

水酸化マグネシウムの指定に向けた検討のための報告書

本報告書は、食品添加物の安全性など食品化学に関する調査、研究に対する助成等の活動を行っている財団法人日本食品化学研究振興財団が、厚生労働省の委託により作成したものであります。

この報告書の作成は、当財団内に食品添加物の安全性研究等に経験を有する専門家からなる、新食品添加物安全性検討委員会を組織し、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)で評価した際のデータなど、既存の学術文献を収集して議論を重ね、とりまとめたものであります。

新食品添加物安全性検討委員会委員

- * 林 裕造 元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 蟹澤 成好 横浜市立大学名誉教授
- 鈴木 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第2室長
- 祖父尼 俊雄 元国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長
- 古澤 康秀 明治薬科大学教授
- 山田 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
- 吉田 緑 財団法人佐々木研究所病理部主任研究員
- 渡邊 淳 愛知学院大学薬学部長
- 石井 健二 前日本食品添加物協会常務理事安全性委員会担当
- 安原 加壽雄 (財)日本食品化学研究振興財団囑託

* リーダー

目 次 (案)

1.	水酸化マグネシウムの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格(案)	4
1)	物理化学的性質	4
(1)	名称	4
(2)	化学式及び分子量	4
(3)	性状及び性質	4
(4)	製造方法	4
(5)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	4
	成分規格(案)	4
	他の規格との対比表	6
	成分規格(案)設定の根拠	6
(6)	水酸化マグネシウムの安定性	6
(7)	食品中からの分析	6
4.	有効性及び必要性	7
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	7
2)	食品中での安定性	8
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	9
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	10
6.	安全性	15
1)	単回投与毒性試験	15
2)	反復投与毒性試験	15
3)	変異原性	16
4)	発がん性	18
5)	生殖発生毒性試験	19

6)	一般薬理試験	19
7)	ヒトについての知見	20
7.	国際委員会などにおける安全性評価	22
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)における評価	22
2)	米国 FDA における評価	22
3)	欧州連合における評価	22
8.	検討委員会における安全性評価と ADI の試算	23
9.	使用基準(案)	24

(別紙) 一日推定摂取量

1. 水酸化マグネシウムの指定の必要性

水酸化マグネシウムは、食品のpH調整剤、色調保持剤、栄養補助剤として、広く欧米諸国などにおいて使用されている。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、1965年第9回会合において水酸化マグネシウムは塩基性物質のひとつとして安全性評価を行い、GMPの管理下でADIを「限定しない」(ADI not limited)としている(1)(2)。

一方、米国においては、水酸化マグネシウムはGRAS確認物質(一般に安全と認められる物質と確認：§184.1428)に含まれ、栄養補助食品やpH調製剤、加工助剤としてGMP管理の下で使用が認められている(3)。

また、欧州連合では、一般食品に必要な量の使用が認められている(E 528)(4)。

更にEC委員会では、乳幼児用食品の栄養成分(ミネラル)としての使用が認められており(8)、フードサプリメントに関する欧州連合指令(2002/46/EC)においてもミネラルの供給物質として水酸化マグネシウムが挙げられている(16)。

水酸化マグネシウムは、前述のように国際的に安全性が確認され、かつ海外においても広く使用されている食品添加物である。

一方、わが国においては既に酸化マグネシウム、炭酸マグネシウムが食品添加物(製造用剤)として指定されており、広く食品への使用が認められているが水酸化マグネシウムは未指定添加物である。

従って水酸化マグネシウムは食品の製造加工への使用が禁止されており、また、これを使用した加工食品等の海外からの輸入は禁止されている。

厚生労働省は、平成14年7月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定の方向で検討していく方針を示している。

平成14年12月19日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会においては、上記の方針に従い水酸化マグネシウムは指定対象の検討品目として、グループ2の品目として位置づけられ、現在指定のための検討が進められている。

以上の理由から水酸化マグネシウムについても同様に国際的整合性を図る意味で、食品添加物として指定の可否を検討する必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

水酸化マグネシウムは、必須ミネラルであるマグネシウムを供給する食品素材の1つとして、また、食品加工に使用される pH 調節用のアルカリ若しくは色調安定剤等用途の食品添加物として欧米において古くから使用されている(1)(31)。また、医薬品分野で、胃用制酸剤(軽度の消化不良に因る胃痛の応急処置用)若しくは緩下剤(便秘の応急処置剤)として、わが国を含め各国で(20)(61)。さらに、本物質若しくは本物質を含む天然物は欧米において、牛などの家畜の消化不良等の動物薬としても用いられて来た(20)。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

水酸化マグネシウムは FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)第9回会合(1965年)において食品加工に使用される無機アルカリ並びに色調安定剤として適正製造規範に従って使用される限り、ADIを「限定しない」(ADI not limited)とされた(1)。

一方、食品添加物として使用される一連のミネラル類について JECFA は 1974 年、1980 年、1982 年の検討を経て 1986 年の会議において評価され、これらの物質はいずれも容易にイオン化することから、一日摂取許容量は構成する陽イオンおよび陰イオンについての知見に基づいて評価すべきとし、マグネシウムを含む7種類の金属塩について一日摂取許容量を設定している。また、マグネシウムについては、過剰摂取による下痢の誘発、乳児における鎮静作用が要注意と報告されている(64)。

(2) 米国における使用

水酸化マグネシウムは米国において食品に使用するマグネシウム含有物質の1つとして GRAS 物質(「一般に安全な物質」)評価報告において認知され(31)、次いで確認済みの GRAS 物質として連邦規則集に 1985 年収載された(21CFR § 184.1428)、栄養補助食品、pH 調整剤、及び加工助剤として下記の適正製造規範(GMP)のもと必要量使用することが出来る(3)(5)。

適正製造規範(GMP)(65)

食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使用量以下とする。

食品自体の物理的、技術的效果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、食品の成分になった物質の量は最小限に抑える。

使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。食品医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若しくはロットが食品の使用目的に合致する純度があるか、また、意図した目的に使用した場合一般に安全であると有資格専門家が認めるか、について見解を示す。

成分規格は Food Chemicals Codex 規格に従う(7)。

使用量の報告として下記内容の NAS/NRC 調査報告書(1989)があるが、調査年により数字は大きく異なっている(17): 1976年 78,500ポンド(35.3トン); 1976年 3,200ポンド(1.4トン); 1982年 151,000ポンド(67.9トン); 1987年 3,040ポンド(1.4トン) 用途(1987年): pH調整剤 2,650ポンド; 栄養強化剤 390ポンド

(3) 欧州連合

欧州連合において水酸化マグネシウム(E 528)は、一般食品に必要量使用することができる(4)。

また、マグネシウムは必須栄養素として乳児用調整乳(infant formula 及び follow-on formula)への使用が認められている(食品成分扱い)。例えば、牛乳蛋白より製造される調整乳(formula manufactured from cow's milk protein)へのマグネシウム量は、100kJ 当たり最低 1.2mg、最高 3.6mg、100kcal 当たり最低 5 mg、最高 15 mg とされている。また、離乳期の乳児用調整乳(follow-on formula)中の、ミネラル類(8種類)の量は牛乳中に通常含まれる量とされているが、牛乳中のマグネシウム量は 135 mg/100g SNF (solids-no fats)、3.5 mg/g protein とされている。これらの規定においてマグネシウムの供給物質のひとつとして水酸化マグネシウムが挙げられている(8)。

さらに、フードサプリメント(通常の食事で不足する栄養素を補う目的で、濃縮された栄養素を含み、カプセル、錠剤、液状アンプルなど医薬品的形状の食品)に関する欧州連合指令(2002/46/EC)においてもマグネシウムはミネラル類(全 15 種類)の1つとして挙げられているが、マグネシウムの供給物質として水酸化マグネシウムが挙げられていて、このような食品にも使用することが出来る(16)。

(4) その他の国

水酸化マグネシウムはオーストラリア・ニュージーランド(21)、カナダ(22)、韓国(23)において加工助剤、強化剤などとして食品への使用が認められている。

3. 物理化学的性質及び成分規格（案）

1) 物理化学的性質等 (18) (69)

(1) 名称

水酸化マグネシウム (Magnesium hydroxide, Magnesium hydrate)

CAS 番号 1309-42-8

(2) 化学式及び分子量

化学式: $Mg(OH)_2$; 分子量 (式量) 58.32

(3) 性状及び性質

性状: 白色結晶性の粉末でにおいが無い。

性質: 水にほとんど溶けない (溶解度 0.0009g/100mL、18℃)

