

(案)

添加物評価書

水酸化マグネシウム

2007年9月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

○ 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
○ 水酸化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関する審議結果.....	2
・ 要 約.....	2
1. はじめに	3
2. 背景等	3
3. 添加物指定の概要.....	3
4. 名称等	4
5. 安全性	4
(1) 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）	4
①吸収.....	4
②吸収及び排泄	6
③分布.....	6
④再吸収.....	6
(2) 毒性.....	7
①急性毒性.....	7
②反復投与毒性及び発がん性	7
③生殖発生毒性.....	9
④遺伝毒性.....	10
⑤一般薬理.....	11
⑥ヒトにおける知見	11
6. 国際機関等における評価.....	12
(1) JECFA における評価.....	12
(2) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価.....	13
(3) 欧州食品科学委員会（SCF）における評価.....	13
7. 一日摂取量の推計等.....	13
(1) 日本における評価	13
(2) 米国における評価	14
(3) EU における評価.....	14
8. 評価結果.....	15
表3 水酸化マグネシウム 安全性試験結果.....	17
【引用文献】.....	21

〈審議の経緯〉

平成18年3月9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18年3月9日	第135回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年6月22日	第45回添加物専門調査会
平成19年7月30日	第46回添加物専門調査会
平成19年8月27日	第47回添加物専門調査会
平成19年9月13日	第206回食品安全委員会(報告)

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで

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

平成18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

平成18年12月21日から

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

※平成19年2月1日から

**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

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

〈参考人〉

梅村 隆志

水酸化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関する審議結果

要 約

強化剤や pH 調整剤、色調安定剤として使用される添加物「水酸化マグネシウム」(CAS 番号: 1309-42-8) 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、水酸化マグネシウム及び他のマグネシウム塩類等を被験物質としたものも含め、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

水酸化マグネシウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的ではないが、塩化マグネシウム等のマグネシウム塩の試験成績を用いて総合的に評価することは可能と判断した。

水酸化マグネシウム及び塩化マグネシウム等のマグネシウム塩の試験成績を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられる。また、反復投与毒性試験では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと考えられた。

なお、わが国においては、塩化マグネシウム等のマグネシウム塩については、食品添加物としての使用経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。JECFA では、水酸化マグネシウム等のマグネシウム塩について「ADI を特定しない」と評価している。

以上から、水酸化マグネシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) を特定する必要はないと評価した。但し、小児においてマグネシウムに対する感受性が高いこと、乳幼児～小児において食事由来の摂取量が推奨量を上回る可能性が示唆されていることから、乳幼児～小児がマグネシウムを過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示等を行う等、適切な措置が講じられるべきである。

1. はじめに

水酸化マグネシウムは、必須ミネラルであるマグネシウムを供給する栄養補助食品、また、食品の pH 調整剤、色調安定剤等として、欧米諸国等で広く使用されている。

米国では、GRAS 物質(Generally Recognized as Safe; 一般に安全と認められる物質)であり、適正使用規範 (GMP; Good Manufacturing Practice)のもと、栄養補助の目的や、pH 調整剤及び加工助剤としての使用が認められている¹⁾、欧州連合 (EU) では、一般食品に必要な量の使用が認められているとともに (E 528)²⁾、乳幼児用食品の栄養成分として必要な量の使用が認められており³⁾、フードサプリメントに関する欧州連合指令(2002/46/EC)においてもミネラルの供給物質として挙げられている⁴⁾。

我が国では、マグネシウム塩の食品添加物は、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム (昭和 32 年 7 月 31 日指定)、酸化マグネシウム (昭和 57 年 1 月 14 日指定)、L-グルタミン酸マグネシウム (平成 3 年 1 月 17 日指定)、ステアリン酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウム (平成 16 年 1 月 20 日指定) が指定されており、広く食品への使用が認められている。

2. 背景等

厚生労働省では、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、①FAO / 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、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物46品目については、企業等からの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、水酸化マグネシウムについて評価資料がまとまったことから、食品添加物指定等の検討を開始するに当たり、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18年3月9日、関係書類を接受)

