

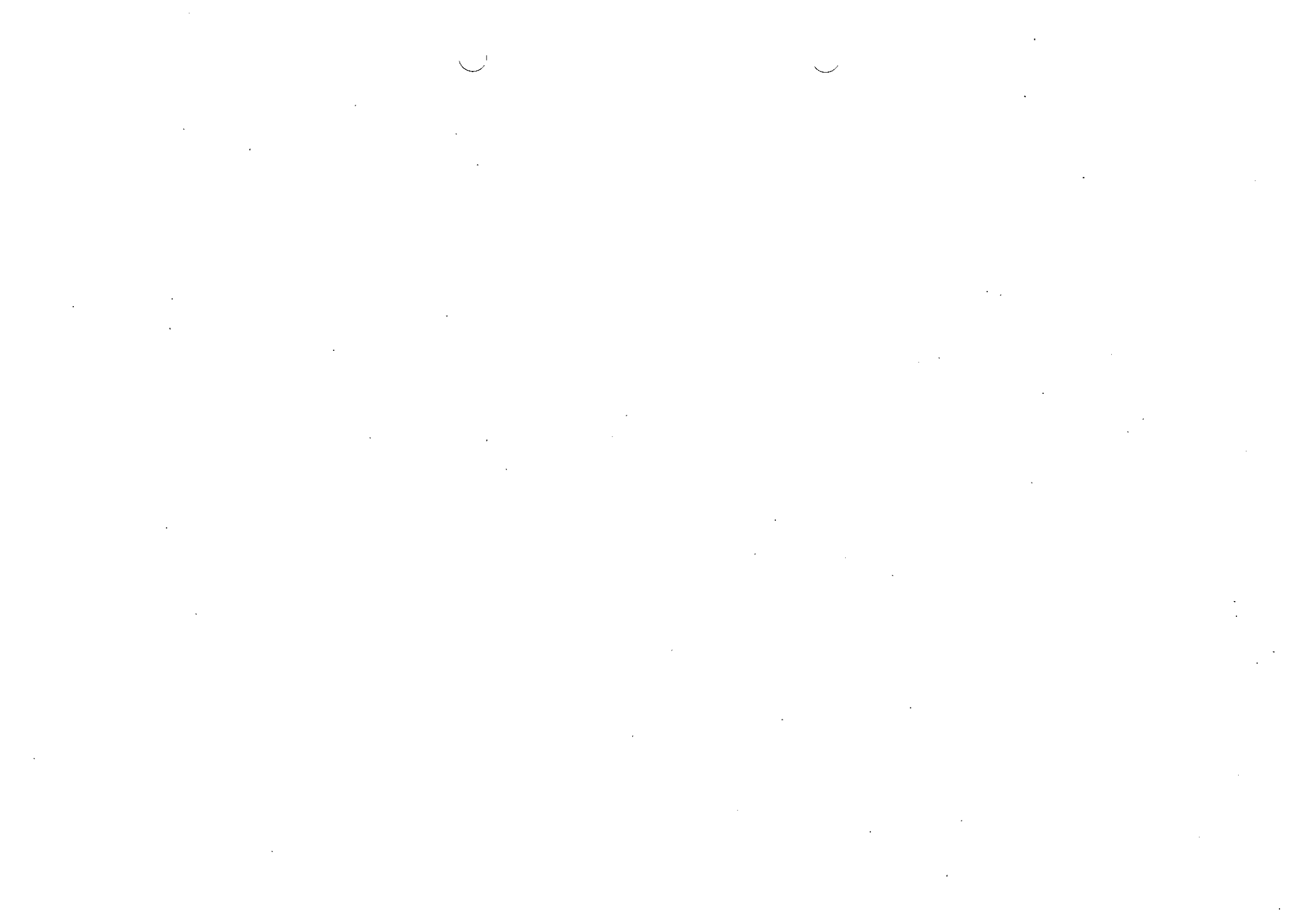
分科会 審議品目（添加物関係）

- ・ trans-2-ペンテナール（新規）・・・・・・・・・・ 1
- ・ リン酸-水素マグネシウム（新規）・・・・・・・・・・ 27

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

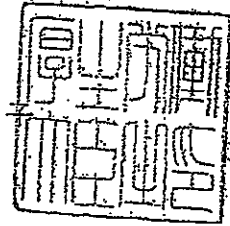
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0223第1号  
平成24年2月23日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. *trans*-2-ペンテナールの添加物としての指定の可否について
2. *trans*-2-ペンテナールとしての使用基準及び成分規格の設定について

平成24年5月11日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

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24年2月23日付け厚生労働省発食安0223第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、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。

記

1. *trans*-2-ペンテナールの添加物としての指定の可否について
2. *trans*-2-ペンテナールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

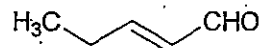
*trans*-2-ペンテナール<sup>1</sup>の食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：*trans*-2-ペンテナール*trans*-2-Pentenal[CAS 番号<sup>2</sup>：1576-87-0]

