

(案)

## 添加物評価書

# リン酸一水素マグネシウム

2006年5月

食品安全委員会 添加物専門調査会

# 目次

	頁
審議の経緯	1
食品安全委員会委員名簿	1
食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
リン酸－水素マグネシウムを添加物として定めることに係る食品健康影響評価 について	2
1．はじめに	2
2．背景等	2
3．添加物指定の概要	2
4．名称等	2
5．同塩類について	3
6．安全性	3
(1) 体内動態	4
(2) 毒性	5
急性毒性	5
反復投与毒性	6
発がん性	8
生殖発生毒性	8
遺伝毒性	9
一般薬理	11
ヒトにおける知見	11
その他の知見	11
7．国際機関等における評価	13
(1) JECFA における評価	13
(2) 米国 FDA における評価	13
(3) EU における評価	13
(4) わが国における食事摂取基準（2005 年版）	14
8．海外における使用量	14
9．一日摂取量の推計等	14
10．評価結果	・
・表1 マグネシウムの食事摂取基準（日本人の食事摂取基準 2005 年版）	15
・表2 リンの食事摂取基準（日本人の食事摂取基準 2005 年版）	16
・引用文献	17
・リン酸マグネシウム塩類並びにその他のリン酸塩及びマグネシウム塩類一覧	21
・安全性試験結果一覧	22

## 審議の経緯

平成17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 評価について要請、関係書類の接受
平成17年3月31日	第88回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年5月31日	第32回添加物専門調査会

## 食品安全委員会委員

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

## 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

座長	福島 昭治
座長代理	山添 康
	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

# リン酸一水素マグネシウムを添加物として 定めることに係る食品健康影響評価について

## 1 はじめに

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。自然界から無水塩は得られていないが、他に一、七水塩等が知られている<sup>50), 51), 52)</sup>。

米国において、リン酸一水素マグネシウムは一般に安全と認められる（Generally Recognized as Safe；GRAS）物質として、GMP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<sup>7), 30)</sup>。

また、欧州連合（EU）では、ビタミン、ミネラル類を含む栄養強化剤は、食品添加物ではなく、食品成分扱いとなっており、乳児用調整乳（infant formula、follow-on formula）についてのみ使用量の規定があり、その他の食品への使用量は制限されていない。

## 2 背景等

厚生労働省は、平成14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、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）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、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46品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。この方針に従い、リン酸一水素マグネシウムについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。（平成17年3月28日、関係書類を接受）

## 3 添加物指定の概要

もっぱら乳幼児～小児が摂取する食品については、添加は控えるように指導し、その他の食品に対しては特段の使用基準は設定せず、新たに添加物として指定しようとするものである。

## 4 名称等

名 称： リン酸一水素マグネシウム  
英 名： Magnesium hydrogen phosphate  
分子式：  $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$   
分子量： 174.33  
CAS 番号： 7757-86-0（JECFAによる）

7782-75-4 (FCC による)

性状等： 白色の結晶性の粉末で、においはない。

## 5 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塩並びにその他のリン酸塩及びマグネシウム塩は、以下の27物質である。このうち、ステアリン酸マグネシウムについては、「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。」との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。

《リン酸マグネシウム塩》	
リン酸三マグネシウム	
《リン酸塩》	
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	
《マグネシウム塩》	
塩化マグネシウム	硫酸マグネシウム
酸化マグネシウム	ステアリン酸マグネシウム
炭酸マグネシウム	

## 6 安全性

リン酸一水素マグネシウムは希酸に溶解し<sup>20), 21)</sup>、経口摂取した場合、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<sup>43)</sup>、マグネシウムイオン( $Mg^{2+}$ )とリン酸イオン( $PO_4^{3-}$ )となってそれぞれ吸収されると考えられる。このため、体内動態については、各イオンの動態について述べ、毒性については、各イオンで構成される物質(各種リン酸塩及びマグネシウム塩)に関する毒性試験を用いて考察することとした。なお、リン酸一水素マグネシウムの毒性に関する試験報告は見当たらない。

## ( 1 ) 体内動態

### (リン酸イオン)

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リン脂質と血漿リポタンパクである。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<sup>29)</sup>。

### (マグネシウムイオン)

#### 吸収

マグネシウム ( Mg ) の消化管からの吸収は通常非常に良好であり、Mg 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。Mg 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 Mg 摂取量が低下すると吸収量は通常レベルの 130 ~ 140% に、時には 180% に増加する。この機序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 Mg の吸収の多くは passive diffusion ( 10 ~ 30% ) によることとなるが、健常人では体内の Mg 量は十分に維持できると言われている<sup>31), 56), 57)</sup>。

通常の食事では、摂取した Mg<sup>2+</sup> 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、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<sup>8)</sup>。

#### 分布

Mg 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。健康な成人における体内 Mg 量はほぼ 21 ~ 28 g ( 約 1 mole ) 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<sup>31)</sup>。

健常者では体内 Mg の 50 ~ 60% は骨に分布しており、そのうち 1/3 は可動性で、この部分は細胞外 Mg 濃度を正常に維持するために働くと考えられる<sup>15), 45)</sup>。また、正常血清 Mg 濃度は 0.75-0.95 mmol/L ( 1.8-2.3 mg/dL ) である。

成人では、体内の Mg は約 21 ~ 28g で、その 60% は骨中の難交換成分として存在し、さらに 20% は骨格筋中にある。また、軟組織カチオンとしては、Mg 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 Mg の約 38% が含まれ、残りの 1 ~ 2% は細胞外に存在する。血漿中 Mg の約 35% は蛋白と非特異的な結合をしていると考えられている<sup>8)</sup>。

