

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

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

高仲 正 元国立医薬品食品衛生研究所薬理部長

山田 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

義平 邦利 東亜大学副学長

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

* リター -

目 次 (案)

1 .	リン酸一水素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)	5
1)	名称	5
2)	製造方法	5
3)	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	5
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	7
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	7
5 .	体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)	8
1)	マグネシウムの体内動態	8
2)	リン酸の体内動態	10
6 .	安全性	11
1)	単回投与毒性試験	11
2)	反復投与毒性試験	12
3)	変異原性	22
4)	発がん性	24
5)	生殖発生毒性試験	25
6)	一般薬理試験	29
7)	ヒトについての知見	30
7 .	国際委員会などにおける安全性評価	32
1)	JECFA における評価	32
2)	米国 FDA における評価	32

3)	欧州連合における状況	33
8 .	検討委員会における安全性評価と ADI の試算	35
1)	評価の方式	35
2)	毒性試験成績からの考察	35
3)	ADI の設定	35
9 .	使用基準 (案)	37
(追記)	リン酸一水素マグネシウムの推定摂取量 (別紙)	別紙

1. リン酸一水素マグネシウム指定の必要性

リン酸一水素マグネシウム（リン酸二マグネシウムとも呼ぶ）は FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、リン酸のカリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム塩等の一部としてグループ評価がなされている。リン酸一水素マグネシウム単独の評価はないが、1982 年第 26 回 JECFA 会議において、リン酸塩及びマグネシウム塩の安全性データ、リン酸塩の栄養学的見地から最大耐容一日摂取量（MTDI）をリンとして 70mg/kg（体重）を設定している(23)(24)。

また、1994 年 FAO/WHO 合同食品規格の特別用途食品のガイドラインでは乳幼児用食品に対するミネラル類の補助として母乳代替品、乳糖フリー調整乳に使用できるリストに掲げられている(26)。

米国においてもリン酸マグネシウム類（Magnesium orthophosphate）は GRAS 確認物質（一般に安全な物質）に含まれており、食品全般、サプリメント、pH 調整剤、乳幼児用規定食品へ使用が可能であり、使用量の制限は特に設けられていない(30)。

一方、欧州連合においては、栄養強化剤は食品成分として取り扱われており(E343)、リン酸マグネシウム類は食品への使用が可能である。EC 指令(91/321/EEC)によってリン、マグネシウム類は乳幼児用食品の必須栄養素であり、リン酸マグネシウム類はミネラル類の一つとして掲げられている(27)(60)。

その他、韓国、台湾、フィリピンにおいて栄養強化剤用の添加物として使用が認められている。

一方、わが国ではリン酸一水素マグネシウムは食品への使用は禁止されている。これに伴って海外からのリン酸一水素マグネシウムを使用した加工食品等の輸入も禁止されている。

このような状況から厚生労働省は、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、指定する方向で検討していく方針を示している。

リン酸一水素マグネシウムは、前述のように既に国際的に安全性が評価されており、食品添加物として広く使用されているものである。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・添加物合同部会では、上記方針に従い、リン酸一水素マグネシウムを指定の検討対象とするグループ 1 の品目に位置づけている。

そこで、ここに現時点における内外の資料をもとに安全性の評価等を行い、食品添加物として指定を検討するための資料を作成した。

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

リン酸一水素マグネシウムはリン酸水素マグネシウム又は酸性リン酸マグネシウムとも呼ばれ、自然界には主に三水塩(ニューベリイイト: Newberyite)として存在することが知られている(50)(51)(52)。

三水塩は 1879 年にオーストラリアで発見され、鉍石のニューベリイイト(Newberyite)として知られている(52)(54)。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)においてリン酸一水素マグネシウムを含むリン酸のカリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム塩の安全性評価はナトリウム塩を中心に 1974 年からなされ、リン酸一水素マグネシウム自身としては十分なものが確認されていないが、他のリン酸塩及びマグネシウム塩の安全性データに基づき、1982 年にリン酸塩を一括して最大耐容一日摂取量(MTDI)をリンとして 70mg/kg 体重/日に設定している(2)(24)。

(2) 国際食品規格における使用

マグネシウムは FAO/WHO 合同国際食品規格の、特殊用途食品(foods for special dietary uses)の範疇の以下の規格食品において、必須栄養素のミネラル成分のひとつであって、リン酸一水素マグネシウムはマグネシウムを供給する物質(Advisory Lists of Mineral Salts and Vitamin Compounds for use in Foods for Infants and Children, CAC/GL 10-1979)の一つとして認知されている(26)：

乳児用調整乳(Infant formula, Codex Stan 72-1981)

最小量：6mg Mg/100kcal (1.4 mgMg/100kJ)；

最高量：特定しない

缶詰ベビー食品(Canned baby foods, Codex Stan 73-1981)

当該食品へのビタミン、ミネラルの添加は各国の規制に委ねている。

乳幼児向けの加工穀類食品(Processed cereal-based foods for infants and children, Codex Stan 74-1981)

当該食品へのビタミン、ミネラル及びヨード添加塩の添加は各国の規制に委ねている。

フォローアップ調整乳(Follow-up formula, Codex Stan 156-1987)

最小量：6mg Mg/100calories (1.4 mgMg/100kilojoules)；

最高量：特定しない

離乳期の乳児及び幼児用調整補助食品(指針)(Formulated supplementary

foods for older infants and young children, CAC/GL 08-1991)
当該食品へのビタミン、ミネラルの添加は各国の栄養摂取・健康状況と規制に委ねている。

体重抑制用規定食 (Formula foods for use in weight control diets)

一日の栄養を全て当該食品に依存する場合、マグネシウム摂取量は 350mg/日以上であること。一回の食事の代替である場合は、食事の回数が一日 3 回か 4 回によって、上記量の 33%若しくは 25%量にする。

(3) 米国における使用

リン酸一水素マグネシウムは米国において一般に安全な物質 (GRAS 物質) であって、食品全般、乳児用規定食、サプリメント (栄養補助食) 及び pH 調整剤に使用することが出来、使用量の制限は設けられていない(7)(30)。

成分規格は Food Chemicals Codex 規格(20)に従う。

使用実態報告として以下の 2 つがある。

SCOGS/GRAS 評価報告 (1976)(11):

1970 年における食品向け使用量 9.7 トン (NAS/NRC 調査、人口 205 百万人として平均 0.13 mg/人/日に相当する。1960 年調査報告値の 2.9 倍)。

年齢別使用量: 0-5 ヶ月 221 mg/kg、6-11 ヶ月 28 mg/kg、12-23 ヶ月 8 mg/kg、2-65 歳 < 1 mg/kg。食品使用例: ソフトキャンデー(食品中の平均濃度 0.03%、乳児用規定食 0.33%)。

NAS/NRC 調査報告 (1989) (22):

1976 年 : 15,000 ポンド (6.81 トン); 1982 年 : 92,500 ポンド (42.0 トン); 1987 年 : 100,000 ポンド (45.4 トン)

用途 (1987 年): 栄養強化剤

(4) 欧州連合

欧州連合における食品添加物の規制を定めた食品添加物指令では、わが国において食品添加物である栄養強化剤、専ら加工助剤として使用される物質、ガムベース、及び食品香料 (別途規制がある) は食品添加物に含めないとされている。すなわち、ビタミン、ミネラル類は欧州連合としては栄養素である食品成分として扱い、それらの食品への使用は以下に述べる特定の食品を除いて、各国の規定に任せている。

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。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(27)。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オルトリン酸塩類が挙げられているが、リン酸一水素マグネシウムはオルトリン酸塩類であり本品はかような規格食品に使用することが出来る。

さらに、フードサプリメント（通常の食事では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）のひと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オルトリン酸塩類が挙げられており、かような食品にも使用することが出来る（41）。

また、欧州連合においてリン酸一水素ナトリウム（E 343 i）及びリン酸二水素マグネシウム（E 343 ii）は下記食品中に食品添加物（酸度調整剤など）としても使用が認められている（60）。

Fine bakery wares（ケーキ、クッキー、ドーナツなど）	20 g/kg 以下
（リン酸二水素マグネシウム（E 343 ii）との合計量として）	
Flour, self-raising（膨張剤込みの小麦粉）	20 g/kg 以下
Soda bread（ソーダパン（イースト不使用パン））	20 g/kg 以下
Liquid egg（液卵）	10 g/kg 以下

上記食品添加物としての摂取量に関しては、最近欧州連合が実施した食品添加物の摂取量調査において、上記リン酸マグネシウム塩類（E 343）由来のリン摂取量は、他のオルトリン酸塩、ジリン酸塩類、トリリン酸塩類、ポリリン酸塩類由来リンとの合計量として、理論最大摂取量（各使用基準の最大値に該当食品の摂取量を掛け合わせた数字の合計量）は、リンのADI（70mg/kg 体重/日）を超えることはないので詳細な摂取量の算定は不要とされている（61）。

（5）その他の国

日本同様栄養強化剤が食品添加物として位置づけられている韓国、台湾、フィリピンにおいては栄養強化剤用途の食品添加物として本物質の使用が認められている（3）（4）（5）（6）。

3 . 物理化学的性質及び成分規格

1) 名称・構造式(示性式)

リン酸一水素マグネシウム (リン酸水素マグネシウム)

MgHPO₄ · 3H₂O [7757-86-0](JECFA による) 分子量 174.33

[7782-75-4](FCC による)

2) 製造方法

- (1) 炭酸マグネシウムと過剰のリン酸を封管中で 225 に加熱すると一水塩が得られる。
- (2) 酸化マグネシウムとリン酸、あるいは可溶性マグネシウム塩とリン酸またはリン酸水素アルカリ水溶液との反応により、36 以下では七水塩が、それ以上では三水塩が結晶する (50)

3) 成分規格(案)

含量： 本品を強熱したものは MgHPO₄ 96.0%以上を含む。

性状： 本品は、白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験： (1)本品 200 mg を希硝酸 10 ml にモリブデン酸アンモニウム試液を滴下するとき緑黄色の沈殿を生じ、アンモニア試液を加えるとき溶ける。

(2)本品 100 mg を希酢酸 0.5 ml に溶かし、水 20 ml を加え、塩化鉄() 試液 1 ml を加えて 5 分間放置後ろ過する。ろ液は、マグネシウム塩の反応を呈する。

純度試験：

(1)フッ化物 10 μg/g 以下

リン酸三マグネシウムの純度試験(4)を準用する (59)

(2)鉛 Pb として 2 μ g/g 以下

本品 1.00 g を量り希塩酸 40 ml を加えて溶かす。この溶液を水浴中で約 30 ml まで濃縮し、再び水を加えて約 50 ml とし、冷後正確に 50 ml とし、検液とする。比較液は、鉛標準液 1 ml を正確に量り、水を加えて 50 ml とする。

(3)ヒ素 As₂O₃として 4 μg/g 以下

強熱減量： 29 ~ 36% (800 ± 25 , 恒量)

定量法： 本品を強熱し、その約 500 mg を精密に量り、水 50ml と塩酸 2ml を加え、加熱して溶かす。冷後、水で正確に 100ml とし、かく拌する。この液 50ml を 400 ml のビーカーに移し、水 100ml を加え、55 ~ 60 に加温する。ビュレットを用いて 0.1 mol/l EDTA 溶液 15 ml を加え、電磁式かくはん器でかく拌しながら水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 10 に調整する。アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 10 ml とエ

リオクロムブラック T 試液 12 滴を加え、0.1 mol/l EDTA 溶液で滴定する。終点は、液の赤色が青色に変わるときとする。

0.1 mol/l EDTA 溶液 1 ml = 12.028 mg MgHPO₄

塩化鉄 () 試液：塩化鉄 () 9.0g に水を加えて 100 ml とする。

他の規格との比較

規格	本規格	JECFA(21)	FCC(20)
含量	96%以上 (強熱後)	96%以上 (強熱後)	96%以上 (強熱後)
フッ化物	10 μg/g 以下	10 μg/g 以下	25 μg/g 以下
重金属	設定せず	30 μg/g 以下	なし
鉛	2 μg/g 以下	5 μg/g 以下	2 μg/g 以下
ヒ素 (As ₂ O ₃)	4 μg/g 以下	4 μg/g 以下	4 μg/g 以下
強熱減量	29 ~ 36%	29 ~ 36%	29 ~ 36%
定量法	EDTA 滴定	EDTA 滴定	EDTA 滴定