3. 添加物指定の概要

水酸化マグネシウムの使用基準及び成分規格について検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。なお、水酸化マグネシウムは食品添加物として適正に使用される限り、使用基準を設定する必要はないとしている。

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

4. 名称等⁵⁾⁻⁷⁾

名 称： 水酸化マグネシウム

英 名： Magnesium hydroxide, Magnesium hydrate

分子式： $\text{Mg}(\text{OH})_2$

分子量： 58.32

CAS 番号： 1309-42-8

性状等： 白色の結晶性の粉末でにおいはなく、水にほとんど溶けない。

本評価書に掲載される上記以外のマグネシウム含有添加物である塩化マグネシウム、酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムについては、JECFAにおいて「ADIを制限しない (not limited)」と評価されており、かつわが国でも食品添加物としての使用が認められている。

5. 安全性

(1) 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

水酸化マグネシウム ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) そのものの吸収に関する研究は極めて少ない。しかし、少量の $\text{Mg}(\text{OH})_2$ を摂取した後、大部分が胃酸により水溶性の高い塩化マグネシウム (MgCl_2) になるとされている^{8), 9)}。また、酸化マグネシウム (MgO) も加水分解を受けた後、最終的には炭酸マグネシウム (MgCO_3) あるいは MgCl_2 になるとされている⁸⁾⁻¹⁰⁾。よって、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ は毒性評価において MgO あるいは MgCl_2 等と同様の取扱いが可能と考えられる。

①吸収

マグネシウム (Mg) の吸収機構は単胃動物か、反芻動物であるかにより異なる。単胃の動物では大部分が小腸から吸収され¹¹⁾、中でも遠位空腸及び回腸において著しい¹²⁾⁻¹⁴⁾。一方で反芻動物では大部分が第一胃から吸収され、第二胃と併せて80%が吸収される¹⁵⁾。ヒトにおける Mg の吸収は、投与0.5~6時間後にピークに達する¹⁶⁾。

また、 Mg の吸収機構は、濃度の上昇により吸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れるが、摂取量によっては既に能動輸送は飽和に達していることから、大量摂取では受動輸送及び溶媒牽引により吸収されることが考えられる¹³⁾。よって、吸収効率は Mg 濃度の上昇に伴い減少する^{12), 14), 17)}。なお、多量の Mg を投与した場合、小腸で吸収されなかった炭酸マグネシウムを主体とする Mg は浸透圧作用により腸壁から水分子を奪い、大腸内腔容量の増大により緩下作用を示すと報告されている¹⁸⁾。

溶解度の高い MgCl_2 (550 g/L 水、20°C)¹⁹⁾ 及び有機 Mg は比較的吸収され易い

²⁰⁾。ただし $\text{Mg}(\text{OH})_2$ の溶解度は $9.80 \times 10^{-3} \text{ g/L}$ (18°C) と極めて低い²¹⁾。しかしながら、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ は胃酸と反応し、解離可能な溶解性の高い MgCl_2 を生成する。よって、摂取量が少なければ、正常な胃酸分泌能を有しているヒトで容易に吸収される。摂取量が多ければ、難吸収性の炭酸マグネシウムが増大し、吸収効率は摂取量の増加に伴い低下するとされている^{12), 14), 17)}。

Mg の吸収には、摂取量、体内の Mg 貯蔵状態、ホルモン因子等の様々な因子が影響を及ぼすが、剤形、塩の化学形、粒子の大きさも影響する^{14), 22)-24)}。

実際の吸収率としては、解離した Mg の約 5~15% が小腸の上皮細胞を通じて吸収されるとの報告がある²⁰⁾。しかしながら、上述のように Mg の吸収は種々の要因により変動し易く、また食事内容の差、吸収の個体差、測定法の相違等によっても、Mg の吸収率は文献間で大きく異なる (表 1)。なお、 MgO 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 及び硫酸マグネシウムを吸収されやすい Mg 剤として分類している文献もある²⁵⁾。