Mg 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。Mg 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。また、それとは別の機序によるが、Mg 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<sup>15), 46), 47)</sup>。

血清又は血漿中の  $Mg^{2+}$  の量は、正常なヒト場合、その Mg 全量の約 71% であるとの報告がある<sup>8)</sup>。

多くの哺乳動物細胞では、細胞内 Mg 濃度は 0.1 から 1.0 mM の範囲にある<sup>8)</sup>。

## 代謝

Mg 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、生体内では代謝過程において複雑な挙動を示し、一般に考えられる代謝は行われないと考えられる。

## 排泄

健常成人女性 (日本人) について、食事中的 Mg 量を変化させて行ったバランススタディによると、Mg がかりうじて正の収支をしめすのは 160 mg/日であった。摂取量を増加すると 200 mg/日までは関連して増加したが、400 mg/日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 Mg 排泄量は、摂取量を 160 mg/日から 400 mg/日まで増加させても尿中排泄量は大きくは変化しなかった。Mg の収支に関しては、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収支は二次的なものと考えられる<sup>16)</sup>。

また、健常成人男子 (日本人 4 名) に 344 及び 521 mg/日を摂取させた場合、糞中排泄量は 210 及び 362 mg/日となり、摂取量の増加に伴って増加しているが、尿中排泄量は 112 及び 124 mg/日と、大きな変化はみられず、吸収率は摂取量の増加に伴って 38.9% 及び 30.6% と減少した<sup>17)</sup>。このことは、上記の調節因子である消化管吸収が大きく関与していることを示している。

## (2) 毒性

### 急性毒性

#### (リン酸塩)

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 LD<sub>50</sub> 値は、マウスで 1,300 ~ 3,700 mg/kg 体重、ラットでは 1,380 ~ 4,100 mg/kg 体重と報告されている<sup>10)</sup>。

また、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 LD<sub>50</sub> 値は 1,660 mg/kg 体重/日、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 LD<sub>50</sub> 値は 2,500 mg/kg 体重/日と報告されている<sup>10)</sup>。

#### ( マグネシウム塩 )

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 LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ 1,050 及び 2,800 mg/kg 体重と報告されている<sup>32)</sup>。

#### 反復投与毒性

##### ( リン酸塩 )

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、0.25、0.75、2.5 g/kg 体重/日 ) を 90 日間混餌投与したところ、投与第 27 日に 5.0% 投与群の雄 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が、投与との因果関係は明らかでなかった。1.5 及び 5.0% 投与群では軟便及び泥状便がみられ、5.0% 投与群では赤色便、肛門周囲の腫脹、発赤及び出血、腸管からの栄養吸収不良による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。一方、0.5% 投与群の雌で摂水量の増加が認められたが、軟便及び泥状便は認められなかった。病理組織学的検査では、5.0% 投与群で偶発的あるいは自然発生と考えられる変化が散見されたが、その発生率に対照群との差は認められなかった<sup>33), 42)</sup>。

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、0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日 ) 又はオルトリン酸ナトリウム ( 5.0% ; 2.5 g/kg 体重/日 ) を 16 週間混餌投与したところ、ピロリン酸四ナトリウム 5.0% 投与群で体重増加抑制が認められたが、この変化は摂餌量の低下に伴うものと考えられた。ピロリン酸四ナトリウム投与では、5.0% 投与群の雌雄及び 2.5% 投与群の雄で、腎機能の低下が、5.0% 投与群の雌雄及び 2.5% 投与群の雌で、腎重量の増加が認められた。腎機能の低下や腎重量の増加はオルトリン酸ナトリウム投与群でも認められた。病理組織学的検査では、ピロリン酸四ナトリウム投与群で腎臓の変性が高率に観察され、その程度は高用量群でより激しく認められた。また、5.0% 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性や出血が認められた。オルトリン酸ナトリウム投与群では、腎臓の変性は認められたが、胃の病

JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>a)</sup>

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



変は認められなかった<sup>10), 44)</sup>。

ラット(各群雄 5 匹)にヘキサメタリン酸ナトリウム(0.2、2.0、10% ; 0.1、1.0、5 g/kg 体重/日)又はトリポリリン酸ナトリウム(0.2、2.0、10% ; 0.1、1.0、5 g/kg 体重/日)を1ヶ月間混餌投与した。対照群には基礎飼料若しくは基礎飼料に塩化ナトリウム(10%)あるいはリン酸二ナトリウム(5%)を含む餌を投与した。その結果、ヘ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%投与群及び塩化ナトリウム投与群において、成長の遅延、腎重量の増加及び尿細管の壊死が認められた。ヘキサメタリン酸ナトリウム2%投与群及びトリポリリン酸ナトリウム2%投与群において、腎臓に炎症性変化が観察されたが、この病変は10%投与群でみられた尿細管の壊死とは異なるものであり、腎臓は正常であった<sup>10)</sup>。

ラット(各群雌雄各 50 匹)にトリポリリン酸ナトリウム(0.05、0.5、5.0% ; 0.025、0.25、2.5 g/kg 体重/日)を2年間混餌投与したところ、5%投与群において、成長抑制が特に雄において有意にみられ、生存動物数は他の群と比べて減少していた。また、軽度の貧血及び腎重量の増加が認められた<sup>10)</sup>。

ラット(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、5.0% ; 0.025、0.25、2.5 g/kg 体重/日)を2年間混餌投与したところ、5%投与群において成長抑制、腎重量の増加が認められ、石灰化が観察された。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<sup>10)</sup>。