本規格は、表の通り、JECFA 及び FCC の規格値とほとんど一致している。

CAS number が、JECFA 記載のものと FCC 記載のものが異なっている。

JECFA では、重金属の規格値があり、鉛の限度値が 5 μg/g 以下であるが、これは、2002 年現在の規格によったものである。

重金属試験は、鉛の試験があるため、設定しなかったが、必要な場合は、下記による。

(参考)

重金属 Pb として 30 μg/g 以下

本品 1.33g を正確に量り、水 20 ml を加えて懸濁し、これに塩酸を滴下して溶解する。pH を 3~4 に調整し、ネスラー管にろ過し、ろ液を水で 40 ml とする。このろ液 10 ml をとり別のネスラー管に入れ、鉛標準液 2 ml 及び水を加えて 40 ml とし A 液とする。残りのろ液 30 ml に水を加えて 40 ml とし B 液とする。両液に硫化水素試液 10 ml ずつを加え、5 分間放置するとき、B 液の呈する色は A 液の呈する色より濃くない。

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添加物との効果の比較

リン酸一水素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は水溶性が殆どなく (0.02g/100g、『化学大辞典』共立出版) 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(33)。リン酸一水素マグネシウムもリン酸三マグネシウムと同様に水溶性は少ないので(0.025g/100g、同上)風味への悪影響は少ないと考えられる。

マグネシウムの栄養強化剤としての有効性についてはリン酸三マグネシウムの新規指定に係る薬事・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書において以下のように報告されている(33)。

「平成 13 年度国民栄養調査の結果、マグネシウムの摂取量は大きなばらつきを伴っているものの、

国民全体では、平均摂取量は平均所要量を満たしていること、

15 - 49 歳においては、平均摂取量は平均所要量を満たしておらず、不足傾向を示していること、

1-6 歳児においては、平均摂取量は平均所要量の 2 倍程度に達していること、
が示され、マグネシウムについては、国民全体での不足傾向は示されていないものの、15 - 49 歳においては個人差が相当大きいものの、所要量を満たしていないことが確認されたことから、栄養強化用途の添加物としての有効性が認められる。」

2) 食品中での安定性

リン酸三マグネシウムの食品中での安定性が室温 6 ヶ月及び 40 ℃ 3 ヶ月間の保存試験により確認されている(33)。リン酸一水素マグネシウムとリン酸三マグネシウムとの化学的性質の類似性から、リン酸一水素マグネシウムも食品中で安定であると考えられる。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

リン酸三マグネシウムはクッキー中のたんぱく質、脂質及び糖質含量を変化させないことが確認されている(33)。リン酸一水素マグネシウムとリン酸三マグネシウムとの化学的性質の類似性から、リン酸一水素マグネシウムも食品中で安定であると考えられる。

5 . 体内動態 (吸収 ・ 分布 ・ 代謝 ・ 排泄 ・ 分解)

リン(P)は、自然界では、酸素と結合したリン酸塩 (PO_4^{-3}) として 5 価の形で最も多く存在する (29) 。

リン酸一水素マグネシウム (MgHPO_4) は希酸に溶解することから (20) (21) 経口的に摂取した場合、リン酸三マグネシウムと同様、胃内の酸性状態によりマグネシウムイオンとリン酸イオンに解離し (43) それぞれ吸収されると考えられる。従って、体内動態についてはマグネシウムイオンとリン酸イオンの動態に分けてまとめる。

1) マグネシウムの体内動態

(1) 吸収

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り、マグネシウムバランスは消化管吸収量が糞便、尿中への排泄量より多い場合は正となるが、種々の条件により変動が見られている。マグネシウムの消化管吸収は active transport と passive diffusion によると考えられている。例えば食事からの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 130-40% に、時には 180% に増加する。この機序は十分には証明されていないが、active transport system を介して行われていると考えられている。この過程は条件により完全に又は一部阻害される事がある。このような場合はマグネシウムの吸収の多くは passive diffusion (10-30%) によることとなるが、健康人では体内のマグネシウム量は十分に維持できると言われている。なお、わが国におけるマグネシウムの目標 1 日摂取量 300 mg/日とされている (31) (56) (57)。

常食では、摂取した Mg^{2+} の 30-40% が十二指腸及び回腸から吸収される。通常の状態では体内の Mg バランスを保つ主要な調節器官は腎臓であり、ろ過量の 3-6% が腎から排泄される。ろ過された Mg の約 25% は近位 尿細管から、また 50-60% はヘンレのけい蹄から再吸収される。しかしながら、この腎における Mg 再吸収の調節機構はまだ明らかではない (8) 。

(2) 分布

マグネシウムは哺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。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 mole) 含まれており、平均体重を 70kg とすると約 14.3 mmol/kg に当り、体重の 0.034% に匹敵する (31) 。

マグネシウムの体内動態は数種類のコンパートメントに分けて考えられる。すなわち、消化管 (吸収コンパートメント) 血液 (中心コンパートメント) 細胞、骨格、中枢神経系 (深部コンパートメント) 及び糞便、尿、汗、乳汁 (排泄) が想定される (31) 。

健康人では体内マグネシウムの 50 - 60% は骨に分布している。この骨に存在するマ

マグネシウムの 1/3 は可動性であり、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(15)(45)。全細胞外マグネシウム量は体内マグネシウム総量の約 1%と推定されている。また、正常血清マグネシウム濃度は 0.75-0.95 mmol/L(1.8-2.3 mg/dL)である。

ヒト成人では、体内のマグネシウムは約 21-28g で、その 60%は骨中の難交換成分として存在する。更に、20%は骨格筋中にある。また、軟組織カチオンとしては、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。細胞内には体内の全マグネシウムの約 35%が含まれている。そして残りの 1-2%は細胞外成分に存在する。血漿中マグネシウムの約 36%は蛋白と非特異的な結合をしていると考えられている(8)。

マグネシウムは300種を超える酵素系についてそのCofactorとして必要である(15)(48)。マグネシウムは嫌気性および好気性エネルギー産生に共に必要であり、解糖系に対してはMg-ATP複合体の一部として間接的に、また酵素の活性化には直接的に要求される(15)(49)。

マグネシウムはまた、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に必要である(15)。ミトコンドリアの酵素はマグネシウムをキレート結合したATP及びADPを基質として使い、リン酸転移反応を行う(15)(48)。

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。このマグネシウムの細胞内から細胞外への輸送はナトリウムの細胞内への輸送とカップルしており、エネルギーを必要としている。又、マグネシウムの細胞内への輸送もまたナトリウムおよび重炭酸イオンの細胞外への輸送とカップルしており、別の機序による(15)(46)(47)。

これら分画中の正確な比率を精密に測定することは非常に困難であり、最近まで血液及び血清又は血漿中の Mg^{2+} を迅速に測定することは不可能であったが、細胞外液中 Mg^{2+} 測定用の新イオン選択性電極が開発されるに至って、正常な健康成人志願者や患者について、全血、血清及び血漿中の Mg^{2+} を測定出来るようになった。これらの予備的データは血清又は血漿中のマグネシウムイオン(Mg^{2+})の量は正常の場合、そのマグネシウム(Mg)全量の約 71%であることを示している(8)。

多くの哺乳動物細胞では、細胞内マグネシウム濃度 [Mg^{2+}] は 0.1 から 1.0 mM の範囲にある。遊離またはイオン化された Mg^{2+} が生物学的に活性なマグネシウムである(8)。

(3) 代謝

マグネシウムの吸収、排泄は主としてイオン(Mg^{2+})として、また一部は塩 (MgX) として行われるので、一般に考えられる代謝は行われぬ。なお、体内において有機物、無機物と結合して活性物質となり、または骨などに取りこまれて構造体の一部となって長期間体内に留まるものまで含めるとその作用、分布の多様性から見ても全てを明らかにすることは困難であろう。

(4) 排泄

健常成人女性（日本人）について、食事中のマグネシウム量を変化させて行ったバランススタディによると、マグネシウムがかりうじて正の出納をしめすのは 160 mg/day であった。摂取量を増加すると 200 mg/day 迄は関連して増加したが、400 mg/day に増加しても体内貯留量は大幅には増加しなかった。尿中マグネシウム排泄量は摂取量を 160 mg/day から 400 mg/day 迄増加させても尿中排泄量は大きくは変化しなかった。マグネシウムの出納に関しては消化管からの吸収が調節因子として第一義的であり、腎からの排泄による出納は二義的なものと考えられる（16）。

また、4名の健常成人男子（日本人）に低用量の 344 mg/day および高用量の 521 mg/day を摂取させた場合、糞便中排泄量は 210 mg/day および 362 mg/day と摂取用量の増加に伴って増加しているが、尿中排泄量は 112 mg/day および 124 mg/day と大きな変化は見られていない（17）。従って吸収率は摂取量の増加に伴って、吸収率は 38.9% および 30.6% と減少した（17）。このことは上記の消化管吸収の調節因子が大きく関与していることを示している。

2) リン酸の体内動態

リンは自然界に多く存在するもので、5 価の形で酸素と結合して多くはリン酸イオン (PO_4^{3-}) として存在する。リン酸イオンおよびその塩は、高リボ核酸細胞やミエリン含量の高い神経組織で組織リン濃度が 0.25-0.65 mmol (7.8-20.1 mg/g protein) の範囲にあるような特異的な細胞を除いて、全ての原形質に必須な成分で、その含量は多くの植物から動物細胞を通して均一に認められる。実際には動植物はその食物連鎖により必要なリンを自動的に取り入れている。成人では 85% のリンは骨に存在する。全血中の全リン濃度は 13 mmol/L (40 mg/dL) で、その殆どは赤血球中の phospholipids と血漿 lipoprotein である。約 1 mmol/L (3.1 mg/dL) は無機リン酸 (Pi) として存在する。この無機リン酸は体中の 0.1% 以下であるが、非常に重要であり、主に血液と細胞外液に存在する（29）。

6 . 安全性

1) 単回投与毒性試験

(1)まとめ

リン酸一水素マグネシウムの急性毒性に関する報告は確認されなかったので、構成イオンの影響を検討するために、各種リン酸塩およびマグネシウム塩の成績を調査した。

リン酸塩としては、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およびヘキサメタリン酸ナトリウムをラット、マウス、ハムスターおよびウサギに単回経口投与した試験が実施されており、LD₅₀ 値はラットで 1,380 ~ 4,100mg/kg、マウスでは 1,300 ~ 3,700mg/kg、またハムスターで 1660mg/kg、ウサギで 2500mg/Kg と報告されている(10)、それぞれの化合物の LD₅₀ 値を下記に示す。

リン酸塩の急性毒性試験成績 (LD₅₀ 値)

化合物	動物	投与経路	LD ₅₀ 値 mg/kg 体重
リン酸 - ナトリウム (別名: リン酸二水素ナトリウム)	ラット	経口	4100
	マウス	経口	3700
リン酸 - カリウム (別名: リン酸二水素カリウム)	ラット	経口	2820
	マウス	経口	3200
ピロリン酸二ナトリウム (別名: ピロリン酸二水素二ナトリウム)	ラット	経口	1690
	マウス	経口	3350
	ハムスター	経口	1660
ピロリン酸四ナトリウム	ラット	経口	1380
	マウス	経口	1300
トリポリリン酸ナトリウム (別名: ポリリン酸ナトリウム)	ラット	経口	1700
	マウス	経口	2380
	ウサギ	経口	2500
ヘキサメタリン酸ナトリウム	ラット	経口	2400
	マウス	経口	3700

マグネシウム塩としては、塩化マグネシウムを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 2,800mg/kg あるいは 1,050mg/kg と報告されている(32)。また、雌雄のSD系ラットに硫酸マグネシウムを10%ブドウ糖注射液に溶解し、0、90、130、200、300、450mg/kgの用量で尾静脈に単回投与した試験が実施されており、雌雄とも200mg/kg以上の投与群で死亡が観察され、LD₅₀ 値は雄で206mg/kg、雌で174mg/kgと報告されている(9)。さらに、雌のビーグル犬に硫酸マグネシウムを10%ブドウ糖注射液に溶解し、12.5、50および200mg/kg/hr(それぞれ75、300および1200mg/kgに相当)の用量で尾静脈に6時間持続注入した結果、200mg/kg/hr群で投与期間中、嘔吐、自発運動の低下、よろめき歩行、腹臥姿勢および耳介や眼結膜の潮紅が観察されたが、投与を終了した後1時間でこれらの症状は消失し、また、死亡も認められないことから、最小致死量は200mg/kg/hr群(1200mg/kg)を上回るものと推定されたと報告されている(9)。

