

(案)

添加物評価書

リン酸一水素マグネシウム

2011年12月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	5
要 約	7
I. 評価対象品目の概要	8
1. 用途.....	8
2. 主成分の名称	8
3. 分子式	8
4. 分子量	8
5. 性状等	8
6. 同塩類について	8
7. 評価要請の経緯	9
8. 添加物指定の概要	10
II. 安全性に係る知見の概要	11
1. 体内動態	11
(1) リン酸イオン	11
(2) マグネシウムイオン	12
2. 毒性.....	15
(1) 遺伝毒性	16
(2) 急性毒性	19
(3) 反復投与毒性	20
(4) 発がん性	31
(5) 生殖発生毒性	31
(6) 一般薬理	33
(7) ヒトにおける知見	34
III. 一日摂取量の推計等	35
1. わが国における推定一日摂取量及び耐容上限量	35
2. 海外における使用量	36
IV 国際機関等における評価	36
1. JECFA における評価.....	36
2. 米国における評価.....	37
3. EU における評価	37
4. UL（許容上限摂取量）等について	38
(1) 厚生労働省における評価.....	38
(2) CRN（Council for Responsible Nutrition）における評価.....	38
(3) IOM（Institute of Medicine）における評価.....	39

（４）EVM（Expert Group on Vitamins and Minerals）における評価	39
V. 食品健康影響評価	39
<参照>	40

1 <審議の経緯>
2 2005 年 3 月 28 日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
3 について要請（厚生労働省発食安第 0328004 号）、関係書類
4 の接受
5 2005 年 3 月 31 日 第 88 回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2006 年 6 月 28 日 第 33 回添加物専門調査会
7 2006 年 9 月 13 日 第 36 回添加物専門調査会
8 2006 年 9 月 19 日 補足資料の提出依頼
9 2006 年 11 月 24 日 補足資料の接受
10 2006 年 11 月 28 日 第 38 回添加物専門調査会
11 2006 年 12 月 5 日 補足資料の提出依頼
12 2011 年 10 月 4 日 補足資料の接受
13 2011 年 10 月 25 日 第 100 回添加物専門調査会
14 2011 年 11 月 29 日 第 101 回添加物専門調査会
15 2011 年 12 月 16 日 第 102 回添加物専門調査会

16
17
18 <食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで） 寺田 雅昭（委員長） 寺尾 充男（委員長代理） 小泉 直子 坂本 元子 中村 晴彦 本間 清一 見上 彪	（2006年12月20日まで） 寺田 雅昭（委員長） 見上 彪（委員長代理） 小泉 直子 長尾 拓 野村 一正 畑江 敬子 本間 清一
---	---

19

（2009年6月30日まで） 見上 彪（委員長） 小泉 直子（委員長代理） 長尾 拓 野村 一正 畑江 敬子 廣瀬 雅雄 本間 清一	（2011年1月6日まで） 小泉 直子（委員長） 見上 彪（委員長代理） 長尾 拓 野村 一正 畑江 敬子 廣瀬 雅雄 村田 容常
--	---

20

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)

熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

*2011年1月13日から

1

2 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
森田 明美
吉池 信男

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2011 年 10 月 1 日から)

今井田 克己 (座長)

梅村 隆志 (座長代理)

石塚 真由美

伊藤 清美

江馬 眞

久保田 紀久枝

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

三森 国敏

森田 明美

山添 康

山田 雅巳

要 約

栄養強化剤、pH 調整剤及びイーストフードとして使用される添加物「リン酸一水素マグネシウム」(CAS [登録](#) 番号： 7782-75-4) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、リン酸一水素マグネシウム並びにマグネシウムイオン又はリン酸イオンで構成される物質を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

栄養強化剤、pH 調整剤及びイーストフード

2. 主成分の名称

和名：リン酸一水素マグネシウム三水和物

英名：Magnesium hydrogen phosphate trihydrate

CAS 登録番号： 7782-75-4（参照 1、2）

3. 化学式分子式

$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ （参照 1）

4. 分子量

174.33（参照 1）

5. 性状等

評価要請者による添加物「リン酸一水素マグネシウム」の成分規格案では、含量として「本品を強熱したものは、 MgPO_4 96.0%以上を含む。」、性状として「本品は、白色、無臭の結晶性の粉末で、においはない。」とされている。（参照 1）

6. 同塩類について

現在、わが国で食品添加物として使用が認められているリン酸マグネシウム化合物並びにその他のリン酸化合物及びマグネシウム化合物は、表 1 の 30 物質である。このうち、ピロリン酸二水素カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸三カルシウム、ケイ酸マグネシウム及びステアリン酸マグネシウムについては表 2 のとおり使用基準が定められているが、その他のものには使用基準は定められていない。（参照 3、4）

表 1 我が国で添加物として使用が認められているリン酸マグネシウム化合物並びにその他のリン酸化合物及びマグネシウム化合物

《リン酸マグネシウム類》	
リン酸三マグネシウム	
《リン酸化合物》	
リン酸	リン酸二水素アンモニウム
リン酸水素二ナトリウム	ピロリン酸第二鉄
リン酸二水素ナトリウム	ピロリン酸二水素二ナトリウム
リン酸三ナトリウム	ピロリン酸四ナトリウム
リン酸水素二カリウム	ピロリン酸四カリウム
リン酸二水素カリウム	ピロリン酸二水素カルシウム
リン酸三カリウム	ポリリン酸ナトリウム

リン酸一水素カルシウム	ポリリン酸カリウム
リン酸二水素カルシウム	メタリン酸ナトリウム
リン酸三カルシウム	メタリン酸カリウム
リン酸水素二アンモニウム	
《マグネシウム化合物》	
塩化マグネシウム	炭酸マグネシウム
ケイ酸マグネシウム	硫酸マグネシウム
酸化マグネシウム	L-グルタミン酸マグネシウム
水酸化マグネシウム	
ステアリン酸マグネシウム	

表2 添加物であるリン酸化合物及びマグネシウム化合物の使用基準一覧

添加物	使用基準
ピロリン酸二水素カルシウム	食品の製造又は加工場加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は使用してはならない。カルシウムとして、食品の1.0%以下でなければならない。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。
リン酸一水素カルシウム	
リン酸二水素カルシウム	
リン酸三カルシウム	
ケイ酸マグネシウム	ケイ酸マグネシウムは、油脂のろ過助剤以外の用途に使用してはならない。また、ケイ酸マグネシウムは、最終食品の完成前にこれを除去しなければならない。
ステアリン酸マグネシウム	保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない。

7. 評価要請の経緯

~~化学大辞典（東京化学同人、1989）、Merck index 14th Edition(2006)によれば、~~添加物「リン酸一水素マグネシウム」は、自然界には主に三水塩（ニューベリーアイト：Newberyite）として存在するとされている。（参照5、6）

米国では、添加物「リン酸一水素マグネシウム」は、一般に安全と認められる（GRAS: Generally Recognized As Safe）物質として、GMP（適正使用規範 Good Manufacturing Practice）のもとに栄養強化剤、pH 調整剤等として食品全般に使用が認められており、使用量は制限されていないとされている。（参照1、7、8）

EU では、ビタミン、ミネラル類を含む栄養強化剤は、食品添加物として規制されておらず（参照9）、乳児用調製乳（infant formula、follow-on formula）についてのみ使用量の規定がある。（参照10）また、評価要請者によると、その他食品への使用量は制限されていないとされている。（参照1）

我が国では、添加物「リン酸一水素マグネシウム」は未指定である。上述のとおり、リン酸マグネシウム化合物並びにその他のリン酸化合物及びマグネシ

ウム化合物 30 物質が我が国で食品添加物として使用が認められている。

このうち、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ついては、添加物としての新たな指定について厚生労働省より意見を求められ、食品安全委員会は「ステアリン酸マグネシウムについて薬事・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行われた「ADI を設定する必要は無いものとする」との評価の結果、及びリン酸三マグネシウムについて薬事・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行われた、安全性の懸念は少ないと考えられるとの評価結果は当委員会として妥当と考える。」と評価し、別添で「栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加した場合には、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。」と意見を付している。(参照 1 1、1 2)

また、酸化マグネシウムと炭酸マグネシウムについては、使用制限を削除するための使用基準の改正について厚生労働省より意見を求められ、食品安全委員会は「酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムについて薬事・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行われた、「その安全性は他のマグネシウム塩と同程度であると考えた」との評価結果は当委員会として妥当と考える。」と評価し、別添で「栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加した場合には、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。」と意見を付している。(参照 1 3、1 4)

厚生労働省では、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「リン酸一水素マグネシウム」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

8. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「リン酸一水素マグネシウム」について、添加物としての指定の可否及

1 び規格基準¹の設定について検討するとしている。（参照 1、15）

2 3 II. 安全性に係る知見の概要

4 1. 体内動態

5 添加物「リン酸一水素マグネシウム」の体内動態に関する試験成績は見当た
6 らない。

7
8 ~~Institute of Medicine (IOM) Food and Nutrition Board Committee on~~
9 ~~Food Chemicals Codex (1996) によれば、~~リン酸一水素マグネシウムは希酸に
10 溶解するとされている。~~（参照 16）。~~また、太陽化学株式会社（1998）の報
11 告によれば、リン酸三マグネシウムは人口胃液中で溶解するとされている。~~（参~~
12 ~~照 17）。~~評価要請者は、以上から、リン酸一水素マグネシウムを経口摂取し
13 た場合、リン酸三マグネシウム等と同様に胃内の酸性状態により解離し、マグ
14 ネシウムイオン（ Mg^{2+} ）とリン酸イオン（ PO_4^{3-} ）となってそれぞれ吸収される
15 としている。（参照 1）

16
17 添加物専門調査会としては、以上から、各イオンの動態に関する知見をとり
18 まとめ、総合的に添加物「リン酸一水素マグネシウム」の体内動態に関する評
19 価を行うこととした。

20 21 (1) リン酸イオン

22 ~~IOM Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific~~
23 ~~Evaluation of Dietary Reference Intakes (1999) によれば、~~リン酸イオン
24 およびその塩は、全ての細胞に必須な成分で、高リボ核酸細胞やミエリン含
25 量の高い神経組織のような特異的な細胞を除いて、その含量は多くの植物か
26 ら動物細胞を通して均一（0.25-0.65 mmol/g ~~protein-タンパク~~ (7.8-20.1mg/g
27 ~~protein-タンパク~~)) に認められ、動植物は必要なリンを食物より取り入れて
28 いるとされている。成人では 85%のリンは骨に存在し、全血中の全リン濃
29 度は 13 mM (40mg/dL) で、その殆どは赤血球中のリン脂質と血漿リポタ
30 ンパクに含まれているとされている。約 1 mM (3.1 mg/dL) は無機リン酸
31 として存在し、この無機リン酸の含量は体中の全リン量の 0.1%以下であり、
32 主に血液と細胞外液に存在するとされている。（参照 18）

33
¹評価要請者は、本品目の使用基準案について、食品添加物として適正に使用される限り安全性の懸念は少ないので特段の使用基準は設定する必要がないと考えられるとしている。しかしながら、1～6才児においては推奨量に比べ2倍量程度マグネシウムを摂取している可能性が示唆されていることから、もっぱら乳幼児～小児が摂取する食品については、添加を控えるよう指導することが適切であるとしている（参照 15）。

1 (2) マグネシウムイオン

2 ① 吸収

3 SCF (European Commission Scientific Committee on Food) (2001)
4 ~~及びこれににおいても~~引用されている Wörwag ら(1999)、Durlach(1988)
5 の報告によれば、マグネシウムの消化管からの吸収は通常非常に良好であ
6 り、active transport と passive diffusion によるとされている。マグネシ
7 ウムバランスは種々の条件により変動が見られており、例えば食事からの
8 マグネシウム摂取量が低下すると吸収量は通常レベルの 130~140%に、時
9 には 180%に増加するとされている。この機序は十分には証明されてはい
10 ないが、active transport system を介して行われているとされている。こ
11 の過程はヒトによっては完全に又は一部欠損している事があり、このよう
12 な場合は、マグネシウムの吸収の多くは passive diffusion により行われ、
13 健常人では十分な摂取レベルでもマグネシウム欠乏症になるとされている。
14 (参照 19、20、21)

