

(案)

添加物評価書

リン酸一水素マグネシウム

2011年11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>	4
要 約	6
I. 評価対象品目の概要	7
1. 用途.....	7
2. 主成分の名称	7
3. 化学式	7
4. 分子量	7
5. 性状等	7
6. 同塩類について	7
7. 評価要請の経緯	8
8. 添加物指定の概要	9
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 体内動態	10
(1) リン酸イオン	10
(2) マグネシウムイオン	10
2. 毒性.....	15
(1) 遺伝毒性	15
(2) 急性毒性	18
(3) 反復投与毒性	19
(4) 発がん性	30
(5) 生殖発生毒性	30
(6) 一般薬理	32
(7) ヒトにおける知見	33
III. 一日摂取量の推計等	34
1. わが国における一日推定摂取量及び耐容上限量	34
2. 海外における使用量	35
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.....	36
3. EU における評価	36
4. 許容上限摂取量 (UL) 等について	37
(1) 厚生労働省における評価.....	37
(2) Council for Responsible Nutrition (CRN) における評価.....	38
(3) IOM における評価	38

(4) Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) における評価	38
V. 食品健康影響評価	38
<参照>	39

- 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 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

16 <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

17

（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

18

（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

19

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

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 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。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 栄養強化剤、pH 調整剤及びイーストフード

5 2. 主成分の名称

6 和名：リン酸一水素マグネシウム三水和物

7 英名：Magnesium hydrogen phosphate trihydrate

8 CAS 番号： 7782-75-4 (参照 1、2)

10 3. 化学式

11 $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$ (参照 1)

13 4. 分子量

14 174.33 (参照 1)

16 5. 性状等

17 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、
18 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
19 「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
20 照 1)

22 6. 同塩類について

23 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
24 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
25 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、
26 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
27 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、
28 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)

29 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	

1

表2 添加物であるリン酸化合物、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。

2

3

7. 評価要請の経緯

4

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）

6

7

8

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（Generally Recognized As Safe: GRAS）物質として、GMP（Good Manufacturing Practice：適正使用規範）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）

12

13

14

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）

16

17

18

19

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。

22

1 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、
2 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
3 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
4 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
5 のと考える」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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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11、
11 12)

12
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 る。(参照13、14)

22
23 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
24 承事項に従い、①FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)で国際的
25 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
26 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
27 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
28 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
29 「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、
30 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
31 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。

32 33 8. 添加物指定の概要

34 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、
35 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
36 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)

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

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

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らない。

Institute of Medicine (IOM) Food and Nutrition Board Committee on Food Chemicals Codex (1996) によれば、リン酸一水素マグネシウムは希酸に溶解するとされている。(参照 1 6) また、太陽化学株式会社 (1998) の報告によれば、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。(参照 1 7) 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ている。(参照 1)

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価を行うこととした。

(1) リン酸イオン

IOM Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes (1999) によれば、リン酸イオンおよびその塩は、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ら動物細胞を通して均一 ($0.25-0.65 \text{ mmol/g protein}$ ($7.8-20.1 \text{ mg/g protein}$)) に認められ、動植物は必要なリンを食物より取り入れているとされている。成人では 85% のリンは骨に存在し、全血中の全リン濃度は 13 mM (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、主に血液と細胞外液に存在するとされている。(参照 1 8)

(2) マグネシウムイオン

① 吸収

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 1 5)。

1 European Commission Scientific Committee on Food (SCF) (2001)
2 及びこれに引用されている Wörwag ら (1999)、Durlach (1988) の報告
3 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り、
4 active transport と passive diffusion によるとされている。マグネシウム
5 バランスは種々の条件により変動が見られており、例えば食事からのマグ
6 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、時には
7 180%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ないが、
8 active transport system を介して行われているとされている。この過程は
9 ヒトによっては完全に又は一部欠損している事があり、このような場合は、
10 マグネシウムの吸収の多くは passive diffusion により行われ、健常人では
11 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。(参照 19、
12 20、21)

13
14 Altura (1992) によれば、通常の食事では、摂取したマグネシウムの
15 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
16 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
17 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)

