

#### (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<sup>42), 44)</sup>。

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<sup>44)</sup>。

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<sup>43), 44)</sup>。

#### (ステアリン酸マグネシウム)

Crl: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 時間に実施した骨髄小核試験では、幼若赤血球に対する小核の誘発は認められなかった<sup>45)</sup>。

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、マウスを用いた骨髄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<sup>28)</sup>。

#### 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<sup>28)</sup>。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<sup>46)</sup>。

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<sup>12), 28)</sup>。

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<sup>28)</sup>。

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<sup>28)</sup>。

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つい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、口渴、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<sup>28)</sup>。

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<sup>28)</sup>。

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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>47), 48)</sup>。

なお JECFA は 1985 年の第 29 回会議において、「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、硫酸マグネシウム、重炭酸マグネシウムなどについてこれまでに設定されていた「ADIを特定しない (not specified)」を確認している。また、同会議において、JECFAは現状におけるマグネシウムイオンの全摂取量を180~480 mg/日と推定し、一日所要量は小児で50~250 mg/日、成人で200~350 mg/日としている<sup>49)</sup>。

マグネシウム塩による下痢誘発のメカニズムとして、腸管腔への水の分泌の他に、消化管ホルモンであるコレシストキニンの遊離により消化管からの分泌が上昇することが考えられ、消化管ホルモンの影響を及ぼすマグネシウムイオンの最小有効量は約1,000 mgとしている。また、小児においてマグネシウムイオンに対する感受性が高いこと、及び腎機能低下を有するヒトでは、投与されたマグネシウムの15~30%が体内に貯留されて有害影響を起こす可能性があることについても指摘している<sup>49)</sup>。

## (2) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価

米国では、水酸化マグネシウムはGRAS物質として1985年に連邦規則集に記載され、栄養補助食品やpH調整剤、加工助剤としてGMPに準拠して必要量の使用ができる<sup>50)</sup>。

## (3) 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価

SCFは1990年に、イオン化する塩類について、一部の塩類を除き、それぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づいて評価している。マグネシウムを含む陽イオンについては、グループADIとして「特定しない (not specified)」としているが、マグネシウムについては、1回に大量に摂取すると下痢を誘発し、小児は特に感受性が高いので、単回の大量摂取は避けるべきであると述べている<sup>51)</sup>。

## 7. 一日摂取量の推計等

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一日摂取量は、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<sup>52), 53)</sup>。

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一日摂取量は、マグネシウムとして6.47 mgと推定される<sup>54)</sup>。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、通常の食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、通常の食品以外から摂取する場合には、下痢の発症を指標として、成人に対し350 mg/日、小児（8歳以上）に対し5 mg/kg 体重/日と設定している<sup>53)</sup>。

## （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<sup>55)</sup>。

### 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<sup>56)</sup>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<sup>12)</sup>。

## （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<sup>57)</sup>。

【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<sup>53)</sup>）】

(mg/日)

性別	男 性				女 性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量
0～5（月）	-	-	21	-	-	-	21	-
6～11（月）	-	-	32	-	-	-	32	-
1～2（歳）	60	70	-	-	55	70	-	-
3～5（歳）	85	100	-	-	80	100	-	-
6～7（歳）	115	140	-	-	110	130	-	-
8～9（歳）	140	170	-	-	140	160	-	-
10～11（歳）	180	210	-	-	180	210	-	-
12～14（歳）	250	300	-	-	230	270	-	-

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

## 8. 評価結果

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。

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、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、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。