、食品安全委員会事務局を通じ、イヌにおける「ケイ酸マグネシウム」の反復投与毒性試験成績の提出を求めている。[別添 1]

この度、医薬品 GLP 及びガイドライン（食品添加物の指定および使用基準改正に関する指針）に基づいたケイ酸マグネシウムのビーグル犬における反復投与毒性試験成績（補足文献 3）が得られたので、その安全性について考察を加えた。

2) ビーグル犬による 28 日間反復投与毒性試験成績

6 ヶ月齢の雌雄のビーグル犬（雌雄各 4 匹／群）に「ケイ酸マグネシウム」を

0 (対照群)、100、300 および 1000mg/kg 体重/日の用量で 28 日間強制経口投与したところ、一般状態では、白色の被験物質様物を含む便が 300mg/kg 群の雄で 1 匹、雌で 3 匹、1000mg/kg 群では雄雌とも 4 匹全てに観察され、また、下痢便等の異常便の排泄が 300mg/kg 群の雄で 2 匹、雌で 1 匹、1000mg/kg 群の雄で 4 匹、雌で 3 匹、さらに、血液様物を含む粘液便が 1000mg/kg 群の雌で 1 匹観察されている。しかし、雌雄とも被験物質投与群の体重ならびに摂餌量は対照群と比べ明らかな差は認められず、また、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量においても被験物質投与に関連した明らかな影響は認められていなかった。一方、病理組織学的検査においては 1000mg/kg 群で腎臓に尿細管上皮の再生 (雄: 3 匹、雌: 2 匹) や間質の炎症性細胞浸潤 (雄: 2 匹、雌: 2 匹) が観察されたが、その他の臓器、組織には明らかな影響は認められず、300mg/kg 以下の群では被験物質投与による明らかな影響は認められていなかった (補足文献 3)。

なお、本試験に用いた「ケイ酸マグネシウム」(補足文献 21) は、米国の食品添加物規格 (FCC 規格、Magnesium silicate) 適合品で指定要請品の規格 (案) (JECFA (報告書文献 9)、欧州連合 (報告書文献 29)、さらに、カナダ (補足文献 11)、オーストラリア・ニュージーランド (補足文献 12) の規格とも同等) に適合している。一方、前述のラットおよびビーグル犬の試験に使用された「三ケイ酸マグネシウム」(Magnesium trisilicate、別名でケイ酸マグネシウムと呼ばれる場合がある) は、「ケイ酸マグネシウム」と構成元素は同じであるが、成分規格、用途等が異なる物質で、USP 規格品 (補足文献 16) であった。即ち「ケイ酸マグネシウム」は、化学式では示されないが合成品で、含量として強熱残分中 MgO 15%以上、 SiO_2 67%以上、 $MgO \cdot SiO_2$ 比 = 約 2:5 である。一方、USP 規格「三ケイ酸マグネシウム」は、化学式 $Mg_2Si_3O_8 \cdot xH_2O$ で示され、含量は、製品中 MgO 20.0%以上、 SiO_2 45.0%以上でありマグネシウムの相対含量が高い。「三ケイ酸マグネシウム」は欧州連合では医薬品 (補足文献 17) のほか、食品添加物としても認められているが (報告書文献 29、補足文献 13)、JECFA は未評価であり、米国でも食品への使用は認められていない。

3) ビーグル犬による 28 日間反復投与毒性試験成績を踏まえた「ケイ酸マグネシウム」の安全性についての考察

今回入手したビーグル犬に「ケイ酸マグネシウム (合成品)」を 28 日間経口投与した試験では被験物質投与による影響として、病理組織学的検査において 1000mg/kg 群の一部の動物で腎臓に尿細管上皮の再生および間質の炎症性細胞浸潤が観察された。これらの病変は添加物専門調査会で審議された三ケイ酸マグネシウムを投与したビーグル犬で観察された腎病変「尿細管の変性や間質の細胞浸潤」と類似していることが確認された。また、三ケイ酸マグネシウムをモルモットに投与した試験においても「尿細管の変性ならびに間質に炎症性細胞浸潤や膠原線維の増加」を主体とした腎病変が観察された (報告書文献 38)。なお、今回

の試験では1000mg/kg群で観察された腎病変は300mg/kg以下の群では認められていないことから、腎臓に対する無毒性量は300mg/kg体重/日と推察された。