18
19 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
20 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。

21
22 Hardwick ら (1991)、IOM (1997)、PDR health 及び Fine ら (1991)
23 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
24 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
25 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
26 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、
27 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。
28 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
29 されている。(参照 23、24、25、26、27)

30
31 ~~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グ~~
32 ~~ッドマン・ギルマン薬理書第 11 版 (2007) によれば、多量のマグネシウ~~
33 ~~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オン~~
34 ~~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水分子~~
35 ~~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。~~

36 (参照 23、28)

37
38 ~~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 PDR~~

1 health、Firoz ら(2001)、Boehmer ら(1990)及び Bonech ら(1995)の報告に
2 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ブ
3 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、
4 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)

5
6 ~~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~~

7 Subcommittee on Flame - Retardant Chemicals Committee on
8 Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology
9 Commission on Life Science National Research Council (2000) 及び
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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)

15 16 ② 分布

17 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
18 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
19 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
20 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%
21 に該当するとされている。(参照 1 9)

22
23 IOM Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific
24 Evaluation of Dietary Reference Intakes (1999)、Elin (1987) によれ
25 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
26 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
27 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
28 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)

29
30 Altura ら (1992) によれば、成人では、体内マグネシウムの 20%が骨
31 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
32 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
33 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
34 中マグネシウムの約 35%は蛋白と非特異的な結合をしているとされてい
35 る。(参照 2 2)

36
37 IOM (1997)、Günther (1993)、Romani ら (1993) によれば、マグ
38 ネシウムの細胞内及び細胞外への輸送には carrier-mediated transport

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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)

6
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
8 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、
9 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
10 mM の範囲にあるとされている。(参照 2 2)

11
12 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
13 グネシウム」の評価書 (2010) でも引用されているものである。

14
15 Subcommittee on Flame - Retardant Chemicals Committee on
16 Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology Commission
17 on Life Science National Research Council (2000)、IOM(1997)、Benech
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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、
24 3 8)

25
26 ~~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~~ Benech
27 ら (1995、1998) の報告によれば、成人男性に ^{26}Mg (360 mg (乳酸塩及び
28 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
29 時間後に最大となったとされている。(参照 2 3、3 1、3 9)

30 31 ③ 排泄

32 鈴木ら (1984) の報告によれば、健常青年女性 (18~22 歳、日本人、
33 各群 9~12 例) にマグネシウム (160、170、220、400 mg/日) を含む食
34 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
35 シウムの出納がほぼ平衡するのは 160 mg/日であったとされている。マグ
36 ネシウムの体内貯留量について、220 mg/日まで摂取量を増加させると著
37 明に増加したが、さらに 400 mg/日まで増加させても大幅な増加は認めら
38 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

1 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
2 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
3 主たる調節因子であると推察している。(参照 4 0)

4
5 神谷 (1956) の報告によれば、健常成人男子 (26~28 歳、日本人、4 名)
6 に低マグネシウム食 (マグネシウムとして 344 mg/日) 又は高マグネシウム
7 食 (521 mg/日) を摂取させる試験が実施されている。その結果、糞便
8 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
9 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
10 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
11 している。(参照 4 1)

12
13 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
14 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。

15
16 PDR health、Benech ら (1995)、Davenport (1990) 及び MD's Choice,
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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、
25 4 2)

26
27 ~~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~~
28 Firoz ら (2001)、Bonech (1998) の報告によれば、ヒトに酸化マグネシ
29 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
30 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
31 る。一方、成人男性 (6 例) に ²⁵Mg (乳酸塩として) 50 mg を静脈内投
32 与し、同時に ²⁶Mg (乳酸塩及びクエン酸塩として) 360 mg を単回経口投
33 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。²⁵Mg
34 は 5 日間糞中には見出されず、²⁶Mg の糞中排泄は投与 12~48 時間後に
35 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
36 了したとされている。²⁶Mg の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6 %であったと
37 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」の毒性を評価することとした。

(1) 遺伝毒性

① リン酸化合物

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、JECFA (1982) の引用によるものである。

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

~~JECFA (1982) の引用によれば、~~ Litton Bionetics 社 (1975) は、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細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538、*Saccharomyces 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)