#### (マグネシウム塩)

F344 ラット(各群雌雄各 10 匹)に塩化マグネシウム(0、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日間混餌投与したところ、投与群では死亡発生は認められなかった。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たが、その後、回復した。また、摂餌量は対照群との間に明らかな差は認められなかったが、摂水量の増加が認められ、雄では体重増加抑制が認められた。臓器重量については、2.5%投与群の雌雄で肝重量及び肝比重量の有意な減少が認められたが、病理組織学的に異常所見はみられなかった。また、0.1及び0.5%投与群で肝比重量の有意な減少が認められたが、用量相関性はみられず、肝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。血液学的検査では、2.5%投与群の雌でヘモグロビン量の有意な増加が認められた。また、0.5及び2.5%投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な減少がみられたが用量相関性は認められなかった。血液生化学的検査では、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<sup>34)</sup>。本試験において2.5%投与群で軟便が認められ、2.5%投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量(NOEL)は雄で308 mg/kg 体重/日、雌で299 mg/kg

体重/日と考えられる。

B6C3F<sub>1</sub> マウス(各群雌雄各 10 匹)に塩化マグネシウム六水和物(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 週間混餌投与したところ、5% 投与群の雌雄で有意な体重増加抑制がみられた。2.5 及び 5% 投与群の雄及び 5% 投与群の雌で脳比重量、2.5 及び 5% 投与群の雌雄で腎比重量、2.5 及び 5% 投与群の雄で精巣比重量にそれぞれ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る。2.5 及び 5% 投与群の雄で脾比重量の減少が認められたが、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ことから、体重の増加抑制に伴うものと考えられる。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<sup>35)</sup>。本試験において 2.5% 以上の投与群で毒性学的影響が認められたことから、最小毒性量 (LOAEL) は雄で 5,410 mg/kg 体重/日、雌で 6,810 mg/kg 体重/日と考えられる。

B6C3F<sub>1</sub> 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 週間混餌投与したところ、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。2% 投与群の雄で、肝腫瘍の発生率が用量に相関して有意に減少し、雌では、投与開始 8 週から試験終了までの有意な体重増加抑制、アルブミン量の有意な増加、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。臓器重量の変動は体重増加抑制に伴うものとされている。尿及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<sup>36)</sup>。

#### 発がん性

(マグネシウム塩)

B6C3F<sub>1</sub> 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% ; 0.75、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したところ、発がん性は認められなかった<sup>36)</sup>。(本試験で認められた一般毒性に関する所見については「反復投与毒性(マグネシウム塩)」参照)

#### 生殖発生毒性

(リン酸塩)

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、催奇形性試験を実施した結果、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<sup>10)</sup>。

被験物質	母動物への毒性・催奇形性が認められなかった最大用量 (mg/kg 体重)			
	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	-	-
リン酸一カリウム	320	282	-	-
リン酸一カルシウム	465	410	-	-
ピロリン酸二ナトリウム	335	169	166	128
ピロリン酸四ナトリウム	130	138	-	-
ヘキサメタリン酸ナトリウム	370	240	-	-
トリポリリン酸ナトリウム	238	170	141	250

#### (マグネシウム塩)

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、母動物及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及び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、胎児体重及び胎児死亡率に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、奇形の発生は、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、これらの発生率には対照群との間に有意な差は認められなかった<sup>40)</sup>。以上より、本試験において 800 mg/kg 体重/日投与群では母動物に影響は認められないが、予備試験において 1,000 mg/kg 体重/日では鎮静、体温低下、流涎、水様便及び死亡が認められたこと、また、800 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して、胎児に被験物質投与による有意な変化が認められないことから、無影響量 (NOEL) は母動物及び胎児に対して 800 mg/kg 体重/日と考えられる。催奇形性は認められなかった。

#### 遺伝毒性

##### (リン酸塩)

リン酸一カルシウム、リン酸一カリウム及びリン酸一ナトリウムの微生物 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538、*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった<sup>10)</sup>。

ピロリン酸ナトリウムの *S. typhimurium* TA1530 又は *S. cerevisiae* D3 の分裂組換え頻度に関するマウス宿主試験、細菌 (*S. typhimurium* TA1535, TA1536, TA1537, TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (± S9mix) ラットを用いた優性致死試験、

並びにラットを用いた相互転座試験において、陰性であった<sup>10)</sup>。

ピロリン酸四ナトリウムの微生物 (*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, *S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験において、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった<sup>10)</sup>。

トリポリリン酸ナトリウムの *S. typhimurium* TA1530 及び G46 又は *S. cerevisiae* D3 の分裂組換え頻度に関するマウス宿主試験、細菌 (*S. typhimurium* TA1535, TA1536, TA1537, TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (±S9mix)、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 試験、ヒト肺培養細胞を用いた *in vitro* 試験及びラットを用いた優性致死試験において、陰性であった<sup>10)</sup>。

ヘキサメタリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1535, TA1536, TA1537) を用いた復帰突然変異試験において、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった<sup>10)</sup>。

#### ( マグネシウム塩 )

硫酸マグネシウムの細菌を用いた復帰突然変異試験 (*S. typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537、最高用量 100 mg/プレート<sup>12)</sup> 及び *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *Escherichia coli* WP2uvrA、最高用量 5,000 µg/プレート<sup>25)</sup>) において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

硫酸マグネシウムのチャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高用量 4.0 mg/mL) において陰性であった<sup>12)</sup>。また、チャイニーズ・ハムスター肺由来繊維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (1.25 ~ 5.0 mg/mL) においても、S9mix の有無にかかわらず陰性であった<sup>25)</sup>。