## 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O 84.12

## 3. 用途

香料

## 4. 概要及び諸外国での使用状況

*trans*-2-ペンテナールは、バター、後発酵茶、グアバ、トマト、紅茶等の食品中に存在し、また、鶏肉等の加熱調理により生成する成分である。欧米では、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、アルコール飲料、清涼飲料など様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

<sup>1</sup> JECFA、EFSA、米国香料工業会の専門家パネルでは、異性体を区別しない 2-pentenal として香料の安全性が評価されているが、構造上 *cis* 体は安定に存在しにくいことが推測され、また安全性試験を行う際に調べた範囲では市場に *trans* 体が主成分となる製品しか確認できなかった。各試験に使用された被験物質の分析を行い、(独)産業技術総合研究所により公開されているスペクトルと比較したところ両者のパターンが一致したこと等から、*trans*-2-ペンテナールであることが国立医薬品食品衛生研究所の専門家により確認されている。食品安全委員会は、*trans*-2-ペンテナール (CAS 番号：1576-87-0) について食品健康影響評価を実施した。したがって、我が国においては、本品目について「*trans*-2-ペンテナール」として指定を行うこととした。

<sup>2</sup> JECFA は 2-ペンテナールの「764-39-6」を採用しているが、我が国においては *trans*-2-ペンテナールの「1576-87-0」とした。

## 5. 食品安全委員会における評価結果

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22年10月29日付け厚生労働省発食安1029第1号により食品安全委員会あて意見を求めた *trans*-2-ペンテナールに係る食品健康影響評価については、平成22年12月21日及び平成23年9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23年12月1日付け府食第945号で通知されている。

評価結果：*trans*-2-ペンテナールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## 6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「2-ペンテナール」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による1982年の米国<sup>3</sup>及び1995年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量はそれぞれ42 µg 及び0.8 µg である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.8 µg から42 µg までの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての2-ペンテナールの摂取量は、意図的に添加された本物質の約0.3倍であると推定される。

## 7. 新規指定について

*trans*-2-ペンテナールを食品衛生法第10条の規定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、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

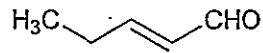
### （使用基準案）

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

<sup>3</sup> JECFA の評価で参照されている1975年、1982年及び1995年の米国における年間使用量は、それぞれ4 kg、210 kg 及び1.3 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、0.5 µg、42 µg 及び0.2 µg となる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である1982年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

(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。)

*trans*-2-ペンテナール*trans*-2-Pental*(E)*-2-PentalC<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O

分子量 84.12

*(2E)*-Pent-2-enal [1576-87-0]

含 量 本品は、*trans*-2-ペンテナール (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O) 95.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{21} = 1.440 \sim 1.447$

(2) 比重  $d_4^{21} = 0.850 \sim 0.858$

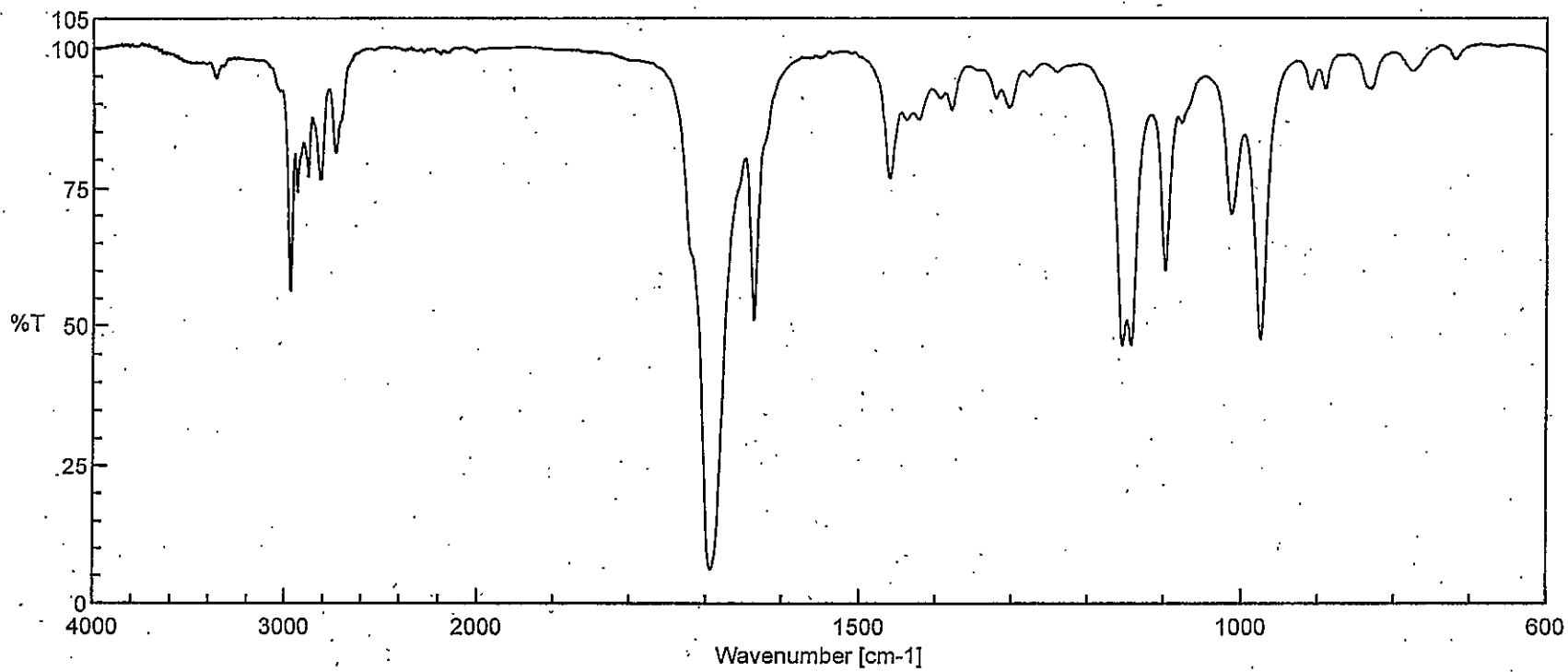
(3) 酸価 6.0 以下(香料試験法)