稀酸またはアンモニア液には溶解する。

水スラリー液の pH は 9.5 ~ 10.5。

(4) 製造方法

医薬品又は食品添加物グレード品は、酸化マグネシウムに二酸化炭素を含まない水を作用させるか、又は塩化マグネシウム又は硫酸マグネシウムにアルカリを作用させて得られる沈殿物を加熱し結晶とする。

(5) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠

成分規格案

水酸化マグネシウム

Magnesium Hydroxide

$Mg(OH)_2$

分子量 58.32

Magnesium hydroxide [1309-42-8]

性状 本品は、白色の粉末で、においが無い。

含量 本品を乾燥したものは、水酸化マグネシウム ($Mg(OH)_2$) 95.0%以上を含む。

確認試験 (1) 本品は、水で湿した赤色リトマス紙を青変する。

(2) 本品約 1g に希塩酸 20ml を加えて溶かした液は、マグネシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 水可溶物 本品 2.0g をビーカーに入れ、水 100ml を加え、ふたをして 5 分間沸騰させ、熱時ろ過する。ろ液 25ml を蒸発乾固し、残留物を 105℃ で 3 時間乾燥し、質量を量るとき、その質量は 10.0mg 以下である。

(2) 遊離アルカリ (1) で得たる液 50ml をとり、冷後、メチルレッド試液を加え 0.05mol/L 硫酸溶液で滴定するとき、その消費量は、2.0ml 以下である。

(3) 鉛 Pb として 2.0µg/g 以下

本品 5.0g を希塩酸約 5ml に溶かし、フェノールフタレイン試液 2 ~ 3

滴を加えた後水酸化ナトリウム溶液（4→25）を加えて中和し，水を加えて正確に10mlとし，検液とする。比較液は，鉛標準液1.0mlに塩酸（110）を加えて10mlとする。検液及び比較液につき，鉛試験法第1法により試験を行う。

(4) 酸化カルシウム 1.5%以下

乾燥した本品約0.5gを精密に量り，硫酸（3→25）25mlに溶かす。エタノール50mlを加えてかき混ぜ，一夜放置する。硫酸マグネシウムの結晶が生じた場合は，約50℃に加熱して結晶を溶かす。あらかじめ，硫酸（1→20），次に水で洗い，更にエタノールで洗った後強熱して質量を精密に量った細かい穴のあいた中敷きのある，底が網目状の磁性のるつぼでろ過する。中敷き上の結晶をエタノール/硫酸（1→20）混液（2：1）で数回洗い，るつぼと内容物を450±25℃で恒量になるまで強熱する。冷後，質量を精密に量り，その質量をA（g）とする。

$$\text{酸化カルシウムの含量} = \frac{A \times 0.4119}{\text{乾燥した試料の採取量}(g)} \times 100 (\%)$$

(5) ヒ素 As₂O₃として4.0μg/g以下

本品0.50gを希塩酸7.5mlと水10mlに溶かし，検液とする。装置Bを用いる。

乾燥減量 2.0%以下（105℃，2時間）

強熱減量 30.0～33.0%（800℃，恒量）

定量法 乾燥した本品約0.4gを精密に量り，0.5mol/L硫酸25mlを正確に量って加えて完全に溶かした後メチルレッド試液を加え，1mol/L水酸化ナトリウム溶液で滴定し，その消費量をa mlとする。

酸化カルシウムの滴定に要した0.5mol/L硫酸の量(b ml) =

$$\frac{\text{乾燥した試料の採取量}(g) \times 10 \times \text{酸化カルシウムの含量}(\%)}{56.08}$$

$$\text{水酸化マグネシウム (Mg(OH)}_2\text{) の含量} = \frac{(25 - a - b) \times 29.16}{\text{乾燥した試料の採取量}(mg)} \times 100(\%)$$

他の規格との比較

	本規格	JECFA (6)	FCC (7)	EU (15)
含量	95.0%以上	95.0%以上	95.0 ~ 100.5%	95.0%以上
確認試験				
アルカリ性	リトマス紙	リトマス紙	無し	アルカリ性
Mg	陽性	陽性	陽性	陽性
純度試験				
遊離珪酸	規格有り	規格有り	規格有り	無し
水可溶物	規格有り	規格有り	規格有り	無し
鉛	2 µg/g 以下	2 mg/kg 以下	2 mg/kg 以下	10mg/kg 以下
酸化カルシウム	1.5%以下	1.5%以下	1%以下	1.5%以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として 4.0 µg/g 以下	As として 3mg/kg 以下	規格無し	As として 3mg/kg 以下
乾燥減量	2.0%以下	2 %以下	2.0%以下	2.0%以下
強熱残分	30.0 ~ 33.0%	30 ~ 33%	30.0 ~ 33.0%	33%以下

成分規格案の設定根拠

1. ほぼ JECFA 規格に倣って作成した。
2. 酸化カルシウムの測定には、JECFA では、グーチるつぼを使用しているが、グーチるつぼは石綿を使用しているため用いないこととし、FCC で使用している器具を用いることとした。規格値は、JECFA、EU と同じ 1.5%とした。

(6) 水酸化マグネシウムの安定性 (18)(69)

水酸化マグネシウムの純品結晶は、乾燥状態では比較的安定に保管することができる。但し、湿気があるところで保管すると二酸化炭素を吸収し、ヒドロオキシ炭酸塩 $MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2$ ができる。

(7) 食品中からの分析

食品中のマグネシウムの分析は、原子吸光光度法により測定する。この方法により、食品中のすべてのマグネシウム化合物のマグネシウム量が測定される。

必要があれば、分子量比を乗じて、水酸化マグネシウムの量として求める。

分析法

灰化後、1%塩酸溶液に溶かし、塩化ストロンチウム溶液を干渉抑制剤としてストロンチウムの濃度が 0.5%になるように加え、試験溶液とする。原子吸光光度法により、測定波長 285.2nm で測定する。

$$\text{水酸化マグネシウム含量 (g/kg)} = \text{マグネシウム含量} \times 2.399$$

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

水酸化マグネシウムの主な有効性は栄養素であるマグネシウムの供給源としての効用であるが、ほかに食品のpH調整剤、若しくは色調安定剤としての用途がある。

既指定の硫酸マグネシウムや塩化マグネシウム塩を食品に加えた場合、マグネシウム塩特有の苦味が味覚的に好ましくない影響をもたらす問題がある。本品と化学類縁物質であって、平成16年1月20日付けで新規指定されたリン酸三マグネシウム及び現在厚生労働省において新規指定を検討中のリン酸一水素マグネシウムには水溶性が殆どなく、各種の食品に添加した場合風味低下が少ないことが報告されている(66)。

水酸化マグネシウムもリン酸三マグネシウム、リン酸一水素マグネシウムと同様に水溶性は少ないので風味への悪影響は少ないと考えられる。

マグネシウムは骨や歯の形成に必要、多くの体内酵素の正常なはたらきやエネルギー産生を助ける、また、血液循環を正常に保つのに必要な栄養素であり、欠乏すると神経疾患、精神疾患、不整脈、心疾患などをきたすことが知られている。マグネシウムの必要量は、平成16年10月に取りまとめられた「日本人の食事摂取基準」において、性別、年齢別に表4-1のように記されている(13)。

表4-1 マグネシウムの食事摂取基準 (mg/日)

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量 ¹	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量 ¹
0~5(月)	-	-	21	-	-	-	21	-
6~11(月)	-	-	32	-	-	-	32	-
1~2(歳)	60	70	-	-	55	70	-	-
3~5(歳)	85	100	-	-	80	100	-	-
6~7(歳)	115	140	-	-	110	130	-	-
8~9(歳)	140	170	-	-	140	160	-	-
10~11(歳)	180	210	-	-	180	210	-	-
12~14(歳)	250	300	-	-	230	270	-	-
15~17(歳)	290	350	-	-	250	300	-	-
18~29(歳)	290	340	-	-	230	270	-	-
30~49(歳)	310	370	-	-	240	280	-	-
50~69(歳)	290	350	-	-	240	290	-	-
70以上(歳)	260	310	-	-	220	270	-	-
妊婦(付加量)					+30	+40	-	-
授乳婦(付加量)					+0	+0	-	-

¹ 通常の食品からの摂取の場合、上限量は設定しない。

通常の食品以外からの摂取量の上限量は、成人の場合350mg/日、小児では5mg/kg体重/日とする。

またマグネシウムは、わが国の規格基準型「保健機能食品」である「栄養機能食品」の栄養成分として平成 16 年 3 月 25 日に追加され、同年 4 月 1 日から栄養表示基準もあわせて施行された(67)。