2) 反復投与毒性試験

(1) まとめ

リン酸一水素マグネシウムの安全性に関する報告は見られなかったが、リン酸一水素マグネシウムの毒性を推察する資料として、平成15年9月、添加物として指定された類似の化合物のリン酸三マグネシウムについて調査し、参考とした。更に各構成イオンの影響を調査するために、各種リン酸塩およびマグネシウム塩の反復投与毒性試験を調査した。

リン酸三マグネシウムについて

リン酸三マグネシウムをラットに0、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、5.0%群で雄の1例が試験開始27日に死亡しているが、リン酸三マグネシウムとの因果関係は明らかではなかった。一方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、これに伴い5%群で腸管からの栄養吸収不良と考えられる体重増加抑制や血液生化学的变化が認められたと報告されている。一方、0.5%群の雌では摂水量の増加が認められているが軟便や泥状便は認められず、試験終了時に生存していた動物の病理組織学的検査において、いずれの投与群においてもリン酸三マグネシウムに起因する病変は認められなかったと報告されている(33)(42)。

リン酸塩について

ピロリン酸四ナトリウム(Sodium pyrophosphate)1、2.5及び5%とオルトリン酸ナトリウム(リン酸一水素ナトリウム)(Sodium orthophosphate)5%をラットに16週間混餌投与した試験が実施されている。ピロリン酸四ナトリウムの2.5%および5.0%投与群で腎機能の低下や腎重量の増加が認められ、組織学的に腎臓髄質の壊死や石灰化等、腎臓の変性が観察されており、その程度は5%群でより著しく、同様の現象はオルトリン酸ナトリウムの5%投与群でも見られている。また、ピロリン酸四ナ

トリウム 2.5 及び 5% 投与群で前胃/腺胃移行部に上皮の過形成や出血が観察された例がみられるが、オルトリン酸ナトリウム投与群では報告されていない(10)(44)。

また、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 0.2、2.0 及び 10% の濃度でラットに 1 ヶ月間混餌投与した試験、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 1 群雌雄 50 匹のラットに 0、0.05、0.5 及び 5.0% の濃度で 2 年間混餌投与した試験が実施されており、何れもリン酸塩の濃度が 10% あるいは 5% と高用量群において、腎臓重量の増加、腎臓への石灰沈着や組織障害の誘発が報告されている(10)。

これら高濃度のリン酸塩投与により誘発される腎臓障害のメカニズムを検討した試験が実施されている(58)。

即ち、ラットの腎臓を片側摘出した群や部分的に摘出した群あるいは無処置群にリン酸塩を 0.5、1.0 及び 2.0% の濃度で 18 週間混餌投与した結果、14 週以降、血漿中のリン含量は部分腎摘出群および片側腎摘出群の 2.0% 群において著しく増加し、腎臓へのカルシウム沈着は 1 及び 2% 群とも動物あたりの腎臓容量に反比例、そして投与濃度に比例して増加し、また、腎障害も同様な傾向を示したと報告されている。一方、腎臓へのカルシウム沈着を抑制することが報告されている disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) と同時にリン酸塩を 3.0% の濃度で 5 週間混餌投与した結果、リン酸塩のみを投与した群と比べ腎臓へのカルシウム沈着は抑制されているとともに、組織学的検査においても EHDP を同時に投与することにより腎障害の程度は著しく抑制されていたと報告されており、腎障害はカルシウムの沈着を介して発生する可能性が示唆されたと報告されている(58)。

マグネシウム塩については、添加物として指定されている塩化マグネシウムおよび硫酸マグネシウムの試験を参考に調査した。

塩化マグネシウムでは、ラットに 0、0.1、0.5 及び 2.5% の濃度で 90 日間混餌投与した結果、2.5% 群で投与初期に軟便が一過性にみられ、雄で体重増加抑制が認められたと報告されている(34)。また、塩化マグネシウム六水和物をマウスに 0、0.3、0.6、1.25、2.5 及び 5% の濃度で 13 週間混餌投与した結果 5% 群で有意な体重増加抑制が見られ、2.5 及び 5% 群の脳、腎、精巣あるいは脾重量に変化が認められるが、これらは体重の増加抑制に伴うものとされており、病理組織学的検査では 5% 投与群で腎近位尿細管上皮の空胞化が観察されたほか、明らかな変化は認められなかったと報告されている(35)。

この二つの試験からは 2.5% 以上の投与群で変化が見られることより無毒性量は 0.5% 群としている。

さらに雌雄各 50 匹のマウスを 1 群とし、0 (対象群) 0.5 及び 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、基礎飼料で 8 週間飼育した試験では 2% 濃度投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた他、投与に起因した病変は認め

られていない(36)。

硫酸マグネシウムでは、雌のビーグル犬に留置カテーテルを介して10%ブドウ糖注射液に溶解した硫酸マグネシウムを1日24時間腹部後大静脈に12.5、50、100及び200mg/3ml/kg/hrの容量と速度で14日間持続的に投与し、その後14日間回復期間を設けた試験が実施されており、200mg/kg/hr群で32時間後に死亡および切迫屠殺例が発生したが、100mg/kg/hr群では体重および摂餌量の減少傾向、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、血清カルシウムの減少および無機リン量の増加、刺激伝導遅延を示唆するP-R、QRS各時間およびQTCの延長などが観察される。これに対し回復期間を設定した100mg/kg/hr群では、回復期間後これらの変化は認められていない。また、50mg/kg/hr投与群では、これらの変化は認められないか、あるいは極く軽度な変化であり、本試験条件下での硫酸マグネシウムの無毒性量は50mg/kg/hrと判断されたと報告されている(37)。また、雌のビーグル犬に同様の投与方法により12.5、50及び100mg/3ml/kg/hrを28日間持続的に投与した試験においても50及び100mg/3ml/kg/hr投与群で14日間投与群と同様の変化が観察され、無毒性量は50mg/kg/hrと報告されている(38)。

(2)個別データ

リン酸三マグネシウムのラットによる90日間反復投与毒性試験

1群雌雄各10匹のSD系ラットに、リン酸三マグネシウムを0(対照群)、0.5、1.5、5.0%の濃度で混合した飼料を90日間自由に摂取させた。試験期間中、毎日一般状態を観察するとともに、体重、摂餌量を週1回測定し、試験終了前に飲水量および尿検査を実施した。また、試験終了時には血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定、肉眼的および病理組織学的検査を実施した。試験期間中1.5および5.0%群では軟便および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。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なかった。試験期間中、投与第27日に5.0%群の雄1例が死亡し、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。しかし、リン酸三マグネシウムとの因果関係は明らかでなかった。なお、投与終了時に生存していた動物では、5.0%群で血液学的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変化が散見されるのみで、雌雄とも対照群と5.0%群の発生率に差は認められなかった。一方、0.5%群の雌で摂水量の増加が認められたが、軟便および泥状便の排泄は認められなかった(33)(42)。

食品添加物、ピロリン酸四ナトリウムの生物学的影響

1群雌雄各20匹の体重が90g~115gのラットにピロリン酸四ナトリウムを0(対照群)、1、2.5および5.0%の濃度で、また、オルトリン酸ナトリウムを5.0%の濃度で

混合した飼料を 16 週間自由に摂取させた。試験期間中、体重および摂餌量を測定するとともに、試験終了前に肝機能（BSP クリアランス試験）や腎機能試験（フェノール赤排泄試験）を実施し、試験終了時に血液学的検査、臓器重量測定や肉眼的および病理組織学的検査を実施した。ピロリン酸四ナトリウムを投与した 5.0%群でのみ体重増加抑制が認められた。ピロリン酸四ナトリウム投与において腎機能の低下が 2.5 および 5.0%群の雄ならびに 5.0%群の雌で、また、腎重量の増加が 5.0%群の雄ならびに 2.5 および 5.0%群の雌で認められた。腎機能の低下や腎重量の増加に関してはオルトリン酸ナトリウムを投与したラットでも認められた。さらに、組織学的検査において腎臓の変性がピロリン酸四ナトリウムを投与した群で高率に観察され、その程度は高用量群でより激しく認められた。また、前胃 / 腺胃移行部に上皮の過形性や出血が 5.0%群の雄ならびに 2.5 および 5.0%群の雌で数例に観察された。なお、オルトリン酸ナトリウムを投与したラットでは腎臓の変性は観察されたが、胃の病変は観察されなかった（10）（44）。

ヘキサメタリン酸ナトリウムおよびトリポリリン酸ナトリウムのラットにおける 1 ヶ月間反復投与試験

1 群 5 匹の雄性ラットにヘキサメタリン酸ナトリウムおよびトリポリリン酸ナトリウムを 0.2、2.0 および 10%の濃度で混合した飼料、また、対照群には基礎飼料もしくは基礎飼料に塩化ナトリウムを 10%あるいはリン酸二ナトリウムを 5%の濃度で混合した飼料を 1 カ月間自由に摂取させた。ヘキサメタリン酸およびトリポリリン酸ナトリウムを 10%、また、塩化ナトリウムを 10%混合した飼料を混餌投与した群では、成長の遅延が認められたが、死亡動物は認められなかった。また、これらのラットでは腎臓の重量増加と尿細管の壊死が観察された。ヘキサメタリン酸およびトリポリリン酸ナトリウムを 2%の濃度で混合した飼料を混餌投与した群ではラットの成長は正常であったが、腎臓に炎症性変化が観察された。なお、この病変は、10%群で観察された尿細管の壊死とは異なるものであった。一方、ヘキサメタリン酸およびトリポリリン酸ナトリウムを 0.2%の濃度で混合した飼料を投与したラットの腎臓は正常であった（10）。

トリポリリン酸ナトリウムのラットにおける 2 年間反復投与試験

1 群雌雄各 50 匹のラットにトリポリリン酸ナトリウムを 0.05、0.5 および 5.0%の濃度で混合した飼料を 2 年間自由に摂取させた。5%群において成長抑制がみられ、特に雄において有意であったが、雌ではその程度は軽度で、また、遅れて認められた。5%群の生存動物数は、その他の群と比べて減少していた。また、5%群において軽度の貧血や腎重量の増加が認められた。なお、トリポリリン酸ナトリウムの投与に起因したと考えられる病理学的変化は 0.05 および 0.5%群では観察されなかった（10）。

ヘキサメタリン酸ナトリウムのラットにおける 2 年間反復投与試験

1 群雌雄各 50 匹のラットにヘキサメタリン酸ナトリウムを 0.05、0.5 および 5.0%

の濃度で混合した飼料を2年間自由に摂取させた。5%群においてのみ成長抑制が認められた。被験物質投与群において動物の死亡が高率に認められたが投与用量と死亡率との間に相関関係は認められなかった。5%群において腎重量の増加が認められ、石灰化が観察されたが、0.5%群では腎臓に明らかな変化は認められなかった(10)。