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは内径 0.25～0.53mm、長さ 50～60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.25～1μm の厚さで被覆したものを用い、カラム温度は、50℃で 5 分間保持し、その後毎分 5℃で昇温し、230℃に到達後、19 分間保持し、流量は、被検成分のピークが 5～20 分の間に現れるように調整する。検液注入後、0～60 分の間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対する被検成分のピーク面積百分率を求め、含量とする。



*trans*-2-ペンテナール

参照赤外吸収スペクトル



*trans*-2-ペンテナールに係る成分規格等の設定根拠

## 分子量

JECFA は「84.11」としている。第8版公定書で採用した2005年国際原子量表の原子量で計算すると「84.12」となることから本規格案では、「84.12」を採用した。

## 含量

JECFA は2-ペンテナールとして「98%以上」を規格値としている。市販品4製品を8機関で分析した結果、2-ペンテナールとして96.4~99.1%、平均97.7%であり、*trans*-2-ペンテナールとして95.9~98.9%、平均97.1%であった。また、市販品の主な不純物は、GC/MSによりプロパナール ジエチルアセタール、*trans*-2-ブテナール、4-ペンテナール、2-メチル-2-ペンテナール、*cis*-2-ペンテナール、*trans*-2-ペンテノイックアシドと同定された。なお、*trans*-2-ペンテナールはアルデヒドであり、*trans*-2-ペンテノイックアシドは酸化により容易に生成する。本規格案では、市販品を考慮し、また、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「*trans*-2-ペンテナール (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O) 95.0%以上」を採用した。

## 性状

JECFA は「無~淡黄色の液体；新鮮、鋭いグリーン、フルーツ様香気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無~淡黄色の液体で、特有のにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFA では2-ペンテナールの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて、NMR装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料についてはIRを確認試験法として採用しており、実際にNMRで*trans*-2-ペンテナールと確認できた物質のIRスペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されているIRスペクトルとの同一性が確認されていること、2-ペンテナールについては、IRでは*cis*体と*trans*体の区別がつかないがGCで分離が可能であることから、本規格案ではIRを採用することとした。

## 純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.440~1.447 (21°C)」としている。本規格案では国際整合性を考慮してJECFAが規格値としている「 $n_D^{21} = 1.440 \sim 1.447$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.850~0.856 (21/21°C)」としている。市販品4製品について、8機関で分析した結果、0.851~0.858、平均0.854(21/21°C)であった。本品は酸化されやすく *trans*-2-ペンテノイックアシドが生成すると比重は大きくなると思わ

れる。本規格案では国際整合性を考慮し、「 $d_{21}^{21} = 0.850 \sim 0.858$ 」とした。

- (3) 酸価 JECFA は規格値を「5 以下」としている。市販品 4 製品を 8 機関で分析した結果、2.8~5.7、平均値は 4.6 であった。そこで、本規格案では、流通実態を考慮して、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「6.0」とした。

#### 定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。しかしながら、*trans*-2-ペンテナール(沸点 124℃)は、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により試験を行うと、保持時間の関係から、不純物である *trans*-2-ペンテノイックアシドを測定できない可能性が懸念される。故に、検液注入後、0~60 分の間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対する *trans*-2-ペンテナールのピーク面積百分率を求め、含量とするとし、操作条件(2)を基に、移動相の流量を「被検成分のピークが 5~20 分の間に現れるように調整する」と変更するとともに、カラム温度を「50℃で 5 分間保持し、その後毎分 5℃で、230℃に到達後、19 分間保持する」と変更した。なお、無極性カラムでは、異性体の *cis*-2-ペンテナールとの分離が困難な場合があるため、極性カラムを用いることとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