15
16 Altura (1992) によれば、通常の食事では、摂取したマグネシウムの
17 30~40%が空腸及び回腸から吸収されるとされている。通常の状態では体
18 内のマグネシウムバランスを保つ主要な調節器官は腎臓であり、糸球体か
19 らろ過されるマグネシウムのうち約 95%は再吸収される。(参照 22)

20
21 以下に示すマグネシウムイオンの吸収に関する知見は、添加物「ケイ酸
22 マグネシウム」の評価書(2010)でも引用されているものである。

23
24 Hardwick ら(1991)、~~IOM(1997)、PDR health~~及び Fine ら(1991)
25 の報告によれば、マグネシウムイオンの吸収機構は、濃度の上昇により吸
26 収量が飽和して一定の値に収束する能動輸送、濃度の上昇に比例して吸収
27 される受動輸送及び水の吸収量に比例して吸収される溶媒牽引から構成さ
28 れるとされている。摂取量が多くなると能動輸送による吸収は飽和に達し、
29 大量摂取では主に受動輸送及び溶媒牽引により吸収されるとされている。
30 したがって、吸収効率はマグネシウムイオン濃度の上昇に伴い減少すると
31 されている。(参照 23、24、25、26、27)

32
33 ~~グッドマン・ギルマン薬理書第 11 版(2007)によれば、~~多量のマグネ
34 シウム塩を投与した場合、小腸において吸収されなかったマグネシウムイ
35 オンは、主に炭酸マグネシウムの化学形で、浸透圧作用により腸管壁から
36 水分子を奪い、大腸内腔容量を増大させ、緩下作用を示すとされている。

37 (参照 23、28)

~~PDR health~~、Firoz ら(2001)、Boehmer ら(1990)及び Bonech ら(1995)の報告によれば、マグネシウムイオンの吸収には、摂取量、体内のマグネシウムプール、ホルモン因子等の様々な要因が影響を及ぼすが、剤形、塩の化学形、粒子の大きさも影響するとされている。(参照 2 3、2 6、2 9、3 0、3 1)

~~Subcommittee on Flame - Retardant Chemicals Committee on Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology Commission on Life Science National Research Council (2000)~~ 及び Verhas ら (2002) の報告によれば、実際の吸収率としては、解離したマグネシウムイオンの約 5~15 %が小腸の上皮細胞を通じて吸収されるとされている。しかしながら、上述のようにマグネシウムイオンの吸収は種々の要因により変動し易く、また食事内容の差、個人差、測定法の相違等によっても吸収率は文献間で異なるとされている。(参照 2 3、3 2、3 3)

② 分布

SCF (2001) によれば、マグネシウムはほ乳類の体内に存在する陽イオンとしては 4 番目に多く、細胞内液では 2 番目に多い陽イオンであるとされている。健康な成人における体内マグネシウム量はほぼ 21~28g (約 1 mol) であり、平均体重を 70 kg とすると約 14.3 mmol/kg、体重の 0.034% に該当するとされている。(参照 1 9)

~~IOM Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes (1999)~~、Elin (1987) によれば、健常者では体内マグネシウムの 50~60%は骨に分布しており、そのうち 1/3 は交換性で、この部分は細胞外マグネシウム濃度を正常に維持するために働くと考えられるとされている。また、正常血清マグネシウム濃度は 0.75-0.95 mM (1.8-2.3 mg/dL) であるとされている。(参照 3 4、3 5)

Altura ら (1992) によれば、成人では、体内マグネシウムの 20%が骨格筋中にあり、軟組織中のカチオンとしては、マグネシウムはカリウムに次ぐ量で、カリウムと類似の分布を示しているとされている。細胞内には体内の全マグネシウムの約 38%が含まれ、1~2%は細胞外に存在し、血漿中マグネシウムの約 35%は蛋白タンパクと非特異的な結合をしているとされている。(参照 2 2)

~~IOM (1997)~~、Günther (1993)、Romani ら (1993) によれば、マグネシウムの細胞内及び細胞外への輸送には carrier-mediated transport

system が必要であるとされている。マグネシウムの細胞内から細胞外への輸送ではナトリウムの細胞内への輸送と連結しており、エネルギーを必要としているとされている。また、それとは別の機序によるが、マグネシウムの細胞外から細胞内への輸送ではナトリウムおよび重炭酸イオンの細胞外への輸送と連結しているとされている。(参照 3 4、3 6、3 7)

Altura ら (1992) によれば、血清又は血漿中のマグネシウムイオンの量は、正常なヒトの場合、その血液中マグネシウム全量の約 71%であり、多くの哺乳動物細胞では、細胞内マグネシウムイオン濃度は 0.1 から 1.0 mM の範囲にあるとされている。(参照 2 2)

以下に示すマグネシウムイオンの分布に関する知見は、添加物「ケイ酸マグネシウム」の評価書 (2010) でも引用されているものである。

~~Subcommittee on Flame - Retardant Chemicals Committee on Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology Commission on Life Science National Research Council (2000)、IOM(1997)、Benech~~ ら (1995) ~~及び MD's Choice, Inc.~~ の報告によれば、ヒト血清中のバックグラウンドとしてのマグネシウムイオン濃度は、18~30mg/L 又は 18~23 mg/L とされている。血清中のマグネシウムイオンは、20~30 %がたんぱく質と結合し、15~30 %が血清中の種々のリガンドと複合体を形成して結合型として存在し、残りの 50~55 %は非結合型として存在するとされている。結合型と非結合型との比は一定しているとされている。(参照 2 3、2 5、3 1、3 2、3 8)

Benech ら (1995、1998) の報告によれば、成人男性に ^{26}Mg (360 mg (乳酸塩及びクエン酸塩として)) を経口投与したところ、血漿中の ^{26}Mg 濃度は投与 4~6 時間後に最大となったとされている。(参照 2 3、3 1、3 9)

③ 排泄

鈴木ら (1984) の報告によれば、健常青年女性 (18~22 歳、日本人、各群 9~12 例) にマグネシウム (160、170、220、400 mg/人/日) を含む食事を与え、体内動態を検討する試験が実施されている。その結果、マグネシウムの出納がほぼ平衡するのは 160 mg/人/日であったとされている。マグネシウムの体内貯留量について、220 mg/人/日まで摂取量を増加させると著明に増加したが、さらに 400 mg/人/日まで増加させても大幅な増加は認められなかったとされている。尿中マグネシウム 排泄量について、全投与群間で大きな変化は認められなかったとしている。以上より、鈴木ら

は、腸管におけるマグネシウム吸収の調節が人体におけるマグネシウムバランスの主たる調節因子であると推察している。(参照 4 0)

神谷 (1956) の報告によれば、健常成人男子 (26~28 歳、日本人、4 名) に低マグネシウム食 (マグネシウムとして 344 mg/人/日) 又は高マグネシウム食 (521 mg/人/日) を摂取させる試験が実施されている。その結果、糞便中マグネシウム排泄量について、摂取量の増加に伴って増加が認められたが、尿中マグネシウム排泄量については摂取量の増加に伴う大きな変化は認められず、吸収率については摂取量の増加に伴って減少が認められたとしている。(参照 4 1)

以下に示すマグネシウムイオンの排泄に関する知見は、添加物「ケイ酸マグネシウム」の評価書 (2010) でも引用されているものである。

~~PDR health~~、~~Benech~~ ら (1995) ~~及び~~ Davenport (1990) ~~及び MD's Choice, Inc.~~ の報告によれば、ヒトの定常状態においては、腎臓の糸球体でろ過されたマグネシウムイオンの 85~95 % が尿細管で再吸収され、残りが尿中に排泄されるとされている。再吸収に影響を与える因子としては、体内のマグネシウムの状態、マグネシウムプール、血清マグネシウム濃度、摂取量、一日のリズム (夜間に最も排泄される。)、激しい運動による血清マグネシウム濃度の低下等が考えられている。腎臓は、血漿中マグネシウム濃度が閾値 (約 16 mg/L) よりも低下するとマグネシウムが排泄されないよう保持するように機能するとされている。(参照 2 3、2 6、3 1、3 8、4 2)

Firoz ら (2001)、Bonech (1998) の報告によれば、ヒトに酸化マグネシウム (MgO) を経口投与したときの尿中のマグネシウムイオン濃度は、投与 2~4 時間後にピークに達し、6 時間後に平常レベルに戻るとされている。一方、成人男性 (6 例) に ^{25}Mg (乳酸塩として) 50 mg を静脈内投与し、同時に ^{26}Mg (乳酸塩及びクエン酸塩として) 360 mg を単回経口投与したところ、5 日間尿中排泄率はそれぞれ 7.4 %、2.2 %であった。 ^{25}Mg は 5 日間糞中には見出されず、 ^{26}Mg の糞中排泄は投与 12~48 時間後に最大となり、便秘により除外された 1 例を除き投与 72 時間後までには完了したとされている。 ^{26}Mg の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6 %であったとされている。(参照 2 3、2 9、3 9)

2. 毒性

リン酸一水素マグネシウムを被験物質とした毒性試験成績として 90 日間反

1 復投与試験の報告がある。ここでは、リン酸一水素マグネシウムに加えて、体
2 内動態に係る知見から、リン酸一水素マグネシウムは胃内の酸性状態により解
3 離し、マグネシウムイオン及びリン酸イオンとなってそれぞれ吸収されると考
4 えられることから、マグネシウムイオン又はリン酸イオンで構成される物質に
5 関する試験成績も用いて総合的に添加物「リン酸一水素マグネシウム」の毒性
6 を評価することとした。

8 (1) 遺伝毒性

9 ① リン酸化合物

10 以下に示すリン酸化合物の微生物を用いる遺伝毒性に関する知見は、
11 JECFA (1982) のにおける引用によるものである。

13 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

14 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

15 Litton Bionetics 社 (1975) は、リン酸一カルシウム、リン酸一カ
16 リウム及びリン酸一ナトリウムの細菌 (*Salmonella typhimurium*
17 TA1535、TA1537、TA1538及び *Saccharomyces cerevisiae* D4)
18 を用いた復帰突然変異試験を実施しており、代謝活性化系の有無にか
19 かわらず陰性であったとされている。(参照 4 3)

21 Newell ら (1974) は、ピロリン酸ナトリウムの細菌 (*S.*
22 *typhimurium* TA1535、TA1536、TA1537及び TA1538) を用
23 いた復帰突然変異試験を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわ
24 らず陰性であったとされている。(参照 4 3)

26 Food and Drug Research Lab (1975) は、ピロリン酸四ナトリウ
27 ムの細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538及び
28 *S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験を実施しており、代謝
29 活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 4
30 3)

32 Litton Bionetics 社 (1974) は、トリポリリン酸ナトリウムの細菌
33 (*S. typhimurium* TA1530 及び G46 又は及び *S. cerevisiae* D3)
34 を用いた復帰突然変異試験を実施しており、代謝活性化系の有無にか
35 かわらず、陰性であったとされている。(参照 4 3)

37 Litton Bionetics 社 (1975) は、ヘキサメタリン酸ナトリウムの細
38 菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1536 及び TA1537) を用いた復

帰突然変異試験を実施している。その結果、代謝活性化系の有無にか
かわらず、陰性であったとされている。（参照 4 3）

（b）微生物を用いる宿主経路試験

Newell ら（1974）は、ピロリン酸ナトリウムの *S. typhimurium* TA1530 又は *S. cerevisiae* D3 の組換え頻度をみるマウス宿主経路試験を実施しており、陰性であったとされている。（参照 4 3）