ラットに対するリン酸の腎毒性

高濃度のリン酸塩投与によりラットの腎臓に石灰沈着や組織障害が誘発されることから、そのメカニズムを検討した試験が実施されており、54匹の雄性ラットを3群に分け、各群のラットの腎臓を群毎に片側の腎臓を摘出、片側の腎臓を部分的に摘出あるいは両側の腎臓を無処置として、それぞれの処置群をさらに3群に分け、リン酸塩(リン酸一ナトリウム：リン酸二ナトリウム = 4 : 1)を0.5、1.0および2.0%の濃度で添加した飼料を1日10g/ラットで18週間投与した。試験開始7週目に48時間尿を採取し実施した尿検査では尿中リン含量は0.5%群で30-31mg/day、1.0%群で64-72mg/kgあるいは2.0%群で144-152mg/dayと各濃度群とも処置の有無に係りなく近似値を示していたが、リン酸塩の投与濃度に相関してリンの排泄量は増加、また、腎系球体当たりのリン排泄量に換算すると0.5%群では無処置群で0.52 μg/day、片側腎摘出群で1.04 μg/day、1.0%群では無処置群で1.20 μg/day、片側腎摘出群で2.14 μg/dayおよび2.0%群では無処置群で2.51 μg/day、片側腎摘出群で5.07 μg/dayであり、0.5%群の片側腎摘出群と1.0%群の無処置群、また、1.0%群の片側腎摘出群と2.0%群の無処置群で同程度のリン排泄量を示していた。なお、尿中クレアチニン含量は各濃度群とも処置の有無に係らず明らかな差は認められなかった。試験期間中定期的に尾動脈より採血して測定した血漿中のリン含量は0.5、1.0および2.0%群とも14週までは処置の有無に係らず群間に明らかな差は認められなかったが、各処置群とも2.0%群において14週より増加が認められ、特に部分腎摘出群および片側腎摘出群で顕著であった。また、18週における腎臓中のリン含量は0.5%群では処置の有無に係らず335-359mmoles/kgであったが、1.0%群では無処置群で360mmoles/kg、片側腎摘出群で654mmoles/kgおよび2.0%群では無処置群で700mmoles/kg、片側腎摘出群で1,393mmoles/kgと投与濃度に相関して腎臓へのリン沈着量は増加していた。血漿中のカルシウム含量は各濃度群とも試験期間中は処置の有無に係らず明らかな差は認められなかったが、18週の試験終了時では、0.5%群の片側腎摘出群で10.5mg/dl、1.0%群の片側腎摘出群で9.5mg/dlおよび2.0%群の片側腎摘出群では8.2mg/dlと投与濃度に相関して減少していた。一方、腎臓中のカルシウム含量は0.5%群では処置の有無に係らず12.8-13.7mmoles/kgであったが、1.0%群では無処置群で60mmoles/kg、片側腎摘出群で589mmoles/kgおよび2.0%群では無処置群で431mmoles/kg、片側腎摘出群で2,252mmoles/kgと投与濃度に相関して腎臓へのカルシウム沈着量は増加していた。18週における腎臓中のカルシウム含量は1.0%群の無処置群で6匹中2匹が正常範囲を上回り増加しており、この内1匹に組織障害が観察されたが、片側腎摘出群

では6匹中5匹にカルシウム含量の増加がみられ、これらの腎臓においては組織障害が観察された。2%群では激しい組織障害が観察された。なお、1%群の片側腎摘出群で観察された石灰沈着と組織障害の程度は、2%群の無処置群で観察されたものと同程度であった。

1群5匹の雄性SD系ラットに腎臓へのカルシウム沈着を抑制することが報告されている disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP)を5mg/kg/日の用量で10日間腹腔内投与した後、リン酸塩3.0%添加飼料を1日2回、それぞれ10g/ラットを5週間投与した。なお、試験期間中リン酸塩添加飼料を投与する前にもEHDPを腹腔内に投与した。また、対照群としてリン酸塩のみを投与する群を設けた。試験期間中の1週と5週に実施した尿検査では体重100gあたりのクレアチニン・クリアランスやリンの排泄量はEHDP投与の有無に係りなく同程度の値を示していた。一方、血漿中のリン含量を1、3および5週に測定した結果、リン酸塩のみを投与した群ではそれぞれ9.24、9.60および11.1mg/dl、リン酸塩+EHDP群では7.28、9.04および7.72mg/dlであり、5週目ではDEHP処置後リン酸塩を投与した群で有意に減少していた。また、試験終了時の6週に剖検し、腎臓重量を測定した結果、リン酸塩のみを投与した群では2.69gであったが、リン酸塩+EHDP群では1.90gと有意に減少しており、腎臓重量当たりのカルシウム沈着量もリン酸塩のみを投与した群では339mmoles/kgであったが、リン酸塩+EHDP群では157mmoles/kgと有意に減少し、組織学的検査において腎障害の程度を定量的に解析した結果、リン酸塩+EHDP群で腎障害は有意に軽減されていた。

以上の成績より、動物当たりの腎臓容量を減ずることにより、また、リン酸塩の投与用量を増加することにより腎臓へのカルシウム沈着や組織障害の程度は重篤となるが、腎臓へのカルシウム沈着を抑制することにより、リン酸塩の投与用量を増加しても腎臓のカルシウム沈着は抑制されるとともに、組織障害の程度も軽度であったことから、リン酸塩の投与により誘発される腎臓の組織障害は、腎臓へのリン酸カルシウム沈着を介して生じる可能性が示唆された(58)。

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

雌雄各群10匹のF344系ラットに塩化マグネシウムを0(対照群)、0.1、0.5、2.5%の濃度で混合した飼料を90日間自由に摂取させた。試験期間中毎日一般状態を観察するとともに、体重、摂餌量および摂水量を週1回測定した。試験終了時、血液学的検査や血液生化学的検査、臓器重量測定および病理組織学的検査を実施した。実験期間中、対照群の雄1例に貧血と体重減少がみられたため切迫屠殺した。投与群では死亡発生は認められなかった。2.5%群で軟便が投与初期に一過性に認められたが、その後、回復した。しかし、雄では、体重の増加抑制が認められた。なお、摂餌量は対照群と投与群との間に明らかな差は認められなかったが、摂水量は2.5%群の雌雄で増加が認められた。血液学的検査では、雄の0.5および2.5%群で赤血球数、ヘモグロビン

量およびヘマトクリット値の有意な減少、雌では 2.5%群でヘモグロビン量の有意な増加が認められた。また、血液生化学的検査では、雌雄全群で対照群に比し統計学的に有意な項目を散発的に認めたが、いずれも対照群の動物でも示しうる範囲の値であり、毒性学的意義に乏しいものと考えられたと報告されている。2.5%群では、雌雄とも肝臓の実重量および比重量の有意な減少が認められたが、組織学的に異常所見が見られていないことから、また、雄の 0.1 および 0.5%群で肝比重量の有意な減少が認められたが、投与量との相関性を欠き、実重量の減少も認められないことから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。2.5%群の雄で脾臓実重量の減少が認められたが、対照群との体重差を反映していると考えられたと考察している。なお、本試験における塩化マグネシウムの無毒性量 (NOAEL) を 2.5%群の雄雌で軟便が認められ、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(雄 308 mg/kg, 雌 299 mg/kg)と推察している (34)。

塩化マグネシウムの B6C3F₁系マウスにおける 13 週間経口投与毒性試験

雌雄各 10 匹の B6C3F₁系マウスを一群とし、各群に 0 (対照群)、0.3、0.6、1.25、2.5 および 5%の塩化マグネシウム六水和物を混合した飼料を 13 週間自由に摂取させた。試験期間中毎日一般状態を観察するとともに、体重、摂餌量および摂水量を週 1 回測定した。試験終了時、血液学的検査や血液生化学的検査、臓器重量測定(脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣あるいは卵巣)および病理組織学的検査を実施した。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。血液学的検査および血液生化学的検査では被験物質投与による明らかな影響は認められなかった。臓器重量では 2.5 および 5%群の雄と 5%群の雌で脳比重量、2.5 および 5%群の雌雄で腎比重量や 2.5 および 5%群の雄で精巣比重量の有意な増加が認められたが、これら比重量の増加は体重の増加抑制に伴うものと考えられた。また、2.5 および 5%群の雄で脾比重量の減少が見られたが、血液学的および病理組織学的検査において変化は認められず、体重の減少に伴う減少によるものと考えられると報告されている。病理組織学的検査で 5%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ることがみられ、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たが、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考えられた。以上の成績から、本試験条件下では、2.5%以上の塩化マグネシウム六水和物を含む飼料を投与した群で毒性学的影響が認められたことから、2.5%群が最小毒性量と結論した (35)。

B6C3F₁系マウスに塩化マグネシウムの長期混餌投与における発癌性の欠如

B6C3F₁系マウス雌雄各 50 匹を一群とし、各群に 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 週間自由に摂取させた。その後、対照群と同様の飼料を 8 週間摂取させた後、剖検した。試験期間中毎日一般状態を観察するとともに、試験開始 14 週間は毎週、その後は 2 週間に 1 回の割合で体重、摂餌

量および摂水量を測定した。試験終了時、尿検査、血液学的検査や血液生化学的検査、臓器重量測定および病理組織学的検査を実施した。試験期間中、一般状態では投与に起因した明らかな異常は観察されなかったが、2%群の雌で投与開始 8 週から試験終了まで有意な体重増加抑制が認められた。しかし、死亡率では、各投与群とも対照群との間に有意な差は認められなかった。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なかったが血液生化学的検査では 2%群の雌でアルブミン量の有意な増加が認められた。臓器重量では、2%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、また、肝臓で実重量の減少が認められ、これらは体重の増加抑制に伴うものと評価されていた。組織学的検査では、腫瘍や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、2%群の雄で肝腫瘍の発生率が用量に相関して有意に減少したことを除けば、投与群と対照群との間に腫瘍発生率において有意な差は認められなかった。以上のことより、B6C3F₁系マウスに2%の濃度で塩化マグネシウム六水和物を含む飼料を混餌投与したが、投与に起因した病変の誘発は認められなかった(36)。

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

6 ヶ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を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、12.5、50、100 および 200mg/3ml/kg/hr の投与容量および速度で、1 日 24 時間持続的に 14 日間投与し、その後、対照および 100mg/kg/hr 群の各 2 頭を 14 日間の回復性試験に供した。一般状態の観察を投与期間中は毎日 2 回、回復期間中は 1 回、全個体について実施し、体重測定を投与開始前 1 週および投与開始日にそれぞれ 1 回、投与および回復期間中は毎週 2 回の割合で実施した。また、投与開始前、投与終了時および回復期間終了時に全個体について血漿中の薬物濃度測定、心電図の記録、血圧測定、尿検査、血液学的検査および血液生化学的検査を実施した。さらに、投与期間終了時および回復期間終了時に全動物を屠殺、剖検し、臓器重量を測定するとともに病理組織学的に検索した。

一般状態では、硫酸マグネシウムを投与した 200mg/kg/hr 群の 1 例が投与開始約 32 時間後死亡し、また、同群の他の 1 例もこの時点で瀕死状態と判断され、安楽死させた。100mg/kg/hr 群以下の投与群では 50 および 100mg/kg/hr 投与群の各 1 例を除いて投与および回復期間を通じて特記すべき異常は認められなかった。体重は 100mg/kg/hr 群において投与期間中減少傾向を示し、摂餌量も特に投与期間の初期に減少した。50mg/kg/hr 群以下では体重および摂餌量とも対照群との間に明らかな差はなく、硫酸マグネシウム投与の影響は認められなかった。心電図では死亡および切迫屠殺動物の瀕死期において測定した結果、刺激伝導異常を示唆する P-R、QRS、Q-T 各時間および QTC の顕著な延長が認められた。100mg/kg/hr 投与群においても、刺激伝

導遅延を示唆する P-R、QRS 各時間および QTC の延長が認められたが、その程度は 200mg/kg/hr 群の場合と比較して軽度であった。100mg/kg/hr 投与群に認められた諸変化は、回復期間後の検査では認めなかった。50mg/kg/hr 群以下では投与および回復期間ともに異常は認めなかった。血圧においては、200mg/kg/hr 群では血圧低下により測定不能であったが、その他の投与群では投与期間中の測定値と投与開始前の値との間に差は認められなかった。尿検査では検査が可能であったいずれの群においても変化は認められなかった。血液学的検査では 100mg/kg/hr 群で投与期間終了時に赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値の減少傾向が認められたが、回復期間終了時の検査では変化は認められなかった。その他の項目においては硫酸マグネシウム投与に起因する明らかな変化は認められなかった。血液生化学的検査では投与期間終了時に 50 および 100mg/kg/hr 群で血清カルシウム量の減少が認められたが、回復期間終了時の検査では認められなかった。その他には特記すべき変化は認められなかった。血漿中の薬物濃度では、投与開始前の血漿中マグネシウム濃度は、1.7~2.0mg/dl といずれの動物も生理的変動範囲内であったが、投与開始後はいずれの時点においても用量相関的な上昇を示し、200mg/kg/hr 群以外ではおよそ 8 時間後に最高血漿中濃度に達した。200mg/kg/hr 群ではその後も上昇し、24 時間後で投与開始前の約 7 倍値を示した。投与 15 日目の投与終了直前値は、12.5 および 50mg/kg/hr 群では若干の上昇がみられた。投与終了後は、経時的に用量相関性を伴って消失し、12.5mg/kg/hr 群では 2 時間後に、投与開始前のレベルとなった。