~~JECFA (1982) の引用によれば、~~ Newell ら (1974) は、ピロリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1535, TA1536, TA1537, TA1538) 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)

~~JECFA (1982) の引用によれば、~~ Food and Drug Research Lab (1975) は、ピロリン酸四ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538、*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)

~~JECFA (1982) の引用によれば、~~ Litton Bionetics 社 (1974) は、トリポリリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1530 及び G46 又は *S. cerevisiae* D3) を用いた復帰突然変異試験 ~~(最高濃度不~~

1 | ~~明~~を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であつ
2 | たとされている。(参照 4 3)

3 |
4 | ~~JECFA (1982) の引用によれば~~、Litton Bionetics 社 (1975) は、
5 | ヘキサメタリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1535,
6 | TA1536, TA1537) を用いた復帰突然変異試験 ~~(最高濃度不明)~~ を実
7 | 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
8 | ったとされている。(参照 4 3)

9 |
10 | (b) 微生物を用いる宿主経路試験

11 | ~~JECFA (1982) の引用によれば~~、Newell ら (1974) は、ピロリ
12 | ン酸ナトリウムの *S. typhimurium* TA1530 又は *S. cerevisiae* D3
13 | の組換え頻度をみるマウス宿主経路試験 ~~(最高濃度不明)~~ を実施して
14 | おり、陰性であったとされている。(参照 4 3)

15 |
16 | ~~JECFA (1982) の引用によれば~~、Litton Bionetics 社 (1974) は、
17 | トリポリリン酸ナトリウムの *S. typhimurium* TA1530 及び G46
18 | 又は *S. cerevisiae* D3 の組換え頻度をみるマウス宿主経路試験 ~~(最高
19 | 濃度不明)~~ を実施しており、陰性であったとされている。(参照 4 3)

20 |
21 | b. 染色体異常を指標とする試験

22 | (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

23 | ~~JECFA (1982) の引用によれば~~、Litton Bionetics 社 (1974) は、
24 | トリポリリン酸ナトリウムのラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 試験及
25 | びヒト肺培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 ~~(最高濃度不明)~~
26 | を実施しており、陰性であったとされている。(参照 4 3)

27 |
28 | (b) げっ歯類を用いる優性致死試験

29 | ~~JECFA (1982) の引用によれば~~、Newell ら (1974) は、ピロリ
30 | ン酸ナトリウムのラットを用いた優性致死試験 ~~(最高濃度不明)~~ を実
31 | 施しており、陰性であったとされている。(参照 4 3)

32 |
33 | ~~JECFA (1982) の引用によれば~~、Litton Bionetics 社 (1974) は、
34 | 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 ~~(最高濃度
35 | 不明)~~ を実施しており、陰性であったとされている。(参照 4 3)

36 |
37 | (c) げっ歯類を用いる相互転座試験

38 | ~~JECFA (1982) の引用によれば~~、Newell ら (1974) は、ピロリ

1 | ン酸ナトリウムのラットを用いた相互転座試験~~（最高濃度不明）~~を実
2 | 施しており、陰性であったとされている。（参照 4 3）
3 |

4 | ② マグネシウム化合物

5 | a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

6 | (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

7 | 石館ら（1982）ら、小熊ら（1981）の報告によれば、硫酸マグネ
8 | シウムの細菌（*S. typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535,
9 | TA1537 ~~（最高用量 100 mg/プレート）~~）及び *S. typhimurium* TA98,
10 | TA100, TA1535, TA1537, *Escherichia coli* WP2uvrA （最高濃度 5.0
11 | mg/プレート））を用いた復帰突然変異試験~~（最高濃度 5.0 mg/プレ~~
12 | ~~ート）において~~が実施されており、S9mix 代謝活性化系の有無にか
13 | かわらず、陰性であったとされている。（参照 4 4、4 5）
14 |