Litton Bionetics 社（1974）は、トリポリリン酸ナトリウムの *S. typhimurium* TA1530 ~~及び~~ G46 ~~及び~~ ~~又は~~ *S. cerevisiae* D3 の組換え頻度をみるマウス宿主経路試験を実施しており、陰性であったとされている。（参照 4 3）

b. 染色体異常を指標とする試験

（a）ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

Litton Bionetics 社（1974）は、トリポリリン酸ナトリウムのラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 試験及びヒト肺培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施しており、陰性であったとされている。（参照 4 3）

（b）げっ歯類を用いる優性致死試験

Newell ら（1974）は、ピロリン酸ナトリウムのラットを用いた優性致死試験を実施しており、陰性であったとされている。（参照 4 3）

Litton Bionetics 社（1974）は、トリポリリン酸ナトリウムのラットを用いた優性致死試験を実施しており、陰性であったとされている。（参照 4 3）

（c）げっ歯類を用いる相互転座試験

Newell ら（1974）は、ピロリン酸ナトリウムのラットを用いた相互転座試験を実施しており、陰性であったとされている。（参照 4 3）

② マグネシウム化合物

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

（a）微生物を用いる復帰突然変異試験

石館ら（1982）ら、小熊ら（1981）の報告によれば、硫酸マグネシウムの細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537（最高用量 100 mg/~~プレート~~plate）及び *S.*

typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537、及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (最高濃度用量 5.0 mg/プレート-plate)) を用いた復帰突然変異試験が実施されており、S9mix代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 4 4、4 5)

石館ら (1983) らの報告によれば、炭酸マグネシウムの細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量濃度 10 mg/プレート) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 4 6)

石館ら (1984) らの報告によれば、塩化マグネシウムの細菌 (*S. typhimurium* TA94、TA98、TA100、及び TA2637) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量濃度 100 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 4 7)

FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) (1976) の引用によれば、Litton Bionetics 社 (1975) は、酸化マグネシウムの微生物 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、及び *S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度不明) を実施しており、代謝活性存在下の TA1538 において弱い反応が認められたとされている。Litton Bionetics 社は正常な変動の範囲であると判断しているとされている。FASEB は酸化マグネシウムの変異原性について明確ではないとしている。(参照 4 8)。添加物専門調査会としては、本試験の結果を陰性と評価した。

FASEB (1976) の引用によれば、Litton Bionetics 社 (1976) は、ステアリン酸マグネシウムの微生物 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538 及び *S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度不明) を実施しており、代謝活性の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 4 8)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

石館ら (1982) らの報告によれば、硫酸マグネシウムの CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞) を用いた染色体異常試験 (最高用量濃度 4.0 mg/mL) が実施されており、陰性であったとされてい

る。（参照 4 4）

小熊ら（1981）の報告によれば、硫酸マグネシウムの~~チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）~~を用いた染色体異常試験（最高~~用量濃度~~ 5.0 mg/mL）が実施されており、~~S9mix~~代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 4 5）

石館ら（1984）らの報告によれば、~~塩化マグネシウムのチャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU）~~を用いた染色体異常試験（最高~~用量濃度~~ 2.0 mg/mL）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 4 7）

石館ら（1983）らの報告によれば、炭酸マグネシウムの~~チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU）~~を用いた染色体異常試験（最高~~用量濃度~~ 1.0 mg/mL）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 4 6）

以上より、本専門調査会としては、~~以上から~~、リン酸塩及びマグネシウム塩には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

（2）急性毒性

① リン酸化合物

リン酸化合物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては表 3 のような報告がある。JECFA（1982）による複数の知見の取りまとめによれば、マウス及びラットへのリン酸一ナトリウム、リン酸一カリウム、ピロリン酸二ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム及びヘキサメタリン酸ナトリウムの単回経口投与による LD₅₀ 値は、マウスで 1,300～3,700mg/kg 体重、ラットでは 1,380～4,100 mg/kg 体重と報告されている。ハムスターへのピロリン酸二ナトリウムの単回経口投与による LD₅₀ 値は 1,660 mg/kg 体重、ウサギへのトリポリリン酸ナトリウムの単回経口投与による LD₅₀ 値は 2,500 mg/kg 体重と報告されている。（参照 4 3）

表 3 急性毒性に関する試験成績概要

(a) リン酸、リン酸塩、オルトリン酸塩

化合物	投与経路	動物種	LD50 (mg/kg 体重)	参照
リン酸一ナトリウム	経口	モルモット	2,000 MLD	4 3
	経口	マウス	3,700	4 3

	経口	ラット	4,100	4 3
リン酸一カリウム	経口	マウス	3,200	4 3
	経口	ラット	2,820	4 3
ピロリン酸ナトリウム	経口	マウス	3,350	4 3
	経口	ラット	1,690	4 3
	経口	ハムスター	1,660	4 3

(b) ニリン酸四ナトリウム

化合物	投与経路	動物種	LD50 (mg/kg 体重)	参照
ピロリン酸四ナトリウム	経口	マウス	1,300	4 3
	経口	ラット	1,380	4 3

(c) 三リン酸塩、ポリリン酸塩

化合物	投与経路	動物種	LD50 (mg/kg 体重)	参照
三リン酸ナトリウム	経口	マウス	2,380	4 3
	経口	ラット	1,700	4 3
	経口	ウサギ	2,500	4 3
1/3 Kurrol's 塩、2/3 ニリン酸四ナトリウム及びニリン酸二ナトリウム（水溶性、中性）	経口	ラット	4,000	4 3
	静注	ラット	18	4 3
ヘキサメタリン酸ナトリウム	経口	マウス	3,700	4 3
	経口	ラット	2,400	4 3

(d) リン酸カルシウム

化合物	投与経路	動物種	LD50 (mg/kg 体重)	参照
モノリン酸カルシウム	経口	マウス	4,600	4 3
	経口	ラット	2,170	4 3

② マグネシウム塩

~~食品添加物公定書解説書（第七版）（1999）によれば、~~マウス及びラットへの塩化マグネシウムの単回経口投与による LD₅₀ 値は、それぞれ 1,050 及び 2,800 mg/kg 体重と報告されている。（参照 4 9）

(3) 反復投与毒性

① リン酸一水素マグネシウム

a. 厚生労働省委託試験報告（2007）のラット 90 日試験

厚生労働省委託試験報告（2007）の報告によれば、雌雄の SD 系ラット（~~各群雌雄各 10 匹／群~~）にリン酸一水素マグネシウム三水和物（0（対照群）、0.5、1.5 および 5.0%~~%~~：雄 303、910、3,045 mg/kg 体重/日、

雌 0.5、1.5 および 5.0%~~：~~ 347、1,032、3,702 mg/kg 体重/日) を 90 日間混餌投与する試験が実施されている。試験期間中、毎日一般状態が観察されているとともに、体重、摂餌量及び摂水量を週 1 回測定、試験終了前に眼科学的検査および尿検査が実施されている。その結果、試験期間中に死亡動物は認められず、一般状態においても被験物質投与に起因したと考えられる影響は認められなかったとされている。体重については、5.0%~~投与群~~の雄で増加傾向、5.0%~~投与群~~の雌で減少傾向が認められたが、統計学的な有意差は認められなかったとされている。摂餌量について、各投与群の雌雄において増加又は減少が認められたが、試験実施者は体重の推移と関連していないことを理由の一つに挙げ、これらの影響を投与に起因する変化ではないとしている。摂水量について、1.5%投与群の雌で、投与第 11 週に減少が認められたとされているが、試験実施者は一過性の変化であること、用量依存性がないことから投与に起因する変化ではないとしている。眼科学的検査においては、いずれの動物においても異常は認められなかったとされている。尿検査においては、5.0%~~投与群~~の雌雄で尿 pH の低下、5.0%投与群の雌雄、1.5%投与群の雄で尿中無機リンの増加、0.5%投与群の雄、1.5%投与群の雄で尿量の減少が認められたとされている。試験実施者は 5.0%~~投与群~~の雌雄で認められた尿 pH の低下及び 5.0%投与群の雌雄、1.5%投与群の雄で認められたこれらの変化について、胃酸により溶解したリン酸イオンの吸収・排泄に基づく変化であり、血清中の無機リン及びマグネシウムの値に変化が認められず、血漿中の無機リンの恒常性が保たれていることから、毒性学的意義は無いと考察している。血液学的検査において、5.0%投与群の雌で単球数比率の増加が認められたとされているが、試験実施者は、軽微であること、他の白血球型の比率において変化を認めなかったことから偶発的な変化であると考察している。0.5%投与群の雄に MCH (平均赤血球血色素量) の増加、プロトロンビン時間の延長が認められたとされているが、試験実施者は、軽微であること、用量依存性がないことから偶発的な変化であると考察している。血液生化学的検査において、5.0%投与群の雄で AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) 及び尿素窒素 ~~-(BUN)~~ の減少、5.0%投与群雌でナトリウムの減少が認められたが、試験実施者は、AST の変化について、軽微であること、他の肝機能に関連する変動が見られず、病理組織学的な異常が認められないことから毒性学的意義はないと考察している。また、尿素窒素 BUN とナトリウムの減少について、軽微であること、背景データの範囲内の変動であることから毒性学的意義はないと考察している。臓器重量について、5.0%投与群の雄で脳の絶対重量及び相対重量の減少、5.0%投与群の雌で下垂体の相対重量の増加、5.0%投与群及び 0.5%投与群の

雌で脾臓の絶対重量の減少、0.5%投与群の雄で副腎の絶対重量及び相対重量の増加が認められたが、試験実施者は、いずれも軽微であり、背景データの範囲内であること等から毒性学的意義はないと考察している。病理組織学的検査では、被験物質投与に起因したと考えられる病変は観察されなかったとされている。また、5.0%投与群の雌雄で肛門の状態、糞便の形状について観察したところ、異常な症状は観察されなかったとされている。以上より、試験実施者は、本試験におけるリン酸一水素マグネシウムの NOAEL を本試験の最高用量である 5.0% (雄で 3,045mg/kg 体重/日および雌で 3,702mg/kg 体重/日) (リンとして雄で 541 mg/kg 体重/日、雌で 657 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日) と結論している。(参照 50)。本専門調査会としては、本試験におけるリン酸一水素マグネシウムの NOAEL を本試験の最高用量である 5.0% (雄で 3,045mg/kg 体重/日および雌で 3,702mg/kg 体重/日) (リンとして雄で 541 mg/kg 体重/日、雌で 657 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日) と評価した。

② リン酸三マグネシウム

a. 厚生労働省委託試験報告（2000）のラット 90 日試験

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（2003）でも引用されている厚生労働省委託試験報告（2000）の報告によれば、SD ラット（各群雌雄各 10 匹）にリン酸三マグネシウム（0、0.5、1.5、5.0% ; 0、0.316、0.934、3.242 g/kg 体重/日^{*}）を 90 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与第 27 日に 5.0%投与群の雄 1 例が死亡し、死亡例について剖検した結果、盲腸と回腸、結腸の境界部に捻転が観察され、組織学的に腸管の出血とうっ血が認められたが、投与との因果関係は明らかでなかったとされている。一般状態において、1.5%及び 5.0%投与群の雌雄で軟便及び泥状便がみられ、5.0%投与群では高頻度の軟便又は泥状便に加え、肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便がみられたとされている。試験実施者は、これらの変化についてマグネシウム塩やリン酸塩の過剰摂取による毒性徴候であると考察している。体重については、5.0%投与群の雌雄で増加抑制が認められ、摂餌量については、5.0%投与群の雌雄で投与期間の前半に減少が認められ、摂水量については、各投与群の雌で増加傾向が認められ、0.5%投与群の雌で増加が認められたとされている。試験実施者は、体重の増加抑制について、軟便及び泥状便及び血液生化学的所見を鑑みて、腸管から