今回の試験では、300mg/kg以上の群で下痢、1000mg/kg群の雌の1例に血液様物を含む粘液便が観察された。なお、下痢に関しては「三ケイ酸マグネシウム」を投与したビーグル犬においても軟便が観察されており、被験物質投与の影響と考えられた。但し、マグネシウム塩の大量投与は腸管内腔液の浸透圧に作用し、緩下作用を示すことは既知の情報であることから（補足文献4）、1000mg/kg群の雌で観察された血液様物を含む粘液便は被験物質投与に起因した毒性影響と評価したが、300mg/kgで誘発された軟便については、正常な生理的反応に起因する可逆的变化ととらえ、毒性とは評価しなかった（補足文献19）。ⁱまた、上記の様に病理組織学的検査においても1000mg/kg群で観察された腎臓病変を除けば、被験物質投与による影響は認められず、さらに、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量においても被験物質投与に関連した明らかな影響はいずれの投与群においても認められていないことから、一般状態を含めた無毒性量は300mg/kg体重/日と推察された。

以上のことより、本試験条件下におけるケイ酸マグネシウムの無毒性量（NOAEL）は300mg/kg体重と推察される。

4) 個別データ

◎実験動物におけるケイ酸の腎毒性：無痛覚腎症での欠落要因

6匹の雄性モルモットに飲水に懸濁した三ケイ酸マグネシウム（250ppm：41.7mg/kg体重/日^{*1}）を4か月間（5日/週）一方、6匹には対照群として水道水（0.2ppmのケイ素を含有）を4か月間投与して、ケイ酸による腎毒性を観察した試験が実施されており、試験終了時に全ての動物を剖検し、両側の腎臓を10%ホルマリンに液で固定、その後、パラフィン切片を作成して、腎臓の組織学的検査が行なわれた。その結果、対照群の腎臓では異状は観察されなかったが、三ケイ酸マグネシウムを投与した群では、全ての動物の遠位ネフロンが影響を受けていた。遠位尿細管と集合管の病変は皮膜下と皮髄領域でみられ、髄質外層へ拡大していた。また、被験物質の影響を受けた尿細管は拡張あるいはのう胞状となり、一部の尿細管ではたん白様物質が充満しており、尿細管の上皮細胞は不定形な細胞質と核を示した。そして、尿細管が影響を受けた領域においては、間質は炎症性細胞浸潤や膠原線維の増加により拡張していた。但し、糸球体に組織学的異状は見られなかった（報告書文献48）。

^{*1}：体重を600g、1日当たりの摂水量を100ml/動物（補足文献15）として計算した。

II 要求事項 2 について

2. マグネシウムがイヌ若しくは他の動物種で腎臓へ有害影響を及ぼすという知見があるか確認すること

1) 経緯

要求事項 1 において記したとおり「三ケイ酸マグネシウム」をビーグル犬に 1.8g/kg 体重/日の用量で 4 週間混餌投与した試験の組織学的検査において被験物質投与に起因したと考えられる腎尿細管の変性や間質の細胞浸潤が観察されていた（補足文献 1、2）。本試験においては、ケイ酸ナトリウムの投与においても同様の影響が認められた一方、二酸化ケイ素及びケイ酸アルミニウムの投与においてはそうした影響が認められていない。このため、食品安全委員会添加物専門調査会は、マグネシウム塩についてイヌその他の動物種で腎臓へ有害影響を及ぼすという知見があるか確認するよう求めている。

2) まとめ

検索の結果、マグネシウム塩を用いた毒性試験において腎臓への影響を観察しているものとしては、イヌに硫酸マグネシウムを静脈内投与した試験、ラットあるいはマウスに塩化マグネシウムあるいはリン酸三マグネシウムを混餌投与した試験を見出すことが出来たので、これらの試験成績における腎臓への影響を調査した。

イヌに対しては硫酸マグネシウム七水和物を留置カテーテルを介して腹部後大静脈内に 14 日間あるいは 28 日間持続的に投与した試験が実施されており、両試験とも病理組織学的検査において 100mg/kg/hr 以上の用量で尿細管の好塩基性化や間質の細胞浸潤が観察されているが、50mg/kg/hr の用量では被験物質投与に起因したと考えられる病変は腎臓に観察されなかったと報告されている（補足文献 5、6）。