15 | 石館ら（1983）らの報告によれば、炭酸マグネシウムの細菌（*S.*
16 | *typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA102）を用いた復帰突然変異
17 | 試験（最高濃度 10 mg/プレート）が実施されており、代謝活性化系
18 | 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）
19 |

20 | 石館ら（1984）らの報告によれば、塩化マグネシウムの細菌（*S.*
21 | *typhimurium* TA94, TA98, TA100, TA2637）を用いた復帰突然変異
22 | 試験（最高濃度 100 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有
23 | 無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 4 7）
24 |

25 | Federation of American Societies for Experimental Biology
26 | （FASEB）（1976）の引用によれば、Litton Bionetics 社（1975）
27 | は、酸化マグネシウムの微生物（*S. typhimurium* TA1535, TA1537,
28 | TA1538, *S. cerevisiae* D4）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度不
29 | 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
30 | 認められたとされている。Litton Bionetics 社は正常な変動の範囲で
31 | 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
32 | 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
33 | 査会としては、本試験の結果を陰性と評価した。
34 |

35 | FASEB（1976）の引用によれば、Litton Bionetics 社（1976）は、
36 | ステアリン酸マグネシウムの微生物（*S. typhimurium* TA1535,
37 | TA1537, TA1538, *S. cerevisiae* D4）を用いた復帰突然変異試験（最
38 | 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

1 ったとされている。(参照 4 8)

2 3 b. 染色体異常を指標とする試験

4 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

5 石館ら(1982)らの報告によれば、硫酸マグネシウムのチャイニ
6 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
7 高濃度 4.0 mg/mL)が実施されており、陰性であったとされている。
8 (参照 4 4)

9
10 小熊ら(1981)の報告によれば、~~硫酸マグネシウムのまた、~~チャ
11 イニーズ・ハムスター肺由来~~繊維線維~~芽細胞(CHL/IU)を用いた染
12 色体異常試験(最高濃度 5.0 mg/mL)が実施されており、S9mix 代
13 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
14 5)

15
16 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
17 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
18 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。
19 (参照 4 7)

20
21 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
22 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
23 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
24 照 4 6)

25
26 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
27 にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

28 29 (2) 急性毒性

30 ① リン酸化合物

31 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
32 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
33 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、
34 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
35 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
36 は、マウスで 1,300~3,700mg/kg 体重、ラットでは 1,380~4,100 mg/kg
37 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
38 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

1 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
 2 いる。(参照 4 3)

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
<u>NaH₂PO₄</u> 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

4 (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
<u>Na₄P₂O₇</u> <u>ピロリン酸四</u> <u>ナトリウム</u>	経口	マウス	1,300	4 3
	経口	ラット	1,380	4 3

5 (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 びニリン酸ニナトリウ 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

6 (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

7
8 ② マグネシウム塩

9 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
 10 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
 11 及び 2,800 mg/kg 体重と報告されている。(参照 4 9)

12
13 (3) 反復投与毒性

1 ① リン酸一水素マグネシウム

2 a. 厚生労働省委託試験報告（2007）のラット 90 日試験

3 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
4 ト（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
5 群）、0.5、1.5 および 5.0%：雄 303、910、3,045 mg/kg 体重/日、雌 0.5、
6 1.5 および 5.0%：347、1,032、3,702 mg/kg 体重/日）を 90 日間混餌
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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、
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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、
21 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
22 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
23 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
24 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
25 れた尿中無機リンの増加これらの変化について、胃酸により溶解したリ
26 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
27 グネシウム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
28 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
29 において、5.0%投与群の雄雌で単球数比率の増加が認められたとされて
30 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
31 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%
32 投与群の雄に平均赤血球血色素量（MCH）の増加、プロトロンビン時間
33 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、
34 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
35 化学的検査において、5.0%投与群の雄でアスパラギン酸アミノトランス
36 フェラーゼ（AST）及び尿素窒素（BUN）の減少、5.0%投与群雌でナ
37 トリウム減少が認められたが、試験実施者は、AST の変化について、
38 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