^{*} 被験物質の平均摂餌量と平均体重を基に評価要請者が計算したもの。

の栄養吸収不良によるものと考察し、摂水量の増加について、大量の塩類下剤の摂取による脱水によるものと考えられるが、0.5%投与群の雌で認められた変化については、軟便及び泥状便等の一般状態の変化が認められず、尿中電解質排泄量に変化がないことから毒性学的意義はないと考察している。血液学的検査においては、5.0%投与群の雌雄で平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の減少、5.0%投与群の雄で赤血球数の増加傾向、血色素量及びヘマトクリット量の減少傾向、網状赤血球比率の低下傾向が認められたとされている。試験実施者は、病理組織学的検査において造血臓器に変化が見られていないことから、鉄や銅不足により生じる小赤血球性低色素性貧血が生じたと考察しているが、被験物質の投与と鉄や銅の利用との関連性については明らかではないとしている。血液生化学的検査においては、5.0%投与群の雄で総タンパク、アルブミン及び総コレステロール及びトリグリセライド濃度の低下並びにカリウム及び無機リン濃度、ALP-アルカリホスファターゼ活性の上昇が認められたとされている。試験実施者は、リン酸塩の摂取により無機リン濃度が上昇したが、カルシウム濃度に変化がないことから、無機リン濃度の上昇に伴うカルシウム代謝への影響は無かったとしており、カリウム濃度の上昇については詳細が不明であるとしている。尿検査において、雌の各投与群で尿比重、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素濃度の低下、尿量の増加傾向が認められ、1.5%及び 5.0%投与群の雌で尿中塩素排泄量の減少が認められたとされている。試験実施者は、これらの変化について、摂水量の増加が原因と考察している。器官重量については、5.0%投与群の雄で脳、肺、腎臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣及び精囊の相対重量の増加が認められ、0.5%及び 5.0%投与群の雌で副腎の実重量の低下が認められたとされている。試験実施者は、器官重量が変化した臓器について病理組織学的変化が認められなかったことから、体重が減少したことによるものと考察している。病理組織学的検査においては、投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験実施者は、1.5%以上の投与群でみられた軟便及び泥状便を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 0.5%としている。また、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告は、本知見について「マグネシウム過剰摂取により下痢等の消化器症状が見られることは既知の情報であり、各投与群で見られたいずれの変化も毒性学的意義は少ないと考えられた。」としている。(参照 51、52)。(参照)本専門調査会としては、下痢、軟便等の消化器症状については粘膜障害等の器質的傷害を伴うものを毒性学的意義のあるものと判断する立場から、5.0%の投与群の雌雄で認められた高頻度の軟便又は泥状便等並びに体重増加抑制、5.0%投与群の雄で血液生化学的検

査において認められた~~アルカリホスファターゼ ALP~~活性の上昇を投与
に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る
NOAEL を 0.93 g/kg 体重/日（リンとして 142 mg/kg 体重/日、マグネシ
ウムとして 167 mg/kg 体重/日）と評価した。

③ リン酸化合物

a. Haut ら（1980）のラットを用いた試験

Haut ら（1980）の報告によれば、SD ラット（雄 54 匹）を 3 群（無
処置、片側の腎臓を部分的に摘出、片側の腎臓を摘出）に分け、各群に
リン酸塩（リン酸一ナトリウム：リン酸二ナトリウム＝4：1）（0.5、1.0、
2.0%：リン 50、100、200 mg/日に相当、対照群無し）を投与し、いず
れかの群の血症クレアチニン濃度が 1 mg/dl になるまで混餌投与する試
験が実施されている。その結果、体重について、部分腎摘出群及び片側
腎摘出群の 2%投与群で減少が認められたとされている。また、投与開
始後 18 週間目に部分腎摘出群及び片側腎摘出群の 2.0%投与群のクレア
チニン濃度が無処置群の 0.5%投与群と比べて増加が認められたとされ
ている。尿検査において、尿中リン濃度について、リンの投与量の増加
に反映した増加が認められ、腎処理群間での差は認められていないとさ
れ、試験開始 7 週目に 48 時間採取した尿では、尿中クレアチニン含量
に変化は認められなかったとされている。血液生化学的検査において、
血漿中のリン濃度について、各処置群とも 2.0%投与群において投与開始
後 14 週より増加が認められ、特に部分腎摘出群及び片側腎摘出群で顕
著であったとされている。血漿中のカルシウム含量について、試験期間
中は各処置群で各投与群において差は認められなかったが、試験終了時
は片側腎摘出群で用量依存的な減少が認められたとされている。剖検に
おいて、18 週における腎臓中のリン含量、カルシウム含量について、各
処置群とも用量依存的に増加していたとされている。18 週における腎臓
中のカルシウム含量について、無処置群の 1.0%投与群で 6 匹中 2 匹、
部分腎摘出群の 1.0%投与群で全数、片側腎摘出群の 1.0%投与群で 6 匹
中 5 匹、全処置群の 2.0%投与群全数に増加が確認されたとされている。
また、腎障害（尿細管と間質）について、無処置群の 1.0%投与群に 1
匹、片側腎摘出群の 1.0%投与群で 6 匹中 5 匹、全処置群の 2.0%投与群
で確認されたとされている。カルシウム沈着について、部分腎摘出群及
び片側腎摘出群の 2.0%投与群では、無処置群の 2.0%投与群より顕著に
増加が認められたとされている。（参照 5 3）。本専門調査会としては、
本試験では、対照群を設定しておらず、また、腎毒性発現機序に関する
試験であり、通常の毒性試験ではないことから、本試験における NOAEL
の評価を行わなかった。

b. Datta ら (1962) のラット 16 週間試験

JECFA (1982) でも引用されている Datta ら (1962) の報告によれば、ラット (各群雌雄各 20 匹) にピロリン酸四ナトリウム (0、1、2.5、5%; 0、0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日^{*}) 又はオルトリン酸ナトリウム (5%; 2.5 g/kg 体重/日^{*}) を 16 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、一般状態について変化は認められなかったとされている。体重についてピロリン酸四ナトリウム 5%投与群で増加抑制、摂餌量について同群で減少が認められたとされている。尿検査においては、尿の pH について、ピロリン酸ナトリウム 5%投与群とオルトリン酸ナトリウム 5%投与群でアルカリ側の変化が認められている。カルシウム、カリウム、アンモニウム濃度に変化はなかったとされている。腎機能について、ピロリン酸四ナトリウム 2.5%投与群の雄、5%投与群の雌雄、オルトリン酸ナトリウム 5%投与群の雌雄で低下が認められたとされている。器官重量について、ピロリン酸四ナトリウム 5%投与群の雌雄で心臓、肝臓、脾臓、胃、小腸 (雌のみ)、腎臓、精巣 (雄のみ) に相対的增加、オルトリン酸ナトリウム 5%投与群の雌雄、ピロリン酸四ナトリウム 2.5%投与群の雌で腎臓に相対的增加、ピロリン酸四ナトリウム 1%投与群の雌で腎臓に増加、脾臓に相対的減少が認められたとされている。Datta らは、ピロリン酸ナトリウム 5%投与群における心臓重量の相対的增加について、体重の群間差を原因としている。しかし、器官重量についてのその他の変化については不明としている。病理組織学的検査では、ピロリン酸四ナトリウム 1%以上の投与群で腎病変が高率に観察され、用量相関性のみられるものもあったとされている。また、ピロリン酸四ナトリウム 5%投与群の雌雄及び 2.5%投与群の雌で、前胃／腺胃移行部に上皮の過形成や出血が認められたとされている。オルトリン酸ナトリウム 5%投与群では、腎臓の病変は認められたが、胃の病変は認められなかったとされている。(参照 4 3、5 4)。本専門調査会としては、ピロリン酸四ナトリウムについて 1%以上の投与群でみられた腎病変を投与に起因する変化であると判断し、本試験における LOAEL を 0.5 g/kg 体重/日 (リンとして 112.8 mg/kg 体重/日) と評価した。また、オルトリン酸ナトリウムについて 5%投与群でみられた腎病変を投与に起因する変化と判断したが、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評

^{*} 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

1 価することはできないと判断した。

3 c. Hodge ら (1956) のラット 1 か月試験

4 JECFA (1982) における引用によれば、Hodge ら (1956) は、ラッ
5 ト (各群雄 5 匹) にヘキサメタリン酸ナトリウム (0.2、2、10% ; 0.1、
6 1.0、5 g/kg 体重/日^{*})、トリポリリン酸ナトリウム (0.2、2、10% ; 0.1、
7 1.0、5 g/kg 体重/日^{*}) 又は対照群として基礎飼料若しくは基礎飼料に塩
8 化ナトリウム (10%) 若しくはリン酸二ナトリウム (5%) を含む餌を 1
9 ヶ月間混餌投与する試験を実施している。その結果、体重について、ヘ
10 キサメタリン酸ナトリウム 10%投与群、トリポリリン酸ナトリウム 10%
11 投与群及び塩化ナトリウム投与群で増加遅延が認められたとされている。
12 器官重量においては、ヘキサメタリン酸ナトリウム 10%投与群、トリポ
13 リリン酸ナトリウム 10%投与群及び塩化ナトリウム投与群で腎重量の
14 増加が認められたとされている。病理組織学的検査においては、ヘキサ
15 メタリン酸ナトリウム 10%投与群、トリポリリン酸ナトリウム 10%投与
16 群及び塩化ナトリウム投与群で尿細管の壊死が認められたとされている。
17 また、ヘキサメタリン酸ナトリウム 2%投与群及びポリリン酸ナトリウ
18 ム 2%投与群で、腎臓に炎症性変化が認められたが、この病変はヘキサ
19 メタリン酸ナトリウム 10%投与群及びトリポリリン酸ナトリウム 10%
20 投与群でみられた尿細管の壊死とは異なるものであったとされている。
21 なお、ヘキサメタリン酸ナトリウム 0.2%投与群及びトリポリリン酸ナト
22 リウム 0.2%投与群の腎臓は正常であったとされている。(参照 4 3)。本
23 専門調査会としては、ヘキサメタリン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナ
24 トリウムともに 2%以上の投与群でみられた腎臓の炎症性変化を投与に
25 起因する変化であると判断したが、通常毒性試験における検査指標の
26 検索が行われておらず、また、原典の資料を確認することができなかった
27 ことから、NOAEL の評価を行わなかった。

29 d. Hodge ら (1960) のラット 2 年間試験

30 JECFA (1982) における引用によれば、Hodge ら (1960) は、ラッ
31 ト (各群雌雄各 50 匹) にトリポリリン酸ナトリウム (0.05、0.5、5% ;
32 0.025、0.25、2.5 g/kg 体重/日^{*}) を 2 年間混餌投与する試験を実施して
33 いる。その結果、体重について、5%投与群の雄で増加抑制が認められた
34 とされている。死亡率について、5%投与群で減少が認められたとされて
35 いる。一般状態について、5%投与群で貧血が認められたとされている。
36 剖検において、5%投与群で腎重量の増加が認められたとされている。病
37 理学的検査において、0.5%以下の投与群に変化は認められなかったとさ
38 れている。(参照 4 3)。本専門調査会としては、5%投与群でみられた体

1 重の増加抑制、貧血及び腎重量の増加を投与に起因する変化であると判
2 断したが、原典の資料を確認することができなかったことから、NOAEL
3 の評価を行わなかった。