塩化マグネシウムの細菌を用いた復帰突然変異試験 (*S. typhimurium* TA94, TA98, TA100, TA2637、最高濃度 100 mg/mL、±S9mix) 及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 2.0 mg/mL) において、陰性であった<sup>13)</sup>。

炭酸マグネシウムの細菌を用いた復帰突然変異試験 (*S. typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA102、最高濃度 10 mg/プレート、±S9mix) 及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 1.0 mg/mL) において、陰性であった<sup>14)</sup>。

酸化マグネシウムの微生物 (*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, *S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験において、明確に変異原性はないとはいえない。霊長類の肝細胞存在下において TA1538 で弱い陽性が認められたが、背景データの範囲内とされている<sup>11)</sup>。

ステアリン酸マグネシウムの微生物 (*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, *S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性の有無にかかわらず陰性であった<sup>11)</sup>。

## 一般薬理

### (リン酸塩)

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<sup>10)</sup>。

血液中の無機リン酸のレベルは、副甲状腺ホルモン (PTH) 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。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。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<sup>10)</sup>。

多くの動物試験において、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、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<sup>10)</sup>。

### (マグネシウム)

ラットに 1 kg につき 1.8 mg の Mg 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、Mg を与えるとこれらが治ることを認めた<sup>1)</sup>。

Mg 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<sup>1), 8)</sup>。

## ヒトにおける知見

### (リン酸塩)

学生 (15 名) にリン酸 (2,000 ~ 4,000 mg) 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) を 14 日間与えた試験において、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<sup>10)</sup>。

リン酸二水素ナトリウム (5,000 ~ 7,000 mg、リン 1,500 mg 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) を 15 日間与えた試験において、有害影響は認められなかった<sup>10)</sup>。

## その他の知見

### (リン酸塩)

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いる<sup>58)</sup>。その結果、リン酸塩の投与により誘発される腎臓の石灰沈着や組織障害は、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。試験の概略を以下に示す。

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% :Pとして 50、100、200 mg/日)を 18 週間混餌投与した。試験開始 7 週目に 48 時間尿を採取したところ、尿中リン含量は 0.5、1.0 及び 2.0% 投与群で、それぞれ、30~31、64~72 及び 144~152 mg/日と各濃度群とも処置の有無にかかわらず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、腎糸球体当たりのリン排泄量に換算すると 0.5、1.0 及び 2.0% 投与群で、それぞれ、無処置群では 0.52、1.20 及び 2.51 µg/日、片側腎摘出群では 1.04、2.14 及び 5.07 µg/日であった。尿中クレアチニン含量は各濃度群とも処置の有無にかかわらず明らかな差は認められなかった。血漿中のリン含量は 14 週までは処置の有無にかかわらず濃度群の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% 投与群において 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。また、18 週における腎臓中のリン含量は、0.5% 投与群では処置の有無にかかわらず 335~359 mmol/kg であったが、1.0 及び 2.0% 投与群で、それぞれ、無処置群では 360 及び 700 mmol/kg、片側腎摘出群では 654 及び 1,393 mmol/kg と投与濃度に相関して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かかわらず明らかな差は認められなかったが、試験終了時では、片側腎摘出群において、0.5、1.0 及び 2.0% 投与群で、それぞれ、10.5、9.5 及び 8.2 mg/dL と投与濃度に相関して減少していた。腎臓中のカルシウム含量は 0.5% 投与群では処置の有無にかかわらず 12.8~13.7 mmol/kg であったが、1.0 及び 2.0% 投与群で、それぞれ、無処置群では 60 及び 431 mmol/kg、片側腎摘出群では 589 及び 2,252 mmol/kg と投与濃度に相関して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% 投与群の無処置群で 6 匹中 2 匹が正常範囲を上回り増加しており、このうち 1 匹に組織障害が観察され、片側腎摘出群では 6 匹中 5 匹に増加がみられ、これらの腎臓においては組織障害が観察された。2.0% 投与群では激しい組織障害が観察された<sup>58)</sup>。

SD ラット(各群雄 5 匹)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)(5 mg/kg 体重/日)を 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 10 g/匹で 5 週間混餌投与した。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 及び 5 週における尿検査では、クレアチニン・クリアランスやリンの排泄量は EHDP 投与の有無にかかわらず同程度の値を示していた。一方、1、3 及び 5 週における血漿中のリン含量は、リン酸塩のみの投与群ではそれぞれ 9.24、9.60 及び 11.1 mg/dL、リン酸塩 + EHDP 投与群では 7.28、9.04 及び

7.72 mg/dL で、5 週目では有意に減少していた。また、試験終了時の 6 週の腎重量は、リン酸塩のみの投与群では 2.69 g、リン酸塩 + EHDP 投与群では 1.90 g と有意に減少しており、腎重量当たりのカルシウム沈着量も、リン酸塩のみの投与群では 339 mmol/kg、リン酸塩 + EHDP 投与群では 157 mmol/kg と有意に減少し、病理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 投与群で腎障害は有意に軽減されていた<sup>58)</sup>。