一方、マグネシウムの食事由来摂取量(mg/日)は、平成 14 年国民栄養調査結果から抜粋すると、性別、年齢別に表 4 - 2 のようにまとめられる(68)。

表 4 - 2 マグネシウムの食事由来摂取量(mg/日)

	男性	女性
1 - 6 歳	1 6 9	1 6 1
7 - 1 4 歳	2 6 2	2 3 5
1 5 - 1 9 歳	2 6 5	2 1 3
2 0 - 2 9 歳	2 4 5	2 1 7
3 0 - 3 9 歳	2 5 5	2 2 8
4 0 - 4 9 歳	2 8 1	2 4 9
5 0 - 5 9 歳	2 9 9	2 7 5
6 0 - 6 9 歳	3 1 9	2 8 5
7 0 歳以上	2 8 3	2 5 3

表 4 - 1 と性別、年齢別に比べてみると、1 - 6 歳の乳幼児の実摂取量は男女とも推奨量を上回るか推奨量並みであるが、学童、青年、成人は男女とも推奨量を若干下回っている。

また、米国では後記 5 . 体内動態のまとめの部分で詳述されているように、米国においても成人のマグネシウム摂取量は加齢と共に低下している(51)。また、近年穀類の精製等によってマグネシウム摂取量が低下傾向にあるとの報告もある(57)(63)。

一方、水酸化マグネシウムの利用については米国において栄養強化、pH 調節等の目的で、栄養補助食品(20) 並びに菓子、乳製品、加工野菜・野菜ジュースなど加工食品類(70)への使用が報告されている。また、水酸化マグネシウムは水溶性、水分散性、水乳化性の食品素材粉末の固定化剤として使用することができる。例えば、水酸化マグネシウムの水懸濁液をレモン果汁と混ぜることにより、レモン果汁中のクエン酸など酸性成分がマグネシウムと水溶性の塩を作る。これを乾燥することによりレモンの香味を含む水溶性粉末を作ることが出来る(71)(72)。

2) 食品中での安定性

水酸化マグネシウムは非水溶性であって有機溶媒や油脂にも溶解性がなく、強酸性以外の酸性度下で安定であり、酸化・還元作用もないから、食品中で安定に存在すると考えられる。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

前記2)に記したと同じ理由で炭水化物、たんぱく質、油脂、ビタミン類、ミネラル類への影響はないと考えられる。

5. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

1) まとめ

健康な成人の体は約 21~28g (9 兆)もしくは 300-400mg Mg/kg 体重の Mg を有し、骨(60%)、骨格筋(29%)、他の軟組織(10%)、細胞外液(1%)に広く存在する(60)。

ヒトは細胞外及び皮膚組織の Mg が不足した場合に体の巨大な Mg プール、即ち、骨及び骨格筋から補充する(50)。Mg の吸収と排泄は、評価不能なこの Mg プールの複雑な機能に依存している(30)。心臓、腎臓、あるいは脳といった重要な器官での Mg の不足の際には、このプールは体全体の Mg の約 15%に匹敵する量を放出できる。それ故、食品から絶えず Mg 摂取を必要とする(50)。

摂取源としては緑黄色野菜(クロロフィル)、ナッツ類、種子類、乾果等から 45%、そしてミルク、肉類及び卵から 29%の報告があり(10)(51)、ミネラルウォーター類は吸収もよく Mg の重要な摂取源でもある(25)(28)(57)(63)、その他、栄養補助食品(使用%:男、14%;女、17%/1984年 USA 調査)(10)及び医薬品からの摂取が挙げられる。

米国での 20 歳以上の 4,257 人を対象とした最近の摂取量調査(1999-2000)によれば各グループ別平均値は 202~352mg/日(男>女、白人>ヒスパニック系>黒人)(51)及びこれに近い幾つかの値が報告されている(10)(49)(59)。加齢と共に摂取量は低下し(51)、穀類の精製等、食品加工の変化に伴い、この 70 年間で摂取量は 3/4 に減少したといわれている(57)(63)。特に成長期にある者、運動する者、授乳を行っている者は多量に必要とし、500mg/日あるいは 6~10mg/kg 体重程度必要と考えられている(57)。

食品からの吸収率は 10~85%(10)(11)(25)(48)と文献により大きく異なるが平均すると約 50%前後と報告されている(29)。化成品では、一般に有機 Mg 及び MgCl₂のような解離し易い Mg は吸収され易く、Mg(OH)₂あるいは MgO といった水に難溶性の物質の吸収は悪いと言われているが、必ずしも明確な根拠はない。Mg(OH)₂に関連する文献は極めて少ない。Mg の吸収には多くの因子が影響するため、一つの文献で示された吸収率は必ずしも他の研究成果と比較できないことが多い。尿中 Mg 排泄量は腎臓での再吸収によって決まるが、これは Mg プールと血清中濃度(Mg 閾値からのかい離)に直接関係する。

腸管より吸収された Mg は門脈を経て肝臓に、他の組織へは体内循環を介して運ばれる(59)。Mg は特に脳及び心臓で高く(57)、心筋中には血中の 18 倍濃度の Mg が存在する(48)。

20mmole 程度の量の Mg(OH)₂はそれ自身は完全には胃液には溶け難いが、胃酸により水に溶解性の高い MgCl₂となるため、一定時間後は大部分が MgCl₂となると推定される。一方 MgO も加水分解を受けたのち Mg(OH)₂を経て胃酸により MgCl₂となることから、Mg(OH)₂は毒性評価において MgO あるいは MgCl₂等と同様の取り扱いが可能である。

2) 個別データ

(1) 吸収排泄

吸収の部位及び機構 Mg の吸収は単胃動物か、反芻動物であるかにより吸収の機構は

異なる。単一胃の動物では大部分が小腸から吸収される(57)。中でも遠位空腸及び回腸において著しい(10)(29)。反芻動物は大部分を第一胃から吸収し第二胃と併せて80%を吸収する(53)(57)。

Mgの吸収は濃度の増加に比例して吸収される部分(受動輸送)、水の吸収と共に吸収される部分(溶媒索引)及び濃度の増加により一定の値に収斂する双曲線関数部分(能動輸送)から構成されるが、通常の摂取量の範囲では既に能動輸送は飽和に達していることから大部分は受動輸送及び溶媒索引により吸収される(29)。それ故、吸収率はMg濃度に反比例する(10)(54)(57)(59)。

ヒトでの吸収は投与1時間後に始まる。尿中のMgのピークは、MgO経口投与後、通常2-4時間後に観察され、6時間で平常に戻る(24)。一方、成人男性に静注した50mgの可溶性²⁵Mg(乳酸Mg)の7.4%及びこれと同時に経口投与した360mgの可溶性²⁶Mg(乳酸Mg+クエン酸Mg)の2.22%が5日間に渡り尿中に排泄された。また経口投与後、血清中の²⁶Mg(外因性Mg)濃度は4-6時間で最大となった。糞中には²⁵Mgは排泄されず、²⁶Mgは12時間と48時間の間で最大となり、120時間近く続いた。そして、バイオアベイラビリティは $39.8 \pm 24.3\%$ (平均値 \pm SD)と著しく変動が大きかった(27)(30)。このことはMgのバランスは評価不可能な複雑かつ巨大なMgプールに依存し、外因性の²⁵Mgあるいは²⁶Mgが血中に入るや否や直ちに高い内因性のMgによるホメオスタシスを受け、容易に体外に排出されず、また腸管通過の個体差が大きいことを意味している(1人は下痢、1人は便秘)(30)。Mg量が多い場合、小腸で吸収されなかったMgは腸壁から水を奪うことにより緩下作用を示す(61)(63)。

吸収に及ぼす因子 次の多くの因子がMgの吸収に影響する。投与量、体のMg貯蓄状態及びホルモン因子(24)、胃酸の多寡(57)、タンパク食、高糖類、高磷酸食、食事中的Mgと塩を作る成分の有無(52)、食品中の成分(57)、脂肪食(53)、加齢(25)、緩下剤の使用、感染、アレルギー(57)、Ca、Naの摂取量(10)、ストレス(50)、下痢、栄養不良、大腸手術、投薬、利尿薬、糖尿病、高繊維食(10)(49)(63)、その他、摂取回数など(25)が影響する。