表 1 Mg の吸収に関する種々の文献記載のデータ

被験者または動物	投与量/日	測定方法	投与 Mg の化学形	吸収率またはバイオアベイラビリティ (%)	文献
男性	439 mg	1	食品	38.6~55.5	24
男性 (25-35 歳)	3 mEq 80 mEq	1	酢酸 Mg	65 11	17
性別不明	100 mg 100 mg	1	MgO グリシン Mg	22.7、26.1 23.2、24.4	24
男性	9.75 mmol	1	乳酸 Mg	75	24
男性	11.85 mmol	1	MgCl_2	66	24
女性 (22-40 歳)	15 mmol 20.6 mmol 15 mmol	2	クエン酸 Mg+乳酸 Mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$ MgCl_2	8.5 4.4 5.9	23
男性 (リポ蛋白過剰血症)	15 mmol	2	Mg aspartate hydrochloride	42	24
男性	5 mg	2	Mg-DL-hydrogen aspartate	44.5	24
性別不明			Mg-L-hydrogen aspartate	41.70	
男性 (27.8 ± 3.1 歳)	360 mg (経口) 50 mg (静脈内投与)	5	乳酸 ^{26}Mg +クエン酸 ^{26}Mg 乳酸 ^{25}Mg	34.5 (血清中濃度から算出) 39.8 (尿中排泄量から算出)	16
男性	0.95 mmol 10 mmol 23.5 mmol	6	不明	75.80 44.30 23.70	24
男女 (25-55 歳)	21 mEq	2	MgO MgCl_2 乳酸 Mg アスパラギン酸 Mg	4 12 12 10	22
男女 (23-46 歳)	5.6 mg/kg	2	MgCl_2	22	20

男性 (25-42 歳)	1.2 mmol (経口) 0.5 mmol (静 脈内投与)	4	^{28}Mg +水 300mL ^{28}Mg +9% NaCl ₂	59.1	19
乳幼児	60 mg	3	ミルク+添加 ^{25}Mg ^{25}Mg を静脈内投与された ヒトの母乳	89 86	24
ウシ	飼料中 0.2% 飼料中 0.2%	1	MgO Mg(OH) ₂	32.2 32.5	25

脚注) バイオアベイラビリティ

$$= \{ \text{AUC (経口)} / \text{投与量 (経口)} \} / \{ \text{AUC (静脈内投与)} / \text{投与量 (静脈内投与)} \}$$

測定方法 1: 食事収支 (diet balance)、即ち摂取量と糞便中の排泄量の違いを評価する方法。内因による排泄 (一般に 1.1%以下と言われる) を考慮していない。算出できるのは吸収率のみ²⁴⁾。

測定方法 2: 尿中の排泄量を処理群とプラゼボ群とで比較。組織間の Mg が平衡関係にある必要があり、食事管理が必要。算出できるのは吸収率のみ²⁴⁾。

測定方法 3: 安定同位体 ^{25}Mg または放射性同位元素 ^{28}Mg を使用。この場合、糞便中の排泄量を測定し、吸収率を算出²⁴⁾。

測定方法 4: 放射性同位元素 ^{28}Mg を静脈内あるいは経口投与後の前腕の放射活性を測定し、バイオアベイラビリティを算出²⁴⁾。

測定方法 5: 安定同位体 ^{25}Mg 、 ^{26}Mg を同時に用い静脈内投与後、経口投与後の血清中濃度あるいは尿中、糞便中の排泄量から、バイオアベイラビリティを算出²⁴⁾。

測定方法 6: ^{28}Mg を使用。他は方法 1 に準ずる²⁴⁾。

②吸収及び排泄

ヒトにおいて、尿中の Mg 濃度は、MgO の経口投与後、通常 2~4 時間後でピーク ($T_{\max}$) に達し、6 時間で平常レベルに戻る²²⁾。一方、成人男性に静脈内投与した 50 mg の可溶性 ^{25}Mg (乳酸 Mg) の 7.4%及びこれと同時に経口投与した 360 mg の可溶性 ^{26}Mg (乳酸 Mg+クエン酸 Mg) の 2.22%が 5 日間に渡り尿中に排泄された。経口投与後、血漿中の ^{26}Mg (外因性 Mg) 濃度は 4~6 時間で最大となった。糞中には ^{25}Mg は排泄されず、 ^{26}Mg の排泄は 12~48 時間で最大となり、120 時間近くに渡り排泄された。また、尿中排泄量から測定したバイオアベイラビリティは $39.8 \pm 24.3\%$ (平均値 $\pm$ SD) と著しく変動が大きかった。この理由として、Mg プールにおける Mg の吸収あるいは排泄の機構が複雑で評価が困難であることや、腸管移行に個体差があること (1 人は下痢、1 人は便秘) が考えられる^{16), 24)}。