## 7 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

JECFA は 1986 年に開催された第 29 回の会合<sup>23)</sup>において、イオン化する塩類 (Ionizable salts) の ADI 設定は、構成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実施すべきとの意見が述べられ、Mg を含む 7 種の金属の塩類についての ADI を表示している。リン酸塩の一日許容摂取量 (ADI) を 70 mg/kg 体重/日としているが、これは 1982 年の第 26 回会議<sup>10)</sup>における議論に基づくものである。第 26 回会議において、リン酸塩について評価を行い、アルミニウムを含むリン酸塩以外のリン酸塩及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。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 6,600 mg 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から、ADI: 0 ~ 70 mg/kg 体重/日と表現することは適切ではなく、最大耐容一日摂取量 (MTDI): 70 mg/kg 体重/日とすることを提案している。なお、Mg の影響については、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

米国では、リン酸一水素マグネシウムは、食品成分として GRAS 物質とされており、各種 Mg 塩について特別委員会による評価が実施されている。いずれの Mg 塩も食品成分として有害性を示さず、摂取量データからも成人で通常の Mg 摂取量は、300 mg/日以内であり、総 Mg 摂取量に対する添加物の寄与は極めて少ないと判断している<sup>11)</sup>。

### (3) EU における評価

EU の食品科学委員会 (SCF) は、1990 年に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いて評価している。Mg、Ca などの陽イオンについては、グループ ADI を「特定しない (not specified)」としているが、Mg に関しては、特に小児において、大量単回投与することにより下痢を生じることが知られており、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/日としている<sup>61), 追 1)</sup>。

また、SCF は、2001 年にビタミン及びミネラルの許容上限摂取量（UL）に関する意見書の 1 つとして Mg の UL について報告している。Mg 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。250 mg/ヒト/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/ヒト/日としている。不確実係数（UF）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/ヒト/日と設定している。なお、この値には通常の食品から摂取する量の Mg 量は含まれていない。また、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 は設定することができないとしている<sup>31)</sup>。

#### （4）わが国における食事摂取基準（2005 年版）

平成 16 年 11 月、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（2005 年版）」において、Mg 摂取の上限量について、通常の食品から摂取する場合、Mg 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は見当たらないため上限量は設定せず、通常の食品以外から摂取する場合には、下痢の発症を指標として、成人に対し 350 mg/ヒト/日、小児（8 歳以上）に対し 5 mg/kg 体重/日と設定している<sup>62, 追 2)</sup>。（表 1 参照）

また、リン摂取の上限量は、血清無機リンの正常値の上限を根拠に、成人に対し 3,500 mg/ヒト/日とし、小児については、十分な研究報告がないため、上限量を設定していない<sup>62, 追 2)</sup>。（表 2 参照）

### 8 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 トンとの報告<sup>22)</sup>があり、これは、人口を 2 億 4,000 万人として平均 0.52 mg/ヒト/日（体重 60 kg として 0.0086 mg/kg 体重/日）に相当する。

### 9 一日摂取量の推計等

リン酸一水素マグネシウムは、それを構成するリン及び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、本物質の主用途が栄養素マグネシウムの強化であることから、本物質の一日摂取量について、平成 15 年国民健康・栄養調査結果<sup>65)</sup>を基にマグネシウム及びリンとして推計した。

まず、平成 15 年国民健康・栄養調査において、マグネシウム及びリンの一日摂取量は、食品由来を含めた総量で、マグネシウムでは 255 mg（男性 270 mg、女性 242 mg）、リンでは 1,022 mg（男性 1,100 mg、女性 952 mg）と報告されている<sup>65)</sup>。

次に、本物質由来のマグネシウム摂取量について、強化食品と補助食品由来摂取



量の報告はないため、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、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のそれと同程度の約 1.3%（カルシウムの強化食品及び補助食品由来摂取量 7 mg / カルシウムの摂取総量 543 mg）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 3.3 mg/日となる。また、本物質由来のリン摂取量については、リン酸一水素マグネシウム分子中マグネシウム量が 3.3 mg である場合、4.2 mg（ $3.3 \times 25.7\%$ （分子中のリン量%） /  $20.2\%$ （分子中のマグネシウム量%））となる。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摂取量は、マグネシウム 3.3 mg、リン 4.2 mg となる。

また、マグネシウム又は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。これら食品添加物由来の 1 人当たりの一日摂取量は、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 6.47 mg、リン 36.68 mg と報告されている<sup>66)</sup>。

従って、リン酸一水素マグネシウムの使用が認められた場合、本物質を加えた食品添加物由来の 1 人当たりの推定一日摂取量は、マグネシウム約 9.8 mg、リン約 41 mg となり、食品由来を含めた総摂取量に対する比率は、マグネシウムでは男性 3.8%、女性 4.0%、リンでは男性 3.7 %、女性 4.3%となる。

なお、上記で算出した推定摂取量について、「日本人の食事摂取基準(2005 年版)」<sup>62, 追 2)</sup>において報告されているマグネシウム及びリンの上限量と比較すると、マグネシウムの場合、通常食品以外からの上限量 350 mg（成人）に対する本物質を含む食品添加物由来摂取量（約 9.8 mg）は 2.8%であり、リンについても上限量 3,500 mg（男女共通）に対する摂取総量（約 41 mg）は男女とも約 30%に止まっており、いずれも問題ないと考えられる。（表 1,2 参照）

【表 1 マグネシウムの食事摂取基準（日本人の食事摂取基準 2005 年版<sup>62, 追 2)</sup>】  
(mg/日)

性別	男 性				女 性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量
0～5（月）	-	-	21	-	-	-	21	-
6～11（月）	-	-	32	-	-	-	32	-
1～2（歳）	60	70	-	-	55	70	-	-
3～5（歳）	85	100	-	-	80	100	-	-
6～7（歳）	115	140	-	-	110	130	-	-
8～9（歳）	140	170	-	-	140	160	-	-
10～11（歳）	180	210	-	-	180	210	-	-