4
5 e. Hodge ら (1960) のラット 2 年間試験

6 JECFA (1982) における引用によれば、Hedge ら (1960) は、ラッ
7 ト (各群雌雄各 50 匹) にヘキサメタリン酸ナトリウム (0.05、0.5、5% ;
8 0.025、0.25、2.5 g/kg 体重/日^{*}) を 2 年間混餌投与する試験を実施して
9 いる。その結果、体重について 5%投与群で増加抑制が認められたとさ
10 れている。死亡率について、全投与群で増加が認められたが、用量相関
11 性は認められなかったとされている。剖検において、5%投与群で腎重量
12 の増加及び石灰化が認められたとされている。病理組織学的検査におい
13 て、0.5%投与群で腎臓に変化は認められなかったとされている。。 (参照
14 4 3)。。 本専門調査会としては、5%投与群でみられた体重の増加抑制及
15 び腎重量の増加を投与に起因する変化であると判断したが、原典の資料
16 を確認することができなかったことから、NOAEL の評価を行わなかつ
17 た。

18
19 f. Tani ら (2006) のラット 4 週間試験

20 Tani ら (2006) の報告によれば、Wistar ラット (各群雄 6 匹) にリ
21 ン酸二水素カリウム (0.3 (対照群)、0.6、0.9、1.2、1.5% ; 0.15、0.30、
22 0.45、0.60、0.75 g/kg 体重/日) とカルシウム (0.6%) を含む餌 (AIN-93G)
23 を 4 週間投与する試験を実施している。その結果、摂餌量について、0.6%
24 以上投与群で減少が認められたとされている。体重について、1.5%投与
25 群で摂餌量 100 g あたりの体重増加に抑制が認められたとされている。
26 血液生化学的検査において、血中リン濃度について、0.6%以上投与群で
27 増加傾向が認められたが有意な増加は認められていないとされている。
28 血中副甲状腺ホルモン濃度について、1.5%投与群で増加が認められたと
29 されている。血中カルシトニン濃度について、0.6%以上投与群で増加傾
30 向が認められ、0.9%投与群では有意な増加が認められたが、1.2%以上投
31 与群では有意な増加は認められていないとされている。尿検査及び糞の
32 検査において、尿中及び糞中のリン排泄量について、0.6%以上投与群で
33 増加が認められたとされている。尿中のカルシウム排泄量について、
34 0.6%以上投与群で減少が認められたとされている。リンの吸収量 (摂取
35 量－糞中リン排泄量) について、0.6%以上投与群で増加が認められたと
36 されている。1.2%以上投与群でリンの吸収と排泄バランス (小腸におけ
37 るリンの吸収量－尿中リン排泄量) に減少が認められたとされている。
38 また、腎刷子縁膜の RNA 及び蛋白の発現について、1.5%投与群で減少

が認められ、用量相関性が認められたとされている。Tani らは、1.2%以上のリンの投与により、ラットのリン恒常性維持機構に悪影響がある可能性があると示唆している。(参照55)。本調査会としては、本試験は、通常の毒性試験ではないことから、NOAEL の評価を行わなかった。

④ マグネシウム化合物

a. 瀧澤ら（2000）のラット90日試験

瀧澤ら（2000）の報告によれば、F344ラット（各群雌雄各10匹）に塩化マグネシウム（0（対照群）、0.1、0.5、2.5%；雄0、62、308、1,600 mg/kg体重/日、雌0、59、299、1,531 mg/kg体重/日）を90日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与群で死亡発生は認められなかったとされている。一般状態について、2.5%投与群の雌雄で軟便が投与初期に一過性に認められ、投与期間中に消失したとされている。瀧澤らは、軟便の症状が消失したことについて、体重増加により被験物質の体重当たりの負荷量が減少したことが考えられるとしている。体重については、2.5%投与群の雄で増加抑制が認められ、摂餌量については、対照群との間に差は認められず、摂水量については、2.5%投与群の雌雄での増加が認められたとされている。瀧澤らは、体重の増加抑制について、投与による変化と考察しており、摂水量の増加について、投与に起因する変化と考えられたものの、軟便・下痢による水分喪失に伴う変化とは断定できず、原因の特定は出来なかったとしているが、浮腫や血液希釈、腎障害が認められていないことから、摂取された水は通常の過程により処理排泄されているものと考えられ、毒性学的意義に乏しいと考察している。血液学的検査においては、0.5、2.5%投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値が低下し、2.5%投与群の雄で白血球分類における好酸球比が低下したとされている。また、2.5%投与群の雌でヘモグロビン量及びMCHが増加したとされている。瀧澤らは、これらの赤血球項目の減少について、血液中の有核赤血球の増減や造血器系に組織学的異常が見られておらず、高マグネシウム血症時に認められる麻痺や中枢抑制症状等が観察されず、血清マグネシウム量に変化が認められなかったことから、マグネシウムが高度に蓄積したとは考えがたく、毒性学的意義に乏しいと考察している。血液生化学的検査において、0.5%、2.5%投与群の雄でコリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼの低下及び無機リンの増加が認められ、2.5%投与群の雄で総コレステロール及び乳酸脱水素酵素の低下が認められ、2.5%投与群の雌で乳酸脱水素酵素の低下が認められ、その他全群で対照群に比べ統計学的に有意な項目を散発的に認めたが、いずれも背景データの範囲内であったとされている。瀧澤らは、アルカリホスファターゼ及び乳酸脱水素酵素の低下について、

他の肝臓関連の生化学マーカーに変化が無く、組織学的に肝臓に異常がないことから、無機リン値の上昇について、高マグネシウム血症時に認められることのある変化であるが、血清カルシウムの変動を伴わず、腎、骨等の異常所見を伴わない軽度な変化であったことから、毒性学的に問題にならないものと考察している。器官重量について、2.5%投与群の雄で脾臓の実重量の減少が、0.1、0.5、2.5%投与群の雄及び2.5%投与群の雌で肝臓の相対重量の減少が、2.5%投与群の雌雄で肝臓の実重量の減少が認められたとされている。瀧澤らは、肝臓と脾臓の実重量の減少について、体重差を反映しているものと考察しており、肝臓は相対重量も減少しているが、肝臓に組織学的異常所見がみられなかったことから、毒性学的意義に乏しいと考察している。病理組織学的検査については、投与に関連した変化は認められなかったとしている。以上より、瀧澤らは、2.5%投与群の雌雄でみられた軟便、2.5%投与群の雄でみられた体重増加抑制を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係るNOAELを雄で308 mg/kg体重/日、雌で299 mg/kg体重/日（マグネシウムとして雄で36 mg/kg体重/日、雌で35 mg/kg体重/日）としている。（参照56）。本専門調査会としては、2.5%投与群の雌雄でみられた軟便、2.5%投与群の雄でみられた体重増加抑制を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係るNOAELを雄で308 mg/kg体重/日、雌で299 mg/kg体重/日（マグネシウムとして雄で36 mg/kg体重/日、雌で35 mg/kg体重/日）と評価した。

b. Tanakaら（1994）のマウス13週間試験

Tanakaら（1994）の報告によれば、B6C3F₁マウス（各群雌雄各10匹）に塩化マグネシウム（0、0.3、0.6、1.25、2.5、5%；雄0、610、1,220、2,690、5,410、11,400 mg/kg体重/日、雌0、770、1,580、3,260、6,810、13,830 mg/kg体重/日）を13週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重について、~~1.25%以上の投与群の雄、5%投与群の雌で減少が認められ、~~5%投与群の雌雄で試験期間を通じた体重増加抑制が認められたとされている。器官重量については、2.5%投与群の雄及び5%投与群の雌雄で脳、2.5及び5%投与群の雌雄で腎、2.5及び5%投与群の雄で精巣にそれぞれ相対的増加が、0.6、1.25、2.5%投与群の雄で心臓、2.5及び5%投与群の雄で脾重量の減少が認められたとされている。血液学的及び血液生化学的検査では投与による明らかな影響は認められなかったとされている。病理組織学的検査では、5%投与群の雄で腎近位尿細管上皮の空胞化が有意に増加していたとされている。（参照57）。本専門調査会としては、2.5%以上の投与群の雌雄でみられた腎比重量の増加と2.5%以上の投与群の雄でみられた脾重量の減少を投与に起因する変化である

と判断し、本試験におけるNOAELを雄で2,690 mg/kg体重/日、雌で3,260 mg/kg体重/日（マグネシウムとして雄で317.5 mg/kg体重/日、雌で384.85 mg/kg体重/日）と評価した。

c. Kurataら（1989）のマウス96週間試験

Kurataら（1989）の報告によれば、B6C3F₁マウス（各群雌雄各50匹）に塩化マグネシウム六水和物（0、0.5、2.0%；0、0.75、3.0 g/kg体重/日^{*}）を96週間混餌投与し、更に8週間通常餌を投与する試験が実施されている。その結果、一般状態において、被験物質の投与に関連した変化が認められず、体重について、2.0%投与群の雌で体重増加の抑制が認められ、摂餌量について、2.0%投与群の雌で同量投与群の雄と比較して増加が認められたとされている。尿検査及び血液学的検査において、投与に関連した変化は認められなかったが、血液生化学的検査において、2.0%投与群の雌でアルブミン量が増加したとされている（詳細については参照できなかった）。器官重量について、2.0%投与群の雌で脳重量、脳比重量、心比重量及び腎比重量の増加及び肝重量の減少が認められたとされている。Kurataらは、臓器重量の変動は体重増加抑制に伴うものとしている。また、病理組織学的検査において、投与群の雌雄で悪性リンパ腫/白血病の増加が認められたが、用量依存性は弱いとしている。また、2.0%投与群の雄で肝腫瘍の用量依存的な減少が認められたとされている。（参照58）。本専門調査会としては、本試験は発がん性の有無を検索する試験である詳細なデータを参照できないことから、NOAELの評価を行わなかった。（本試験で認められた発がん性に関する所見については「（4）発がん性①マグネシウム化合物参照）

⑤ 反復投与毒性のまとめ

評価要請者は、リン酸一水素マグネシウム、リン酸三マグネシウム及び塩化マグネシウム等で得られた90日間混餌投与による反復投与毒性の知見を比較して考察を行っている。軟便あるいは下痢について、リン酸三マグネシウムの1.5%及び5.0%投与群の雌雄で軟便及び泥状便、5.0%投与群では赤色便や肛門周囲の膨張、発赤あるいは出血が認められ、塩化マグネシウムの2.5%投与群の雌雄で軟便が一過性に認められたにもかかわらず、リン酸一水素マグネシウムの投与群では肛門の状態や糞便の形状に異常が認められなかったことについて不明としている。また、尿中あるいは血漿中のリン含量について、リン酸一水素マグネシウムでは1.5%投与群の雌雄で尿中無機リン含量の増加が認められたが血漿中無機リン含量の増加は認められず、リン酸塩（リン酸一ナトリウム：リン酸二ナトリウム=4:1）投与群と同様の傾向が見られたとしている。一方、リン酸三マグネ

シウムの 5.0%投与群の雄で血漿中無機リンの増加が認められており、同投与群の雌やリン酸一水素マグネシウム、リン酸塩の投与群とは異なっていたとしている。また、マグネシウムの代謝に関して、リン酸一水素マグネシウムの投与群で尿中のマグネシウム量に変化がないことから、これまでに得られた、ヒトにマグネシウムを投与する知見と同じメカニズムによるものであり、糞中排泄されるものと考察している。以上から、評価要請者は、リン酸一水素マグネシウムの 90 日間反復投与毒性試験の試験実施者による NOAEL (5.0% (雄で 3,045mg/kg 体重/日および雌で 3,702mg/kg 体重/日)) を支持し、食品添加物としての使用条件で摂取する場合、ヒトに対し特段問題となる影響は無いと判断している。(参照 2) 本専門調査会としては、評価要請者の判断は妥当なものとみなし、NOAEL は 5.0% (雄で 3,045mg/kg 体重/日および雌で 3,702mg/kg 体重/日) と判定した。

