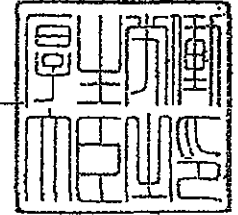


厚生労働省発食安第1016001号  
平成19年10月16日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

水酸化マグネシウムの食品添加物としての指定の可否について



平成 19 年 11 月 7 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 19 年 10 月 16 日付け厚生労働省発食安第 1016001 号をもって厚生労働大臣から諮問された水酸化マグネシウムの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## 水酸化マグネシウムの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書

### 1. 品目名

水酸化マグネシウム

英名 : Magnesium hydroxide

CAS 番号 : 1309-42-8

### 2. 分子式及び分子量

分子式  $Mg(OH)_2$

分子量 58.32

### 3. 用途

栄養強化剤、pH 調整剤、色調安定剤等

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

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に、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、pH 調整剤及び加工助剤としての使用が認められている。

欧州連合(EU)では、一般食品に必要量<sup>1</sup>の使用が認められているとともに、乳幼児用食品の栄養成分として使用が認められており、また、フードサプリメントに関する欧州連合指令においてもミネラルの供給物質として挙げられている。

我が国では、マグネシウム塩の食品添加物として、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム、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、ステアリン酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウムが既に指定されており、広く食品への使用が認められている。

### 5. 食品添加物としての有効性

平成 13 年、消費者に対して正しい情報提供を行い、消費者がその食品の特

---

<sup>1</sup> 使用最高濃度は設定しない。ただし、適正製造規範に従い、使用目的を達成するのに必要な濃度以上に高くなく、また消費者を欺瞞するおそれのない量

性を十分理解し、自らの判断に基づき食品の選択を行うことができるようにすることを目的として、保健機能食品制度が創設され、特定の栄養成分の機能の表示を行う栄養機能食品については、14のビタミン・ミネラルの規格基準が設定された。さらに平成16年には、国民健康・栄養調査の結果から、その欠乏が国民の健康の保持増進に影響を与えているものとして、これに亜鉛、銅及びマグネシウムが追加された。マグネシウムについては下記の基準等に従って栄養機能表示がなされている。

(参考) 栄養機能食品の表示に関する基準

(平成13年厚生労働省告示第97号抜粋)

栄養成分	下限値	機 能	上限値	注 意 事 項
マグネシウム	75mg	<p>マグネシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。</p> <p>マグネシウムは、多くの体内酵素の正常な働きとエネルギー産生を助けるとともに、血液循環を正常に保つのに必要な栄養素です。</p>	300mg	<p>本品は、多量摂取により、より健康が増進するものではありません。多量に摂取すると軟便(下痢)になることがあります。1日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。</p>

平成16年の「国民健康・栄養調査」の結果では、1歳以上の一日平均摂取量は、男性263mg、女性239mgであり、男女ともに18～49歳の年齢層での摂取量が比較的少なくなっている(表1)。

表1【マグネシウム摂取量の分布(性・年齢階級別)】

(国民健康・栄養調査平成16年)

(単位 mg/日)

	年齢(歳)	平均値	パーセンタイル								
			1	5	10	25	50 (中央値)	75	90	95	99
男	1～2	138.8	36.6	53.6	66.3	101.8	130.9	165.1	222.1	283.1	379.0
	3～5	170.3	57.7	88.1	107.8	132.6	160.8	195.5	238.2	256.0	366.3
	6～8	208.8	70.4	109.6	135.1	171.8	203.6	245.7	287.6	327.5	353.4