投与期間ならびに回復期間終了時の剖検で、全例にカテーテル挿入に伴う腹部後大静脈のカテーテル先端近接部の血栓形成、血管内壁退色、腹部後大静脈周囲組織の硬結が観察された。心臓右房室弁の暗赤色結節や内腸骨リンパ節の腫大が観察された。器官重量では死亡および切迫屠殺動物、計画屠殺動物ともにいずれの投与群においても明らかな変化は認められなかった。病理組織学的検査では、投与期間終了時の検査で、腎尿細管の軽微な好塩基性化が 100mg/kg/hr 群の 2 例に認められ、うち 1 例には間質の軽微な細胞浸潤も観察された。尿細管の好塩基性化は対照群の回復動物にも認められているが、投与期間終了時の 100mg/kg/hr 群で観察された変化はその発現状況から判断して硫酸マグネシウムの影響である可能性が高いものと推測された。回復期間終了時の検査では、尿細管の好塩基性化は観察されなかった。死亡および切迫屠殺例では尿細管の軽微な拡張および軽微から軽度な尿細管上皮空胞化が観察された。脾臓においては投与期間終了時の検査で、100mg/kg/hr 群の 1 例に軽度な髄外造血亢進および軽微なうっ血が観察された。100mg/kg/hr 群では貧血傾向が認められており、脾臓における髄外造血は貧血に対する反応性変化と考えられた。回復期間終了時では、いずれの例にも著変は認められず、投与期間終了時の 100mg/kg/hr 群における髄外造血の亢進およびうっ血には回復性が認められた。死亡および切迫屠殺例の検査では、暗調を呈した脾臓に軽度なうっ血が認められた。腹部後大静脈(カテーテル先端近接

部)には投与および回復動物全例に静脈内膜の限局性肥厚と壁への細胞浸潤からなる軽度から中等度な静脈炎が観察された。

以上の成績より、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 と判断された(37)。

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

6 ヶ月齢の雌性ビーグル犬各群 3 匹に 10%ブドウ糖注射液に溶解した硫酸マグネシウムを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 12.5、50 および 100mg/3ml/kg/hr の投与容量および速度で、1 日 24 時間持続的に 28 日間投与し、投与 29 日目に投与を終了した。一般状態の観察を投与期間中は毎日 2 回、全個体について実施し、体重測定を投与開始前 1 週および投与開始日にそれぞれ 1 回、投与期間中は毎週 1 回の割合で、また、摂餌量測定を投与開始前 1 週から投与期間を通じ毎日実施した。さらに、心電図を投与開始前 2 週および投与期間終了時に全個体について記録し、尿検査、血液学的検査および血液生化学的検査を投与開始前 2 および 1 週、投与開始後 2 および 4 週に全個体について実施した。血漿中の薬物濃度測定としては被験液投与各群の全個体について、投与開始日(投与 1 日)の 5 時点(投与前、投与開始後 1 時間、4 時間、8 時間および 24 時間後)、投与 14 日の 1 時点および投与最終日の翌日(投与 29 日)の 4 時点(持続投与終了直前および持続投与終了時から起算して 1 時間、4 時間、および 24 時間後)に採血し、血漿中のマグネシウム濃度を測定した。投与期間終了時には全動物を屠殺、剖検し、臓器重量を測定するとともに病理組織学的に検索した。

一般状態観察では投与期間中、被験物質投与に起因すると考えられる明らかな変化は認められなかった。体重および摂餌量では 100mg/kg/hr 群に減少傾向が認められたが、50mg/kg/hr 以下の投与群ではその推移に対照群との間に顕著な差は認められなかった。心電図では 100mg/kg/hr 群において刺激伝導遅延を示唆する P-R、QRS、Q-T 各時間および QTC の軽度な延長が認められた。尿検査では尿量の有意な増加が 50 および 100mg/kg/hr 投与群で投与 2 週に認められたが、その他には特記すべき変化は認められなかった。血液学的検査では 100mg/kg/hr 群において赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および平均赤血球血色素濃度の減少傾向や平均赤血球容積の有意な増加がみられ、また、血液塗沫標本では大型で幼若な赤血球が多数認められ、貧血に対する旺盛な造血反応と判断された。血液生化学的検査では血清カルシウム量の有意な減少が 100mg/kg/hr 群、また、減少傾向が 50mg/kg/hr 群で投与期間を通じて、血清無機リン量の有意な増加が 50 および 100mg/kg/hr 群に認められた。

血漿中の薬物濃度は投与開始後、いずれの時点においても用量相関的に上昇し、50 および 100mg/kg/hr 群では 24 時間後に最高血漿中濃度に達した。投与 29 日の投与終了後は、経時的に用量相関性を伴って減少し、12.5mg/kg/hr 投与群では 4 時間後に、他

群では 24 時間後に投与開始前のレベルになった。

病理学的検査では剖検時、硫酸マグネシウム投与の影響と思われる肉眼的変化として、100mg/kg/hr 群で脾臓の暗調化が認められ、器官重量では 100mg/kg/hr 群で脾臓の絶対および相対重量の増加が認められた。病理組織学的に脾臓は剖検時に暗調化が観察された 100mg/kg/hr 群に軽度なうっ血および髄外造血の亢進や軽度ながらヘモジデリン沈着の増加が認められた。また、100mg/kg/hr 群で、腎臓では軽微ないし軽度な尿細管の好塩基性化、骨髄では大腿骨および胸骨で赤芽球系細胞を優勢とした中等度な造血細胞の増加、肝臓ではクッパー細胞への褐色色素(ヘモジデリン)沈着が観察された。

以上の結果から、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 と判断された(38)。

3) 変異原性

(1) まとめ

個別データの項に記載のようにリン酸一水素マグネシウム自体を対象とした変異原性試験の成績は文献検索ならびに報告書等を調査した限りでは見出し得なかった。このような状況下では、その可能性と可否に問題が残るにしろ、リン酸一水素マグネシウムの変異原性を推測するための一つ的手段として、各種マグネシウム塩の変異原性に関する試験成績とリン酸塩の変異原性試験の成績がどのようなものであるかを探ることによって、リン酸一水素マグネシウムの変異原性につきおおよその推測を試みることにした。

その個々の成績は(2)個別データの項に記載したとおりである。その多くは Ames 試験の成績ならびに染色体異常誘発性試験の成績であるが、マグネシウム塩については、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウムおよびステアリン酸マグネシウムについての検索成績が認められた。その結果、酸化マグネシウムの変異原性に関する Litton Bionetics, Inc(11)による報告に対して、JECFA における評価報告(1982年)(10)の記載ではその成績を陰性として記載しているのに対し、FDA 報告(SCOGS-60)(11)では同一報告につき詳しく記載しており、明確に非変異原性とはいえず *S. typhimurium* TA-1538 については弱い反応が認められたが、著者らはこれを正常範囲内の変動とみなしている旨記載していることを除けば、他のすべての報告はいずれも陰性結果が得られておりマグネシウム塩には変異原性はないと判断されている。

一方、リン酸塩についても、リン酸一カルシウム、リン酸一カリウム、リン酸一ナトリウム、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、およびヘキサメタリン酸ナトリウムについて同様の検索が行われ、これらリン酸塩類は多数の試験系においていずれも変異原性は認められなかったことが、

1982年、第26回JECFAレポート(10)において報告されている。

このように各種マグネシウム塩ならびにリン酸塩の変異原性試験の成績が圧倒的に陰性を示したという結果を考慮すれば、リン酸一水素マグネシウムについても変異原性はないものと推察して大きな問題はないと考えられよう。元来、マグネシウム及びリンは人体にとって必須元素であり、その不足あるいは過剰が著しい場合を除けば人体に異常をきたすことは一般には考え難い。

(2) 個別データ

リン酸一水素マグネシウムの遺伝毒性に関する試験成績の報告は、検索の限りでは見出しえなかった。しかし、視野を広げて、他のマグネシウム塩類あるいはリン酸塩類としての遺伝毒性の成績という形で見ると、さまざまな試験成績が得られている。もちろんこのような形でのデータが果たしてリン酸一水素マグネシウムの遺伝毒性を代弁するものとして受け入れられ得るか否かに関しては、別途の評価が必要と考えられるが、一応の参考データとして、以下に得られたマグネシウム塩類およびリン酸塩類の遺伝毒性試験の成績を記載し、判断の参考に供するものである。

マグネシウム塩

a) 硫酸マグネシウム

石館らは、硫酸マグネシウムについて細菌を用いる復帰突然変異試験および染色体異常誘発性試験を行っている(12)。

(a) 細菌を用いる復帰突然変異は、*S. typhimurium* TA92, TA1535, TA100, TA1537, TA94 および TA98 の6菌株を使用し、グルコース1%を含むVogel-Bonner寒天培地を用い原則としてAmesらの原法に準じた試験を行った。検体濃度6段階、最高濃度100mg/プレートで試験を行った試験では、S9mixの有無にかかわらず6菌株すべてにおいて陰性の結果を得ている。

(b) チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞株(CHL)に対する染色体異常誘発性試験では、石館らの直接法(変異原と毒性、1:64-73, 1978)を採用して、3段階の濃度(公比2)の検体を加え、24時間目と48時間目に染色体標本を作製し、中期分裂像100個を顕微鏡下で観察し倍数体および構造上の異常(ギャップ、切断、交換、環状形成、細片化)を持つ細胞の出現率を記録し、異常細胞の出現率5%未満の場合を陰性と判定した。その結果では、硫酸マグネシウム最高濃度4.0mg/mlで、倍数体、染色体構造異常の両者とも判定は陰性であった(12)。

また、小熊らも石館の方法に準じて細菌を用いる復帰突然変異試験(TA100, TA98, TA1535とTA1537, *E. coli* WP2uvrA)およびチャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)を用いる染色体異常試験を行っているが、両者でS9-, S9+のいずれにおいても陰性結果を得ている(25)。

b) 塩化マグネシウムおよび炭酸マグネシウム

石館らは、塩化マグネシウム(13)および炭酸マグネシウム(14)について、前者では

S. typh. TA100、TA98、TA2637、および TA94 の 4 株を用いた復帰突然変異試験、CHL を用いた染色体異常試験を実施し、ともに陰性結果を得ている。また、後者でも復帰突然変異試験 (TA100, TA98, TA97, TA102) と CHL 培養細胞を用いる染色体異常試験の両方で陰性結果を得ている。

c) 酸化マグネシウム

Litton Bionetics Inc.(11)によると、Saccharomyces cerevisiae D4 および Salmonella typhimurium TA1535, TA1537 及び TA1538 を用いた復帰突然変異試験を哺乳動物(マウス、ラット、サル)の肝臓、肺及び精巣から調製した代謝活性化組織ホモジネートの添加の有無のもとで行った成績では、哺乳類肝臓ホモジネートを添加した TA1538 に明確な非変異原性を示す結果は得られなかったが、その弱い陽性反応は正常範囲内の変動とみなせるとしている。

d) ステアリン酸マグネシウム

Litton Bionetics Inc. の試験結果(11)では、ステアリン酸マグネシウムの S. typhimurium TA1535, 1537 及び TA1538 と Saccharomyces cerevisiae D4 を用いた復帰突然変異試験では、ラット、マウスおよびサルの肝臓及び肺組織から調製した代謝活性化剤の添加の有無にかかわらず変異原性は認められていない。

リン酸塩

リン酸塩の変異原性については第 26 回 JECFA report(10)の comments において多数の試験系において変異原性を示さなかったと述べており、その基礎となる試験成績が記載されている。Litton Bionetics Inc.の未発表データによると、リン酸一カルシウム、リン酸一カリウム、リン酸一ナトリウムは、Saccharomyces cerevisiae D4 および Salmonella typhimurium TA-1535, A-1537, A-1538 を用いて復帰突然変異試験を S9mix の存在および非存在下で行った結果は、すべて陰性であった(10)。また、ピロリン酸ナトリウムについてマウスを用いた TA-1530 もしくは Saccharomyces cerevisiae D3 の分裂組み換え頻度試験、TA-1535, TA-1536, TA1537, TA-1538 を用いた S9mix の有無条件下での in vitro 試験、ラットでの優性致死試験、ラットでの相互転座試験の結果、変異原性は認められない(10)。

ピロリン酸四ナトリウムについても S. cerevisiae D4 および S. typhimurium TA1535, TA1537 および TA1538 を用いて S9mix の存在、非存在下で in vitro assay を行ったところ変異原性を示さなかった。同様に、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についても変異原性は認められていない(10)。