Mg(OH)₂の吸収 化成品のMgの吸収は、上記要因以外にも、剤形、塩の化学形、粒子の大きさが影響する(24)(59)。Mg(OH)₂そのものの吸収に関する研究は極めて少ない。一方、MgOは水と発熱的に反応し、Mg(OH)₂となる(62)。従って、MgOとMg(OH)₂は本質的には、吸収に差がないと考えられる。しかしながら、MgOは各製品ごとに、製造時の加熱温度、粒子の大きさが異なり、模擬胃酸溶液との反応速度の相違が指摘されている(53)(58)。従って、両者の吸収率が必ずしも同等とはいえないが、少なくともMg(OH)₂≥MgOと考えられる。

溶解度の高いMgCl₂(55gMgCl₂/100g水、20℃)(25)及び有機Mgは比較的良く吸収されると言われている(49)(52)。一方Mg(OH)₂の溶解度は 9.80×10^{-3} g/L(18℃)と極めて低い(76)。しかし、その溶解度の差ほどに吸収に差があることを示した報告もない。Mg(OH)₂

あるいはその無水物の MgO の摂取量が 25-50mg といった少量なら胃酸に溶解し、容易に MgCl₂ となり吸収され易いとの報告もある(55)(63)。この場合、解離した Mg の約 5-15% が小腸の上皮細胞を通じて吸収される(52)。この理由として、Mg(OH)₂ のような難溶性の物質の吸収は、胃酸と反応し解離可能な溶解性の高い MgCl₂ を生成する速度が律速段階と考えられる。一方、Mg(OH)₂ は弱塩基故、希酸に可溶である。それ故、投与量が少なければ、あるいは正常な胃酸分泌能を有しているならば、吸収は容易と推察される。逆に、投与量が多ければ吸収率は下がることが予想される。その上、Mg の吸収特性としての摂取量に反比例の規制を受ける。即ち、摂取量の増加により吸収率は 2 重に低下する。それ故、個々の研究で得られた Mg の吸収率が胃酸との低い反応性からくるのか、あるいは投与量に依存した減少に基づくのかは明らかでない。それに加え、Mg の吸収は種々の要因により変動し易い。既に述べた要因以外に、被験者の異なる食環境、吸収の個体差、測定法の相違等のため、Mg の吸収率は文献間で大きく異なる(表 5-1)。従って、異なる実験条件下の Mg の吸収率の比較には注意を要する。なお牛での MgO と Mg(OH)₂ の見かけの吸収(摂取量-糞便中排泄量)は同一(32%)であった(表 5-1)。一方で MgO、Mg(OH)₂、及び MgSO₄ を吸収されやすい Mg 剤として分類している文献もあり(19)(53)。その評価は分かれている。

(2) 血中濃度及び腎臓での再吸収及び分布

血清中 Mg 18.2-30.3 mg/L(52) 18-23mg/L(10) の 20% はタンパク質と、30% は血清中の種々のリガンドと結合し、残りの 50% はフリーの形で存在している(27)(52)。非結合 Mg に対する結合 Mg の比は一定し、赤血球中の Mg 量は 4.4-6.0 mEq の間で変動する(60)。血漿あるいは血清 Mg 値は体内の Mg の状態、あるいは吸収を反映しない(27)。

Mg の尿細管からの再吸収は体内の Mg 状態、Mg プール、血清 Mg 濃度、摂取量(27)、一日のリズム(主に夜間排泄)(10)、激しい運動による細胞内 Mg の低下(12)等、幾つかの要因に左右される。血清 Mg レベルが閾値(約 1.6mg/100ml 血漿)より低下した場合には腎臓での再吸収が活発に行われる(60)。定常状態においては、ろ過された Mg の 95% が尿細管で再吸収(59)され、残りの 3-5% が尿中に排泄される。

表5-1 Mgの吸収に関する種々の文献記載のデータ

文献	被験者	投与量/日	測定方法	投与Mgの化学形	吸収率、バイオアベイラビリティ (%)
27	男性	439 mg	1	食品	38.6-55.5
54	男性ボランティア	37 mg 973 mg	2	酢酸Mg	65 11
27	ボランティア	100 mg 100 mg	1	MgO グリシンMg	22.7、26.1 23.2、24.4
27	男性ボランティア	9.75 mmol	1	乳酸Mg	75
27	男性ボランティア	11.85 mmol	1	MgCl ₂	66
26	女学生	15 mmol 20.6 mmol 15 mmol	2	クエン酸Mg+乳酸Mg Mg(OH) ₂ MgCl ₂	8.5 4.4 5.9
27	リポ蛋白過剰血症男性	15 mmol	2	Mg aspartate hydrochloride	42
27	男性ボランティア	5 mg	2	Mg-DL-hydrogen aspartate Mg-L-hydrogen aspartate	44.5 41.70
30	男性	360 mg	4	乳酸 ²⁶ Mg クエン酸 ²⁶ Mg	34.5 39.8
27	男性	0.95 mmol 10 mmol 23.5 mmol	5		75.80 44.30 23.70
24	男女(25-55歳)	21 mEq	2	MgO MgCl ₂ 乳酸Mg、アスパラギン酸Mg	4 12 10 12
52	男女(23-46歳)	5.6 mg/kg	2	MgCl ₂	22
25	健康成人男子	1.2 mmol	3	²⁶ Mg+水(300mL)	59.1
27	乳幼児	60 mg 60 mg	3	ミルク+添加 ²⁶ Mg 母親へのi.v.からの母乳 ²⁶ Mg	86 89
19	ウシ	飼料中0.2% 飼料中0.2%	1	MgO Mg(OH) ₂	32.2 32.5

脚注) 測定方法1: 食事収支 (diet balance) 即ち摂取量と糞便中の排泄量を比較する方法 (27) 被験者が適切な Mg バランスにあることが必要。欠点は内因による排泄 (一般に 1.1%以下と言われる) を考慮していない。標準食の必要。数日に渡り糞中の測定を必要。吸収のみ。**測定方法2:** 尿中の排泄量を処理群とプラセボとで比較。方法1同様、実験の前中後における徹底した食事管理が必要。組織間

のMgが平衡関係にある必要がある。吸収のみ。**測定方法3**： ^{25}Mg または ^{28}Mg 放射性同位元素を使用。この場合、吸収は糞便を測定。静注あるいは経口投与後、血清または尿中排泄を測定、アベイラビリティーを算出。**測定方法4**：安定同位体、 ^{25}Mg 、 ^{26}Mg を同時に用い静注、経口投与後の血清中あるいは尿中、糞中排泄量からアベイラビリティーを算出。安定同位体、 ^{25}Mg 、 ^{26}Mg は投与後600時間後まで、十分な精度、正確さをもって血液あるいは血清中Mgの測定が可能(27)。**測定方法5**： ^{28}Mg を使用。他は方法1に準ずる。

6 . 安全性

1) 単回投与毒性試験

水酸化マグネシウムの急性毒性に関してはラットあるいはマウスに単回経口投与した試験が実施されており、LD₅₀ 値はそれぞれ 8,500 mg/kg 体重と報告されている (14)。また、イヌに 1,432mg/kg 体重の用量で単回経口投与した試験では明らかな副作用は認められなかったと報告されている (14)。一方、ウシに 1,500mg/kg 体重の用量で単回経口投与した試験では下痢が認められたと報告されている (14)。その他、現行のガイドラインで定められている投与経路とは異なる腹腔内に投与した試験が実施されており、LD₅₀ 値はラットで 2,780mg/kg 体重、マウスでは 815 mg/kg 体重と報告されている (14)。

2) 反復投与毒性試験

水酸化マグネシウムの安全性に関して、現行のガイドラインに基づいた試験成績を確認することは出来なかったが、大腸発がんに対する水酸化マグネシウムの修飾作用を検討した試験において、30 匹の雄性 F344 ラットに水酸化マグネシウムのみを 2,000ppm の濃度で混餌投与後 4、8 および 16 週に剖検した結果、体重や肝臓重量に変化は認められなかったと報告されている (39)。また、19 匹の雄性 F344 ラットに生理食塩水を投与した後、水酸化マグネシウムを 1,000ppm (約 50mg/kg 体重/日) の濃度で 227 日間混餌投与したところ、体重や肝臓重量に変化は認められなかったとも報告されている (14) (32)。