	9~11	247.8	123.9	152.7	166.8	196.2	243.5	281.1	335.5	384.8	504.3
	12~14	284.0	137.2	164.9	191.3	231.1	274.6	330.0	393.7	437.7	460.4
	15~17	256.8	97.4	139.9	164.7	204.1	243.8	308.4	354.4	385.9	488.1
	18~29	244.0	69.7	118.9	139.5	180.1	233.4	291.7	361.7	406.1	497.0
	30~49	253.5	65.3	132.9	152.7	191.5	243.6	300.9	368.2	412.3	525.1
	50~69	296.0	109.0	155.8	182.5	226.5	282.1	351.9	426.0	473.1	574.0
	70 以上	274.6	88.3	133.7	160.8	210.3	264.5	325.1	410.7	454.8	534.3
	総数	263.0	79.0	124.6	151.1	196.6	252.5	316.9	389.8	435.8	540.2
女	1~2	130.0	39.7	57.3	69.9	96.5	125.2	165.0	191.2	201.8	239.8
	3~5	163.6	71.5	99.6	114.5	133.0	156.5	190.1	223.4	246.8	274.7
	6~8	202.6	78.9	118.7	137.9	164.3	193.3	234.1	280.1	304.7	370.0
	9~11	237.3	126.4	157.3	173.1	187.9	229.7	268.8	332.8	357.1	396.8
	12~14	249.3	105.0	137.6	164.1	203.8	246.6	293.3	338.0	361.3	391.1
	15~17	230.1	108.3	115.7	128.7	163.0	224.3	274.4	350.0	372.5	450.4
	18~29	206.1	60.9	104.7	118.3	157.5	198.2	246.4	296.2	341.7	428.8
	30~49	227.9	79.1	113.0	133.3	167.2	217.1	275.4	334.7	379.0	462.4
	50~69	271.4	96.8	143.2	161.4	203.9	259.8	324.2	398.1	449.6	576.0
	70 以上	246.2	88.2	121.3	144.1	180.2	235.8	295.9	363.7	414.1	529.0
	総数	239.0	77.4	115.2	137.4	175.5	226.7	288.2	353.8	403.5	509.1

マグネシウムの必要量等については平成 17 年の「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」(表 2)において、性別、年齢別にまとめられている。

表 2 【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)】  
(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	-	-

食事摂取基準と各性、年齢階級別における摂取量を比較すると、1～14歳での食事由来の平均摂取量及び中央値は、各年齢階級で推定平均必要量を上回っている。一方、15歳以上の男女においては、50歳以上の男女を除くと、平均摂取量及び中央値は、推定平均必要量を下回り、また、50歳以上の男女では、平均摂取量は推定平均必要量を若干上回っているものの、推奨量を下回っている。このようなことから、特に成人においては、食事由来のマグネシウムの摂取が不足している者の割合が多いと考えられる。

また、米国では、pH調整剤及び加工助剤に用いられていることから、我が国においても同様の用途があると推察される<sup>2</sup>。

## 6. 食品安全委員会における評価結果について

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成18年3月9日付け厚生労働省発食安第0309001号により食品安全委員会あて意見を求めた水酸化マグネシウムに係る食品健康影響評価については、平成19年6月22日、7月30日及び8月27日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成19年11月1日付けで通知されている。

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、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、栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加した場合には、乳幼児～小児がマグネシウムを過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示を行う等、適切な措置が講じられるべきである。なお、JECFAでは、腎機能低下を有するヒトでは有害影響を起こす可能性を指摘しているが、そのような方々は、

<sup>2</sup> Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, §184.1428 Magnesium Hydroxide 21CFR Ch I (4-01-04 Edition)



医学的に適切に指導管理されるべきグループであり、今回の添加物としての評価においては注意喚起について言及しないこととした。

なお、評価結果の詳細については、以下のとおりである。

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なものではないが、以下の理由から、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。

- ① 少量の水酸化マグネシウムを摂取した後、大部分が胃酸により水溶性の高い塩化マグネシウムになるとされていること。
- ② 酸化マグネシウムも加水分解を受けた後、最終的には炭酸マグネシウムあるいは塩化マグネシウムになるとされていること。

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安全性試験成績（表 3）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、炭酸マグネシウム、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、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、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 1965 年、マグネシウム等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おり、水酸化マグネシウムについては「ADI not limited」としている。さらに、1985 年、「イオン化す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、塩化マグネシウム等にこれまでに設定されていた「ADI を特定しない」を確認している。