4) 発がん性

(1) まとめ

変異原性試験においてリン酸一水素マグネシウム自体の試験成績が認められなかつ

たのに続き、発癌試験においても本物質を用いた実験成績は求め得なかった。その点では、リン酸一水素マグネシウムに関してはまったく発がん性に関する知見が存在しないことを意味する。この状況で、本物質の発がん性の有無の判断に対し行い得る方法は、類縁物質の成績から発がん性の推測を行うことである。現実にはこのデータ自体がはなはだ乏しいことは個別データの記載に見るとおりであるが、塩化マグネシウムの2.0%までの96週間混餌飼料投与試験では、まったく発癌性はもとより毒性学的にも問題の所見は認められていない。これらのデータに基づく限り、マグネシウム塩には発がん性がないと判断される。ただ、変異原性の個別データのところで記載したことと同じ意味で、ある物質の発癌性の評価において、物質を構成する各因子の発癌性試験の成績を分割的に評価を行うことで当該物質の発がん性を評価することの可否については問題が残るといわざるをえないが、欧米における長年にわたるヒトでの使用成績の存在とGRAS物質としての評価、ならびに当該物質の単純な構造等を総合的に評価した場合、リン酸一水素マグネシウムの発がん性は、陰性と判断して大きく誤ることはなからうと判断される。

(2) 個別データ

リン酸一水素マグネシウムの発がん性を検討した成績は文献検索の限りでは認められなかった。また、マグネシウム塩の発がん性という観点で見ても検索成績はごく限られた報告しかなく、その幾つかは他の既知発癌剤との組み合わせ試験で、直接の発がん性試験報告は検索の限りではわずかに1報を認めたにとどまる。

以下に、これらの報告につき記載する。

Kurata, Y. 等は、雌雄各50匹のB6C3F₁マウス(6週齢)を用い、純度98%の塩化マグネシウム(MgCl₂・6H₂O)を0、0.5及び2.0%に混餌した飼料を96週間投与後、さらに8週間対照飼料で飼育した後、全動物を屠殺、剖検し、全身諸臓器につき病理組織学的に検索した結果では、MgCl₂/6H₂Oを2.0%含有飼料投与雌雄両群でも、発がん性はまったく認められていない(36)。むしろ、高齢雄B6C3F₁マウスでは肝細胞癌及び過形成結節の高率の発生が知られているが、本実験では濃度依存的に肝細胞がんの減少が認められている。このようなマグネシウムによる腫瘍発生の減少は、ニッケル(Kasprzak et al, 1989; Poirier et al, 1984)、カドミウム(Poirier et al, 1983)、あるいは鉛投与(Poirier et al, 1984)により誘発されるげっ歯類の腫瘍の発生に対して阻止的に働くことが報告されており、その機序の一つとしてニッケルで誘発されるDNA損傷に対しマグネシウムが阻止的に働いているとの報告(Conway et al, 1987)、あるいは免疫反応を刺激してnatural killer cellを活性化する(Kasprzak et al, 1987)との報告がある(36)。

5) 生殖発生毒性試験

(1) まとめ

リン酸一水素マグネシウムについての繁殖試験や催奇形性試験の報告は確認されなかったため、本物質の生殖発生に及ぼす影響をリン酸塩やマグネシウム塩の成績から推測することとした。

リン酸塩としては、トリポリリン酸ナトリウムおよびヘキサメタリン酸ナトリウムをラットに 0.5%の濃度で混餌投与した 3 世代試験が実施されており、両物質とも生殖機能に変化は認められなかったと報告されている(10)。また、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およびトリポリリン酸ナトリウムをラット、マウスあるいはウサギの妊娠期間に強制経口投与した催奇形性試験が実施されており、それぞれのリン酸塩ともラットでは 138 ~ 410mg/kg 体重、マウスでは 130 ~ 465mg/kg 体重、また、ウサギでは 128 あるいは 250mg/kg 体重までの用量で母動物への毒性や催奇形性は認められなかったと報告されている(10)。

マグネシウム塩としては、Wistar 系ラットに妊娠 6 ~ 15 日の 10 日間、塩化マグネシウム六水和物を 0、200、400、800 mg/kg 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ならびに胎児に対する影響は認められず、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(40)。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 日まで 1 日 3 回皮下投与し、母動物および出生児に対する影響を検討した試験が実施されており、母動物に対しては 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、哺育 21 日における剖検でも母動物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(39)。出生児では、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。しかし、生存率、機能検査や行動検査の各成績および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(39)。一方、反復投与毒性試験の項で示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 週間混餌投与した反復投与毒性試験、また、雌のビーグル犬に硫酸マグネシウムを 28 日間静脈内に持続投与した試験が実施されているが、いずれの試験においても生殖器系に病変が観察されたとの記載は認められていない(34)(35)(36)(38)。

(2)個別データ

リン酸塩をラット、マウス、ウサギ及びハムスターに投与した催奇形性試験

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およびトリポリリン酸ナトリウムをラットでは 1 群約 24 匹の Wistar 系ラットに妊娠 6 ~ 15 日までの期間

強制経口投与し、妊娠 20 日に、マウスでは 1 群約 24 匹の CD-1 マウスに妊娠 6 日～16 日までの期間強制経口投与し、妊娠 17 日に、また、ウサギでは 1 群 20～22 羽のダッチ種ウサギに妊娠 6～18 日までの期間強制経口投与し、妊娠 29 日に、また、ハムスターでは 1 群 22～25 匹のゴールデンハムスターに妊娠 6～10 日までの期間強制経口投与し、妊娠 14 日にすべての母動物を剖検し着床数、吸収胚数および胎児の生死、また、生存胎児の体重を記録した。さらに母動物の尿生殖器官を検査した。摘出した全ての胎児について、外見上の異常の有無を観察し、胎児の 3 分の 1 は内臓異常を、残りの 3 分の 2 については骨格異常を検査した。今回の試験に供したそれぞれのリン酸塩で、下記の用量までは母動物への毒性や催奇形性は認められなかったと報告されている (10)。

母動物への毒性も催奇形性も認められなかったと報告されている最大用量

化学物質名	動物種			
	ラット (mg/kg)	マウス (mg/kg)	ウサギ (mg/kg)	ハムスター (mg/kg)
・リン酸一ナトリウム (別名：リン酸二水素ナトリウム)	410	370	-	
・リン酸一カリウム (別名：リン酸二水素カリウム)	282	320	-	
・リン酸一カルシウム (別名：リン酸二水素カルシウム)	410	465	-	
・酸性ピロリン酸ナトリウム (別名：)ピロリン酸二水素二ナ トリウム	169	335	128	166
・ピロリン酸四ナトリウム	138	130	-	
・ヘキサメタリン酸ナトリウム	240	370	-	
・トリポリリン酸ナトリウム (別名：ポリリン酸ナトリウム)	170	238	250	141

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

妊娠した Wistar 系ラット 22 匹を 1 群とし、各群に 0、200、400、800 mg/kg の用量で蒸留水に溶解した塩化マグネシウム六水和物を妊娠 6～15 日の 10 日間、胃ゾンデを用いて 1 日 1 回強制経口投与し、母動物および胎児に対する影響を検討した。

母動物では、妊娠期間中、いずれの群においても一般状態の変化ならびに死亡動物はみられず、体重や摂餌量においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

妊娠 20 日には母動物を屠殺し検査した結果、黄体数、着床数、生存胎児数、性比、胎児体重および胎児死亡率には対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。生存胎児については肉眼的に検査するとともにアリザリンレッド S 染色を施し骨格検査やスライス標本を作製し内部器官を観察した結果、奇形の発生は、外表奇形が各群において 1~4 例、骨格奇形は 800 mg/kg 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、これらの発生率には対照群との間に有意な差は認められなかった (40)。

なお、用量設定の予備試験において、1000 mg/kg の塩化マグネシウム六水和物を投与した動物で鎮静、体温低下、流涎、水様便および死亡が認められた。しかし、本試験で使用した妊娠ラットを死亡させない最大投与量である 800 mg/kg では母動物ならびに胎児ともに投与に起因した明らかな影響は認められなかった (40)。

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

妊娠した SD 系ラット 19~20 匹を 1 群とし、各群に 0、250、500、1000 mg/kg の用量で 10%ブドウ糖注射液に溶解した硫酸マグネシウムを妊娠 15 日~20 日まで 1 日 3 回 (午前 9 時 30 分~、午後 1 時 30 分~、午後 4 時 30 分~) 背部皮下に投与し、母動物および出生児に対する影響を検討した。

母動物では、硫酸マグネシウム投与により 1000 mg/kg 群で自発運動の減少、腹臥位および緩徐呼吸が投与 30 分後に認められた。また、1000 mg/kg 群では、投与期間中、体重増加が抑制され、500 および 1000 mg/kg 群では摂餌量も低下した。投与終了後、母動物は自然分娩させ、分娩後 21 日間出生児を哺育したが、妊娠期間、着床痕数、死産児率、出生児数および出生率にはいずれも硫酸マグネシウム投与に起因した変動はみられず、哺育状態にも異常は認められなかった。また、母動物では投与終了後、分娩ならびに哺育期間中において一般状態や体重に硫酸マグネシウム投与に起因したと考えられる影響は認められず、さらに、母動物を哺育 21 日に剖検したが、いずれの母動物にも異常は認められなかった。

出生児における体重は 1000 mg/kg 群で雌雄ともに出生日より対照群を下回り推移し、外表分化では生後 11 日における切歯萌出および生後 14 日における眼瞼開裂の分化率が対照群に比べ有意に低値を示した。しかし、それぞれ 14 日および 17 日に実施した 2 回目の観察では全例に分化が認められた。一方、耳介開展、脛開口および陰茎龜頭包皮分泌腺開裂の分化率には明らかな影響は認められなかった。

生後 4 日に各母動物の哺育児数を 8 匹 (雌雄各 4 匹) に調整した残りの出生児についての骨格検査では、骨格異常は観察されなかったが、骨格変異が 1000 mg/kg 群で 128 例中 52 例と有意に増加した。変異の型としては波状肋骨が 128 例中 36 例に認められ、硫酸マグネシウムの骨格形成に対する影響が示唆された。なお、生後 21 日における骨格検査では、1000 mg/kg 群を含め硫酸マグネシウム投与に起因したと考えられ

る影響は認められず、波状肋骨も74例中2例に認められたにすぎなかった。250および500 mg/kg 群では、出生児の発育および骨格に異常は認められなかった。

出生児について5週齢時に実施したオープン・フィールド検査では硫酸マグネシウム投与の影響は認められなかった。また、7~8週齢時に連続4日間実施した複式水T迷路検査では、1000 mg/kg 群の雄において、初回迷路試行の遊泳時間が延長し、錯誤回数が増加した。しかし、これらの変化は初回迷路試行に限られ、その後の試行では試行の反復に伴う学習効果が認められた。なお、雌では遊泳時間および錯誤回数ともに対照群との間に差は認められなかった。

生殖機能に対する検査では、出生児が10~12週齢時に同一投与群の雌雄を1:1で交配させ、その後、妊娠動物を妊娠14日に剖検した。交尾は対照群および500mg/kg 群の1組を除いた全例に認められ、これらの中で雌が不妊であったものは250および500mg/kg 群で各1組、1000 mg/kg 群では3組に認められた。しかし、受胎率では対照群と比し差は見られなかった。また、妊娠動物の体重、妊娠中期における黄体数、着床数、胚死亡率および生存胚数に硫酸マグネシウム投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における母動物の一般毒性学的無毒性量は250mg/kg 群(750 mg/kg/day)、母動物の生殖機能に対する無毒性量は1000 mg/kg 群(3000 mg/kg/day)、出生児に対する無毒性量は500mg/kg 群(1500 mg/kg/day)と推定された(39)。

6) 一般薬理試験

(1) まとめ

マグネシウムは生体にとって必須の元素であり、その作用は過剰摂取時に認められる作用と欠乏時に認められる作用に分けて考えられる。毒性的見地からすれば、前者の作用が重要であるが、一般薬理作用としては後者の作用も生理作用を理解する上で必要であると考ええる。

(2) 個別データ

マグネシウムについて

Mac Collum 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と、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、痙攣などが起こり、マグネシウムを与えるとこれらが治ることを認めて、マグネシウムが欠くことの出来ない栄養素であることを初めて明らかにした(1)。