③分布

血清中の Mg は $18.2 \sim 30.3 \text{ mg/L}^{20)}$ 、 $18 \sim 23 \text{ mg/L}^{12)}$ であり、その 20-30%はタンパク質と結合し、15-30%は血清中の種々のリガンドと複合体を形成し、残りの 50-55%は非結合型 Mg として存在している²⁴⁾。血中における非結合型 Mg に対する結合型分率はほぼ一定である。また、赤血球中の Mg 量は $4.4 \sim 6.0 \text{ mEq}$ の間で変動する²⁶⁾。

④再吸収

Mg の尿細管からの再吸収について、定常状態においては、ろ過された Mg の 85-95%が尿細管で再吸収され、残りが尿中に排泄される¹⁴⁾。再吸収に影響を与える因子としては、体内の Mg 状態、Mg プール、血清 Mg 濃度、摂取量、一日のリズム（夜間に最も排泄される）²⁴⁾、激しい運動による血清 Mg 濃度の低下²⁷⁾等が考えられている。なお、血清 Mg レベルが閾値（約 1.6 mg/100 ml 血漿）より低下すると腎臓での再吸収が活発に行われる²⁶⁾。

（２）毒性

①急性毒性

マウス及びラットへの水酸化マグネシウムの単回経口投与による LD₅₀ 値はともに 8,500 mg/kg 体重であった。イヌに 1,432 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した試験では明らかな一般症状は認められていない。一方ウシ(12 頭)に 1,500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した試験においては、1 頭に下痢が認められた²⁸⁾。

その他、マウス及びラットの腹腔内に単回投与した試験が実施されており、LD₅₀ 値はそれぞれ 815 mg/kg 体重、2,780 mg/kg 体重であった²⁸⁾。

②反復投与毒性及び発がん性

文献、安全性試験の報告書等を検索した限りでは、水酸化マグネシウムの反復投与毒性及び発がん性につき検討した試験はなかった。以下に、大腸発がんに対する水酸化マグネシウムの関与を検討した試験結果を示す。

F344 ラット（各群雄 11 匹）に結腸発がん物質である methylazoxymethanol (MAM) acetate を 3 回前処置後に水酸化マグネシウム（0、0.25、0.05、0.1、0.2 % ; 0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日^{※1)}）を 1、3 あるいは 5 週間混餌投与した試験において、大腸上皮における DNA 合成能を bromodeoxyuridine (BrdU) の標識率によりみているが、MAM acetate 単独投与群に比較して MAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも有意に BrdU 標識率が低下していた。よって、水酸化マグネシウムには、MAM acetate 投与による大腸上皮細胞における DNA 合成、さらには発がんを抑制する効果がある可能性が示唆された^{28), 29)}。

F344 ラット（各群雄 30 匹）に水酸化マグネシウム（0、0.2 % ; 0、100 mg/kg 体重/日^{※1)}）のみを混餌投与し、投与後 4、8 及び 16 週に剖検した結果、体重や肝臓重量に統計学的に有意な変化は認められなかった。MAM acetate を 5 回前処置後に水酸化マグネシウム（0、0.2 % ; 0、100 mg/kg 体重/日^{※1)}）を 4、8 あるいは

※1 JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定³⁰⁾

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

16 週間混餌投与した試験において、MAM acetate 単独投与群に比較して MAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも *c-myc* がん遺伝子の活性阻害や、有意な BrdU 標識率の低下がみられた³¹⁾。