## 7. 一日摂取量の推計等

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下のとおりである。

各機関では、マグネシウムについて、それぞれ以下のとおり評価がなされ、上限量（UL）等が設定されている。

## (1) 日本における評価

「平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要」によると、食品から摂取されるマグネシウムの日摂取量は、250 mg (男 263 mg、女 239 mg) である。性別、年齢別に比較すると、1-6 歳乳幼児における食事由来の平均摂取量は 158 mg (男 162 mg、女 154 mg)、7-14 歳では 246 mg (男 255 mg、女 236 mg) と各性・年齢に対する推奨量を大きく上回り (表 2)、推定平均必要量未満の者の割合は少なく、食品から十分量が摂取されていると考えられる。

一方、平成 16 年度厚生労働科学研究によれば、食品添加物の食品向け生産量を基に算出される日摂取量は、マグネシウムとして 6.47 mg と推定される。このことから、食品添加物として摂取するマグネシウム塩は、全マグネシウム摂取量の約 2.6 %程度と考えられる。

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、マグネシウム摂取の上限量 (UL) については、通常の商品から摂取する場合、マグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないため設定せず、通常の商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/日、小児 (8 歳以上) に対し 5 mg/kg 体重/日と設定している。

## (2) 米国における評価

### ① Council for Responsible Nutrition (CRN) における評価

米国の CRN は、2004 年に、マグネシウムについて食品以外から摂取する量が 400 mg/日を超えると軽度から中等度の可逆的な下痢が生じることから、健康な成人に対し Upper Level for Supplements (ULS) を 400 mg/日としている。

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

米国の IOM は、1997 年に、マグネシウムについて Bashir らのうっ血性心不全、2 次的な冠動脈疾患を有する患者を含めた 21 名に対して行われた無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果から、最小毒性量 (LOAEL) を 360 mg (15 mmol) /日、不確実係数 (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) /日としている。この値を基に、1~8 歳、妊娠時、授乳時のヒトに対しても UL が設定されている。

## (3) EUにおける評価

英国の Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) は、2003 年に、マグネシウムについて、サプリメントからの摂取量について Guidance Level (GL) を 400 mg/日 (成人 60 kg 体重で 6.7 mg/kg 体重/日に相当) としている。

## 8. 新規指定について

水酸化マグネシウムを食品衛生法第10条に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次のとおり規格基準を定めることが適当である。

### 使用基準案

食品安全委員会における評価結果では、米国においてGMPのもとで使用することとされ、特段の使用基準が設定されていないこと、また、EUにおいて必要量を使用することができることとされ、特段の使用基準が設定されていないことから、使用基準は設定しないこととするのが適当である。

ただし、その添加は食品中で目的とする効果を得る上で必要とされる量を超えないものとするのが前提であること、また、栄養強化を目的とする場合には、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、栄養機能食品の表示に関する基準（平成13年厚生労働省告示第97号）に基づき適切に表示を行うよう、関係業界等に周知すること。

### 成分規格案

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。）

水酸化マグネシウム  
Magnesium HydroxideMg(OH)<sub>2</sub> 分子量 58.32

Magnesium hydroxide [1309-42-8]

含 量 本品を乾燥したものは、水酸化マグネシウム [Mg(OH)<sub>2</sub>] 95.0%以上を含む。

性 状 本品は、白色の粉末で、においが無い。

確認試験 (1) 本品 0.1g に水 10ml を加え、振り混ぜた液は、アルカリ性である。

(2) 本品 1g に希塩酸 20ml を加えて溶かした液は、マグネシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 遊離アルカリ及び可溶性塩 本品 2.0g を量り、ビーカーに入れ、水 100ml を加え、時計皿で覆い、水浴中で 5 分間加熱した後、直ちにろ過する。冷後、ろ液 50ml を量り、メチルレッド試液 2 滴を加えて 0.05mol/L 硫酸で滴定するとき、その消費量は、2.0ml 以下である。また、ろ液 25ml を正確に量り、蒸発乾固し、残留物を 105°C で 3 時間乾燥するとき、その質量は 0.010g 以下である。