マグネシウムの作用としては、a. 325種以上の酵素がその活性化にマグネシウムを必要としていることで、b. エネルギー産生作用、c. 能動輸送に関する作用、d. たん白質の合成、e. 循環器疾患予防作用、f. その他、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(1)(8)。

リン酸について

リン酸一水素マグネシウムは緩下剤として使用される(10)。

遊離のオルトリン酸は、リンが食餌中から吸収される際の主要な形態である。リン酸塩が吸収される量と速度は、酵素によるオルトリン酸への加水分解に依存している。

血液中の無機リン酸のレベルは、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。この副甲状腺ホルモン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副甲状腺ホルモン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。腸管からの吸収は必要性に依存しており、限定されている。主に糞便中にリン酸カルシウムとして排泄される。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(10)。

食餌中のカルシウム、マグネシウム及びリン酸塩の不均衡による毒性を考えると、多くの動物試験で、食餌から過剰なリンを摂取した場合、血漿中のリンは増加し、血清中のカルシウムは低下した。その結果、生じた低カルシウム血症によりPTHの分泌が促進され、骨吸収の増加とカルシウム排泄の減少が認められた。高リン含量の食餌により試験動物の骨損失と柔軟組織の石灰化を引き起こした(10)。

7) ヒトについての知見

(1) まとめ

リン酸一水素マグネシウムについて実施されたヒト対象試験の報告は検索しえなかったが、本来、マグネシウムおよびリン(動植物の体内において大半はリン酸イオンとして存在)はヒトにおける必須栄養素として認められている(18)(19)(62)。

リン酸一水素マグネシウムは稀酸中で溶解しマグネシウムイオンとリン酸に容易に解離することから、経口摂取により吸収されると考えられる(20)(21)。なお、米国においてリン酸一水素マグネシウムとリン酸三マグネシウムは栄養補助剤として安全性が確認されている(11)。

(2) 個別データ

既に指定されているリン酸三マグネシウムは人工胃液中での溶解試験で高い可溶化率を示すことから(43)、経口摂取した場合、胃においてマグネシウムイオンとリン酸イオンに解離し、それぞれ吸収されると考えられ、リン酸一水素マグネシウムも希酸に溶解することから体内で同様に吸収されると考えられる(20)(21)。

マグネシウムについて

マグネシウムは哺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。健康成人における体内マグネシウム量は21.28g(約1 mole)であると言われており、平均体重を70kgとすると約14.3 mmol/kgに当り、体重の0.034%に匹敵する(31)。

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り、マグネシウムバランス

は消化管吸収量が大便、尿中への排泄量より多い場合は正となるが、種々条件により変動は見られる。例えば食事からのマグネシウム摂取量が低下すると通常レベルの30-40%、時には80%増加する。これは十分には証明されてはいないが、active transport system を介して行われると考えられる。この過程は条件により完全に又は一部阻害される事がある。この場合マグネシウムの吸収は passive diffusion (10-30%) によることとなるが、健常人では十分に維持できる(31)。

健常人では体内マグネシウムの50-60%は骨に分布している。この骨に存在するマグネシウムの1/3は可動性であり、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(15)。

わが国におけるマグネシウムの所要量は出納試験の結果に基づいて算出されており、3 mg/kg bw/day で平衡維持が出来るというデータを最少必要量とし、安全率および調理による損耗を考慮して4 mg/kg bw/day を算出しこれに1.2を乗じて、所要量は約300 mg/day と算出している。(19) また、平成16年11月発表の「日本人の食事摂取基準」ではマグネシウムの推奨量が男性で約350mg/day、女性で約300mgとしている。(62) なお、マグネシウムとカルシウム摂取量の比率から見ても1:2以下になると虚血性心疾患の誘引になると言われることから、カルシウムの所要量は600~650 mg/day に設定されており妥当と考えられる。(19)(62)(63)

リンについて

リンの最少必要量に関するデータは乏しいが、カルシウム代謝との関連が深く、リンの摂取量が多すぎるとカルシウムの出納が負になるという説もある。わが国のリン摂取量は1,200~1,300mg/day程度であり、1,200mg/dayを所要量とし(18)、平成16年11月の「日本人の食事摂取基準」では900~1,050mg/dayを目安量としている。(62) また、リン酸のヒトでの試験では、2,000~4,000mgのリン酸を添加したフルーツジュースを15人の学生が10日間摂取した試験及び3,900mgのリン酸を2名の男性が14日間摂取した試験において、代謝への影響を示す尿成分の変化は認められなかったと報告されている(10)。また、5,000~7,000mgのリン酸二水素ナトリウム(リンとして1,500mg相当)を長期間に亘って連日摂取した結果、毒性と思われる所見は観察されず(10)、6,000mgのリン酸二水素ナトリウム・二水和物を15日間摂取した場合においても問題はなかったと報告されている(10)。

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) JECFA における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) は 1974 年に各種塩類についての評価をおこなっている (28)。引き続き、同委員会は 1980 年、1982 年および 1986 年に国際食品規格委員会 (CAC) の依頼を受けて、食品添加物として使用されている一連のミネラル類について調査し、1980 年の会議において、これらの物質がいずれも容易にイオン化する (Freely ionizable) ことから、許容一日摂取量は構成陽イオンおよび陰イオンについての知見に基づいて設定する方式を示している。1986 年の会議 (23) ではイオン化する塩類 (Ionizable salts) の ADI の設定は、構成陽イオンおよ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実施すべきとの意見が述べられ、マグネシウムを含む 7 種の金属の塩類についての ADI を表示している (表 7-1)。表中でリン酸塩の許容一日摂取量を 70mg/kg としているが、この判断は、次に述べる 1982 年の会議における議論に基づくものである。すなわち、同委員会は 1982 年の会議において、リン酸塩の評価について議論し、アルミニウムを含むリン酸塩以外のリン酸塩およびポリリン酸塩については、食事を通じて摂取される全リン酸をグループと扱うとしている (10)。その際、リン酸塩の大量摂取による主な有害影響が腎のカルシウム沈着であり、この影響はラットで感受性が高く、ヒトにおいて腎のカルシウム沈着がみられるリン酸の摂取量はリンに換算して一日当たり約 7000mg と概算している。更に同委員会はリンが必須で不可欠な栄養成分であることから、許容一日摂取量 ADI: 0 - 70mg/kg/day と表現することは適切ではなく、最大耐容一日摂取量 MTDI (Maximum Tolerable Daily Intake): 70mg/kg/day とすることを報告している。なお、マグネシウムの影響については、同委員会は過剰摂取による下痢誘発の可能性を指摘している。

2) 米国 FDA における評価

米国におけるリン酸一水素マグネシウムおよびリン酸三マグネシウム、食品成分として“一般に安全と認められている物質”, Generally Recognized As Safe (GRAS 確認物質) のリストに含まれている (30)。GRAS 確認物質は本来、選任の専門家が公表文献の科学的データに基づいて安全性が認められた物質で、食品添加物に求められている事前市場調査 (Premarketing clearance) を免除されている。GRAS の評価は合理的な使用量、食事による累積的な影響、動物実験データを用いる際の安全係数の適用などを考慮して慎重に実施されているが、FDA は更に、どのような物質についてもヒトに対する絶対的な安全性を保証することができないという立場から、リン酸一水素マグネシウム、リン酸三マグネシウムを含む各種マグネシウム塩について特別委員会による評価を実施している (11)。その結果、GRAS に登録されているマグネシウム塩はいずれについても食品成分としての使用状況で有害性を示さなかったとの見解が

得られている。摂取量の調査データにおいても、成人一日当りの通常のマグネシウム摂取量は 300mg 以内であり、総マグネシウム摂取量に対する食品添加物による割合は極めて低いと判断している。

3) 欧州連合における状況

EU においてリン酸一水素マグネシウムは Food supplement (日本での保健/健康補助食品, 米国での Dietary supplement に相当) への使用が認められているので、食品成分としての流通は可能である。この点について 2002 年の EC 指令書(Directive 2002/46 of the European Parliament) (41) に次の記述がある。

Food supplement について EU における流通の促進、消費者に対する安全保証と適切な表示の徹底をはかるためには、Food supplement の生産、販売に関して EU としての基準を作成すべきである。一方、Food supplement に含まれる栄養成分が著しく多様であり、すべての成分に共通の規制を適用することは困難であることから 2002 年の指令書は、第一段階として、ビタミン類とミネラル類のみを扱っている。

まず、ビタミン類とミネラル類については食品中の常在成分であり、食事に際し有用な役割をもつ物質だけが Food supplement に使用されるべきであるとしている。この観点から、これらのビタミン類とミネラル類、ならびに実際に Food supplement を製造する時に用いられる原材料物質の Positive list が作成されている。2002 年の指示書では Positive list にビタミン類 13 種(原材料物質 33 種類)、ミネラル類 15 種類(材料物質 80 種類)が含まれているが、科学技術の進歩に応じてリストの内容は改訂されるとしている。2002 年のリストの中にはリン酸一水素マグネシウムが Magnesium salts of orthophosphoric acid として含まれている(41: ANNEX)。次にビタミン類あるいはミネラル類の過剰摂取による有害影響の発現についての懸念を考慮して、今後、科学的評価に基づくビタミン、ミネラル類の 1 日最大摂取量の設定と Food Supplement 個々の製品に最大使用量と使用方法を定めることを求めている。なお、EU は 2003 年 7 月 31 日までに加盟国の国内法整備を求め、その後、2005 年 8 月 1 日からはこの規制が EU 全域で有効性をもつことになるとされている(41)。

表 7-1 各種陰イオンと陽イオンの許容一日摂取量

Cation	Anions	Acceptable daily intake (ADI)
Aluminium	Acetate	Not specified
	Adipate	0-5 mg/kg body wt
	Caprate	Not specified
	Caprylate	Not specified
	Carbonate	Not specified
Ammonium	Chloride	Not specified
	Citrate	Not specified
Calcium	Fumarate	0-6 mg/kg body wt
	Gluconate	0-50 mg/kg body wt
Iron	Guanylate	Not specified
	Hydrogen carbonate	Not specified
Magnesium	Inosinate	Not specified
	Laurate	Not specified
Potassium	D,L-malate	Not specified
	Myristate	Not specified
Sodium	Oleate	Not specified
	Palmitate	Not specified
	Phosphate*	70 mg/kg body wt*
	Silicate	Not specified
	Sorbate	0-25 mg/kg body wt
	Stearate	Not specified
	Succinate	Not specified
Sulfate	Not specified	
	Sulfite	0-0.7 mg/kg body wt

* 食品からのリン酸摂取のMTDI（最大耐容一日摂取量）はリンに換算して70mg/kg

8 . 検討委員会における安全性評価

1) 評価の方式

リン酸一水素マグネシウムを対象にした毒性試験は調査した限りでは見当たらない。検討委員会ではこの物質の安全性評価を JECFA において提案されている方式 (23) ; “ 容易に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評価する ” に準じて検討することにした。

JECFA では、リン酸一水素マグネシウムおよびリン酸三マグネシウムは共にイオン化が容易な塩類として扱われており、リン酸三マグネシウムについては人工胃液中でイオン化すると国内データがある。リン酸一水素マグネシウムについては人工胃液中での動態試験の知見は公表されていないが、リン酸一水素マグネシウムとリン酸三マグネシウムは何れも水には難溶であるが稀酸に溶解することが知られていることから、リン酸一水素マグネシウムは人工胃液中で容易にイオン化されると考えられ、従って同物質の安全性を JECFA 方式で評価することは妥当と判断される。

2) 毒性試験成績からの考察

リン酸三マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムの反復投与毒性において共通に認められる下痢を主体とした症状は、マグネシウムの大量投与による影響と判断されている。

各種リン酸塩およびポリリン酸塩についての研究から腎のカルシウム沈着がリン酸塩の大量摂取による主たる有害影響であると確認されている。一方ヒトでの全リン摂取量におけるマグネシウムリン酸の寄与率をみると、すべてのマグネシウム塩がリン酸に置換わったと仮定してもそれによるリンの推定摂取量の増加は 200-300mg 弱と考えられている。他方、2005 年 4 月から適用されている「日本人の食事摂取基準」におけるリンの上限量は 3500mg/日とされていることから (62) 添加物としての使用条件でのリン酸一水素マグネシウムの摂取によるリン過剰摂取に起因する安全性の懸念は少ないと考えられる。