1 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
2 た、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
3 | 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
4 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 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
6 | 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
7 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、
8 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
9 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
10 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
11 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つ
12 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
13 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
14 3,045mg/kg 体重/日および雌で 3,702mg/kg 体重/日）（リンとして雄で
15 541 mg/kg 体重/日、雌で 657 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして雄で
16 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日）と結論している。（参照 5 0）
17 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
18 NOAEL を本試験の最高用量である 5.0%（雄で 3,045mg/kg 体重/日お
19 よび雌で 3,702mg/kg 体重/日）（リンとして雄で 541 mg/kg 体重/日、雌
20 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
21 で 516 mg/kg 体重/日）と評価した。

22 23 ② リン酸三マグネシウム

24 a. 厚生労働省委託試験報告（2000）のラット 90 日試験

25 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
26 （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
27 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、
28 0.5、1.5、5.0%；0、0.316、0.934、3.242 g/kg 体重/日^{*}）を 90 日間混
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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%
34 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
35 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
36 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

^{*} 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。

1 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、
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 認められた変化については、軟便及び泥状便等当の一般状態の変化が認
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 リウム及び無機リン濃度、ALP 活性の上昇が認められたとされている。
20 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
21 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
22 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
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 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、
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 既知の情報であり、各投与群で見られたいづれの変化も毒性学的意義は

1 少ないと考えられた。」としている。(参照 5 1、5 2) (参照) 本専門調
2 査会としては、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
3 因する変化であると判断し、下痢、軟便等の消化器症状については粘膜
4 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
5 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
6 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
7 れた 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
8 ける反復投与毒性に係る NOAEL を ~~0.320.93~~ g/kg 体重/日 (リンとして
9 ~~48.1142~~ mg/kg 体重/日、マグネシウムとして ~~56.6167~~ mg/kg 体重/日)
10 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

14 Haut ら (1980) の報告によれば、SD ラット (雄 54 匹) を 3 群 (無
15 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
16 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、
17 2.0% : リン 50、100、200 mg/日に相当、対照群無し) を投与し、い
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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、
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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、
35 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
36 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。
37 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
38 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 の評価を行わなかった。

7
8 b. Datta ら (1962) のラット 16 週間試験

9 JECFA (1982) でも引用されている Datta ら (1962) の報告によれ
10 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、
11 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%;
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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%
17 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、
18 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
19 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
20 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
21 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、
22 脾臓、胃、小腸 (雌のみ)、腎臓、精巣 (雄のみ) に相対的増加、オルト
23 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
24 群の雌で腎臓に相対的増加、ピロリン酸四ナトリウム 1%投与群の雌で
25 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、
26 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増加につい
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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%
33 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

※ 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

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 NOAEL-LOAEL を 0.5 g/kg 体重/日 未満 (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て本試験における NOAEL を 2.5 g/kg 体重/日未満(リンとして 457.48 mg/kg 体重/日) と評価した。たが、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評価することはできないと判断した。

c. Hodge ら (1956) のラット 1 か月試験

JECFA (1982) における引用によれば、Hodge ら (1956) は、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、10% ; 0.1、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、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 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で増加遅延が認められたとされている。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で尿細管の壊死が認められたとされている。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%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。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起因する変化であると判断したが、通常の毒性試験における検査指標の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ことから、NOAEL の評価を行わなかった。

d. Hodge ら (1960) のラット 2 年間試験

JECFA (1982) における引用によれば、Hodge ら (1960) は、ラッ

1 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% ;
2 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
3 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
4 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
5 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。
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 の評価を行わなかった。

12
13 e. Hodge ら（1960）のラット 2 年間試験

14 JECFA（1982）における引用によれば、Hedge ら（1960）は、ラッ
15 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% ;
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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び
23 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、原典の資料を
24 確認することができなかったことから、NOAEL の評価を行わなかった。

25
26 f. Tani ら（2006）のラット 4 週間試験

27 Tani ら（2006）の報告によれば、Wistar ラット（各群雄 6 匹）にリ
28 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、
29 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）
30 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%
31 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
32 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。
33 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
34 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。
35 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
36 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
37 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
38 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

1 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
2 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、
3 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
4 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
5 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
6 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。
7 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
8 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%
9 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
10 可能性があるとして示唆している。（参照55）本調査会としては、本試験は、
11 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。
12