(2) 鉛 Pb として 2.0µg/g 以下

本品 5.0g を量り、200ml のビーカーに入れる。塩酸 (12→25) 40ml を加えて溶かし、時計皿で覆い、5 分間沸騰させる。冷後、クエン酸水素二アンモニウム溶液(1→2)10ml を加え、チモールブルー試液を指示薬として、アンモニア水で弱アルカリ性とする。冷後、この液を 200ml の分液漏斗に移し、ビーカーを水で洗い、洗液を分液漏斗に合わせ、約 100ml とする。ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液(3→100)5ml を加えて 5 分間放置し、酢酸ブチル 10ml を加えて 5 分間振とうした後、静置する。酢酸ブチル層をとり、検液とする。別に、鉛標準原液 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 10ml を正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(3) 酸化カルシウム 1.5%以下

乾燥した本品約 0.35g を精密に量り、希塩酸 6ml を加え、加温して溶かす。冷後、水 300ml 及び酒石酸溶液(1→5)3ml を加え、更に 2, 2', 2'-ニトリロトリエタノール溶液(3→10)10ml 及び水酸化カリウム溶液(1→2)10ml を加え、5 分間放置した後、0.01mol/L EDTA 溶液で滴定し(指示薬 NN 指示薬約 0.1g)、酸化カルシウムの含量を求める。終点は、液の赤紫色が青色に変わるときとする。別に空試験を行い補正する。

0.01mol/L EDTA 溶液 1ml=0.5608mg CaO

(4) ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 4.0µg/g 以下

本品 0.50g を量り、希塩酸 8ml を加えて溶かし、検液とする。装置 B を用いる。

乾燥減量 2.0%以下(105℃, 2時間)

強熱減量 30.0~33.0% (800℃, 恒量)

定量法 乾燥した本品約0.3gを精密に量り, 水10ml及び希塩酸4.0mlを加え, 加温して溶かし, 冷後, 水を加えて正確に100mlとする。この液25mlを正確に量り, 水50ml及びアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液(pH10.7)5mlを加え, 0.05mol/L EDTA溶液で滴定する(指示薬 エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬 0.04g)。別に空試験を行う。純度試験(3)で得られた酸化カルシウム(CaO)の量を用い, 次式により含量を求める。

水酸化マグネシウム [Mg(OH)<sub>2</sub>] の含量

$$= \frac{(a - b - c \times \text{試料の採取量(g)} \times 0.9) \times 1.1664}{\text{試料の採取量(g)}} \quad (\%)$$

ただし, a: 本試験における0.05mol/L EDTA溶液の消費量(ml)

b: 空試験における0.05mol/L EDTA溶液の消費量(ml)

c: 純度試験(3)で得られた酸化カルシウム(CaO)の量(%)

試薬・試液

クエン酸水素二アンモニウム C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [くえん酸水素二アンモニウム, K 8284]

酢酸ブチル CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> [K 8377]

## 水酸化マグネシウムの規格設定の根拠

主に、JECFA 規格、FCC 規格、EU の食品添加物規格及び日本薬局方外医薬品規格 2002 年版（局外規）を参考に成分規格案を設定した。

性状 JECFA、EU では、「Odourless, white bulky powder」、FCC では「white bulky powder」、局外規では、「白色の粉末で、においが無い。」としていることから、「白色の粉末で、においが無い。」とした。

### 確認試験

- (1)FCC 及び局外規には規格がないが、JECFA、EU でアルカリ性の確認を行っている。本規格案では他の品目の確認試験を参考に、「本品 0.1g に水 10ml を加え、振り混ぜた液は、アルカリ性である。」とした。
- (2)すべての規格でマグネシウムの確認試験が採用されていることから、本規格案でも同確認試験を採用した。

### 純度試験

- (1)遊離アルカリ及び水可溶物 EU 以外の規格で採用されていることから、本規格案でも採用した。試験法は、JECFA 及び FCC に準拠した。
- (2)鉛 JECFA 及び FCC での規格値は、Pb として 2mg/kg 以下である。EU での規格値は、10mg/kg 以下であるが、本規格案では国際的な規格値を採用し「Pb として 2.0µg/g 以下」とした。
- (3)酸化カルシウム JECFA 及び EU での規格値は、1.5%以下、FCC は 1%以下、局外規は 1.0%以下としている。本規格案では国際的な規格値を採用し「1.5%以下」とした。なお、JECFA、FCC の方法は、操作が煩雑であるため、より簡便な局外規の方法（EDTA を用いたキレート滴定）を採用した。
- (4)ヒ素 JECFA 及び FCC では設定されていないが、EU では As として 3mg/kg、局外規では As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 5ppm であることから、規格値は As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 4.0 µg/g とした。
- (5)乾燥減量 JECFA での規格値は 2%以下、FCC、EU 及び局外規での規格値は、2.0%以下であることから、本規格案では、2.0%以下とした。
- (6)強熱減量 JECFA では 30～33%、FCC 及び局外規では 30.0～33.0%、EU では 33%以下であることから、本規格案では、30.0～33.0%とした。