ラットに対してはリン酸三マグネシウム八水和物を 0、0.5、1.5 および 5.0% あるいは塩化マグネシウム六水和物を 0、0.1、0.5 および 2.5% の濃度で 90 日間混餌投与した試験が実施されており、両物質とも病理組織学的検査において被験物質投与に起因したと考えられる病変は腎臓を含め観察されなかったと報告されている。（補足文献 7、8）。

マウスに対しては塩化マグネシウム六水和物を 0（対照群）、0.3、0.6、1.25、2.5 および 5% の濃度で 13 週間混餌投与し病理組織学的検査を実施したところ 5% 群の雄でのみ腎近位尿細管上皮に空胞化が観察されたが、これはマグネシウムの再吸収による影響と考えられ、腎臓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病変と考察していた（補足文献 9）。また、マウスに塩化マグネシウム六水和物を 0（対照群）、0.5、および 2.0% の濃度で 96 週間混餌投与した試験が実施されており、病理組織学的検査において腫瘍あるいは非腫瘍性病変が対照群を含む各群に散見されたが、被験物質投与に起因した病変の誘発は腎臓を含め認められなかったと報告されている。

(補足文献 10)。

以上のことより、イヌでは静脈内に硫酸マグネシウムを注入することにより腎臓に病変が誘発されることが明らかとなったが、経口投与による試験成績を確認出来なかったことから、経口投与による腎臓への影響を明らかにすることは出来なかった。他の動物種に関しては塩化マグネシウムをラットおよびマウスに経口投与した試験成績を精査したところ、2.5%添加飼料を90日間投与したラットならびにマウスでは被験物質投与に起因した影響は認められなかったが、5%添加飼料が投与されたマウスにおいては雄で近位尿細管上皮に空胞化が観察されたと記載されており、大量投与により腎臓に何らかの影響を及ぼす可能性が推察された。しかし、ラットにリン酸三マグネシウムを5.0%の濃度で90日間混餌投与した試験においては明らかな影響は認められなかったと報告されている(補足文献 8)。

なお、ステアリン酸マグネシウムを0、5、10および20%の濃度で雌雄のラットに90日間混餌投与した試験が報告されているが(補足文献 20)、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針(衛化第29号、平成8年3月22日)」(ガイドライン)では、「混餌投与の場合は栄養障害が起こらないよう十分配慮し、通常、飼料添加濃度5%(W/W)を超える投与量で実施する必要はない」とされており、本試験はこのガイドラインに準拠していない。また、5%投与群について腎臓の組織学的検査が行われておらず、腎臓へ有害影響を及ぼすか否かについて適切な知見を提供するものではないと判断した。

3) 個別データ

①イヌに対する硫酸マグネシウム(7水和物)の影響

約6か月齢の雌性ビーグル犬(各群2~4匹)に10%ブドウ糖注射液に溶解した硫酸マグネシウム七水和物を1日24時間インフュージョンポンプにより、留置カテーテルを介して腹部後大静脈内に0(対照群)、12.5、50、100および200mg/3ml/kg/hrの投与容量および速度で、14日間持続的に投与し、対照群および100mg/kg/hr群はその後、14日間の回復期間を設けた試験において、200mg/kg/hr群の動物は投与開始後およそ32時間で死亡あるいは瀕死状態のため切迫屠殺しており、病理組織学的検査において尿細管の軽微な拡張および尿細管上皮の軽微から軽度な空胞化が観察された。100mg(Mgとして9.9mg)/kg/hr群では死亡動物はみられず、投与期間終了時の病理組織学的検査で、尿細管の軽微な好塩基性化が2例に認められ、うち1例には間質に軽微な細胞浸潤も観察されたが、回復期間終了時の検査では、尿細管の好塩基性化等は認められなかった。軽微~軽度な尿細管の拡張は対照群を含むいずれの投与群にも認められた。12.5(Mgとして1.2mg/kg/hr)および50mg/kg/hr(Mgとして4.9mg/kg/hr)群では被験物質投与に起因したと考えられる明らかな病変は観察されていなかった(補足文献 5)。

また、約6か月齢の雌性ビーグル犬(各群3匹)に上記と同様の投与方法により0(対照群)、12.5、50および100mg/3ml/kg/hrを28日間持続的に投与した試