その他、マグネシウム塩の成績から水酸化マグネシウムの毒性を推察することとした。マグネシウム塩としては食品添加物として認可されている塩化マグネシウムならびにリン酸三マグネシウムの試験成績を引用した。塩化マグネシウムとしては 1 群 10 匹からなる雌雄の F344 系ラットに 0 (対照群) 0.1、0.5 および 2.5% の濃度で 90 日間混餌投与した結果、血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量では被験物質投与群で統計学的に有意な変動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変化と考えられたと報告されている。しかし、2.5% 群では軟便が投与初期に一過性に認められ、試験期間中には回復したが、雄では体重の低値が投与 5 週以降認められたことから、本試験における無毒性量は 0.5% 群 (雄 : 308mg/kg 体重、雌 : 299mg/kg 体重) と報告されている (33)。また、雌雄の B6C3F₁ 系マウスに 0 (対照群) 0.3、0.6、1.25、2.5 および 5% 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% 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と報告されている。剖検時の臓器重量では 2.5 および 5% 群で脳、腎およ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と考察されている。一方、病理組織学的検査では 5% 群の雄で被験物質投与の影響と考えられる腎近位尿細管上皮の空胞化が観察されたが、その他に明らかな変化は認められなかったと報告されている。以上の成績より本試験条件下では、2.5% 以上の群で影響が認められており、2.5% 群 (雄 : 5,410mg/kg 体重/日、雌 : 6,810mg/kg 体重/日) が

最小毒性量と報告されている(34)。さらに、B6C3F₁系マウス雌雄各50匹に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混合した飼料を96週間投与した後、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、投与に起因した明らかな病変の誘発は認められなかったと報告されている(35)。

リン酸三マグネシウムとしては雌雄各10匹のSD系ラットに0(対照群) 0.5、1.5 および 5.0%の濃度で90日間混餌投与した試験が実施されており、1.5 および 5.0%群で軟便および泥状便の排泄が観察され、5.0%群では体重増加抑制も認められたと報告されている。また、5.0%群では雄の1例が試験開始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。一方、0.5%群では雌で摂水量の増加が認められたと報告されているが、軟便や泥状便についての報告は認められていない。なお、試験終了時に実施した検査では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病変が観察され、雌雄とも対照群および5.0%群の間に発生率の差は認められなかったと報告されている(36)。

3) 変異原性

(1) まとめ

水酸化マグネシウム(Magnesium hydroxide)については極めて限られた変異原性試験が実施されているにすぎない。そのため、類縁化合物の塩化マグネシウム(Magnesium chloride)、炭酸マグネシウム(Magnesium carbonate)および硫酸マグネシウム(Magnesium sulfate)についての変異原性試験成績を合わせて記載し、それらを含めて総合的に水酸化マグネシウムの変異原性について評価を行った。

水酸化マグネシウムは *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および *Escherichia coli* WP2/pKM101 を用いた復帰突然変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている(46)。

塩化マグネシウムは *Salmonella typhimurium* TA94, TA98, TA100 および TA2637 を用いた復帰突然変異試験(42) 並びに *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰突然変異試験(43)(45)で、S9 mix の有無にかかわらずいずれも陰性の結果が得られている。塩化マグネシウムはチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている(42)(44)。

炭酸マグネシウムは *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰突然変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている(43)(45)。炭酸マグネシウムはチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている(43)(44)。

硫酸マグネシウムとその乾燥品は *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰突然変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている(41)(45)。硫酸マグネシウムとその乾燥品はチャイニーズ・ハムスター培養

細胞株(CHL/1U)を用いた染色体異常試験で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている(41)(44)。

水酸化マグネシウムについては細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性の結果が得られているにすぎない。しかし、類縁化合物である塩化マグネシウム、炭酸マグネシウムおよび硫酸マグネシウムについての同様の試験においていずれも陰性の結果が報告されている。また、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウムおよび硫酸マグネシウムについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/1U)を用いた染色体異常試験において陰性の結果が報告されており、水酸化マグネシウムにおいても陰性の結果を示す可能性が考えられる。得られた情報は限られているものの、水酸化マグネシウムについて変異原性の面から安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断される。

(2) 個別データ

水酸化マグネシウム

Salmonella typhimurium TA97, TA98, TA100 および *Escherichia coli* WP2/pKM101 を用いた復帰突然変異試験では、プレート法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、50~5,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(46)。

塩化マグネシウム

塩化マグネシウム六水和物(Magnesium chloride hexahydrate)についての *Salmonella typhimurium* TA94, TA98, TA100 および TA2637 を用いた復帰突然変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、最高用量 100,000 µg/plate までの 6 用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(42)。塩化マグネシウム六水和物についての *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰突然変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1,000~50,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(43)(45)。塩化マグネシウム六水和物についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/1U)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、500, 1,000, 2,000 µg/ml の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(42)(44)。

炭酸マグネシウム

Salmonella typhimurium TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰突然変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、200~10,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(43)(45)。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/1U)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、250, 500, 1,000 µg/ml の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(43)(44)。

硫酸マグネシウム

硫酸マグネシウムについての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰突然変異試験では、ブレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1,000 ~ 50,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (41) (45)。硫酸マグネシウムとその乾燥品 (Magnesium sulfate (exsiccated)) についての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰突然変異試験では、ブレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1,000 ~ 40,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (41) (45)。硫酸マグネシウムとその乾燥品についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、1,000, 2,000, 4,000 µg/ml の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (41) (44)。

4) 発がん性

文献あるいは安全性試験の報告書等を検索の限りでは水酸化マグネシウムあるいはマグネシウムそのものの発がん性につき検討した試験、報告書等は見出せなかった。マグネシウムはヒトや動物を通じて必須微量元素のひとつであり、日本人の成人 (18 ~ 29 才) 1 日あたりの必要量は男性でおよそ 290mg、女性ではおよそ 230mg とされている (13)。また、JECFA は 1965 年に食品添加物として使用される限り ADI : not limited と規定しているし、EC's Scientific Committee for Food (SCF) においては水酸化マグネシウムの食品添加物としての使用はマグネシウムのグループ ADI として not specified と評価している (1991) (47)。

これに加えて、水酸化マグネシウムは前項の変異原性の検討成績に記載されているように、変異原性は認められていない。

なお、発がん性を評価するための試験ではなく、またそれを評価する見地から見て十分な試験ではないが、一応、ある程度参考になる 2 つの研究が日本の研究者により行われているので、以下にその概略を記載する。

その第一は、F344 雄ラットに結腸発癌剤である methylazoxymethanol (MAM) acetate を前処置 (25mg/kg BW, 腹腔内投与 3 回/3 週) 後、水酸化マグネシウム 500 および 1,000ppm を 227 日間混餌投与する試験で、前処置として MAM 投与を行わない 500ppm 20 匹および 1,000ppm 19 匹の両群では、腫瘍の発生を全く認めていない (Tanaka, et al, 1989) (32)。さらに、MAM 前処置群では、MAM 単独投与群 (陽性対照群) に比べて有意に結腸腫瘍の発生が抑制される結果が得られている。また、同じ研究グループの Mori ら (40) は、同じく MAM 25mg/kg を 3 回前処置した F344 ラットに 250, 500, 1000 もしくは 2,000ppm の水酸化マグネシウム混餌飼料を 1, 3, あるいは 5 週間与えたときの結腸粘膜における DNA 合成を BrdU の標識率により検索しているが、MAM 単独投与群に比較して MAM+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも有意に BrdU 標識率が低下しており、水酸化マグネシウムには結腸

上皮細胞における DNA 合成の阻害効果があることを示した (1992) (40)。

これらの知見を総合すると、水酸化マグネシウムには発がん性は認められず、ある種の発癌剤との複合投与では、DNA 合成抑制に基づく腫瘍発生の有意の減少が認められる場合があることが想定された。

5) 生殖発生毒性試験

水酸化マグネシウムについての繁殖性試験や催奇形性試験の報告を確認することはできなかったため、本物質の生殖発生に及ぼす影響をマグネシウム塩の成績から推察することとした。

マグネシウム塩としては、塩化マグネシウム六水和物を各群 22 匹の Wistar 系雌性ラットに妊娠 6～15 日の間、0、200、400 および 800 mg/kg/日の用量で強制経口投与した催奇形性試験が実施されており、今回、最高用量とした 800 mg/kg 群においても母動物の一般状態や体重、摂餌量ならびに胎児死亡率、生存胎児数および胎児体重に影響は認められず、胎児の外表、骨格および内部器官ともに奇形の発生が増加する傾向は認められなかったと報告されている (37)。