#### 溶解性

JECFA は、「溶解性：水に不溶、プロピレングリコール、ほとんどの不揮発油に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重・酸価、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

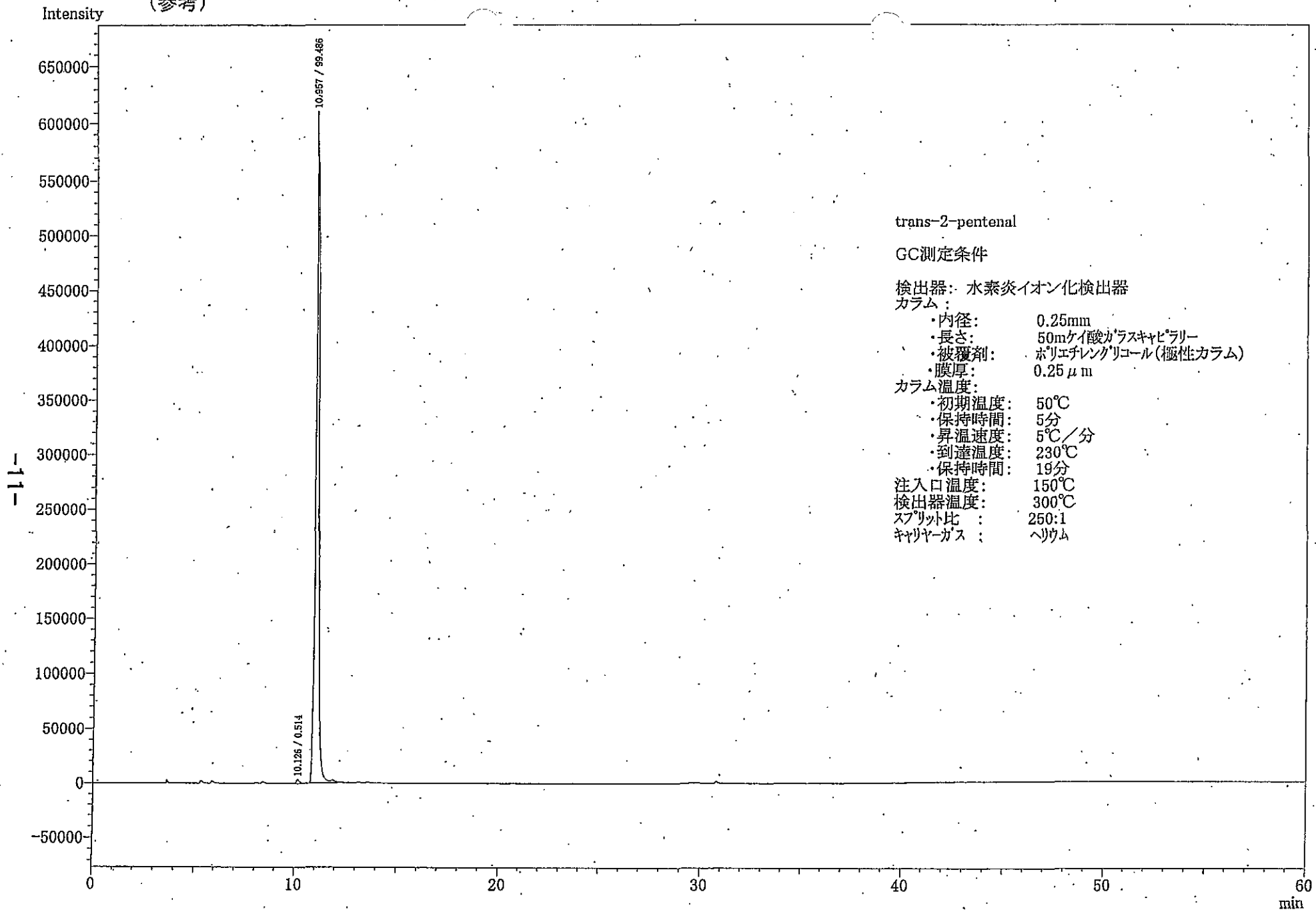
#### 沸点

沸点の規格を JECFA は「124℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「*trans*-2-ペンテナール」の規格対比表

		規格案	JECFA
品名		<i>trans</i> -2-ペンテナール	2-ペンテナール
CAS番号		1576-87-0	764-39-6
分子量		84.12	84.11
含量		95.0%以上	98%以上
性状		本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	無～淡黄色の液体；新鮮、鋭いグリーン、フルーツ様香気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.440～1.447(21°C)	1.440～1.447(21°C)
	比重	0.850～0.858(21/21°C)	0.850～0.856(21/21°C)
	酸価	6.0	5
溶解性		(設定せず)	水に不溶、プロピレングリコール、ほとんどの不揮発油に溶ける。
エタノールへの溶解性		(設定せず)	溶ける。
沸点		(設定せず)	124°C
定量法		GC法(特定)	GC法