13 ④ マグネシウム化合物

14 a. 瀧澤ら（2000）のラット90日試験

15 瀧澤ら（2000）の報告によれば、F344ラット（各群雌雄各10匹）に塩
16 化マグネシウム（0（対照群）、0.1、0.5、2.5%；雄0、62、308、1,600
17 mg/kg体重/日、雌0、59、299、1,531 mg/kg体重/日）を90日間混餌投与
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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、
26 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
27 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
28 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、
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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

1 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 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
3 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
4 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
5 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
6 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。
7 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、
8 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
9 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
10 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、
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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、
20 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
21 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
22 性に係るNOAELを雄で308 mg/kg体重/日、雌で299 mg/kg体重/日（マ
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 mg/kg体重/日、雌で35 mg/kg体重/日）と評価した。

29
30 b. Tanakaら（1994）のマウス13週間試験

31 Tanakaら（1994）の報告によれば、B6C3F₁マウス（各群雌雄各10匹）
32 に塩化マグネシウム（0、0.3、0.6、1.25、2.5、5%；雄0、610、1,220、
33 2,690、5,410、11,400 mg/kg体重/日、雌0、770、1,580、3,260、6,810、
34 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
35 の結果、体重について、1.25%以上の投与群の雄、5%投与群の雌雄で減
36 少が認められたとされている、5%投与群の雌雄で試験期間を通じた体重
37 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
38 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%

1 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
2 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
3 る。~~Tanakaらは、器官重量の変化について体重の増加抑制に伴うものと~~
4 ~~考えられるとしている。~~血液学的及び血液生化学的検査では投与による
5 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、
6 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
7 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
8 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
9 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
10 NOAELを雄で2,690 mg/kg体重/日、雌で3,260 mg/kg体重/日（マグネシ
11 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
12 した。

13 14 c. Kurataら（1989）のマウス96週間試験

15 Kurataら（1989）の報告によれば、B6C3F₁マウス（各群雌雄各50匹）
16 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/
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 に関連した変化は認められなかったが、血生化学的検査において、2.0%
23 投与群の雌でアルブミン量が増加したとされている。器官重量について、
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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、
30 本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である3.0 g/kg体重/日（マグ
31 ネシウムとして355 mg/kg体重/日）と評価した。~~は発がん性の有無を検~~
32 ~~索する試験であることから、NOAELの評価を行わなかった。（本試験~~
33 ~~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~~
34 ~~ネシウム化合物参照）~~

35 36 ⑤ 反復投与毒性のまとめ

37 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
38 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 増加は認めれられず、リン酸塩（リン酸一ナトリウム：リン酸二ナトリウム
10 =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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 者による NOAEL (5.0% (雄で 3,045mg/kg 体重/日および雌で 3,702mg/kg
19 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
20 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
21 としては、評価要請者の判断は妥当なものとし、NOAEL は 5.0% (雄
22 で 3,045mg/kg 体重/日および雌で 3,702mg/kg 体重/日) と判定した。

23 24 (4) 発がん性

25 ① マグネシウム化合物

26 Kurata ら (1989) らの報告によれば、B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 50
27 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/
28 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
29 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
30 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)
31 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
32 験」参照)

33 34 (5) 生殖発生毒性

35 ① リン酸化合物

36 JECFA (1982) における引用によれば、リン酸一ナトリウム、リン酸
37 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
38 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

1 ムを Wistar ラット（各群約 24 匹）の妊娠 6～15 日、CD-1 マウス（各群
2 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
3 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
4 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 34 に示す
5 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
6 る。（参照 4 3）
7

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

8
9 Weiner ら（2001）の報告における引用によれば、Bonting and Jansen
10 （1956）は、ラットにオルトリン酸（0.4、0.75%；200、375 mg/kg 体重
11 /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
12 週間混餌投与する試験を実施している。基礎飼料には、1.9%トリカルシウ
13 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
14 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
15 による影響は認められなかったとされている。（参照 5 9）~~本専門調査会とし
16 ては、本試験における NOAEL を 375 mg/kg 体重/日（0.75%投与群）と
17 評価した。~~