### 定量法

純度試験(3)酸化カルシウムの結果が影響することから、定量法も局外規の方法（EDTAを用いたキレート滴定）を採用した。なお、計算式については、以下の通り整理し記載した。

水酸化マグネシウム(Mg(OH)<sub>2</sub>)の含量

$$\begin{aligned} &= \frac{(a-b-c/100 \times \text{試料の採取量}(\text{mg}) \times 25 / 100 \times 0.36) \times 2.9160 \times 100 / 25}{\text{試料の採取量}(\text{mg})} \times 100(\%) \\ &= \frac{(a-b-c \times \text{試料の採取量}(\text{g}) \times 0.9) \times 1.1664}{\text{試料の採取量}(\text{g})} (\%) \end{aligned}$$

ただし、a：本試験における0.05mol/L EDTA溶液の消費量(ml)

b：空試験における0.05mol/L EDTA溶液の消費量(ml)

c：純度試験(3)で得た酸化カルシウム(CaO)の量(%)

0.36：酸化カルシウム (CaO) 1mgの滴定に要する0.05mol/L EDTA溶液  
(ml)

2.9160：0.05mol/L EDTA 溶液 1ml に相当する水酸化マグネシウム  
[Mg(OH)<sub>2</sub>] 量(mg)

JECFA 又は FCC 等に設定され、本規格では採用しなかった項目

JECFA の確認試験(溶解性)及び FCC の性状では、「水、エタノールにほとんど溶けない」としているが、確認試験として溶解性の項を設定する必要はないと考えられるため、本規格案では溶解性に係る規格は採用しないこととした。

	本規格	JECFA	FCC	EU	局外規
CAS番号	1309-42-8	1309-42-8	1309-42-8	—	—
分子量	58.32	58.32	58.32	58.32	58.32
含量	95.0%以上 (乾燥物)	95.0%以上 (乾燥物)	95.0%以上 (乾燥物)	95.0%以上 on the anhydrous basis	95.0%以上 (乾燥物)
性状	白色の粉末で、においが ない。	無臭、白く、かさ高い粉 末。	白く、かさ高い粉末。希酸 に溶けるが、水及びアル コールにはほとんど溶けな い。	無臭、白く、かさ高い粉 末。	白色の粉末で、においが ない。水又はエタノールにほ とんど溶けない。希塩酸に 溶ける。
確認試験					
液性	アルカリ性	アルカリ性	—	アルカリ性	—
Mg	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
溶解性	設定しない	水、エタノールにほとんど 溶けない	—	水、エタノールにほとんど 溶けない	—
純度試験					
遊離アルカリ	2.0gに水100mlを加えて沸騰、ろ液50mlを0.05mol/L硫酸で滴定(指示薬:メチルレッド)。消費量は2ml以下。	2gに水100mlを加えて沸騰、ろ液50mlを0.1N硫酸で滴定(指示薬:メチルレッド)。消費量は2ml以下。	2gに水100mlを加えて沸騰、ろ液50mlを0.1N硫酸で滴定(指示薬:メチルレッド)。消費量は2ml以下。	—	2.0gに水100mlを加えて沸騰、ろ液50mlにメチルレッド試液及び0.05mol/L硫酸2.0mlを加えるとき、液の色は赤色。
水可溶塩	ろ液25mlを蒸発乾固し、残留物を105°Cで3時間乾燥。0.010g以下。	ろ液25mlを蒸発乾固し、残留物を105°Cで3時間乾燥。10mg以下。	ろ液25mlを蒸発乾固し、残留物を105°Cで3時間乾燥。10mg以下。	—	ろ液25.0mlを蒸発乾固し、残留物を105°Cで1時間乾燥。0.010g以下。
鉛	2.0µg/g以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下	10mg/kg以下	—
酸化カルシウム	1.5%以下	1.5%以下(重量法)	1%以下(重量法)	1.5%以下	1.0%以下
ヒ素	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として4.0µg/g以下	—	—	Asとして3mg/kg以下	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として5ppm以下
乾燥減量	2.0%以下, 105°C, 2h	2%以下, 105°C, 2h	2.0%以下, 105°C, 2h	2.0%以下, 105°C, 2h	2.0g以下, 0.5g, 105°C, 2h
強熱減量	30.0~33.0% 800°C	30~33%, 約800°C, 恒量	30.0~33.0%, 800±25°C	33%以下, 800°C, 恒量	30.0~33.0%, 0.5g, 900°C, 恒量
炭酸塩	設定しない	—	—	—	本品0.10gに水を加えて煮沸し、冷後、酢酸5mlを加えるとき、ほとんど泡立たない。
鉄	設定しない	—	—	—	0.04%以下
重金属 (Pbとして)	設定しない	—	—	—	30ppm以下
定量法	キレート滴定	中和滴定	中和滴定	記載なし	キレート滴定