(参考)



trans-2-pentenal

GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- ・内径: 0.25mm
- ・長さ: 50mケイ酸カラスキャピラリー
- ・被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
- ・膜厚: 0.25  $\mu$ m

カラム温度:

- ・初期温度: 50°C
- ・保持時間: 5分
- ・昇温速度: 5°C/分
- ・到達温度: 230°C
- ・保持時間: 19分

注入口温度: 150°C

検出器温度: 300°C

スプリット比: 250:1

キャリアガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成22年10月29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22年11月4日	第354回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成22年12月21日	第91回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年9月27日	第99回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年10月20日 ～平成23年11月18日	第404回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成23年12月1日	第409回食品安全委員会（報告）
平成24年2月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年3月6日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
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
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



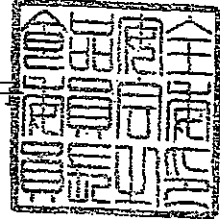
府食第945号  
平成23年12月1日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年10月29日付け厚生労働省発食安1029第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた *trans*-2-ペンテナール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

*trans*-2-ペンテナールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

# 添加物評価書

*trans*-2-ペンテナール

2011年12月

食品安全委員会



## 目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
○要約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	4
1. 遺伝毒性.....	4
(1) DNA 損傷を指標とする試験.....	4
(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	5
(3) 染色体異常を指標とする試験.....	5
(4) その他(参考).....	5
2. 反復投与毒性.....	6
3. 発がん性.....	7
4. その他.....	7
5. 摂取量の推定.....	7
6. 安全マージンの算出.....	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. JECFA における評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
別紙1: 香料構造クラス分類 ( <i>trans</i> -2-ペンテナール).....	9
別紙2: 略称.....	10
参照.....	11

<審議の経緯>

2010年10月29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（厚生労働省発食安1029第1号）、関係書類の接受
2010年11月4日	第354回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年12月21日	第91回添加物専門調査会
2011年1月18日	補足資料の提出依頼
2011年9月6日	補足資料の接受
2011年9月27日	第99回添加物専門調査会
2011年10月20日	第404回食品安全委員会（報告）
2011年10月20日から	2011年11月18日まで・国民からの御意見・情報の募集
2011年11月25日	添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2011年12月1日	第409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名簿>

(2011年1月6日まで)		(2011年1月7日から)	
小泉 直子	(委員長)	小泉 直子	(委員長)
見上 彪	(委員長代理)	熊谷 進	(委員長代理*)
長尾 拓		長尾 拓	
野村 一正		野村 一正	
畑江 敬子		畑江 敬子	
廣瀬 雅雄		廣瀬 雅雄	
村田 容常		村田 容常	

\*2011年1月13日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月20日まで)		(2010年12月21日から)		(2011年10月1日から)	
今井田 克己	(座長)	今井田 克己	(座長)	今井田 克己	(座長*)
山添 康	(座長代理)	梅村 隆志	(座長代理)	梅村 隆志	(座長代理*)
石塚 真由美		石塚 真由美		石塚 真由美	
伊藤 清美		伊藤 清美		伊藤 清美	
井上 和秀		井上 和秀		江馬 眞	
梅村 隆志		江馬 眞		久保田 紀久枝	
江馬 眞		久保田 紀久枝		塚本 徹哉	
久保田 紀久枝		塚本 徹哉		頭金 正博	
塚本 徹哉		頭金 正博		中江 大	
頭金 正博		中江 大		三森 国敏	
中江 大		林 眞		森田 明美	
林 眞		三森 国敏		山添 康	
三森 国敏		森田 明美		山田 雅巳	
森田 明美		山添 康			
山田 雅巳		山田 雅巳			

\*2011年10月25日から

## 要 約

添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」（CAS 登録番号：1576-87-0（*trans*-2-ペンテナールとして））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。

評価に用いた試験成績は、反復投与毒性、遺伝毒性等に関するものである。

食品安全委員会としては、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会としては、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン（2,000~70,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.8~42 µg/人/日）が構造クラスIの摂取許容値（1,800 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料

### 2. 主成分の名称

和名：*trans*-2-ペンテナール

英名：*trans*-2-Pentenal、(*E*)-Pent-2-enal

CAS 登録番号：1576-87-0 (参照1)

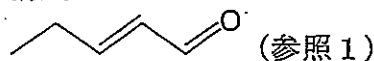
### 3. 分子式

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O (参照1)

### 4. 分子量

84.12 (参照1)

### 5. 構造式



### 6. 評価要請の経緯

*trans*-2-ペンテナールは、バター、後発酵茶、グアバ、トマト、紅茶等の食品中に存在し、また、鶏肉等の加熱調理により生成する成分である (参照2)。添加物 (香料) 「2-ペンテナール」は、欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、アルコール飲料、清涼飲料等様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照2)。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA<sup>(1)</sup>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については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定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 (香料) 「*trans*-2-ペンテナール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、資料の整理が行われている。(参照3)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 遺伝毒性