験が実施されており、100mg/kg/hr 群では、体重および摂餌量の減少傾向、赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値の減少傾向、尿量の増加、血清カルシウム量の減少および無機リン量の増加等が認められるとともに、病理組織学的検査において尿細管の好塩基性化が 100mg/kg/hr 群で 2 匹（軽度：1、軽微：1）あるいは対照群で 1 匹（軽微）に観察されており、本試験条件下における硫酸マグネシウムの無毒性量は 50mg/kg/hr（Mg として 4.9 mg/kg/hr）とされている（補足文献 6）。

②ラットに対するリン酸三マグネシウム（8 水和物）の影響

1 群雌雄各 10 匹の SD 系ラットに、リン酸三マグネシウム八水和物をリン酸三マグネシウムとして 0（対照群）、0.5、1.5 および 5.0%の濃度で 90 日間混餌投与したところ、一般状態では試験期間中 1.5 および 5.0%群で軟便あるいは泥状便の排泄がみられるとともに、5.0%群では赤色便や肛門周囲の腫脹、発赤あるいは出血も認められた。0.5%群では雌で摂水量の増加は認められているが、軟便や泥状便についての報告は認められていない。体重では 5.0%群で増加抑制が対照群に比し認められたが、0.5 および 1.5%群では明らかな差は認められていなかった。試験期間中、5.0%群で雄の 1 例が投与開始 27 日に死亡したが、リン酸三マグネシウムとの因果関係は明らかで無かったと報告されている。また、投与終了時に生存していた動物では、5.0%群で血液学および血液生化学的検査において散発的に変化が認められ、器官重量においては、5.0%群の雄で、脳、肺、腎、下垂体、甲状腺、副腎、精巣および精嚢の相対重量が有意な高値を示したが、病理組織学的検査では偶発的あるいは自然発生と考えられる変化が散見されるのみで、雌雄ともリン酸三マグネシウム投与に起因した病変は腎臓を含め認められなかった。以上により、本試験条件下における無毒性量は 0.5%投与群（雄：300mg/kg 体重/日、雌：331mg/kg 体重/日）としている（補足文献 8）。

③ラットに対する塩化マグネシウム（6 水和物）の影響

1 群雌雄各 10 匹の F344 系ラットに塩化マグネシウム六水和物を 0（対照群）、0.1、0.5、2.5%の濃度で 90 日間混餌投与したところ、2.5%群で軟便が投与初期に一過性に認められたが、試験期間中に回復しており、これは体重増加により被験物質体重当たり負荷量が減少したことが考えられると記載されている。2.5%投与群の雄では体重の増加抑制が認められたと報告されている。なお、血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量においては投与群で統計学的に有意に変動した項目が散見されたが、いずれの変化も毒性学的意義に乏しく、また、病理組織学的検査においても腎臓を含め被験物質投与に起因した影響は認められなかった。なお、投与群と対照群との間に差はみられないものの、尿細管の好塩基性化、尿細管上皮内の好酸性小体が散見されている。以上により本試験条件下における無毒性量は 2.5%群の雌雄で軟便が認められ、2.5%群の雄で体重増加抑制が認められたことから、0.5%群（雌 299 mg/kg/日、雄 308 mg/kg/日：Mg として雌 35.8mg/kg/日、雄 36.8mg/kg/日）と推察している（補足文献 7）。

④マウスに対する塩化マグネシウム（6水和物）の影響

1 群雌雄各 10 匹の B6C3F1 系マウスに 0（対照群）、0.3、0.6、1.25、2.5 および 5.0%の濃度で塩化マグネシウム六水和物を 13 週間混餌投与したところ、5.0%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、血液学的検査および血液生化学的検査においても被験物質投与による明らかな影響は認められていない。剖検時の臓器重量では 2.5 および 5.0%群で脳、腎、精巣あるいは脾重量に変動が認められたが、これらは体重の増加抑制に伴うものと考えられたと考察されていた。また、病理組織学的検査では 5.0%群の雄で腎近位尿細管上皮の空胞化が観察されたが、これはマグネシウムの再吸収による影響であると考えられ、腎疾患の指標となる血液生化学的検査項目に変化は認められず、毒性学的意義に乏しい病変と評価していた。また、その他の臓器・組織においても被験物質投与による明らかな影響は認められなかったことから、本試験条件下では、2.5%群を最小毒性量と評価している（補足文献 9）。