答申（案）

水酸化マグネシウムについては、食品添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは差し支えない。

なお、指定に当たっては、以下のとおり成分規格を設定することが適当である。

成分規格

水酸化マグネシウム  
Magnesium Hydroxide

Mg(OH)<sub>2</sub> 分子量 58.32

Magnesium hydroxide [1309-42-8]

含 量 本品を乾燥したものは、水酸化マグネシウム [Mg(OH)<sub>2</sub>] 95.0%以上を含む。

性 状 本品は、白色の粉末で、においが無い。

確認試験 (1) 本品 0.1g に水 10ml を加え、振り混ぜた液は、アルカリ性である。

(2) 本品 1g に希塩酸 20ml を加えて溶かした液は、マグネシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 遊離アルカリ及び可溶性塩 本品 2.0g を量り、ビーカーに入れ、水 100ml を加え、時計皿で覆い、水浴中で 5 分間加熱した後、直ちにろ過する。冷後、ろ液 50ml を量り、メチルレッド試液 2 滴を加えて 0.05mol/L 硫酸で滴定するとき、その消費量は、2.0ml 以下である。また、ろ液 25ml を正確に量り、蒸発乾固し、残留物を 105℃で 3 時間乾燥するとき、その質量は 0.010g 以下である。

(2) 鉛 Pb として 2.0μg/g 以下

本品 5.0g を量り、200ml のビーカーに入れる。塩酸 (12→25) 40ml を加えて溶かし、時計皿で覆い、5 分間沸騰させる。冷後、クエン酸水素二アンモニウム溶液(1→2)10ml を加え、チモールブルー試液を指示薬として、アンモニア水で弱アルカリ性とする。冷後、この液を 200ml の分液漏斗に移し、ビーカーを水で洗い、洗液を分液漏斗に合わせ、約 100ml とする。ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液(3→100)5ml を加えて 5 分間放置し、酢酸ブチル 10ml を加えて 5 分間振とうした後、静置する。酢酸ブチル層をとり、検液とする。別に、鉛標準原液 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 10ml を正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(3) 酸化カルシウム 1.5%以下

乾燥した本品約 0.35g を精密に量り、希塩酸 6ml を加え、加温して溶かす。冷後、水 300ml 及び酒石酸溶液(1→5)3ml を加え、更に 2, 2', 2''-ニトリロトリエタ

ノール溶液(3→10)10ml 及び水酸化カリウム溶液(1→2)10ml を加え、5 分間放置した後、0.01mol/L EDTA 溶液で滴定し(指示薬 NN 指示薬約 0.1g)、酸化カルシウムの含量を求める。終点は、液の赤紫色が青色に変わるときとする。別に空試験を行い補正する。

0.01mol/L EDTA 溶液 1ml=0.5608mg CaO

(4) ヒ素  $As_2O_3$  として 4.0 $\mu$ g/g 以下

本品 0.50g を量り、希塩酸 8ml を加えて溶かし、検液とする。装置 B を用いる。  
乾燥減量 2.0%以下(105°C, 2 時間)