また、投与経路がガイドラインで定められている経口投与ではないが、硫酸マグネシウムを 0、250、500 および 1000 mg/kg の用量で SD 系ラットに妊娠 15～20 日の間、1 日 3 回皮下投与 (合計すると 750、1500 および 3000 mg/kg/日) し、母動物および児動物に対する影響を検討した試験が実施されており、母動物では 1000 mg/kg 群で自発運動の減少、腹臥位、緩徐呼吸および体重の増加抑制が観察されたが、分娩は正常で出産率も 100%、哺育状態も良好であり、また、離乳後における母動物の剖検でも被験物質投与の影響は認められなかったと報告されている (38)。児動物では 1000 mg/kg 群で低体重、分化遅延 (切歯萌出、眼瞼開裂) および波状肋骨の増加が認められたが、生存率や機能検査ならびに行動検査の各成績および性成熟後における雌雄の生殖能力に被験物質投与の影響は認められなかったと報告されている (38)。

なお、繁殖性に関してはマグネシウム塩においても試験成績を確認することは出来なかった。しかし、反復投与毒性試験の項で記載した塩化マグネシウムをラットに 2.5%あるいはマウスに 5.0%の濃度で 90 日間混餌投与した試験や塩化マグネシウムをマウスに 2.0%の濃度で 96 週間混餌投与した試験、また、リン酸三マグネシウムをラットに 5.0%の濃度で 90 日間混餌投与した試験で、いずれの試験においても雌雄の生殖器や副生殖器に病変が観察されたとの報告は認められていないことより、雌雄の生殖能に影響を与える可能性は極めて低いと推察される (33) (34) (35) (36)。

6) 一般薬理試験

水酸化マグネシウムは約 800 mg 投与で制酸作用がみられ、2～4g 投与で下剤作用が期待されるが、その大量経口投与は下痢を引き起こし、他の薬物との併用ではその薬物の吸収に影響を及ぼすことが報告されている (14)。

水酸化マグネシウム 1 日当たり 2,800、5,600、または 11,260 mg を水溶液製剤として摂取

した14名の男性において下痢が生じたが、1,200 mg 摂取の18名の女性においては、明確な不都合な症状は認められなかった。繰り返し投与の場合は、一日量が400 mgであっても、4週間かそれ以上投与されると、下痢や腹部不快状態などが生じたという報告がある。また、FDAは水酸化マグネシウムを成人で2.4~4.8 g/日 服用できるOTC薬の下剤として認め、食後の腹部不快に対しては5.1 g/日を2週間繰り返し投与できる薬剤であるとした(14)。

水酸化マグネシウムが単回85~1700 mg 併用されると他の薬剤の吸収を促進したりすることが報告されているが、10名の志願者にジゴキシンと水酸化マグネシウムを4.8 gを併用した場合、ジゴキシンの血清中濃度や尿中排泄量が低下させられたという報告も知られている(14)。

3頭のイヌに0.2%の注射用水溶液を用いて水酸化マグネシウムを3.64~5.0 mg/kg 体重/日となるように4日間投与した場合、1頭が死亡し、他の2頭は食餌を摂らなくなり昏睡状態になった。しかし、投与量を0.5 mg/kg 体重/日とすると、2~3週間は耐性が認められた(14)。

病態の患者における、水酸化マグネシウム投与による影響についても若干の報告が知られている。数名の糖尿病患者に500~2,200 mg/日の水酸化マグネシウムを8週間かそれ以上投与すると、インスリンの必要性が低下し、血清中の脂質成分の低下など明らかに症状が改善した。腎機能障害のある成人や腎機能が十分完成していない新生児においては、高用量の水酸化マグネシウム投与によって、過血中マグネシウム症が生じ、いろいろな症状(赤面、口渇、低血圧、まどろみ、反射低下、筋力低下、呼吸低下、心拍不規則など)の発現が記載されている(14)。

7) ヒトについての知見

マグネシウムは動物および植物体内に広く存在するが、食品中に天然に存在するマグネシウムにより有害影響がみられたとの記載はない。一方、様々な塩類として過剰のマグネシウムを摂取した際の有害影響の報告はある。マグネシウムの過剰摂取による症状の多くは下痢で、しばしば悪心、腹部の仙痛を伴う。この症状が通常の食品あるいはマグネシウム強化食品の摂取で起こったという報告はない(10)(14)。

水酸化マグネシウムについては次の事例が知られている(14)。1日当たり2,800mg、5,600mgあるいは11,260mgの水酸化マグネシウムを水溶液として4回に分けて摂取した14名の男性に下痢がみられた。一方1,200mgを2回に分けて摂取した女性18名にははっきりした有害影響はみられなかった。1日当たりの摂取量が400mgであっても4週間あるいはそれ以上にわたって反復摂取すると下痢、腹痛および血中マグネシウムレベルの上昇が起きるとの報告もある(14)。

腎機能が障害されたヒトが制酸剤などの形で大量のマグネシウムを摂取するとしばしば、高マグネシウム血症が起こる。この場合、血中マグネシウム濃度が2 - 3.5mmol / liter (4.8 - 8.4mg / dl) に達すると重篤な神経症状および心臓症状を伴う(10)。

乳幼児はマグネシウムに対する感受性が高く、様々な症例が報告されている(10)(14)：1日当たり734mgのマグネシウムを8回に分けて2週間摂取した生後3週の男児、1日当たり3,112mg(915mg/kg)を8回に分けて3日間に亘って摂取した生後3週の女児に高マグネシ

ウム血症の重篤な症状(代謝性アルカローシス,筋力低下,低カリウム血症,心呼吸停止など)がみられている(10)。

その他に、下剤としてクエン酸マグネシウムおよびマグネシアを大量に服用した成人,ならびに硫酸マグネシウムを数回服用した軽度の腎障害をもった患者に麻痺性イレウスが発生したとの報告もある(10)。

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は 1965 年の第 9 回会議において、食品加工に無機アルカリを用いる場合に pH 調整の必要性を論議しているが、更に、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびアンモニウムの水酸化物を食品添加物として使用する際に、各陽イオンの食品からの全摂取量と食品添加物としての摂取量の割合が容認しうるものであれば、使用量の制限は必要ない (ADI not limited) としている (1)。

なお JECFA は 1986 年の第 29 回会議において、“イオン化する塩類については構成陽イオンおよび陰イオンの知見に基づいて ADI を設定する” という勧告に準拠して塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、重炭酸マグネシウムなどについてこれまでに設定されていた一日許容摂取量 “ADI を特定しない (ADI not specified)” を確認すると共に、酢酸マグネシウム、アジピン酸マグネシウム、クエン酸マグネシウムについては規格を作成のための情報が不足していると述べている (64)。

同会議において、JECFA は現状におけるマグネシウムイオンの全摂取量は 180 - 480mg/day/person と推定し、一日所要量 (recommended daily dietary requirement) は小児で 50 - 250mg/day、成人で 200 - 350mg/day と述べている (64)。マグネシウム塩による下痢の誘発のメカニズムとして、腸管腔への水の分泌の他に、消化管ホルモンであるコレシストキニン・パンクレオチミンの遊離が挙げられ、消化管ホルモンへの影響についてのマグネシウムイオンの最小有効量が約 1,000mg とされている。委員会は、更に、小児がマグネシウムイオンに対して感受性が高いこと、および、慢性腎障害をもつ個体では、投与されたマグネシウムの 15 - 30% が体内に貯留されて有害影響を起こす可能性があることについて注意している (64)。

2) 米国 FDA における評価

米国では、水酸化マグネシウムは確認済みの GRAS 物質 (一般に安全な物質) として 1985 年に連邦規束集に記載され、加工助剤、栄養補助食品として GMP に準拠して必要量の使用ができる (5)。

3) 欧州連合における安全性評価

欧州食品科学委員会は 1990 年の会議において、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアンモニウムイオンについて、グループ ADI を特定する必要はない。マグネシウムについては、大量を 1 回に摂取すると下痢を誘発し、小児は特に感受性が高いので、大量の単回摂取は避けるべきであると述べている (47)。

8 . 検討委員会における安全性評価と ADI の試算

水酸化マグネシウムについて公表されている毒性試験データは著しく限られ、単回投与毒性および変異原性についての不十分な成績がみられるにすぎない。

一方、物理化学的性状として水酸化マグネシウムは水に難溶であるが、稀酸には易溶であることから、検討委員会は食品添加物として使用する際の水酸化マグネシウムのヒトに対する影響を JECFA の方式“ イオン化する塩類については構成陽イオンおよび陰イオンの知見に基づいて ADI を設定する ” に準じて評価することにした。