18
19 Weiner ら（2001）にも引用されている Hodge ら（1964）の報告によれ
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 5 9、6 0）~~本専門調査会としては、本試験における NOAEL を、トリポ
27 リリン酸ナトリウムは 250 mg/kg 体重/日（0.5%投与群）、ヘキサメタリン
28 酸ナトリウムは 250 mg/kg 体重/日（0.5%投与群）と評価した。~~

② マグネシウム化合物

Usami-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、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

1 の不足を来たすことが考えられるとされている。(参照 4 3)

2 3 ② マグネシウム塩

4 ミネラル・微量元素の栄養学(1994)における引用によれば、Maccollum
5 (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
6 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
7 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
8 与えるとこれらが消失したとされている。(参照 6 2)

9 ミネラル・微量元素の栄養学(1994)及びAlturaら(1992)の報告に
10 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、
11 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
12 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
13 の収縮等に関与しているとされている。(参照 2 2、6 2、)

14 15 (7) ヒトにおける知見

16 ① リン酸化合物

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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)

24
25 Kemiら(2009)の報告によれば、健康な閉経前の女性(31-43歳、147
26 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
27 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
28 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、
29 最もリン摂取量の多い群(リン換算で平均1,956 mg/日を摂取)で最もリ
30 ン摂取の少ない群(リン換算で平均961 mg/日を摂取)に比べて増加が認
31 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、
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 ている。(参考 6 4)

1 Calvo (1988) の報告によれば、健康な成人 (18 名、うち男女各 9 名)
2 に中性リン酸カリウムナトリウム (リンとして 1 g) 又は対照 (塩化ナト
3 リウム 1.7 g) 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
4 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
5 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
6 は認められなかったとされている。(参考 6 5)

7
8 Bell ら (1977) の報告によれば、健康な成人 (8 名、うち男性 5 名、女
9 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、カルシウ
10 ム 0.7 g、リン 1.0 g を含む) を 4 週間与え、その後、リン含有添加物 (主
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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)

19
20 JECFA (1982) における引用によれば、Lang (1959) は、学生 (15
21 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
22 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
23 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
24 察されなかったとされている。(参照 4 3)

25
26 JECFA (1982) における引用によれば、Lauersen (1953) は、リン酸
27 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
28 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
29 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
30 ている。(参照 4 3)

31 32 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

33 1. わが国における一日推定摂取量及び耐容上限量

34 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
35 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
36 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
37 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。

1 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
2 ウムの一日摂取量はそれぞれ 974 mg/人/日及び 244 mg/人/日と報告されてい
3 る。(参照 6 7)

4
5 マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディの結果、食品
6 からのリン酸化合物の推定一日摂取量 (オルトリン酸、縮合リン酸の合計値)
7 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
8 量は、1982~1986 年で 334 mg/人/日、19821998~1999 年で 333 mg/人/日 (マ
9 グネシウムとして) と報告されている。(参照 1 5、6 8、6 9)

10
11 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
12 定一日摂取量は 20012007 年度で 36.6839.58mg/人/日 (リンとして)、添加物
13 「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
14 ネシウム」の推定一日摂取量は 1998~19992007 年度で 6.4712.31 mg/人/日
15 (マグネシウムとして) と報告されている。(参照 2、7 0) マグネシウムに
16 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
17 が定められており加工助剂的な使用が多く、最終製品に移行する量が極微量で
18 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
19 あると考えられる。

20
21 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
22 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、
23 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、
24 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
25 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・
26 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
27 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、
28 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、
29 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ると
30 した場合を想定し、本品目の一日摂取量を 1.58 g/日 (マグネシウムとして
31 213.9 mg/日、リンとして 270.4 mg/日) としている。(参照 2)

32 33 2. 海外における使用量

34 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
35 化剤) は、1987年に 45.4 トン (100,000 ポンド) との報告がある。(参照 7 1)
36 これは、人口を 2 億 4,000 万人として (参照 7 2) 平均 0.52 mg/ヒト/日 (体
37 重 60 kg として 0.0086 mg/kg 体重/日) に相当する。