また、1 群雌雄各 50 匹の B6C3F1 系マウスに 0（対照群）、0.5 および 2.0%の濃度で塩化マグネシウム六水和物を 96 週間混餌投与した後、対照群と同様の飼料を 8 週間投与した試験が実施されており、2.0%群の雌で体重増加抑制が認められた他、試験終了時に実施した尿および血液学的検査では投与に起因した明らかな変化は認められず、血液生化学的検査では 2.0%群の雌でアルブミン量の有意な減少が認められ、また、臓器重量では、2.0%群の雌で、脳の実重量ならびに比重量や心臓および腎臓の比重量の増加、肝臓で実重量の減少が認められたが、これらは体重の増加抑制に伴うものと評価されていた。病理組織学的検査では、腫瘍あるいは非腫瘍性病変が対照群を含む各群に散発的に観察されたが、被験物質投与に起因した病変の誘発は腎臓を含め認められていなかった（補足文献 10）。

⑤ステアリン酸マグネシウムを雌雄ラットに 90 日間混餌投与した試験

ステアリン酸マグネシウムを雌雄のラットに 90 日間混餌投与した試験成績が報告（Sondergaard D. 等、1980 年）されている（補足文献 20）。本試験での被験物質添加濃度は最高用量を 20%とし、中間用量が 10%、低用量が 5%となっている。一方、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針（衛化第 29 号、平成 8 年 3 月 22 日）」（ガイドライン）では、「混餌投与の場合は栄養障害が起こらないよう十分配慮し、通常、飼料添加濃度 5%（W/W）を超える投与量で実施する必要はない」とされており、本試験で投与した最高用量はガイドラインで設定している濃度を遥かに超えている。また、腎臓の組織学的検査は対照群と 20%群で実施されているのみで、5 及び 10%群では実施されていないことから、腎臓への影響についての観察は不十分である。したがって、要求事項 2 を満たす知見ではないものと判断した。

Ⅲ 要求事項 3 について

3. 上記 1、2 に関連し、評価に有益な資料があれば、併せて提供すること

1) 厚生労働省編，日本人の食事摂取基準（2010 年版）（補足文献 18）

日本人のマグネシウムの 1 日推定平均必要量（18～29 歳）は男性：280mg、女性：230mg としている。また、通常の商品以外からのマグネシウム摂取量の耐容上限量は成人の場合 350mg/日、小児では 5mg/kg 体重/日としている。

2) SCF:マグネシウム許容上限量の評価（補足文献 14）

SCF, Opinion of the Scientific Committee on Food the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium, SCF/CS/NUT/UPPLEV/54 Final 11 Oct. 2001

欧州連合の「食品科学委員会」（現在の欧州食品安全庁（EFSA）の各種専門家委員会の前身）が、ビタミン類およびミネラル類の上限摂取量評価の一環として実施した、通常の商品以外（サプリメントなど）から摂取されるマグネシウムの耐容上限量（Tolerable Upper Intake Level、UL）設定に係る報告書（2001 年 9 月公表）。マグネシウムのサプリメントを過量に摂取した際の下痢の発症を指標として、無毒性量（NOAEL、下痢が起きない最大用量）は 250mg/日、また、不確実性係数は 1.0 と判断し、UL は 250mg/日とした。この UL は成人、妊婦及び授乳中の女性、4 歳以降の子供に適用されるが、1～3 歳までの乳幼児には適切なデータがないことなどから適用されないとしている。

その他、上記Ⅰ、Ⅱに関連する文献について調査したが評価に有益と思われる資料は、入手できなかった。

[補足文献一覧]