(4) 発がん性

① マグネシウム化合物

Kurata ら (1989) らの報告によれば、B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 50 匹) に塩化マグネシウム六水和物 (0、0.5、2% ; 0.75、3.0 g/kg 体重/日*) を 96 週間混餌投与後、さらに 8 週間対照飼料で飼育する試験が実施されている。その結果、発がん性は認められなかったとされている。(参照 5 8) (本試験で認められた一般毒性に関する所見については「(3) 反復投与毒性④マグネシウム塩 c. Kurata ら (1989) のマウス 96 週間試験」参照)

(5) 生殖発生毒性

① リン酸化合物

JECFA (1982) における引用によれば、リン酸一ナトリウム、リン酸一カリウム、リン酸一カルシウム、ピロリン酸二ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム及びトリポリリン酸ナトリウムを Wistar ラット (各群約 24 匹) の妊娠 6~15 日、CD-1 マウス (各群約 24 匹) の妊娠 6~16 日、ゴールデンハムスター (各群約 22~25 匹) の妊娠 6~10 日又はダッチ種ウサギ (各群 20~22 羽) の妊娠 6~18 日に強制経口投与して催奇形性試験が実施されている。その結果、表 4 に示す最大投与量まで母動物への毒性や催奇形性は認められなかったとされている。(参照 4 3)

表 4 生殖発生毒性に関する試験成績概要

被験物質	母動物への毒性・催奇形性が認められなかった 用量（＝試験の最大投与量）（mg/kg 体重）				参照
	マウス	ラット	ハムスター	ウサギ	
リン酸一ナトリウム	370	410	—	—	4 3
リン酸一カリウム	320	282	—	—	4 3
リン酸一カルシウム	465	410	—	—	4 3
ピロリン酸二ナトリウム	335	169	166	128	4 3
ピロリン酸四ナトリウム	130	138	—	—	4 3
ヘキサメタリン酸ナトリウム	370	240	—	—	4 3
トリポリリン酸ナトリウム	238	170	141	250	4 3

Weiner ら（2001）の報告における引用によれば、Bonting and Jansen（1956）は、ラットにオルトリン酸（0.4、0.75%；200、375 mg/kg 体重/日）を親動物（F₀）の交配前 29 週間及び児動物（F₁）の 3～32 週の 29 週間混餌投与する試験を実施している。飼料には、1.9%トリカルシウムリン酸及び 0.8%リン酸二ナトリウムを含んだものが用いられている。その結果、生殖発生毒性指標、体重や肉眼的又は病理組織学的検査に投与による影響は認められなかったとされている。（参照 5 9）

Weiner ら（2001）にも引用されている Hodge ら（1964）の報告によれば、ラット（各群雌 16 匹、雄 8 匹）に、三世代にわたりトリポリリン酸ナトリウム 0.5%（250 mg/kg 体重/日[※]）又はヘキサメタリン酸ナトリウム 0.5%（250 mg/kg 体重/日[※]）を混餌投与する試験が実施されている。その結果、繁殖能、出産児数、児動物の成長及び生存率に投与による影響は認められなかったとされている。また、三世代の児における臓器重量並びに肉眼的及び病理組織学的所見は対照群と同等であったとされている。（参照 5 9、6 0）

② マグネシウム化合物

宇佐見ら（1996）の報告によれば、Wistar ラット（各群 22 匹）の妊娠 6～15 日に塩化マグネシウム六水和物溶液（0、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、妊娠 20 日にと殺する試験が実施されている。その結果、母動物については、妊娠期間中、全投与群でも一般状態の変化及び死亡はみられず、体重や摂餌量について変化は認められなかったとされている。また、母動物の剖検時において、黄体数、着床数に変化は認められなかったとされている。胎児については、生存胎児数、性比、胎児体重及び胎児死亡率に変化は認められなかったとされている。胎児の奇形について、外表奇形が各群において 1～4 例、骨格奇形が 800 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、また、内部器官の奇形が各群において 4～6 例観察

されたが、これらの発生率は低く、対照群との間に有意な差は認められなかったとされている。なお、母動物（4 匹）に塩化マグネシウム六水和物溶液 1,000 mg/kg 体重/日を投与する予備試験において鎮静、体温低下、流涎、水溶便が観察され、2 匹が死亡したとされている。胎児への影響は認められなかったとされている。（参照 6 1）。本専門調査会としては、本試験において 800 mg/kg 体重/日投与群では母動物に投与に起因する変化は認められないが、予備試験において 1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた鎮静、体温低下、流涎、水様便及び死亡は投与に起因する変化と判断した。また、胎児については、800 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して、投与に起因する変化が認められないことから、NOAEL は母動物及び胎児に対して 800 mg/kg 体重/日と評価した。また、催奇形性は認められなかったと評価した。

（6）一般薬理

JECFA（1982）の報告によれば、リン酸一マグネシウム塩及びリン酸二マグネシウム塩は緩下剤、リン酸三マグネシウム塩は経口 1 g の服用量で制酸剤として使用されるとされている。（参照 4 3）

① リン酸塩

JECFA（1982）によれば、血液中の無機リン酸のレベルは、PTH（副甲状腺ホルモン）の作用により、骨格中に貯留されたミネラルと入れ替わることで安定化されているとされている。PTH は腎臓におけるリン酸塩の再吸収を阻害すると共に、破骨細胞の作用によって骨組織の脱ミネラル化をもたらす。循環中に分泌される PTH の量は血中のカルシウムレベルによって調節されているとされている。主に糞便中にリン酸カルシウムとして排泄され、リン酸塩を過剰に、かつ継続的に摂取した場合はカルシウムの不足を来すことが考えられるとされている。（参照 4 3）

② マグネシウム塩

ミネラル・微量元素の栄養学（1994）における引用によれば、Maccollum（1931）は、ラットに 1 kg につき 1.8 mg のマグネシウムしか含まない餌を与えて飼育する試験を実施している。その結果、11～12 日で皮膚の血管拡張症状、刺激に対する感受性の増加、痙攣などが現れ、マグネシウムを与えるとこれらが消失したとされている。（参照 6 2）

ミネラル・微量元素の栄養学（1994）及び Altura ら（1992）の報告によれば、マグネシウムの作用としては、325 種以上の酵素の活性化作用、エネルギー産生作用、能動輸送に関する作用、タンパク質の合成、循環器疾患予防作用等があげられ、また、体温や血圧の調節、神経の興奮、筋肉

の収縮等に関与しているとされている。(参照 2 2、6 2、)

(7) ヒトにおける知見

① リン酸化合物

Sullivan ら (2009) の報告によれば、高リン血症患者(血中リン 5.5 mg/dL 以上、145 名)に、商店での買い物や飲食店での食事において、リン含有食を避ける教育を行い、3 か月間の血中リン濃度を測定する試験を実施している。その結果、試験開始 3 か月後の血中リン濃度について、教育群は非教育群より大きく減少したとされている。教育群は非教育群より多くの被験者が添加物表、栄養表のラベルを読んでいたが、食事の知識に関するテストの成績に差は認められなかったとされている。(参考 6 3)

Kemi ら (2009) の報告によれば、健康な閉経前の女性 (31-43 歳、147 名) を、食物由来及び食品添加物由来のリン摂取量に応じて 4 つの群に分け、それぞれの血中副甲状腺ホルモン濃度、血中カルシウム濃度を測定する試験を実施している。その結果、血中副甲状腺ホルモン濃度について、最もリン摂取量の多い群 (リン換算で平均 1,956 mg/人/日を摂取) で最もリン摂取の少ない群 (リン換算で平均 961 mg/人/日を摂取) に比べて増加が認められたとされている。また、平均血中副甲状腺ホルモン濃度について、プロセスチーズを摂取していた被験者群で増加が認められ、ミルクやプロセスチーズ以外のチーズを摂取していた被験者群では減少が認められたとされている。血中カルシウム濃度について、最もリン摂取量の多い群は最もリン摂取の少ない群に比べて減少が認められたとされている。Kemi らは、高用量のリンの日常的摂取によって骨に悪影響となる可能性を示唆している。(参考 6 4)

Calvo (1988) の報告によれば、健康な成人 (18 名、うち男女各 9 名) に中性リン酸カリウムナトリウム (リンとして 1 g/人/日) 又は対照 (塩化ナトリウム 1.7 g/人/日) を投与する試験が実施されている。その結果、血漿リン値について、対照群で減少が認められたが、リンの投与により上昇したとされている。血清カルシウム値、iPTH 値、尿中サイクリック AMP 値に変化は認められなかったとされている。(参考 6 5)

Bell ら (1977) の報告によれば、健康な成人 (8 名、うち男性 5 名、女性 3 名) にリン含有添加物を含まない食事 (タンパク質 95 mg/人/日、カルシウム 0.7 g/人/日、リン 1.0 g/人/日を含む) を 4 週間与え、その後、リン含有添加物 (主にポリリン酸ナトリウム) を含む食事 (カルシウム 0.7 g、リン 2.1 g を含む) を 4 週間与える試験を実施している。その結果、リン

含有添加物を含む食事によって、8 名全員に腸の痛み、軟便又は下痢が認められたとされている。これらの症状に関して、6 名は消失したが 2 名は試験期間を通して継続したとされている。また、リン含有添加物を含む食事によって、血清中リン値、尿中リン値の増加、血清中カルシウム、尿中カルシウムの減少が認められたとされている。また、6 名で尿中ヒドロキシプロリンの増加、サイクリック AMP 値の上昇が認められたとされている。(参考 6 6)

JECFA (1982) における引用によれば、Lang (1959) は、学生 (15 名) にリン酸 (2,000~4,000 mg/人/日) をフルーツジュースに添加して 10 日間与えた試験及び男性 (2 名) にリン酸 (3,900 mg/人/日) を 14 日間与えた試験を実施している。その結果、代謝への影響を示すような尿成分の変化は観察されなかったとされている。(参照 4 3)

JECFA (1982) における引用によれば、Lauersen (1953) は、リン酸二水素ナトリウム (5,000~7,000 mg/人/日、リン 1,500 mg/人/日に相当) を長期間与えた試験及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (6,000 mg/人/日) を 15 日間与えた試験を行っている。その結果、有害影響は認められなかったとされている。(参照 4 3)

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. わが国における推定一日推定摂取量及び耐容上限量

添加物「リン酸一水素マグネシウム」は我が国で未指定であるため、我が国における摂取量データはない。我が国で既に使用が認められている食品添加物であるリン酸塩及びマグネシウム塩の摂取量並びに自然に存在する食品からのリン及びマグネシウム摂取量については以下のとおりである。

2008 年の国民健康・栄養調査結果によれば、食品からのリン及びマグネシウムの一摂取量はそれぞれ 974 mg/人/日及び 244 mg/人/日と報告されている。(参照 6 7)

マーケットバスケット方式によるトータルダイエツスタデツの結果、食品からのリン酸化合物の推定一日摂取量 (オルツリン酸、縮合リン酸の合計値) は 2004 年で 281.6 mg/人/日 (リンとして)、マグネシウム塩の推定一日摂取量は、1982~1986 年で 334 mg/人/日、1998~1999 年で 333 mg/人/日 (マグネシウムとして) と報告されている。(参照 1 5、6 8、6 9)

生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物であるリン酸化合物の推

定一日摂取量は 2007 年度で 39.58mg/人/日（リンとして）、添加物「塩化マグネシウム」、「酸化マグネシウム」、「炭酸マグネシウム」、「硫酸マグネシウム」の推定一日摂取量は 2007 年度で 12.31 mg/人/日（マグネシウムとして）と報告されている。（参照 2、70）。マグネシウムに関しては、食品添加物として用いられているマグネシウム化合物には使用基準が定められており加工助剤的な使用が多く、最終製品に移行する量が極微量であることがマーケットバスケット方式による摂取量との差を生む主な原因であると考えられる。