強熱減量 30.0~33.0% (800°C, 恒量)

定量法 乾燥した本品約0.3gを精密に量り、水10ml及び希塩酸4.0mlを加え、加温して溶かし、冷後、水を加えて正確に100mlとする。この液25mlを正確に量り、水50ml及びアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液(pH10.7)5mlを加え、0.05mol/L EDTA溶液で滴定する(指示薬 エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬 0.04g)。別に空試験を行う。純度試験(3)で得られた酸化カルシウム(CaO)の量を用い、次式により含量を求める。

水酸化マグネシウム  $[Mg(OH)_2]$  の含量

$$= \frac{(a - b - c \times \text{試料の採取量(g)} \times 0.9) \times 1.1664}{\text{試料の採取量(g)}} \quad (\%)$$

ただし、a : 本試験における0.05mol/L EDTA溶液の消費量(ml)

b : 空試験における0.05mol/L EDTA溶液の消費量(ml)

c : 純度試験(3)で得られた酸化カルシウム(CaO)の量(%)

試薬・試液

クエン酸水素二アンモニウム  $C_6H_{14}N_2O_7$  [クエン酸水素二アンモニウム, K 8284]

酢酸ブチル  $CH_3COOCH_2CH_2CH_2CH_3$  [K 8377]

(参考)

これまでの経緯

平成18年3月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成18年3月16日	第135回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成19年6月22日	第45回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年7月30日	第46回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年8月27日	第47回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年9月13日	第206回食品安全委員会（報告）
～平成19年10月12日	食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成19年10月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成19年11月1日	第213回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成19年10月24日開催）

[委員]

石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

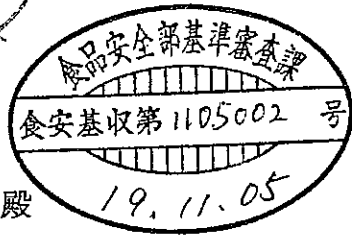
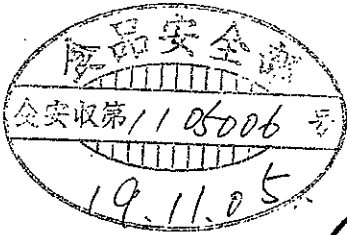
(○: 部会長)





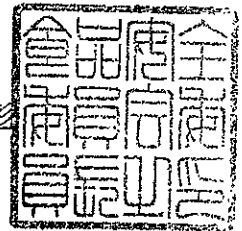
資料 1-2-3

府食第1079号  
平成19年11月1日



厚生労働大臣  
舩添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年3月9日付け厚生労働省発食安第0309001号をもって貴省から当委員会に意見を求められた水酸化マグネシウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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、一日摂取許容量を特定する必要はない。

添加物評価書

# 水酸化マグネシウム

2007年11月

食品安全委員会

## 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.....	7
(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16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)
平成19年9月13日から10月12日	国民からの意見・情報の募集
平成19年10月31日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年11月1日	第213回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで	平成18年12月20日まで	平成18年12月21日から
寺田 雅昭(委員長)	寺田 雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾 允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉 直子(委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	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〉

平成19年9月30日まで	平成19年10月1日から
福島 昭治(座長)	福島 昭治(座長)
山添 康(座長代理)	山添 康(座長代理)
石塚 真由美	石塚 真由美
井上 和秀	井上 和秀
今井田 克己	今井田 克己
江馬 眞	梅村 隆志
大野 泰雄	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
中島 恵美	頭金 正博
西川 秋佳	中江 大
林 眞	中島 恵美
三森 国敏	林 眞
吉池 信男	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しないと考えられる。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、栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加した場合には、乳幼児～小児がマグネシウムを過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示等を行う等、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<sup>1)</sup>、欧州連合 (EU)では、一般食品に必要量の使用が認められているとともに (E 528)<sup>2)</sup>、乳幼児用食品の栄養成分として必要量の使用が認められており<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)-7)</sup>