F344 ラット（各群雄 19～20 匹）に生理食塩水を投与した後、水酸化マグネシウム（0、0.05、0.1 %；0、25、50 mg/kg 体重/日^{*1}）を 227 日間混餌投与した試験においても体重や肝臓重量に統計学的に有意な変化は認められず、肉眼的及び病理組織学的検査でも、特記すべき変化は認められなかった。F344 ラット（各群雄 30～32 匹）に MAM acetate を前処置（25 mg/kg 体重、腹腔内投与 3 回/3 週）後、水酸化マグネシウム（0、0.05、0.1 %；0、25、50 mg/kg 体重/日^{*1}）を 227 日間混餌投与したところ、MAM acetate 単独投与群（陽性対照群）に比べて有意に結腸腫瘍の発生が抑制されている^{28), 32)}。

これらの知見からは、水酸化マグネシウムには、大腸において発がん抑制が認められるが、発がんプロモーション作用は認められない。

他のマグネシウム塩に関し、概略以下の報告がある。

（塩化マグネシウム）

F344/DuCrj 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 %；0、50、250、1,250 mg/kg 体重/日^{*1}）を 90 日間混餌投与したところ、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量では投与群において統計学的に有意な変化を示した項目が散見されたが、認められた変化はいずれも毒性学的意義に乏しいと考えられた。しかし、2.5 %投与群において軟便が投与初期に一過性に認められ、また、雄の 2.5 %投与群で、試験期間中には回復したものの体重の増加抑制が投与 5 週以降に認められた。以上より、本試験における無毒性量（NOAEL）は 0.5%（雄：308 mg/kg 体重/日、雌：299 mg/kg 体重/日）と報告されている³³⁾。

B6C3F₁ 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 %；0、450、900、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日^{*1}）を 13 週間混餌投与したところ、5 %投与群で有意な体重増加抑制が認められたが、摂餌量や飲水量は対照群と同様の推移を示した。2.5 及び 5 %投与群で脳、腎及び精巣比重量の高値あるいは脾比重量の低値が認められたが、これらは体重の増加抑制に伴うものと考えられた。病理組織学的検査では、雄の 2.5 及び 5%投与群で投与の影響と考えられる腎近位尿細管の空胞化が観察されたが、その他に明らかな変化は認められなかった³⁴⁾。

B6C3F₁ マウス（各群雌雄各 50 匹）に塩化マグネシウム六水和物（0、0.5、2.0%；0、750、3,000 mg/kg/日^{*1}）を 96 週間混餌投与した後、対照群と同様の飼料を 8 週間投与したところ、雌の 2.0 %投与群において体重増加抑制が認められたが、血液学的検査、尿検査及び病理組織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。また、雄の 2.0 %投与群において肝腫瘍の発生率が有意に減

少しした以外、投与群と対照群とで腫瘍発生率に明らかな差は見られなかった³⁵⁾。

(リン酸三マグネシウム)

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にリン酸三マグネシウム八水和物 (0、0.5、1.5、5.0 % ; 0、250、750、2,500 mg/kg/日^{*1}) を 90 日間混餌投与したところ、1.5 及び 5.0 % 投与群で軟便及び泥状便の排泄がみられ、これに伴い 5.0 % 投与群では、肛門周囲の腫脹、発赤、出血、赤色便の他、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。なお、5.0 % 投与群の雄 1 匹が試験開始 27 日に死亡したが、リン酸三マグネシウムとの因果関係は明らかでなかったと報告されている。一方、雌の 0.5 % 投与群で、飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められているが、軟便や泥状便についての報告は認められていないことから、これらの変化の毒性学的意義はないと考えられた。なお、投与終了時に実施された血液学的及び血液生化学的検査において、5.0 % 投与群に散発的な変化が認められた。病理組織学的検査では偶発的あるいは自然発生的と考えられる病変が観察されたが、雌雄とも対照群と 5.0 % 群との間に発生率の差は認められなかった³⁶⁾。

③生殖発生毒性

水酸化マグネシウムについての繁殖性試験や催奇形性試験の報告はなかった。

他のマグネシウム塩に関し、概略以下の報告がある。

(塩化マグネシウム)

Wistar ラット (各群雌 22 匹) に塩化マグネシウム六水和物 (0、200、400、800 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～15 日の間 1 日 1 回強制経口投与した試験において、最高用量においても母動物の一般状態や体重、摂餌量に影響は認められず、胎児の生存数、体重、胚・胎児死亡率にも影響は認められず、また胎児の外表、骨格及び内部器官のいずれにおいても奇形発現率の増加は認められなかったと報告されている³⁷⁾。