12～14（歳）	250	300	-	-	230	270	-	-
15～17（歳）	290	350	-	-	250	300	-	-
18～29（歳）	290	340	-	-	230	270	-	-
30～49（歳）	310	370	-	-	240	280	-	-
50～69（歳）	290	350	-	-	240	290	-	-
70以上（歳）	260	310	-	-	220	270	-	-
妊婦（付加量）					+30	+40	-	-
授乳婦（付加量）					+0	+0	-	-

通常の食品からの摂取の場合、上限量は設定しない。

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

推定平均必要量：特定の集団を対象として測定された必要量から、性・年齢階級別に日本人の必要量の平均値を推定した。当該性・年齢階級に属する人々の 50%が必要量を満たすと推定される 1 日の摂取量。

推奨量：ある性・年齢階級に属する人々のほとんど（97～98%）が 1 日の必要量を満たすと推定される 1 日の摂取量である。原則として「推定平均必要量 + 標準偏差の 2 倍」。

目安量：推定平均必要量・推奨量を算定するのに十分な科学的根拠が得られない場合に、ある性・年齢層に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。

上限量：ある性・年齢階級に属するほとんどすべての人々が、過剰摂取による健康障害を起すことのない栄養素摂取量の最大限の量。

【表 2 リンの食事摂取基準（日本人の食事摂取基準 2005 年版<sup>62, 追 2</sup>）】

（mg/日）

性別	男性				女性			
	推定平均必要量	推奨量	目安量	上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	上限量
年齢								
0～5（月）	-	-	130	-	-	-	130	-
6～11（月）	-	-	280	-	-	-	280	-
1～2（歳）	-	-	650	-	-	-	600	-
3～5（歳）	-	-	800	-	-	-	800	-
6～7（歳）	-	-	1,000	-	-	-	900	-
8～9（歳）	-	-	1,100	-	-	-	1,000	-
10～11（歳）	-	-	1,150	-	-	-	1,050	-
12～14（歳）	-	-	1,350	-	-	-	1,100	-
15～17（歳）	-	-	1,250	-	-	-	1,000	-
18～29（歳）	-	-	1,050	3,500	-	-	900	3,500
30～49（歳）	-	-	1,050	3,500	-	-	900	3,500
50～69（歳）	-	-	1,050	3,500	-	-	900	3,500
70以上（歳）	-	-	1,000	3,500	-	-	900	3,500
妊婦（付加量）					-	-	+0	-
授乳婦（付加量）					-	-	+0	-

## 【引用文献】

- 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).
- 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, BM. Basic biochemistry and physiology of magnesium: A brief review. *Magnesium Trace Elem.* (1992) 10: 167-171.
- 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.* (1988) 23 (Suppl 1) 31-35.
- 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 (1982) 5: 579-587.
- 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) トキシコロジーフォーラム (1984) 7: 634-643.
- 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) トキシコロジーフォーラム (1983) 6: 671-678.
- 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* (1984) 3: 7-12.
- 17) 神谷保男. マグネシウム代謝に関する研究. *栄養と食糧* (1956) 9: 18-24.
- 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, No.733 (1986).

- 24) Twenty-sixth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. ( 抜粋 ) WHO Technical Report Series, No.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 - *J. Toxicol. Sci.* (1998) 23 (Suppl. I): 81-90.
- 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 21CFR § 184.1434. Magnesium Phosphate.
- 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 ), 食品添加物公定書解説書 ( 第 7 版 ), 廣川書店 (1999).
- 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.* (2000) 118: 63-70.
- 35) Tanaka H, Hagiwara A, Kurata Y, Ogiso T, Futakuchi M, Ito N. Thirteen-week oral toxicity study of magnesium chloride in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicol. Lett.* (1994) 73: 25-32.
- 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<sub>1</sub> mice. *Fd. Chem. Toxicol.* (1989) 27: 559-563.
- 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. *J. Toxicol. Sci.* (1998) 23 (Suppl. I): 37-49.
- 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. *J. Toxicol. Sci.* (1998) 23 (Suppl. I): 51-65.
- 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. *J. Toxicol. Sci.* (1998) 23 (Suppl. I) 67-79.
- 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.* (1996) 114: 16-20.
- 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 PK, Franzer AC, Sharratt M, Sammons HG. Biological effects of food additives. Sodium pyrophosphate. *J. Sci. Food Agric.* (1962) 13: 556-566.
- 45) Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin. Chem.* (1987) 33: 1965-1970.
- 47) Romani A, Marfella C, Scarpa A. Cell magnesium transport and homeostasis: Role of intracellular compartments. *Miner. Electrolyte Metab.* (1993) 19: 282-289.
- 50) リン酸水素マグネシウム, 燐酸水素, 化学大辞典 9, pp.806, 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>
- 56) Worwag M, Classen HG, Shumacher E. Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home residents in Germany. *Magnes. Res.* (1999) 12: 181-189.
- 57) Durlach J. Magnesium in clinical practice, John Libbey Eurotext, pp.1-15 (1988).
- 58) Haut LL, Alfrey AC, Guggenheim S, Buddington B, Schrier N. Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int.* (1989) 17: 722-731.
- 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](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* (1995) 10: 19-25.
- 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
- a) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

追 1) Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First Series of Food Additives of Various Technological Functions. (1990)

追 2) 日本人の食事摂取基準. 厚生労働省策定 [ 2005 年版 ] 第一出版

追 3) Weiner ML, Salminen WF, Larson PR, Barter RA, Kranetz JL, Simon GS.