1 IV 国際機関等における評価

2 1. JECFA における評価

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 することを提案している。(参照 4 3) なお、評価要請者によると、JECFA
11 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
12 根拠については明らかでないとされている。(参照 1 5)

13 また、1986 年の第 29 回会合において、JECFA はイオン化する塩類
14 (Ionizable salts) の ADI は、それを構成する陽イオン及び陰イオンにつ
15 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
16 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
17 ての ADI を設定している。リン酸塩の一日許容摂取量 (ADI) については、1982
18 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。
19 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
20 いる。(参照 7 3)

22 2. 米国における評価

23 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
24 物質として確認している。(参照 7) また、FASEB (1976) の報告によれ
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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)

34 3. EU における評価

35 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
36 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、
37 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)」
38 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

1 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。
 2 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
 3 ている。(参照 7 4、7 5)

4 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)
 5 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
 6 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
 7 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
 8 及ぼさないとしている。また、250 mg/ヒト/日以下の用量では、成人、妊婦
 9 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/日と評
 10 価している。不確実係数 (UF) については、データの母集団が大きく、各
 11 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
 12 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/日と特定
 13 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
 14 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
 15 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
 16 ことができないとしている。(参照 1 9)

17 4. 許容上限摂取量 (UL) 等について

18 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
 19 がなされ、UL 等が設定されている。

20 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/日 (成人)	Supplement; 1,500 mg/日	4,000 mg/日	—	Supplement; 250 mg/日 Total; 2,400 mg/日
Mg	Supplement; 350 mg/日 (成人) 5 mg/kg 体重/日 (8 歳以上の小児)	Supplement; 400 mg/日	nonfood sources; 350 mg/日	nonfood sources; 250 mg/日	Supplement; 400 mg/日

22 (1) 厚生労働省における評価

23 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
 24 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
 25 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/日を健康傷
 26 害非発現量とし、不確実性因子を 1.2 として 3,072 mg/日 (丸め処理をお
 27 こなって 3,000 mg/日) としている。小児については、十分な研究報告が
 28 ないため耐用上限量を算定していない。(参照 7 6)

29 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
 30

1 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
2 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
3 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
4 で 350 mg/日、小児で 5 mg/kg 体重/日としている。(参照 7 6)

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

7 2004 年、米国 CRN は、リンの Upper Level for Supplements (ULS)
8 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、
9 1,500 mg (カルシウムと同じ値) と特定している。

10 また、同年、マグネシウムの ULS について、健康な成人で 400 mg とし
11 ている。(参照 7 7)

13 (3) IOM における評価

14 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
15 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
16 mmol) /日と評価しており、UF を 2.5 として成人 (19~70 歳) の UL を
17 4.0 g (130 mmol) /日と特定している。この値等に基づき、1 歳以上の成
18 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。(参
19 照 1 8)

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

27 (4) Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) における評価

28 2003 年、英国の EVM は、リンについて NOAEL を 750 mg/日と評価し
29 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
30 Level (GL) を 250 mg (成人 60 kg 体重で 4.2 mg/kg 体重/日に相当) と
31 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
32 日の総摂取量の GL を 2,400 mg (成人 60 kg 体重で 40 mg/kg 体重/日に相
33 当) と特定している。

34 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
35 いて GL を 400 mg (成人 60 kg 体重で 6.7 mg/kg 体重/日に相当) とし
36 ている。(参照 7 9)

38 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., Merch 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 Mg²⁺ Efflux and Mg²⁺ 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】

- 44 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】
- 45 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】
- 46 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），トキシコロジーフォーラム，1984；7：634-643【当初要請資料参考文献14】
- 47 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），トキシコロジーフォーラム，1983；6：671-678【当初要請資料参考文献13】
- 48 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】
- 49 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】
- 50 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】
- 51 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24】
- 52 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、糀谷高敏、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, Machezano 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】藤井正美、福江紀彦：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）「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【当

初要請資料参考文献 66】

- 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; 287-298. 【追加文献Ⅱ 3】