(硫酸マグネシウム)

SD ラット (各群雌 7 匹) に硫酸マグネシウム (0、250、500、1,000 mg/kg 体重/回) を妊娠 15～20 日の間 1 日 3 回皮下投与した試験では、母動物において 1,000 mg/kg 体重/回投与群で自発運動の低下、腹臥位、緩徐呼吸及び体重増加抑制が観察されたが、分娩は正常で出産率も 100%であった。哺育状態も良好であり、また離乳後における母動物の剖検でも被験物質投与の影響は認められなかった。児動物では 1,000 mg/kg 体重/回投与群で体重増加抑制、切歯萌出及び眼瞼開裂の遅延がみられた。生後 4 日の児に波状肋骨の増加が認められたが、生後 21 日の児ではその発現率はわずかであった。児の生存率や感覚・反射機能検査並びに行動検査の各成績及び性成熟後における雌雄の生殖能力に、被験物質投与の影響は認め

られなかった³⁸⁾。

なお、繁殖性に関してはマグネシウム塩においても試験成績を確認することはできなかった。しかし、反復投与毒性試験の項で記載した、塩化マグネシウムをラットに2.5%あるいはマウスに5.0%の濃度で約90日間混餌投与した試験^{33), 34)}や、塩化マグネシウムをマウスに2.0%の濃度で96週間混餌投与した試験³⁵⁾、またリン酸三マグネシウムをラットに5.0%の濃度で90日間混餌投与した試験³⁶⁾で、いずれの試験においても雌雄の生殖器や副生殖器に変化が観察されたとの報告は認められていないことから、マグネシウム塩が雌雄のラットまたはマウスの生殖能に影響を与える可能性は低いと推察された。

④遺伝毒性

水酸化マグネシウムについて細菌(*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、*Escherichia coli* WP2/pKM101)を用いた復帰突然変異試験(50~5,000 µg/plate)においてはS9mixの有無にかかわらず陰性であった³⁹⁾。その他の水酸化マグネシウムについての遺伝毒性に関する報告は見当たらなかった。

他のマグネシウム塩に関し、概略以下の報告がある。

(塩化マグネシウム)

塩化マグネシウム六水和物について細菌(*S. typhimurium* TA94、TA98、TA100、TA2637)を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 100,000 µg/plate)⁴⁰⁾、細菌(*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102)を用いた復帰突然変異試験(1,000、2,000、5,000、10,000、20,000、50,000 µg/plate)^{41), 42)}のいずれにおいてもS9mixの有無にかかわらず陰性であった。

塩化マグネシウム六水和物についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験ではS9mix非存在下での24時間及び48時間の連続処理法(500、1,000、2,000 µg/ml)で試験が行われているが、いずれも陰性であった^{40), 43)}。

(炭酸マグネシウム)

炭酸マグネシウムについて細菌(*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102)を用いた復帰突然変異試験(200~10,000 µg/plate)においてはS9mixの有無にかかわらず陰性であった^{41), 42)}。

炭酸マグネシウムについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験ではS9mix非存在下での24時間及び48時間の連続処理法(250、500、1,000 µg/ml)で試験が行われているが、いずれも陰性であった^{41), 43)}。

(硫酸マグネシウム)

硫酸マグネシウムについて細菌 (*S. typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (1,000、2,000、5,000、10,000、20,000、50,000、100,000 µg/plate) においては S9mix の有無にかかわらず陰性であった^{42), 44)}。

硫酸マグネシウムの乾燥品について細菌 (*S. typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 40,000 µg/plate) においては S9mix の有無にかかわらず陰性であった⁴⁴⁾。

硫酸マグネシウム及びその乾燥品についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験では S9mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法 (1,000、2,000、4,000 µg/ml) で試験が行われているが、いずれも陰性であった^{43), 44)}。

(ステアリン酸マグネシウム)