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
1	Newberne,P.M., Wilson,R.B.	Renal Damage Associated with Silicon Compounds in Dogs	Proceedings of the National Academy of Sciences Vol.65, No.4, pp.872-875, April 1970
2	JECFA	Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents	WHO Food Additives Series No.5, pp.21-30, 1974 WHO Geneva, 1974
3	(株)化学物安全性研究所	ケイ酸マグネシウムのイヌにおける28日間反復経口投与毒性試験	国際的に汎用されている添加物の指定に向けた試験及び食品添加物等の安全性に関する試験, SR07163, 平成19年
4	監訳: 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄	緩下剤, 瀉下剤および便秘薬	グッドマン・ギルマン薬理書(下)-薬物治療の基礎と臨床- 第11版, pp.1233-1241, 平成19年, 廣川書店
5	赤木圭介, 井出誠, 水野裕之, 石井孝広, 田村一利, 井上勲, 島村和位	硫酸マグネシウムのビーグル犬を用いた24時間持続静脈内投与による2週間反復投与毒性試験および2週間回復性試験	The Journal of Toxicological Sciences, Vol.23, Supplement 1, pp.37-49, 1998
6	赤木圭介, 井出誠, 水野裕之, 石井孝広, 田村一利, 井上勲, 島村和位	硫酸マグネシウムのビーグル犬を用いた24時間持続静脈内投与による4週間反復投与毒性試験	The Journal of Toxicological Sciences, Vol.23, Supplement 1, pp.51-65, 1998
7	瀧澤保, 安原加壽雄, 三森国敏, 小野寺博志, 糀谷高敏, 田村啓, 高木久宜, 広瀬雅雄	塩化マグネシウムのF344ラットにおける90日間反復経口投与毒性試験	Bull Natl Inst Health Sci., Vol.118, pp.63-70, 2000
8	(財)食品薬品安全センター秦野研究所	リン酸三マグネシウムのラットにおける90日間混餌投与毒性試験	食薬セ研第11-1428号, 2000年3月2日
9	Tanaka,H., Hagiwara,A., Kurata,Y., Ogiso,T., Futakuchi,M., Ito,N.	Thirteen-week Oral Toxicity Study of Magnesium Chloride in B6C3F1 Mice	Toxicology Letter, Vol.73, pp.25-32, 1994
10	Kurata,Y., Tamano,S., Shibata,M-A., Hagiwara,A., Fukushima,S., Ito,N.	Lack of Carcinogenicity of Magnesium Chloride in a Long-term Feeding Study in B6C3F1 Mice	Food Chemical Toxicology, Vol.27, No.9, pp.559-563, 1989
11	Bureau of Chemical Safety Food Directorate Health Products and Food Branch (Canada)	Description of the Food Additive-Name, Chemical Properties, Specifications, etc.	A Guide for the Preparation of Submissions on Food Additives, pp.23-26, Dec. 27, 2007, Health Canada
12	Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)	The Australia New Zealand Food Standards System [Standard 1.3.4 - Identity and Purity]	Australia New Zealand Food Standard Code, Amendment 107, Apr. 2009
13	Maurice,H.	Magnesium Silicate, Synthetic and Magnesium Trisilicate	E for Additives, pp.270, 1987, Thorsons Publishers Limited
14	European Commission	Opinion of the Scientific Committee on Food the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium	SCF/CS/NUT/UPPLEV/54 Final 11 Oct. 2001 http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out105_en.pdf 【2009.08.28現在】
15	(社)日本実験動物協会 編	給餌および給水(モルモット)	実験動物の技術と応用-実践編, pp.273, 2004年5月, (株)アドスリー(東京都中野区東中野4-27-37 TEL:03-5925-2840)
16	The United States Pharmacopeial Convention, Inc.	Magnesium Trisilicate	The United States Pharmacopeia(USP) 18, pp.376-377, 1970 / The United States Pharmacopeia(USP) 32, pp.2840, 2009
17	British Pharmacopoeia Commission	Magnesium Trisilicate	British Pharmacopoeia 2002, Vol. I , pp.1086-1087, 2002
18	「日本人の食事摂取基準」策定検討会	日本人の食事摂取基準(抜粋)[6.1.4.マグネシウム]	日本人の食事摂取基準(2010年版), pp.199-200, 204-212, 216, 平成21年5月, 厚生労働省
19	監訳: 林裕造, 小島康平, 竹中祐典, 関沢純	食品添加物の安全性評価の原則(抜粋)[5.試験の手順と評価]	食品添加物の安全性評価の原則, pp.68-79, 1989, (株)薬事日報社
20	Sondergaard,D., Meyer,O., Wurtzen,G.	Magnesium Stearate Given Perorally to Rats. A Short Term Study	Toxicology Vol.17, pp51-55, 1980
21	Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.	Magnesium Silicate	Tomita Pharmaceutical Co., Ltd. 分析証明書