#### (1) DNA 損傷を指標とする試験

##### ① SOSクロモ試験

Ederら(1992)及びEderら(1993a)の報告によれば、*trans*-2-ペン

<sup>1</sup>本文中で用いられた略称については、別紙2に名称等を示す。

テナールについての大腸菌 (*E. coli* PQ37) を用いた SOS クロモ試験 (最高用量 0.36 mmol) が実施されている。その結果、投与群の  $\beta$ -ガラクトシダーゼの最大比活性が陰性対照群の 1.5 倍未満となり、SOS 修復の誘発は認められなかったとされている。(参照 4、5)

## ② その他

Kuykendall & Bogdanffy (1992) の報告によれば、 $[^3\text{H}]$ pUC13 と子牛胸腺ヒストンを用いた DNA-たん白質架橋形成試験が実施されている。その結果、*trans*-2-ペンテナールについては、1 mM で pUC13 一分子当たり 0.16 個の架橋を形成したことから、その DNA-たん白質架橋形成能は、ホルムアルデヒド (1 mM で pUC13 一分子当たり 640 個の架橋を形成) よりも低いとされている。(参照 6)

## (2) 遺伝子突然変異を指標とする試験

### ① 微生物を用いる復帰突然変異試験

Eder ら (1992) 及び Eder ら (1993a) の報告によれば、*trans*-2-ペンテナールについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.6 mg/plate (0.75  $\mu\text{L}$ /plate)) が実施されており、代謝活性化系存在下で陽性の結果であったとされている。また、ブレインキューベーション時間を 30 分間から 90 分間に延長し、菌株濃度を約 3 倍に増やした場合 (最高用量 0.3 mg/plate (0.4  $\mu\text{L}$ /plate)) においては、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果であったとされている。なお、後者の場合において、代謝活性化系存在下にエポキシドヒドロラーゼ阻害剤である TCPO を添加しても復帰突然変異コロニーの増加はなかったとされている。(参照 1、4、5)

### ② ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験

Canonero ら (1990) の報告によれば、2-ペンテナールについての V79 を用いた遺伝子突然変異試験 (最高用量 0.3 mM) が実施されている。その結果、代謝活性化系非存在下で、6-TG 耐性を有する HGPRT 遺伝子座突然変異の頻度が用量に応じて増加し、最高用量群で対照群の約 9.5 倍になったが、ウアバイン耐性を有する Na/K ATPase 遺伝子座突然変異の頻度には変化が認められなかったとされている。(参照 7)

## (3) 染色体異常を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告 (2006a) によれば、9 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) に添加物 (香料) 「*trans*-2-ペンテナール」を 2 日間強制経口投与 (胃内挿管) する *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 125 mg/kg 体重/日) が実施されており、陰性の結果であったとされている。(参照 8、9、10)

## (4) その他 (参考)

Eder ら (1993b) の報告によれば、DNA 付加体形成に関する試験において、*trans*-2-ペンテナール (0.2~2 mmol) と、2'-デオキシグアノシン又は 2'-デオキシグアノシン-5'-リン酸 (いずれも 0.4 mmol) とを *in vitro* で 5 日間加熱 (90°C) したところ、いずれにおいても付加体が形成されたとされている。

(参照 1 1)

生体高分子との反応性については、Kautiainen (1992) により、*trans*-2-ペンテナールをヒト赤血球溶解液に添加して37°Cで3時間インキュベートし、NaBH<sub>4</sub>で還元して調べたところ、当該溶解液中のヘモグロビンのN-末端バリンの付加体形成が検出されたことも報告されている。(参照 1 2)

以上より、SOSクロモ試験では陰性の結果であり、DNA-たん白質架橋形成試験において架橋を形成したと報告されているが、その程度は低かった。また、微生物を用いた復帰突然変異試験では、OECDのテストガイドライン等の規定により近い条件下においては、代謝活性化系非存在下で陰性の結果が、代謝活性化系存在下では弱い陽性の結果が報告されている。ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においては、代謝活性化系非存在下で突然変異の増加が報告されているが、より生体内の条件に近いと考えられる代謝活性化系存在下での試験結果は報告されていない。また、最大耐量まで実施された*in vivo*骨髄小核試験では陰性の結果であった。以上を総合的に考察すると、*in vitro*で一部陽性を示すものもあったが、最大耐量まで行われた*in vivo*試験系では陰性の結果が報告されていることから、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## 2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告(2006b)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」(0、0.0136、0.136、1.36 mg/kg 体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、血液学的検査では、0.136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血小板数の減少がみられたとされている。これについて、試験担当者は、明らかな用量依存性がみられないことから偶発的変化であるとしている。器官重量については、0.0136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で子宮の絶対重量及び相対重量の減少がみられた<sup>(2)</sup>とされている。これについて、試験担当者は、用量依存性が明らかでないこと、最高用量である1.36 mg/kg 体重/日投与群においても組織学的変化がみられなかったこと、最終と殺時に対照群で性周期<sup>(3)</sup>が発情前期(子宮重量が高値となる)の動物が偶発的に偏在していた<sup>(4)</sup>ことから、被験物質の投与による影響とは考えられないと判断している。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.36 mg/kg 体重/日としている(参照9、10、13、14、15)。食品安全委員会としては、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.36 mg/kg 体重/日と評価した。