名称：水酸化マグネシウム

英名：Magnesium hydroxide, Magnesium hydrate

分子式： $Mg(OH)_2$

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 ( $Mg(OH)_2$ ) 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  $Mg(OH)_2$  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<sup>8),9)</sup>。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<sup>8)-10)</sup>。よって、 $Mg(OH)_2$  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<sup>11)</sup>、中でも遠位空腸及び回腸において著しい<sup>12)-14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。

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と考えられる<sup>13)</sup>。よって、吸収効率は  $Mg$  濃度の上昇に伴い減少する<sup>12), 14), 17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

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

20)。ただし  $Mg(OH)_2$  の溶解度は  $9.80 \times 10^{-3} \text{ g/L}$  ( $18^\circ\text{C}$ ) と極めて低い<sup>21)</sup>。しかしながら、 $Mg(OH)_2$  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<sup>12), 14), 17)</sup>。

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<sup>14), 22)- 24)</sup>。

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<sup>20)</sup>。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、 $MgO$ 、 $Mg(OH)_2$  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<sup>25)</sup>。

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 $Mg(OH)_2$ $MgCl_2$	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 <sup>26</sup> Mg+クエン酸 <sup>26</sup> Mg 乳酸 <sup>25</sup> 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	$^{28}\text{Mg}$ +水 300mL $^{28}\text{Mg}$ +9% NaCl <sub>2</sub>	59.1	19
乳幼児	60 mg	3	ミルク+添加 $^{25}\text{Mg}$ $^{25}\text{Mg}$ 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) <sub>2</sub>	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<sup>24)</sup>。

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<sup>24)</sup>。

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

測定方法 4: 放射性同位元素  $^{28}\text{Mg}$  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<sup>24)</sup>。

測定方法 5: 安定同位体  $^{25}\text{Mg}$ 、 $^{26}\text{Mg}$  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<sup>24)</sup>。

測定方法 6:  $^{28}\text{Mg}$  を使用。他は方法 1 に準ずる<sup>24)</sup>。

## 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 ( $T_{\text{max}}$ ) に達し、6 時間で平常レベルに戻る<sup>22)</sup>。一方、成人男性に静脈内投与した 50 mg の可溶性  $^{25}\text{Mg}$  (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  $^{26}\text{Mg}$  (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  $^{26}\text{Mg}$  (外因性 Mg) 濃度は 4~6 時間で最大となった。糞中には  $^{25}\text{Mg}$  は排泄されず、 $^{26}\text{Mg}$  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<sup>16), 24)</sup>。

## 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<sup>24)</sup>。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<sup>26)</sup>。

#### 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<sup>14)</sup>。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）<sup>24)</sup>、激しい運動による血清 Mg 濃度の低下<sup>27)</sup>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<sup>26)</sup>。

## (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 LD<sub>50</sub> 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<sup>28)</sup>。

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、LD<sub>50</sub> 値はそれぞれ 815 mg/kg 体重、2,780 mg/kg 体重であった<sup>28)</sup>。

### 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<sup>\*1)</sup>）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<sup>28), 29)</sup>。

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<sup>\*1)</sup>）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

\*1 JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>30)</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

後に水酸化マグネシウム (0、0.2 % ; 0、100 mg/kg 体重/日<sup>\*1</sup>) を4、8あるいは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<sup>31)</sup>。

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<sup>\*1</sup>) 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<sup>\*1</sup>) を227日間混餌投与したところ、MAM acetate 単独投与群に比べて有意に結腸腫瘍の発生が抑制されている<sup>28), 32)</sup>。

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<sup>\*1</sup>) 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<sup>33)</sup>。

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 % ; 0、450、900、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日<sup>\*1</sup>) 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<sup>34)</sup>。

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、750、3,000 mg/kg/日<sup>\*1</sup>) 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<sup>35)</sup>。

#### (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<sup>\*1</sup>) 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<sup>36)</sup>。

### 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<sup>37)</sup>。

#### (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<sup>38)</sup>。

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<sup>33), 34)</sup>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<sup>35)</sup>、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<sup>36)</sup>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<sup>39)</sup>。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)<sup>40)</sup>、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)<sup>41), 42)</sup>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<sup>40), 43)</sup>。

##### (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<sup>41), 42)</sup>。

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<sup>41), 43)</sup>。