Crj:CD-1(ICR)マウス (各群雄 6 匹) にステアリン酸マグネシウム (500、1,000、2,000 mg/kg 体重) を単回経口投与後 24 時間に実施した骨髓小核試験では、幼若赤血球に対する小核の誘発は認められなかった⁴⁵⁾。

水酸化マグネシウムについては、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性の結果が得られているのみであるが、類縁化合物である塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム及び硫酸マグネシウムについて、復帰突然変異試験ならびにチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験が行われており、また、ステアリン酸マグネシウムについては、マウスを用いた骨髓小核試験が行われている。いずれにおいても陰性の結果が報告されている。

以上より、水酸化マグネシウムには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

⑤一般薬理

水酸化マグネシウムは、他の薬剤との併用において、併用薬剤の吸収に影響を及ぼすことが報告されている²⁸⁾。

⑥ヒトにおける知見

水酸化マグネシウム (85~1,700 mg) を単回経口投与すると、併用する薬剤によってはその吸収を促進することが報告されているが、一方で 10 名の志願者においてジゴキシンと 4.8 g の水酸化マグネシウムを併用した場合、ジゴキシンの血清中濃度や尿中排泄量が低下したと報告されている²⁸⁾。また、ジゴキシンは細胞内のマグネシウム濃度を低下させ、尿からのマグネシウムの排出を促進するとの報告もある⁴⁶⁾。

マグネシウムの過剰摂取による症状の多くは下痢で、しばしば悪心、腹部の仙痛を伴う。しかし、この症状が腎機能が正常のヒトで、あるいはマグネシウム強化食品の摂取で起こったという報告は限られている^{12), 28)}。

水酸化マグネシウムは 800 mg 以下/日の投与で制酸剤として、2~4 g/日投与で下剤として使用される²⁸⁾。

男性(14名)が水酸化マグネシウム(2,800、5,600、11,260 mg/日)を水溶液として4回に分けて摂取したところ下痢がみられた。女性(18名)が1,200 mg/日を2回に分けて摂取したときには、はっきりとした有害影響はみられなかった。しかし、400 mg/日の用量であっても4週間あるいはそれ以上にわたって反復摂取すると下痢、腹痛および血中マグネシウムレベルの上昇が起きるとの報告もある²⁸⁾。

病態の患者における、水酸化マグネシウム投与による影響に関してもいくつかの報告がある。数名の糖尿病患者に水酸化マグネシウム(500~2,200 mg/日)を8週間以上経口投与すると、インスリンの必要性が低下し、血清中の脂質成分やミネラル量に変化するなど明らかに症状が改善した。腎機能低下のある成人においては、高用量の水酸化マグネシウム投与によって、高 Mg 血症の臨床症状(赤面、口渇、昏睡、低血圧、まどろみ、反射低下、筋力低下、呼吸抑制、心拍不規則など)がみられた²⁸⁾。

また、腎機能が十分完成していない新生児については、水酸化マグネシウムを734 mg/日の用量で2日間摂取した生後6週の男児、3,112 mg/日(915 mg/kg 体重)を3日間摂取した生後3週の女児に高マグネシウム血症の重篤な症状(代謝性アルカローシス、筋力低下、低血圧、呼吸停止など)がみられたとの報告がある²⁸⁾。

その他に、下剤としてクエン酸マグネシウムおよびマグネシア乳(酸化マグネシウムの白色懸濁液)を高用量服用した成人ならびに硫酸マグネシウムを数回服用した腎機能低下を有する患者に、麻痺性イレウスが発生したとの報告もある¹²⁾。

6. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

JECFA は 1965 年の第 9 回会議において、無機アルカリは食品加工に pH 調整の目的で用いられるものであり、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウムの水酸化物を食品添加物として使用する際に、これらに由来する各陽イオンの栄養学的意義や全体の摂取量が考慮され、GMP に従って適切に使用されるのであれば、使用量の制限は必要ないとしている。なお、水酸化マグネシウムは、「ADI not limited」と評価されている^{47), 48)}。

なお JECFA は 1985 年の第 29 回会議において、「イオン化しうる塩類については構成陽イオン及び陰イオンの知見に基づいて ADI を設定する」という勧告に準拠して、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、重炭酸マグネシウムなどについてこ