検討委員会で入手しえた塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、リン酸三マグネシウム等の毒性試験データを総合して、水酸化マグネシウムは発がん性、変異原性、生殖発生毒性を示さないと判断される。その他、上記マグネシウム塩類の反復投与試験においてマグネシウムイオンの大量摂取に共通の症状として下痢がみられているが、それ以外の器官に対する影響は認められない。

検討委員会は、以上の調査結果ならびに JECFA , EU , 米国 FDA による結論を総合して、水酸化マグネシウムは食品添加物としての使用条件でヒトに有害影響を発現させる可能性は著しく低く、この物質の ADI を “ ADI を特定しない (ADI not specified) ” と設定するのが適切と判断した。

なお、今回の調査でマグネシウムイオンの過剰摂取による下痢の発現およびマグネシウムの過剰摂取による有害影響が乳幼児・小児に発現しやすいことが確認された。以上の観点から、当検討会は食品安全委員会がステアリン酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウムに係る食品健康影響評価において示した見解、「栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加する場合には、乳幼児・小児がマグネシウムを過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示を行う等、適切な措置が講じられるべきである」を水酸化マグネシウムに適用する必要があると判断した。

9. 使用基準（案）

前記8に記したように、水酸化マグネシウムは食品添加物として適正に使用されるかぎり安全性の懸念は少ないので、使用基準は設定する必要がないと考えられる。

しかしながら、乳幼児はマグネシウムに対する感受性が高いこと、食事由来の摂取量が推奨量を上回る可能性が示唆されていることから（第4項、有用性・必要性）もっぱら乳幼児～小児が摂取する食品については、マグネシウム塩の過剰摂取に注意するよう指導することが適切である。

一日推定摂取量

水酸化マグネシウムの欧米に於ける使用状況、栄養生理面でカルシウムとマグネシウムの適正なバランス維持（2：1）が推奨されていること(73)から、国民健康・栄養調査によるカルシウムの現在の摂取量等をもとに水酸化マグネシウムの一日本摂取量を推定し考察する。

水酸化マグネシウムの欧米における用途は、前述のように栄養素としてのマグネシウムの強化、食品の酸性度（pH）の調整剤、及び中和剤など食品の加工助剤としての使用である。

わが国における現在のマグネシウム摂取量（平均値）は、平成16年国民健康・栄養調査報告書により総量で、250mg/人/日と報告されている(74)が、そのうち栄養強化目的で使用されているマグネシウムの摂取量の報告はない。

一方、同じアルカリ土類金属で、栄養・生理面でマグネシウムとの適正なバランスが推奨されているカルシウムについては、上記調査報告で、総量 538mg/人/日であり、そのうち栄養強化関連は、強化食品由来 2mg、補助食品由来 4mg で合計 6mg/人/日と報告されている。仮に、これら強化・補助食品全てに於いて、カルシウムとマグネシウムが2:1の比率で使用されていると仮定すると、マグネシウムの栄養強化目的での摂取量は 3mg/人/日となる。水酸化マグネシウムの栄養強化目的での使用は、現在使用されている他のマグネシウム含有物質の一部が水酸化マグネシウムで置き替わって使用されると考えられるので、水酸化マグネシウムの栄養強化目的での使用量は、マグネシウムとして最大、3mg/人/日程度と推定する。

次に、pH調整剤及び中和など食品加工時の製造用剤由来の推定摂取量は、化学的挙動が類似する水酸化カルシウムの現在の使用の一部が水酸化マグネシウムに置き替わると仮定して推定することにする。

平成16年度「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」調査報告において、水酸化カルシウムの食品への使用による摂取量は 2.07mg/人/日と推定されている(75)。このうち、半分は水酸化マグネシウムを使用しないコンニャク製造用剤なので、pH調整や中和等に由来する摂取量は約、1mg/人/日（カルシウムとして、0.54mg/人/日）である。一方、水酸化マグネシウムは水酸化カルシウムに比べ水溶性はさらに低く、また苦味もあるので、食品加工時の水酸化カルシウム代替え使用は多くないと考えられる。仮に、現在の水酸化カルシウム使用の20%が水酸化マグネシウムで代替えされると仮定すると、この使用によるマグネシウムの摂取量は約 0.065mg/人/日（ $0.54 \times 0.2 \times 24.3 / 40.0 = 0.065$ ）である。

従って、水酸化マグネシウムの1人一日摂取量は、強化剤、pH調整等合わせてマグネシウムとして最大約 3mg（水酸化マグネシウムとして、約 7.2mg）と推定される（食事全体由来マグネシウム摂取量 250mg の約 1.2%に相当）。

参 考 文 献

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
1	Ninth Report of the JECFA	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation : Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acid, and Bases (抜粋)	WHO Technical Report Series No.339, FAO Nutrition Meetings Report Series No.40, pp.15, 16, 20, Geneva 1966
2	JECFA	Toxicological Evaluation of Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acid, and Bases	IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj46.htm (FAO Nutrition Meetings Report Series No.40abc)
3	Food and Drug Administration, HHS	§ 184.1428 Magnesium Hydroxide	21CFR Ch.1 § 184.1428 (4-1-04 Edition)
4	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(抜粋)	Consleg: 1995L0002-29/01/2004 pp.1-19
5	FDA 21 CFR Parts 182 and 184	GRAS Status of Magnesium Carbonate, Magnesium Chloride, Magnesium Hydroxide, Magnesium Oxide, Magnesium Phosphate, Magnesium Stearate, and Magnesium Sulfate	Federal Register, Vol.50, No.66, pp.13557-13560, 1985
6	19th JECFA (1975)	Magnesium Hydroxide	NMRS 55B(1976), FNP 52(1992) http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-262.pdf
7	Institute of Medicine of the National Academies	Magnesium Hydroxide	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.260-261, 2004
8	The Commission of the European Communities	Commission Directive of 14 May 1991 on Infant Formulae and Follow-on Formulae	91/321/EEC, 1991
9	European Commission Scientific Committee on Food	Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium	SCF/CS/NUT/UPPLEV/54 Final 11 Oct. 2001
10	Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine	Magnesium	Dietary Reference Intakes, National Academy Press, pp.190-249, 1997
11	神谷保男	マグネシウム代謝に関する研究	栄養と食糧 第9巻 2号, pp.18-24, 1956
12	Dreosti,I.E.	マグネシウムの状態と健康	微量栄養素, pp.33-39, 1996
13	厚生労働省	日本人の食事摂取基準(抜粋)	厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室栄養指導係発表資料 平成16年11月22日
14		Toxicity Profile, Magnesium Hydroxide (1993)	BIBRA International Ltd, 1993
15	Commission Directive 2000/63/EC of October 2000	Amending Directive 96/77/EC/ Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other Than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJL 277/1-4, L277/31-32, 30.10.2000
16	European Communities	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	OJL 183/51, 17.7.2002
17	FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	National Technical Information Service(NTIS) PB-91-127266 Dec 89
18	化学大辞典編集委員会編	水酸化マグネシウム	化学大辞典9 pp.37, 1993 共立出版
19	Davenport,G.M., Boling,J.A., Gay,N.	Bioavailability of Magnesium in Beef Cattle Fed Magnesium Oxide or Magnesium Hydroxide	Journal of Animal Science, Vol.68, pp.3765-3772, 1990
20	CFNP: Center for Food and Nutrition Policy of Virginia Tech	Magnesium Hydroxide	CFNP Tap Review 8/19/2002
21		Australia Magnesium Hydroxide Standards	Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) , Standard 1.3.1, 1.3.3
22		Canada Magnesium Hydroxide Standards	Health Canada
23		Korea Magnesium Hydroxide Standards	Korea Food & Drug Administration (KFDA)
24	Firoz,M., Graber,M	Bioavailability of US Commercial Magnesium Preparations	Magnesium Research. Vol.14, No.4, pp.257-262, 2001