生殖発生毒性、変異原性および発がん性についてもリン酸一水素マグネシウムについての試験成績は公表されていないが、リン酸三マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸一カルシウム、リン酸一カリウム、リン酸一ナトリウム、ピロリン酸などについての知見を総合して、リン酸一水素マグネシウムはこれらの毒性を示さないものと判断される。

3) ADI の設定

検討委員会は、今回の調査結果ならびに JECFA、EU および米国 FDA による結論を総合して、リン酸一水素マグネシウムが添加物としての使用条件でヒトに有害影響を發

現させる可能性は著しく低いと評価し、この物質について特定の ADI の値を設定する必要はないと判断した。なお、類縁物質であるリン酸三マグネシウムについては、平成 15 年 6 月 27 日の薬事の食品衛生審議会食品衛生分科会において、安全性の懸念が少ないと考えられることから、特段の使用基準は設定する必要がないと述べられている。

今回の調査では、マグネシウム塩の過剰摂取に伴う下痢等の消化器症状の発現がリン酸一水素マグネシウム大量摂取においても起こりうること、ならびにマグネシウム塩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を確認した。以上の観点から、当検討委員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の結果の通知について（府食第 34 号平成 15 年 7 月 31 日）”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」をリン酸一水素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）

上記8に記したように、リン酸一水素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、特段の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、1～6才児においては平均所要量の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（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、マグネシウム塩の添加は控えるよう指導することが適切である。

（追記）リン酸一水素マグネシウムの推定摂取量（別紙）

（追記）リン酸一水素マグネシウムの推定摂取量

リン酸一水素マグネシウムの一日常摂取量は、本物質を構成するリン、マグネシウムがいずれも食品中に常在する栄養成分であり、また、本物質の主用途は、栄養素マグネシウムの強化であることから、国民栄養調査の結果(65)並びに日本人の食事摂取基準(62)を基本として算定し、考察した。このような算定の仕方は栄養学分野において国際的に採用されている。

まず、マグネシウムの一日常摂取量は平成 15 年度国民健康・栄養調査(65)において、食品由来を含めた総量で、男性 255mg、女性 242mg と報告されている。また、リンについては、男性 1100mg、女性 952mg と報告されている。

つぎに、本物質由来のマグネシウム摂取量は、同調査報告におけるカルシウムの調査結果を参考に推定する。すなわち、カルシウムの摂取総量は男女平均量で 543mg、その内強化食品と補助食品由来は合計で 7mg と報告されている。同報告においてマグネシウムの強化食品と補助食品由来量の記載はないが、仮に強化食品及び補助食品由来摂取量の総摂取量に占める比率がカルシウムと同程度の約 1.3%とすると、強化食品と補助食品由来のマグネシウム摂取量は男女平均で約 3.3mg/日となる。

リン酸一水素マグネシウム分子中マグネシウム量が 3.3mg である場合のリン量は 4.2mg ($3.3 \times 25.7\%$ (分子中のリン量%) / 20.2% (分子中のマグネシウム量%)) である。すなわち、マグネシウムの栄養強化がカルシウムと同じ程度に普及し、仮に栄養強化に使用するマグネシウムの量が本物質によって全て賄われると仮定した場合の推定最大一日常摂取量は、マグネシウム 3.3mg、リン 4.2mg となる。

マグネシウム、リンを含む食品添加物は本物質以外に、例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸二水素ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム、ポリリン酸ナトリウムなどがある。それら食品添加物由来の 1 人一日摂取量は、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、マグネシウム 6.47mg、リン 36.68mg と報告されている(66)。従って、本物質を加えた摂取量は、マグネシウム約 9.8mg、リン約 41mg となる。よって、本物質を加えた摂取量の食品素材由来を含めた総摂取量比率は、マグネシウムについて、男性 3.8%、女性 4.0%、リンについて、男性 3.7%、女性 4.3% に相当する。

次に、マグネシウム及びリンの必要量、上限量は、「日本人の食事摂取基準(2005年版)」(62)において以下のように報告されている。

	必要量 (mg/日) ¹⁾		上限量 (mg/日) ²⁾	
	男性	女性	男性	女性
マグネシウム	290 - 310	230 - 240	設定しない (男女共通)	
リン	1,050	900	3,500	3,500

1) 必要量は、マグネシウムについては推定平均必要量、リンは目安量の数字
 2) 上限量は、マグネシウムについて食品由来を含めた総量は設定されていないが、補助食品など通常の食品以外からの摂取量の上限は、成人について350mg/日、小児では5mg/kg 体重/日、とされている。リンの上限量は、JECFAが設定した70mg/kg 体重/日に、日本人の平均体重50kgを掛け合せて算出された。

マグネシウムの必要量、男性290 - 310mg、女性230 - 240mgに対する現在の摂取総量は男性272mg、女性242mgであり、男性はやや不足、女性はほぼ充足している。一方、リンは目安量、男性1,050mg、女性900mgに対する現在の摂取総量は男性1,100mg、女性950mgであるので男女とも充足している。一方、上限量と比較すると、マグネシウムの通常食品以外からの上限量(成人)350mgに対して本物質を含む食品添加物由来摂取量は約9.8mgであり問題がなく、リンについても上限量3500mg(男女共通)に対する摂取総量は男女とも約30%に止まっており、問題ないと考えられる。

(62) 「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

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0421-1.html>

(65) 「平成15年 国民健康・栄養調査結果の概要について」、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17年4月21日

(66) 「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)」、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

参考文献

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	糸川嘉則	マグネシウム	ミネラル・微量元素の栄養学 pp.313-315, 1994
2	FAO and IPCS	Summary of Evaluation Performed by the JECFA	ILSI Press pp.T-12, 1996
3		食品添加物公典	韓国食品工業協会, pp.555-556, 1999
4	海外食品添加物規制研究会	台湾の法規制の現状について	別冊フードケミカル, pp.74-75, 83-86 1989
5	Ministry of Health Bureau of Food and Drugs Manila	Regulatory Guidelines Concerning Food Additives	Republic of the Philippines, 88-A, 1984
6	Commission of the European Communities	Directive of the European Parliament and the Council on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Food Supplements	COM (2000) 222 Final, Brussels, pp.16-17, 2000
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, Vol.50, No.66, pp.13557-13560, 1985
8	Altura, B.M.	Basic Biochemistry and Physiology of Magnesium : A Brief Review	Magnes Trace Elem, Vol.10, pp.167-171, 1992
9	望月雅裕, 赤木圭介, 井上勲, 島村和位	硫酸マグネシウムの単回投与毒性試験	J. Toxicol Sci., Vol.23 Suppl.1, pp.31-35, 1988
10	Twenty-sixth Report of the JECFA	International Programme on Chemical Safety (IPCS) Toxicological Evaluation of Certain Food Additives	WHO Food Additives Series, No.17, pp.151-176, 1982
11	Federation of American Societies for Experimental Biology	Evaluation of the Health Aspects of Magnesium Salts as Food Ingredients	National Technical Information Service, PB265 509, 1976 (SCOGS-60)
12	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
13	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)	トキシコロジフォーラム Vol.7(6), pp.634-643, 1984
14	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)	トキシコロジフォーラム Vol.6(6), pp.671-678, 1983
15	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
16	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 3巻 1号, pp.7-12, 1984
17	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
18	健康・栄養情報研究会	リン(P)	第六次改定 日本人の栄養所要量 食事摂取基準 pp.138-141, 1999
19	健康・栄養情報研究会	マグネシウム(Mg)	第六次改定 日本人の栄養所要量 食事摂取基準 pp.141-144, 1999
20		Revised Monograph-Magnesium Phosphate, Dibasic	Food and Nutrition Board Committee on Food Chemicals Codex, Aug.8, 1996
21		Magnesium Hydrogen Phosphate	JECFA Compendium
22	FDA	1987 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE OF SUBSTANCES ADDED TO FOOD	National Technical Information Service(NTIS) PB-91-127266 Dec 89
23	Twenty-ninth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	WHO Technical Report Series, 733, 1986
24	Twenty-sixth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series, 683, 1982
25	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, Vol.23, Supplement , 81-90, 1998
26	Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Alimentarius Commission	Codex Alimentarius Volume Four Food for Special Dietary Uses (Including Food for Infants and Children)	Food and Agriculture Organization of the United Nations WHO Rome, 1994

参考文献

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
27	The Commission of the European Communities	Commission Directive of 14 May 1991 on Infant Formulae and Follow-on Formulae	91/321/EEC
28	17th Report of the JECFA	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications	WHO Technical Report Series No.539, 1974
29	Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine	Phosphorus	Dietary Reference Intakes, National Academy Press, pp.146-189, 1997
30	Food and Drug Administration, HHS	§ 184.1434 Magnesium Phosphate	21CFR, § 184.1434
31	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
32		塩化マグネシウム (Magnesium Chloride)	第7版 食品添加物公定書解説書 1999 廣川書店
33	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
34	瀧澤保, 安原加壽雄, 三森国敏, 小野寺博志, 糺谷高敏, 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日反復経口投与毒性試験	Bull. Natl. Inst. Health Sci., 118, pp.63-70, 2000
35	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 73, PP.25-32, 1994
36	Kurata,Y., Tamano,S., Shibata,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. Vol.27, No.9, pp.559-563, 1989
37	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 , 37-49, 1998
38	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 , 51-65, 1998
39	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, Supplement , 67-79, 1998
40	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., 114, pp.16-20, 1996
41		Directive of the European Parliament and the Council of 10 June 2002 on the Approximation of the laws of the Member States Relating to Food Supplements	TXTG-32002L0046-bas-cen
42	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
43	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	参考資料番号16 1998年7月10日
44	Datts,P.K., Franzer,A.C., Sharratt,M., Sammons,H.G.	Biological Effects of Food Additives. Sodium Pyrophosphate	J. Sci. Food Agric., Vol.13, pp.556-566, Nov.1962
45	Elin,R.J.	Assessment of Magnesium Status	Clinical Chemistry, Vol.33, No.11, pp.1965-1970, 1987
46	Gunther,T.	Mechanisms and Regulation of Mg ²⁺ Efflux and Mg ²⁺ Influx	Miner Electrolyte Metab 19, pp.259-265, 1993
47	Romani,A., Marfella,C., Scarpa,A.	Cell Magnesium Transport and Homeostasis : Role of Intracellular Compartments	Miner Electrolyte Metab 19, pp.282-289, 1993
48	Warren,E.C., Wacker,M.D., Alfred,F., Parisi,M.D.	Medical Progress : Magnesium Metabolism	The New England Journal of Medicine Vol.278 : No.12 pp.658-663, No.13 pp.712-717, No.14 pp.772-776, 1968

参考文献

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
49	Garfinkel,L., Garfinkel,D.	Magnesium Regulation of the Glycolytic Pathway and the Enzymes Involved	Magnesium Vol.4, pp.60-72 1985
50		リンさんすいそマグネシウム, リんさんマグネシウム	化学大辞典9 pp.806, 816-817 共立出版
51		5505. Magnesium Phosphate, Dibasic.	The Merck Index, Ninth Edition, pp.738, 1976
52		Newberyite	http://euromin.w3sites.net/mineraux/NEWBERYITE.html
53		Phosphorroesslerite	http://euromin.w3sites.net/mineraux/PHOSPHORROESSLERITE.html
54		Newberyite	http://www.mindat.org/min-2887.html
55		Newberyite	http://webmineral.com/date/Newberyite.shtml
56	Worwag,M., Classen,HG., Shumacher,E.	Prevalence of Magnesium and Zinc Deficiencies in Nursing Home Residents in Germany	Magnesium Research 12 (3) pp.181-189, 1999
57	Durlach,J.	Magnesium in Clinical Practice	John Libbey Eurotext, pp.1-15, 1988
58	Haut,L.L., Alfrey,A.C., Guggenheim,S., Buddington,B., Schrier,N.	Renal Toxicity of Phosphate in Rats	Kidney International Vol.17, pp.722-731, 1980
59	厚生労働省	リン酸三マグネシウム	厚生労働省 告示11号(平成16年1月20日)
60	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
61	EU Commission	Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf
62	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
63	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
64	Twenty-third Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives (抜粋)	WHO Technical Report Series, 648, 1980
65	厚生労働省	平成15年 国民健康・栄養調査結果の概要について	厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室栄養調査係発表資料 平成17年4月21日
66	「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(抜粋)	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)「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究」報告書 平成17年3月31日