<sup>2</sup> 評価要請者によれば、本試験での子宮の絶対重量及び相対重量については、Bartlettの等分散検定により等分散が認められ、一元配置分散分析で有意差が認められたことから、パラメトリックのDunnnettの多重比較検定を行ったとされている。

<sup>3</sup> 卵巣、子宮及び陰の光学顕微鏡的観察により検査が行われている。

<sup>4</sup> 最終と殺時に性周期が発情前期であった動物は、対照群で7/10匹であったのに対し、各投与群では2/10~3/10匹であったとされている。

### 3. 発がん性

評価要請者は、*trans*-2-ペンテナールについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (IARC、ECB、EPA 及び NTP) による発がん性評価も行われていないとしている。(参照 1)

### 4. その他

評価要請者は、*trans*-2-ペンテナールについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照 1)

### 5. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「2-ペンテナール」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による 1982 年の米国<sup>5</sup> 及び 1995 年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量はそれぞれ 42 µg 及び 0.8 µg である (参照 2、16)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 17)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.8 µg から 42 µg までの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 2-ペンテナールの摂取量 (参照 18) は、意図的に添加された本物質の約 0.3 倍であると推定される (参照 2、16)。

### 6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 1.36 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.8~42 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00002~0.0008 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 2,000~70,000 が得られる。

### 7. 構造クラスに基づく評価

*trans*-2-ペンテナールは構造クラス I に分類される。脂肪族直鎖 α, β-不飽和アルデヒドに属する本物質は、カルボン酸に代謝され、さらに β 酸化を受けて、最終的には二酸化炭素に分解されるほか、一部はグルタチオン抱合を受け、メルカプツール酸となって排泄されると考えられている (参照 16、19)。Grootveld ら (1998) の報告によれば、雄 Wistar ラットに本物質 (100 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (胃内挿管) したとき、投与後 24 時間尿中に排泄された主な代謝物は、3-*S*-(*N*-アセチルシステイニル)-ペンタン-1-オールであったとされている (参照 20)。

### 8. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「2-ペンテナール」を直鎖脂肪族 α, β-不飽和アルデヒド、酸並びに関連のアルコール、アセタール及びエステルของกลุ่มとして評価し、推定摂取量は構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回するため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものでは

<sup>5</sup> JECFA の評価で参照されている 1975 年、1982 年及び 1995 年の米国における年間使用量は、それぞれ 4 kg、210 kg 及び 1.3 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、0.5 µg、42 µg 及び 0.2 µg となる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である 1982 年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