評価要請者によれば、本品目は、マグネシウムの栄養強化や補助食品向けの使用が多く、日本酒、クリームスープ類、お茶づけ・ふりかけ類、栄養食品、コーヒー・ココア、発酵乳・乳酸菌飲料、その他の乳製品、その他の嗜好飲料、栄養飲料、粉末清涼飲料、果汁・果汁飲料、ミックス小麦粉製品、パン類、その他の小麦加工品、菓子パン、調理パン・パイ、即席中華めん、とうもろこし・加工品、魚介（練り製品）、魚肉ハム・ソーセージ、ハム・ソーセージ類、くじら加工品、ヨーグルト、あめ・マシュマロ、キャラメル・ヌガー、和菓子類、小麦粉せんべい、豆菓子、和菓子類、ケーキ・ペイストリー、ビスケット類、その他菓子類といった食品（群）の全てに本品目の最大添加率で使用されたとした場合を想定し、本品目の推定一日摂取量を 1.58 g/人/日（マグネシウムとして 213.9 mg/人/日、リンとして 270.4 mg/人/日）としている。（参照 2）

2. 海外における使用量

米国におけるリン酸一水素マグネシウムの食品向け使用量（用途：栄養強化剤）は、1987 年に 45.4 トン（100,000 ポンド）との報告がある。（参照 71）。これは、人口を 2 億 4,000 万人として（参照 72）平均 0.52 mg/ヒト/人/日（体重 60 kg として 0.0086 mg/kg 体重/日）に相当する。

IV 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

1982 年の第 26 回会合において、JECFA はリン酸一水素マグネシウムを含むリン酸塩について評価を行っている。評価の結果、ラットを用いた試験で認められた腎のカルシウム沈着をもとに、ヒトにおいて腎のカルシウム沈着が予想されるリン酸塩の摂取量の下限を一日当たり約 6,600 mg（リンに換算して）としている。さらに、リンが必須で不可欠な栄養成分であることを踏まえ、ゼロから最大値の範囲で摂取量に関して基準を設けることは適切ではないという考えから、最大耐容一日摂取量（MTDI）を 70 mg/kg 体重/日とすることを提案している。（参照 43）なお、評価要請者によると、JECFA がリン酸塩の MTDI を 70 mg/kg 体重/日とした根拠を調査したところ、その根拠については明らかでないとされている。（参照 15）

また、1986 年の第 29 回会合において、JECFA はイオン化する塩類 (Ionizable salts) の ADI は、それを構成する陽イオン及び陰イオンについてこれまでになされた評価に基づいて設定すべきとしており、マグネシウムを含む 7 種の陽イオン及びリン酸を含む 24 種類の陰イオンの塩類についての ADI を設定している。リン酸塩の ADI については、1982 年の第 26 回会合における議論に基づき、70 mg/kg 体重/日と特定している。なお、マグネシウムについては、摂取による下痢誘発の可能性が指摘されている。(参照 7 3)

2. 米国における評価

1985 年、FDA は、リン酸一水素マグネシウムの安全性評価を行い、GRAS 物質として確認している。(参照 7) また、FASEB (1976) の報告によれば、マグネシウム塩類についての評価が実施されている。その結果、毒性に関する資料は不足しているものの、いずれのマグネシウム塩についても、食品成分として使用される時に明確な毒性を示す報告は認められなかったとされている。また、摂取量データに基づく通常のマグネシウム摂取量は成人で 300 mg/日以内であり、総マグネシウム摂取量に対する添加物の寄与は極めて少ないものとしている。FASEB は、結論として、調査を行ったリン酸一水素マグネシウムを含むマグネシウム塩類に関し、毒性を示す又は毒性を疑うような知見は認められなかったとしている。(参照 4 8)

3. EU における評価

1990 年、SCF は、イオン化する塩類について、一部の塩類を除きそれぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づく評価を行っている。マグネシウム、カルシウムなどについては、グループ ADI を「特定しない (not specified)」としているが、マグネシウムについては、特に小児において下痢を生じることが知られていることから、大量単回投与を避けるべきであるとしている。リン酸塩については、JECFA を支持し、MTDI を 70 mg/kg 体重/日と特定している。(参照 7 4、7 5)

また、SCF は 2001 年にビタミン及びミネラルの UL (許容上限摂取量) に関する意見書においてマグネシウムの UL について報告しており、マグネシウム塩又は酸化マグネシウムのような容易に解離する化合物により引き起こされる下痢は、1~2 日の間に完全に回復し、腎機能への重篤な影響は及ぼさないとしている。また、250 mg/~~ヒト~~人/日以下の用量では、成人、妊婦等で下痢等の影響は認められないことから、NOAEL を 250 mg/~~人ヒト~~人/日と評価している。UF (不確実係数) については、データの母集団が大きく、各年齢層データを含むことから 1 とし、NOAEL の根拠となった所見は軽度の下痢のみであり組織変化を伴わないことから、UL を 250 mg/~~人ヒト~~人/

日と特定している。なお、この値には通常の食品から摂取する量のマグネシウム量は含まれていない。この UL の対象は 4 歳以上であり、1～3 歳のデータは得られていないことなどから、1～3 歳の年齢層を対象にした UL は特定することができないとしている。（参照 19）

4. UL（許容上限摂取量）等について

各機関では、リン及びマグネシウムについて、それぞれ表 6 のとおり評価がなされ、UL 等が設定されている。

表 6 各国におけるリン及びマグネシウムの UL 等

	日本 MHLW (UL)	US CRN (ULS)	US IOM (UL)	EC SCF (UL)	UK EVM (GL)
P	3,000 mg/人/日 (成人)	Supplement; 1,500 mg/人/日	4,000 mg/人/日	—	Supplement; 250 mg/人/日 Total; 2,400 mg/人/日
Mg	Supplement; 350 mg/人/日(成人) 5 mg/kg 体重/日 (8 歳以上の小児)	Supplement; 400 mg/人/日	nonfood sources; 350 mg/人/日	nonfood sources; mg/人/日 250	Supplement; 400 mg/人/日

（１）厚生労働省における評価

平成 21 年 5 月に厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」は、成人のリン摂取の耐用上限量について、血清無機リンが正常上限となる摂取量として算定された 3,686 mg/人/日を健康傷害非発現量とし、不確実性因子を 1.2 として 3,072 mg/人/日（丸め処理をおこなって 3,000 mg/人/日）としている。小児については、十分な研究報告がないため耐用上限量を算定していない。（参照 76）

また、マグネシウム摂取の上限量について、通常の食品から摂取する場合は、マグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告が見当たらないことから摂取量の耐用上限量は特定せず、通常の食品以外から摂取する場合は、欧米における下痢の報告を根拠に、成人で 350 mg/人/日、小児で 5 mg/kg 体重/日としている。（参照 76）

（２）CRN（Council for Responsible Nutrition）における評価

2004 年、米国 CRN は、リンの ULS（Upper Level for Supplements）について、カルシウムとの摂取量比が適切な範囲内に収まることを考慮し、1,500 mg/人/日（カルシウムと同じ値）と特定している。

また、同年、マグネシウムの ULS について、健康な成人で 400 mg/人/

1 | 日としている。(参照 7 7)

2 |
3 | (3) IOM (Institute of Medicine) における評価

4 | 1997 年、米国 IOM は、リンについて、有害事象を示す報告がみられて
5 | いないため、血清リン濃度の正常値(成人)に基づき NOAEL を 10.2 g (330
6 | mmol) /日と評価しており、UF を 2.5 として成人 (19~70 歳) の UL を
7 | 4.0 g/人/日 (130 mmol) /日と特定している。この値等に基づき、1 歳以上
8 | の成人以外のヒト、妊娠時、授乳時のヒトに対しても UL を設定している。
9 | (参照 1 8)

10 | また、同年、マグネシウムについて、Bashir ら (~~2003~~1993) のうつ血
11 | 性心不全、2 次的な冠動脈疾患を有する患者を含めた 21 名に対して行われ
12 | た臨床試験の結果を根拠に LOAEL を 360 mg (15 mmol) /人/日と評価し
13 | ており、UF を 1.0 として青年及び成人 (8 歳以上) の UL を 350 mg (14.6
14 | mmol) /人/日としている。この値等に基づき、1~8 歳、妊娠時、授乳時
15 | のヒトに対しても UL を設定している。(参照 3 4、7 8)

16 |
17 | (4) EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) における評価

18 | 2003 年、英国の EVM は、リンについて NOAEL を 750 mg/人/日と評
19 | 価しており、サプリメントからの摂取量について UF を 3 として Guidance
20 | Level (GL) を 250 mg/人/日 (成人 60 kg 体重で 4.2 mg/kg 体重/日に相当)
21 | と特定している。また、通常の食事からの摂取 (約 2,100 mg) も含めた 1
22 | 日の総摂取量の GL を 2,400 mg/人/日 (成人 60 kg 体重で 40 mg/kg 体重/
23 | 日に相当) と特定している。

24 | また、2003 年、マグネシウムについて、サプリメントからの摂取量につ
25 | いて GL を 400 mg/人/日 (成人 60 kg 体重で 6.7 mg/kg 体重/日に相当) と
26 | している。(参照 7 9)

27 |
28 | V. 食品健康影響評価

1 <参照>

- 1 厚生労働省，リン酸一水素マグネシウムの指定に向けた検討のための報告書，2005 年 2 月 15 日【当初要請資料本体】
- 2 厚生労働省，リン酸一水素マグネシウムの食品健康影響評価に係る補足資料，2011 年 10 月【補足資料Ⅱ本体】
- 3 食品衛生法施行規則 別表第一，昭和二十三年七月十三日厚生省令第二十三号（最終改正：平成二十三年六月二十八日厚生労働省令第七十六号）
- 4 食品、添加物等の規格基準，昭和三十四年十二月二十八日厚生省告示第三百七十号（最終改正：平成二十三年三月十五日厚生労働省告示第五十二号）
- 5 O'Neil M J, Heckelman P E, Koch C B, Roman K J, Kenny C M and D'Arecca M D(ed): 5681. Magnesium Phosphate, Dibasic.: The Merck Index, Fourteenth Edition., Merck Research Laboratories, 2006; 983. 【追加文献Ⅳ1】
- 6 大木道則，大沢利昭，田中元治，千原秀昭編：リン酸水素マグネシウム，化学大辞典，東京化学同人，1989；2517【追加文献Ⅳ2】
- 7 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* 1985; 50(66): 13557-13560. 【当初要請資料参考文献7】
- 8 FDA: §184.1434 Magnesium phosphate., HHS. 21CFR Ch.1(4-1-03 Edition); 521-522. 【当初要請資料参考文献 30】
- 9 Commission of the European Communities: Council Directive of 21 December 1988 on the approximation of the laws of the Member States concerning food additives authorized for use in foodstuffs intended for human consumption (89/107/EEC) 【追加文献Ⅳ3】
- 10 Commission of the European Communities: Council Directive of 14 May 1991 on infant formulae and follow-on formulae(91/321/EEC) 【当初要請資料参考文献 27】
- 11 厚生労働省：諮問書，平成 15 年 7 月 1 日厚生労働省発食安第 0701016 号【追加文献Ⅳ4】
- 12 食品安全委員会：厚生労働省発食安第 0701016 号におけるステアリン