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
25	Verhas,M., de la Gueronniere,V., Grogner,J.M., Paternot,J., Hermanne,A., van den Winkel,P., Gheldof,R., Martin,P., Fantino,M., Rayssiguier,Y.	Magnesium Bioavailability from Mineral Water. A Study in Adult Men	Eur J Clin Nutr. Vol.56, No.5, pp.442-447, 2002
26	Bohmer,T., Roseth,A., Holm,H., Weberg-Teigen,S., Wahl,L.	Bioavailability of Oral Magnesium Supplementation in Female Students Evaluated from Elimination of Magnesium in 24-Hour Urine	Magnesium Trace Elem. Vol.9, No.5, pp.272-278, 1990
27	Benech,H., Grognet,J.M.	Recent Data on the Evaluation of Magnesium Bioavailability in Humans	Magnesium Research. Vol.8, No.3, pp.277-284, 1995
28	Sabatier,M., Arnaud,M.J., Turnlund,J.R.	Magnesium Absorption from Mineral Water	Eur J Clin Nutr. Vol.57, No.6, pp.801-802, 2003
29	Hardwick,L.L., Jones,M.R., Brautbar,N., Lee,D.B.N.	Magnesium Absorption : Mechanisms and the Influence of Vitamin D, Calcium and Phosphate	J nutr. Vol.121, pp.13-23, 1991
30	Benich,H., Pruvost,A., Batel,A., Bourguignon,M., Thomas,JL., Grognet,JM.	Use of the Stable Isotopes Technique to Evaluate the Bioavailability of a Pharmaceutical Form of Magnesium in Man	Pharm Res. Vol.15, No.2, pp.347-351, 1998
31	Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology	Evaluation of the Health Aspects of Magnesium Salts as Food Ingredients	Contract No. FDA 223-75-2004, SCOGS-60, 1976
32	Tanaka,T., Shinoda,T., Yoshimi,N., Niwa,K., Iwata,H., Mori,H.	Inhibitory Effect of Magnesium Hydroxide on Methylazoxymethanol Acetate-induced Large Bowel Carcinogenesis in Male F344 Rats	Carcinogenesis Vol.10, No.3, pp.613-616, 1989
33	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
34	Tanaka,H., Hagiwara,A., Kurata,Y., Ogiso,T., Futakuchi,M., Ito,N.	Thirteen-week Oral Toxicity Study of Magnesium Chloride in B6C3F ₁ Mice	Toxicology Letters Vol73, pp.25-32, 1994
35	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 B6C3F ₁ Mice	Fd Chem Toxic Vol27, No.9, pp.559-563, 1989
36	財団法人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
37	宇佐美誠, 酒見和枝, 津田充宥, 大野泰雄	塩化マグネシウム六水和物のラットを用いた催奇形性試験	Bull Natl Inst Health Sci., Vol.114, pp.16-20, 1996
38	勝亦芳裕, 井上勲, 島村和位	硫酸マグネシウムのラット皮下投与による出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に及ぼす影響に関する試験	The Journal of Toxicological Sciences Vol.23, Suppl. , pp.67-79, 1998
39	Wang,A., Yoshimi,N., Tanaka,T., Mori,H.	Inhibitory Effects of Magnesium Hydroxide on c-myc Expression and Cell Proliferation induced by Methylazoxymethanol Acetate in Rat Colon	Cancer Letters Vol.75, pp.73-78, 1993
40	Mori,H., Morishita,Y., Mori,Y., Yoshimi,N., Sugie,S., Tanaka,T.	Effect of Magnesium Hydroxide on Methylazoxymethanol Acetate-induced Epithelial Proliferation in the Large Bowels of Rats	Cancer Letters Vol.62, pp.43-48, 1992
41	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛	. 食品添加物の変異原性試験成績(その3)	変異原と毒性 Vol.5(6), pp.579-587, 1982
42	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛	. 食品添加物の変異原性試験成績(その4)	トキシコロジーフォーラム Vol.6(6), pp.671-678, 1983
43	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛	. 食品添加物の変異原性試験成績(その5)	トキシコロジーフォーラム Vol.7(6), pp.634-643, 1984
44	祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子	染色体異常試験データ	染色体異常試験データ集 改訂1998年版
45	石館基, 能美健彦, 松井道子	微生物を用いる変異原性試験データ	微生物を用いる変異原性試験データ集, Life-science Information Center, 1991
46	蜂谷紀之	化学物質の遺伝子毒性に関する安全性評価のための各種短期試験による研究	秋田医学 (Akita J. Med.), Vol.14(2), pp.269-292, 1987
47	Commission of the EC	Report of the Scientific Committee for Food	Report of the SCF Twenty-fifth Series, 1991
48	Integrative Medical Arts Group, Inc.	Magnesium	http://home.caregroup.org/clinical/altmed/interactions/Nutrients/Magnesium.htm
49	Anderson A. Anonymous	Magnesium	The 2004 Multi-Diet http://www.multidiet.com/c2-tmd2/14-vitamins/14-04-a.htm
50		Magnesium Abstracts	http://www.integratedhealth.com/infoabstract/magab.html

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
51	Ford,E.S., Mokdad,A.H.	Dietary Magnesium Intake in a National Sample of U.S. Adults	J nutr. Vol.133, pp.2879-2882, 2003
52		Magnesium Hydroxide	Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals, pp.131-148, 2000
53	Miller,G.	Magnesium Bioavailability Update	http://www.premierchemicals.com/corner/articles/update.htm
54	Fine,K.D., Santa Ana,C.A., Porter,J.L., Fordtran,J.S.	Intestinal Absorption of Magnesium from Food and Supplements	J Clin Invest Vol.88, pp.396-402, 1991
55		Effects of Too Much Magnesium	http://www.ghchealth.com/forum/ptopic673.html
56	Schlussek,Y.R.	Mineral Absorption and Deficiency	http://www.americanlongevity.net/misc/mineral_absorption.php
57		Magnesium	http://jctonic.com/include/minerals/magnesium.htm
58	Miller,G.	Magnesium Oxide Bioavailability Solubility and Absorption are the Keys to Bioavailability	http://www.premierchemicals.com/corner/articles/bioavail.htm
59		Magnesium	http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/mag_0167.shtml
60		Magnesium	http://www.mdschoice.com/elements/elements/major_minerals/magnesium.htm
61		緩下・制酸剤：ミルマグ錠，水酸化マグネシウム製剤	日本医薬情報センター http://database.japic.or.jp/
62	加藤之貴研究室	酸化マグネシウム/水系ケミカルヒートポンプ	http://www.nr.titech.ac.jp/~yukitaka/activity/MgO.html
63	Eby,G.	Rapid Recovery from Depression Using Magnesium Treatment (抜粋)	http://www.newtreatments.org/Hypomagnesia/ga/203
64	Twenty-ninth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series, 733, pp.1-17, 1986
65	FDA (21 CFR § 182.1)	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFRCh.1 (4-1-03 Edition)
66	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会	食品添加物の指定に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について	薬食審第0627010号 平成15年6月27日
67	厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長	「栄養成分の補給ができる旨の表示」及び「栄養機能食品」の対象成分への亜鉛、銅及びマグネシウムの追加について	食安新発第0325001号 平成16年3月25日
68	厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室栄養調査係	平成14年 国民栄養調査結果の概要について	平成15年12月24日 http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/12/h1224-4d.html
69		Magnesium Hydroxide	The Merck Index Thirteenth Edition, pp.5683
70	FDA	Magnesium Carbonate, Magnesium Chloride, Magnesium Hydroxide, Magnesium Oxide, Magnesium Phosphate, Magnesium Stearate, and Magnesium Sulfate; Proposed Affirmation of GRAS Status	21CFR Parts 182 and 184 [Docket No. 78N-0281], 48FR2782 1-21-83
71	Saleeb; Fouad Z. (Pleasantville, NY); McKay; Randal P. (Paramus, NJ)	The fixation of juice solids, flavors, colors and high fructose corn syrups	US Patent References : 3370956 Feb., 1968 Rietman et al. 426/96. 3886300 May., 1975 Fuji 426/582. 4004039Jan., 1977 Shoaf 426/96. 4059706Nov., 1977 Pischke et al. 426/96. Application No. : 757048
72	Matthew Lantz (On Behalf of Cranberry Marketing Committee)	Request for Summary of Patent for Magnesium Salts Fixation Process	Dr. Banzai, MHLW 宛書簡 (Oct., 24, 2005)
73	糸川嘉則	ミネラル・微量元素の栄養所要量と栄養評価法	月刊フードケミカル, Vol.10, pp.19-25, 1995
74	厚生労働省 / 健康・栄養情報研究会編	平成16年 国民健康・栄養調査報告 / 栄養素等摂取量	平成16年国民健康・栄養調査報告, pp.52-57, 2006, 第一出版
75	日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1 指定添加物品目(第7回最終報告) 第20章 無機化合物(酸、アルカリ)	平成16年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業) 平成17年3月31日

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
76	梶野知絵未, 清座美紗, 西鍵茉奈美	水酸化マグネシウム水溶液の塩酸による中和滴定曲線	日本化学会化学教育協議会 http://edu.chemistry.or.jp/rika-0405.pdf#search