Toxicological review of inorganic phosphates. *Food and Chemical Toxicology* (2001) 39: 759-786.

リン酸マグネシウム塩並びにその他のリン酸塩及びマグネシウム塩（評価書掲載分）

食品添加物の告示名	申請者から提出された概要中の名称	原文中の表記	組成式
リン酸三マグネシウム	リン酸三マグネシウム	Trimagnesium phosphate <sup>33), 42)</sup>	Mg <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
リン酸	リン酸	Phosphoric acid <sup>10)</sup>	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
リン酸水素二ナトリウム	リン酸二ナトリウム	Disodium phosphate <sup>10)</sup> Diabasic sodium phosphate <sup>58)</sup>	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>
リン酸二水素ナトリウム	リン酸二水素ナトリウム	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>10)</sup>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
		NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O <sup>10)</sup>	
	オルトリン酸ナトリウム	Sodium orthophosphate <sup>10), 44)</sup>	
	リン酸一ナトリウム	Monosodium phosphate <sup>10)</sup> Monobasic sodium phosphate <sup>58)</sup>	
ポリリン酸ナトリウム	トリポリリン酸ナトリウム	Sodium triphosphate <sup>10)</sup>	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>
		Sodium tripolyphosphate <sup>10)</sup>	
		Sodium tripolyphosphates <sup>10)</sup>	
ピロリン酸四ナトリウム	ピロリン酸四ナトリウム	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> <sup>10)</sup>	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
		Sodium pyrophosphate <sup>10), 44)</sup>	
		Tetrasodium diphosphate <sup>10)</sup>	
		Tetrasodium pyrophosphate <sup>10)</sup>	
リン酸二水素カリウム	リン酸一カリウム	Monopotassium phosphate <sup>10)</sup>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
リン酸二水素カルシウム	リン酸一カルシウム	Monocalcium phosphate <sup>10)</sup>	Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
ピロリン酸二水素二ナトリウム	ピロリン酸二ナトリウム	Sodium acid pyrophosphate <sup>10)</sup>	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
	ピロリン酸ナトリウム		
メタリン酸ナトリウム	ヘキサメタリン酸ナトリウム	Sodium hexametaphosphate <sup>10)</sup>	(NaO <sub>3</sub> P) <sub>6</sub>
塩化マグネシウム	塩化マグネシウム	Magnesium Chloride <sup>13), 32), 34), 36)</sup>	MgCl <sub>2</sub>
	塩化マグネシウム六水和物	Magnesium chloride hexahydrate <sup>35), 40)</sup>	
酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	Magnesium oxide <sup>11)</sup>	MgO
炭酸マグネシウム	炭酸マグネシウム	英語表記なし	MgCO <sub>3</sub>
硫酸マグネシウム	硫酸マグネシウム	Magnesium sulfate <sup>12), 25)</sup>	MgSO <sub>4</sub>
ステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸マグネシウム	Magnesium stearate <sup>11)</sup>	Mg(C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>

リン酸一水素マグネシウム等の安全性試験結果

(リン酸塩)

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	マウス	単回	経口	不明	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,300~3,700 mg/kg 体重	10
					KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明		
					Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明		
					Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明		
急性毒性	ラット	単回	経口	不明	同上	不明	LD <sub>50</sub> =1,380~4,100 mg/kg 体重	10
					同上	不明		
					同上	不明		
急性毒性	ハムスター	単回	経口	不明	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,660 mg/kg 体重	10
急性毒性	ウサギ		経口	不明	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =2,500 mg/kg 体重	10
反復投与毒性	ラット	90日間	混餌	雌雄各 10匹	Mg <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	0、0.5、1.5、5.0% (0、20、40 g/kg 体重/日)	0.5%投与群雌：摂水量の増加 1.5、5.0%投与群：軟便及び泥状便 5.0%投与群雄：投与第27日に1匹が死亡し、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が、投与との因果関係は明らかではない。 5.0%投与群：色便、肛門周囲の腫脹、発赤及び出血、腸管からの栄養吸収不良によると思われる体重増加抑制や血液生化学的变化	33 42
		16週間	混餌	雌雄各 20匹	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	0、1、2.5、5.0% (0、0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日)	腎臓の変性が高率に観察され、その程度は高用量群でより激しく認められた。 5.0%投与群：体重増加抑制が認められたが、この変化は摂餌量の低下に伴うものと考えられた。 5.0%投与群：腎機能の低下、腎重量の増加、前胃/腺胃移行部に上皮の過形性や出血 2.5%投与群雄：腎機能の低下 2.5%投与群雌：腎重量の増加、前胃/腺胃移行部に上皮の過形性や出血	10 44
	1ヶ月間	混餌	雄 5匹	(NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	0.2、2.0、10% (0.1、1.0、5 g/kg 体重/日)	2%投与群：腎臓に炎症性変化 10%投与群及び塩化ナトリウム投与群：成長の遅延、腎重量の増加及び尿細管の壊死が観察されたが、この病変は10%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。	10	
				Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	0.2、2.0、10% (0.1、1.0、5 g/kg 体重/日) 対照群には基礎飼料若しくは基礎飼料に NaCl (10%) あるいは Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (5%) を含む餌			
	2年間	混餌	雌雄各 50匹	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	0.05、0.5、5.0% (0.025、0.25、2.5 g/kg 体重/日)	5%投与群：成長抑制が特に雄において有意にみられ、生存動物数は他の群と比べて減少していた。軽度の貧血及び腎重量の増加が認められた。	10	
	2年間	混餌	雌雄各 50匹	(NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	0.05、0.5、5.0% (0.025、0.25、2.5 g/kg 体重/日)	5%投与群：成長抑制、腎重量の増加が認められ、石灰化が観察された。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い。	10	

JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>a)</sup>

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



試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果				文献No
生殖発生毒性	ラット	妊娠 6 ~15日	強制経口	約 24 匹	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	被験物質	母動物への毒性・催奇形性がみられなかった最大用量 (mg/kg 体重)				10
	マウス	妊娠 6 ~16日	強制傾向	約 24 匹			ラット	マウス	ハムスター	ウサギ	
	ハムスター	妊娠 6 ~10日	強制傾向	22 ~ 25 匹		NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	370	410	-	-	
	ウサギ	妊娠 6 ~18日	強制傾向	20 ~ 22 羽		KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	320	282	-	-	
						Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	465	410	-	-	
				Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	335	169	166	128			
				Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	130	138	-	-			
				(NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	370	240	-	-			
				Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	238	170	141	250			
遺伝毒性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA1535、TA1537、TA1538、D4	Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	/	陰性	10				
		マウス宿主試験	TA1530、D3	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	/	陰性					
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA1535、TA1536、TA1537、TA1538	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	/	陰性					
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA1535、TA1537、TA1538、D4	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	/	陰性					
		マウス宿主試験	TA1530、G46、D3	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	/	陰性					
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA1535、TA1536、TA1537、TA1538	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	/	陰性					
			ヒト肺培養細胞	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	/	陰性					
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA1535、TA1536、TA1537	(NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	/	陰性					
	<i>in vivo</i>		ラット骨髓細胞	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	/	陰性					
		優性致死試験、相互転座試験	ラット	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	/	陰性					
優性致死試験		ラット	Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	/	陰性						
ヒトにおける知見	ヒト	10 日間	経口	15 名	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2,000 ~ 4,000 mg	代謝への影響を示すような尿成分の変化は観察されない。				10
		14 日間	経口	男性 2 名	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3,900 mg					
		長期間	経口	不明	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5,000 ~ 7,000 mg (リン 1,500 mg に相当)	有害影響は認められない。				
		15 日間	経口	不明	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	6,000 mg					

(マグネシウム塩)

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	マウス ラット	単回	経口	不明	MgCl <sub>2</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,050~2,800 mg/kg 体重	32
反復投与毒性	ラット	90 日間	混餌	雌雄各 10 匹	MgCl <sub>2</sub>	0、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	2.5% 投与群 : 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。また、摂水量の増加が認められた。 2.5% 投与群 : 肝重量及び肝比重量の有意な減少 2.5% 投与群雄 : 体重増加抑制 2.5% 投与群雌 : ヘモグロビン量の有意な増加 【NOAEL 0.5% 投与群 (雄 : 308 mg/kg 体重/日、雌 : 299 mg/kg 体重/日)】	35
	マウス	13 週間	混餌	雌雄各 10 匹	MgCl <sub>2</sub>	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)	2.5、5% 投与群雄 : 腎近位尿管上皮の空胞化 【LOAEL 2.5% 投与群】	36
	マウス	96 週間	混餌	雌雄各 50 匹	MgCl <sub>2</sub>	0、0.5、2.0% (0、0.75、3.0 g/kg 体重/日)	2% 投与群雄 : 肝腫瘍の発生率が用量に相関して有意に減少。 2% 投与群雌 : 投与開始 8 週から試験終了までの有意な体重増加抑制、アルブミン量の有意な増加、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。臓器重量の変動は体重増加抑制に伴うものとされている。	36
発がん性	マウス	96 週間 + 8 週間 対照飼料にて飼育	混餌	雌雄各 50 匹	MgCl <sub>2</sub>	0、0.5、2.0% (0、0.75、3.0 g/kg 体重/日)	発がん性は認められない。	36
生殖発生毒性	ラット	妊娠 6 ~ 15 日	強制経口	22 匹	MgCl <sub>2</sub>	0、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない。 【NOEL 母動物及び胎児に対して 800 mg/kg 体重/日】	40

試験結果欄の網掛け下線部 ( ) は、NOAEL 設定の根拠とした変化を示す。

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
遺 伝 毒 性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537	MgSO <sub>4</sub>	最高用量 100 mg/プレート	陰性	12
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 WP2 <sub>uvrA</sub>	MgSO <sub>4</sub>	最高用量 5,000 μg/プレート	陰性	25
		染色体異常試験		CHL	MgSO <sub>4</sub>	最高用量 4.0 mg/mL	陰性	12
		染色体異常試験 (+/- S9mix)		CHL/IU	MgSO <sub>4</sub>	1.25 ~ 5.0 mg/mL	陰性	25
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		TA94、 TA98、 TA100、 TA2637	MgCl <sub>2</sub>	最高濃度 100 mg/mL	陰性	13
		染色体異常試験		CHL	MgCl <sub>2</sub>	最高濃度 2.0 mg/mL	陰性	
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		TA97、 TA98、 TA100、 TA102	MgCO <sub>3</sub>	最高濃度 10 mg/プレート	陰性	14
		染色体異常試験		CHL	MgCO <sub>3</sub>	最高濃度 1.0 mg/mL	陰性	
		復帰突然変異試験		TA1535、 TA1537、 TA1538、 D4	MgO		明確に変異原性がないとはいえない。霊長類の肝細胞存在下において TA1538 で弱い陽性が認められたが、背景データの範囲内とされている。	11
		復帰突然変異試験		TA1535、 TA1537、 TA1538、 D4	Mg(C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		代謝活性の有無にかかわらず陰性	11