-
- 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の結果の通知について，平成 15 年 7 月 31 日府食第 34 号【追加文献Ⅳ5】
- 1 3 厚生労働省：諮問書、平成 15 年 7 月 1 日厚生労働省発食安第 071017 号【追加文献Ⅳ6】
- 1 4 食品安全委員会：厚生労働省発食安第 0 7 1 0 1 7 号における酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムに係る食品健康影響評価の結果の通知について，平成 15 年 7 月 31 日府食第 35 号【追加文献Ⅳ7】
- 1 5 厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（回答），平成 18 年 11 月 22 日食安基発第 1122001 号【補足資料Ⅰ本体】
- 1 6 IOM, Food and Nutrition Board Committee on Food Chemicals Codex: Revised monograph – Magnesium Phosphate, Dibasic, 8 August, 1996.【当初要請資料参考文献 20】
- 1 7 太陽化学株式会社 NF 事業部 研究開発室：マグネシウム塩の人工胃液下での動態試験に関する試験，1998 年 7 月 10 日【当初要請資料参考文献 43】
- 1 8 IOM Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: 5 Phosphorous, Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, National Academy Press 1999; 146-189.【当初要請資料参考文献 29】
- 1 9 Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium, 11 October 2001【当初要請資料参考文献 31】
- 2 0 Wörwag M, Classen H G, Schumacher E: Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home residents in Germany. *Magnesium research*. 1999; 12: 181-189【当初要請資料参考文献56】
- 2 1 Durlach J: Magnesium in clinical practice. *John Libbey Eurotext*. 1988; 1-15【当初要請資料参考文献 57】
- 2 2 Altura B M: Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. *Magnesium and trace elements*. 1991-92; 10: 167-171【当初要請資料参考文献8】
- 2 3 食品安全委員会：添加物評価書 ケイ酸マグネシウム，2010 年 1 月
- 2 4 Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N and Lee DBN: Magnesium

-
- absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. J Nutr 1991; 121: 13-23【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献17】
- 2 5 Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary ReferenceIntakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (ed.), Dietaryreference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, andfluoride, National Academy Press, Washington D.C., 1997; p.190-249.【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献18】
- 2 6 PDR health: Magnesium.
参考 : http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/mag_0167.shtml (2005 年入手) 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 19】
- 2 7 Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL and Fordtran JS: Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. J Clin Invest 1991; 188: 396-402 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献20】
- 2 8 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版, 株式会社廣川書店, 東京, 2007 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 21】
- 2 9 Firoz M and Graber M: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnesium Research 2001; 14: 257-62 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献22】
- 3 0 Boehmer T, Roeseth A, Holm H, Weberg-Teigen S and Wahl L: Bioavailability of oral magnesium supplementation in female students evaluated from elimination of magnesium in 24-hour urine. Magnesium Trace Elem 1990; 9: 272-8 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 23】
- 3 1 Benech H and Grognet JM: Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. Magnesium Research 1995; 8(3): 277-84 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 24】
- 3 2 7 Magnesium hydroxide. In the National Academy of Sciences(ed.), Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals, 2000; p.131-48. 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 25】
- 3 3 Verhas M, de la Gueronniere V, Grognet JM, Paternot J, Hermanne A, van den Winkel P et al.: Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. European Journal of Clinical Nutrition 2002; 56: 442-7 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 26】

-
- 3 4 IOM Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: 6 Magnesium Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, National Academy Press 1999; 190-249 【当初要請資料参考文献 15】
- 3 5 Elin R J: Assessment of magnesium status. *Clinical chemistry*. 1987; 33: 1965-1970 【当初要請資料参考文献 45】
- 3 6 Günther T: Mechanisms and Regulation of Mg^{2+} Efflux and Mg^{2+} Influx, Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 259-265 【当初要請資料参考文献 46】
- 3 7 Romani A, Marfella C, Scarpa A: Cell magnesium transport and homeostasis: Role of intracellular compartments. Mineral and electrolyte metabolism. 1993; 19: 282-289 【当初要請資料参考文献 47】
- 3 8 MD's Choice, Inc.: Magnesium.
参考：
http://www.mdschoice.com/elements/elements/major_minerals/magnesium.htm (2005 年入手) 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 38】
- 3 9 Benech H, Pruvost A, Batel A, Bourguignon M, Thomas JL and Grognet JM: Use of the stable isotopes technique to evaluate the bioavailability of a pharmaceutical form of magnesium in man. *Pharmaceutical Research* 1998;15(2): 347-51 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 39】
- 4 0 鈴木一正、西牟田守：日本人青年女子におけるマグネシウムの出納，マグネシウム，1984；3 巻 1 号：7-12 【当初要請資料参考文献 16】 【補足資料Ⅱ参考文献 8】
- 4 1 神谷保男：マグネシウム代謝に関する研究 第一編 成人の平常の Mg 代謝について，栄養と食料，1956；第 9 巻 2 号：18-24 【当初要請資料参考文献 17】 【補足資料Ⅱ参考文献 7】
- 4 2 Davenport GM, Boling JA and Gay N: Bioavailability of magnesium in beef cattle fed magnesium oxide or magnesium hydroxide. *J Anim Sci* 1990; 68: 3765-72 【ケイ酸マグネシウム評価書参照文献 46】
- 4 3 Phosphoric Acid and Phosphate Salts. Twenty-sixth Report of the JECFA. International Programme on Chemical Safety (IPCS) Toxicological Evaluation of Certain Food Additives. WHO Food Additives Series 17. 1982; 151-176 【当初要請資料参考文献 10】

-
- 4 4 石館基、祖父尼俊雄、吉川国衛：I．食品添加物の変異原性試験成績（その3），変異原と毒性，1982；5：579-587【当初要請資料参考文献12】
- 4 5 小熊義宏、横田二三夫、井上勲、島村和位：硫酸マグネシウムの変異原性試験－細菌を用いる復帰突然変異試験および哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験－，The Journal of Toxicological Sciences., 1998；23：81-90.【当初要請資料参考文献12】
- 4 6 石館基、祖父尼俊雄、吉川国衛：I．食品添加物の変異原性試験成績（その5），トキシコロジフォーラム，1984；7：634-643【当初要請資料参考文献14】
- 4 7 石館基、祖父尼俊雄、吉川国衛：I．食品添加物の変異原性試験成績（その4），トキシコロジフォーラム，1983；6：671-678【当初要請資料参考文献13】
- 4 8 Life Sciences Research Office Federataion of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the Health Aspects of MagnesiumSalts as Food Ingredients, Contact No. FDA 223-75-2004, 1976【当初要請資料参考文献11】
- 4 9 鈴木郁生、野島庄七、谷村顕雄：塩化マグネシウム (Magnesium Chloride)，食品添加物公定書解説書（第7版），廣川書店，1999；D-208-211【当初要請資料参考文献32】
- 5 0 株式会社DIMS 医科学研究所：平成19年度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 リン酸一水素マグネシウムに関する90日間反復投与毒性試験，2007【補足資料Ⅱ参考文献1】
- 5 1 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，2000年3月2日【当初要請資料参考文献42】【補足資料Ⅱ参考文献2】
- 5 2 薬事・食品衛生審議会食品衛生部会毒性・添加物合同部会，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毒性・添加物合同部会報告について，平成15年6月27日薬食審第06277010号【当初要請資料参考文献33】

-
- 5 3 Haut L L, Alfrey A C, Guggenheim S, Buddington B, Schrier N: Renal toxicity of phosphate in rats, *Kidney international*, 1980; 17: 722-731 【当初要請資料参考文献 58】 【補足資料Ⅱ参考文献 5】
- 5 4 Datta P K, Frazer A C, Sharratt M, Sammons H G: Biological effects of food additives. II. Sodium pyrophosphate. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. (1962) 13: 556-566 【当初要請資料参考文献 44】
- 5 5 Tani K, Sato T, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Arai H, Sawada N et al.: Effects of Prolonged High Phosphorus Diet on Phosphorus and Calcium Balance in Rats, *J. Clin. Biochem. Nutr*, May 2007; 40: 221-228 【追加文献Ⅳ8】
- 5 6 瀧澤保、安原加壽雄、三森国敏、小野寺博志、糝谷高敏、田村啓ら：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.* 2000; 118: 63-70 【当初要請資料参考文献 34】 【補足資料Ⅱ参考文献 3】
- 5 7 Tanaka H, Hagiwara A, Kurata Y, Ogiso T, Futakuchi M, Ito N: Thirteen-week oral toxicity study of magnesium chloride in B6C3F1 mice, *Toxicology letters*, 1994; 73: 25-32 【当初要請資料参考文献 35】
- 5 8 Kurata Y, Tamano S, Shibata MA, Hagiwara A, Fukushima S, Ito N. Lack of carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F1 mice *Food and chemical toxicology*, 1989; 27: 559-563 【当初要請資料参考文献 36】
- 5 9 Weiner M L, Salminen W F, Larson P R, Barter R A, Kranetz J L, Simon G S Toxicological review of inorganic phosphates. *Food and Chemical Toxicology*, 2001; 39: 759-786 【追加文献Ⅰ3】
- 6 0 Summaries of toxicological data Toxicity studies on phosphate, *Food and Cosmetics Toxicology*, 1964; 2: 147-154 【追加文献Ⅰ4】
- 6 1 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.*, 1996; 114:16-20 【当初要請資料参考文献 40】
- 6 2 糸川嘉則：Ⅳマグネシウム, ミネラル・微量元素の栄養学, 1994: 313-315

【当初要請資料参考文献 1】

- 6 3 Sullivan C, Sayre S S, Leon J B, Machekano R, Love T E, Porter D, Sehgal A R, Effect of Food Additives on Hyperphosphatemia Among Patients With End-stage Renal Disease, JAMA, 11 February 2009; 301(6): 629-635 【追加文献IV9】
- 6 4 Kemi V E, Rita H J, Kärkkäinen M UM, Viljakainen H T, Laaksonen m M, Outila T A et al., Habitual high phosphorus intakes and foods with phosphate additives negatively affect serum parathyroid hormone concentration: a cross-sectional study on healthy premenopausal woman, Public Health Nutrition, 2009; 12(10): 1885-1892 【追加文献IV10】
- 6 5 Calvo M S, Acute effects of oral phosphate-salt ingestion on serum phosphorus, serum ionized calcium, and parathyroid hormone in young adults, Am J Clin Nutr, 1988; 47(6): 1025-1029 【追加文献IV11】
- 6 6 Bell R R, Draper H H, Tzeng D Y M, Shin H K, Schmidt G R, Physiological Responses of Human Adults to Foods Containing Phosphate Additives, J Nutr, 1977; 107(1): 42-50 【追加文献IV12】
- 6 7 厚生労働省：平成 20 年国民健康・栄養調査報告，平成 21 年 1 月【当初要請資料参考文献 65】
- 6 8 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部：平成 16 年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査報告書 マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防ばい剤、リン酸化合物、プロピレングリコールの摂取量調査【補足資料 I 参考文献 1】
- 6 9 食品添加物研究会：あなたが食べている食品添加物 食品添加物一日摂取量の実態と傾向 本編版，平成 13 年【補足資料 I 参考文献 2】
- 7 0 「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」グループ：西島基弘、西川秀美：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 その 1 指定添加物品目（第 9 回最終報告），平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」分担研究「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」，平成 22 年；288-294, 318-321【補足資料 II 参考文献 13】
- 7 1 National Research Council: 1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food, Prepared for: Food and Drug

Administration, 1989: 340 【当初要請資料参考文献 22】

- 7 2 Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census(ed.), Current Population Reports, Special Studies Series P23-189, U.S.Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7. 【追加文献IV13】
参考: <http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf>
- 7 3 Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733, 1986 【当初要請資料参考文献 23】
- 7 4 Comission of the European Communities, Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union, 2001 【当初要請資料参考文献61】
- 7 5 Commission of the European Communities,food-science and techniques Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First Series of Food Additives of Various Technological Functions, 1991 【追加文献 I 1】
- 7 6 厚生労働省, マグネシウム (Mg), 日本人の食事摂取基準 (2010 年版); 199-200,202-203 【補足資料Ⅱ参考文献 12】
- 7 7 Council for Responsible Nutrition(CRN), Magnesium, Vitamin and Mineral Safety, 2nd Edition, 2004 【追加文献Ⅱ 1】
- 7 8 Bashir Y, Sneddon J F, Staunton H A, Haywood G A, Simpson I A, McKenna W J et al.. Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease, The American journal of cardiology, 2003; 72: 1156-1162. 【追加文献Ⅱ 2】
- 7 9 Expert Group on Vitamins and Minerals(EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, ~~2003~~1993; 287-298. 【追加文献Ⅱ 3】