ないとしている。(参照16)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

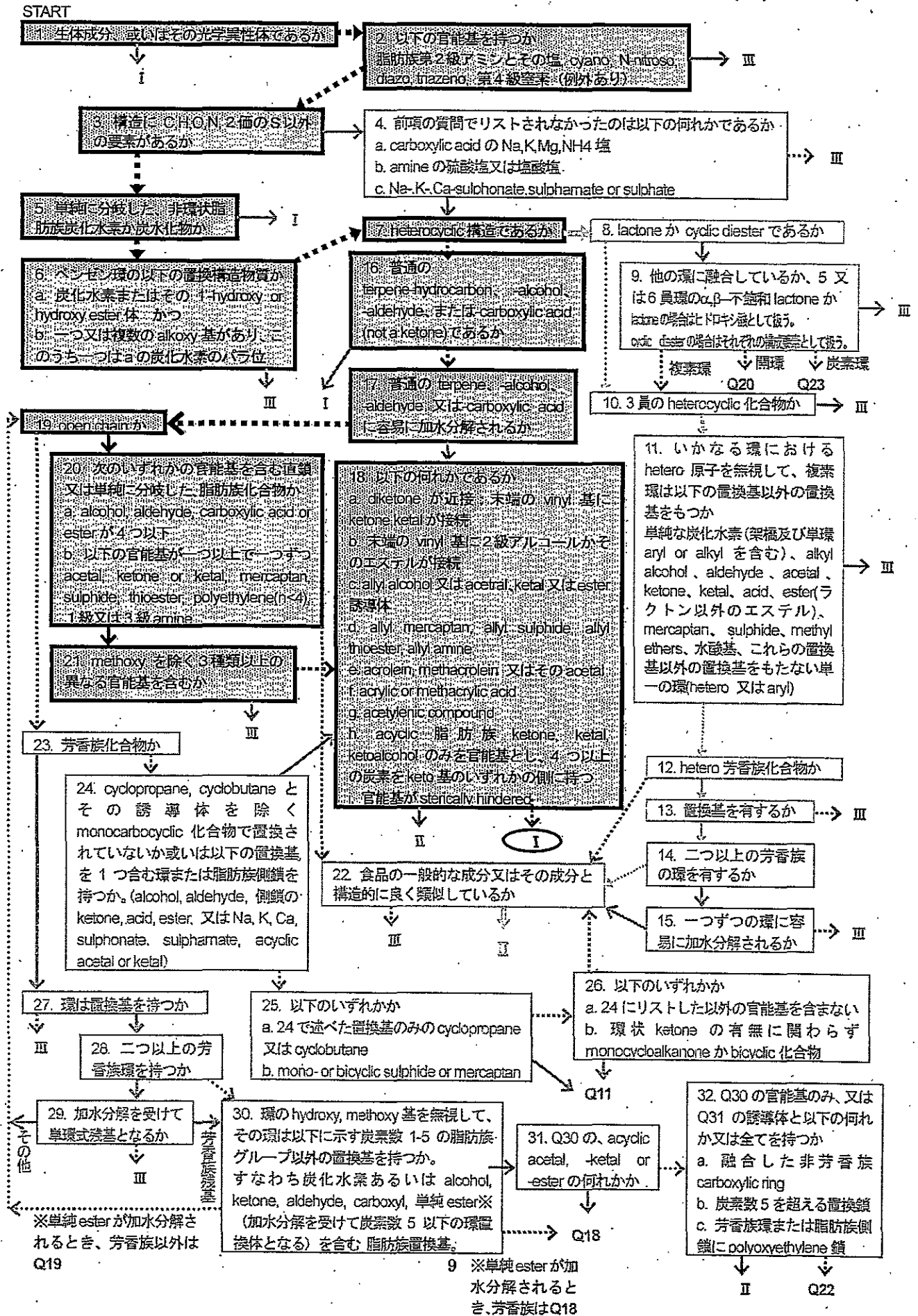
食品安全委員会としては、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会としては、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照3)により、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン(2,000~70,000)は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(0.8~42 µg/人/日)が構造クラスIの摂取許容値(1,800 µg/人/日)を下回ることを確認した。

以上より、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。



<別紙1：香料構造クラス分類 (trans-2-ペンテナール) >

YES: →, NO: .....→



<別紙2：略称>

略称	名称等
ECB	European Chemicals Bureau
EPA	Environmental Protection Agency
EU	European Union：欧州連合
IARC	International Agency for Research on Cancer
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives： FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NTP	National Toxicology Program
OECD	経済協力開発機構
PCTT	Per Capita intake Times Ten
pUC13	<i>Escherichia coli</i> HB101 由来プラスミド
TCPO	1,1,1-トリクロロプロペン-2,3-オキシド
6-TG	6-チオグアニン
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株

<参照>

- 1 *trans*-2-ペンテナールの概要 (要請者作成資料).
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Naturwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Oct. 2010). (未公表)
- 3 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日).
- 4 Eder E, Deininger C, Neudecker T and Deininger D: Mutagenicity of  $\beta$ -alkyl substituted acrolein congeners in the *Salmonella typhimurium* strain TA100 and genotoxicity testing in the SOS chromotest. *Environ Mol Mutagen* 1992; 19: 338-45
- 5 Eder E, Scheckenbach S, Deininger C and Hoffman C: The possible role of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis. *Toxicol Lett* 1993a; 67: 87-103
- 6 Kuykendall JR and Bogdanffy MS: Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutat Res* 1992; 283: 131-6
- 7 Canonero R, Martelli A, Marinari UM and Brambilla G: Mutation induction in Chinese hamster lung V79 cells by five alk-2-enals produced by lipid peroxidation. *Mutat Res* 1990; 244: 153-6
- 8 (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 最終報告書 平成 17 年度国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査, 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験—2-ペンテナールのマウスを用いる小核試験— (厚生労働省委託試験), 2006a.
- 9 Firmenich SA, Certificate of analysis (product, 988668 transpentenal; lot, 510396K; production date, 14-SEP-2005), Doc. Number: CA3030, Geneva, 08-Nov-2005.
- 10 被験物質 *trans*-2-ペンテナールの確認結果 (要請者作成資料).
- 11 Eder E and Hoffman C: Identification and characterization of deoxyguanosine adducts of mutagenic  $\beta$ -alkyl-substituted acrolein congeners. *Chem Res Toxicol* 1993b; 6(4): 486-94
- 12 Kautiainen A: Determination of hemoglobin adducts from aldehydes formed during lipid peroxidation in vitro. *Chem Biol Interact* 1992; 83: 55-63

- 13 (財)化学物質評価研究機構化学物質安全センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等, 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験-2-ペンテナールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験), 2006b.
- 14 *trans*-2-ペンテナールの食品健康影響評価に係る補足資料 (要請者作成資料)
- 15 一般財団法人化学物質評価研究機構日田事業所, 最終報告書, 2-ペンテナールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (補遺), 2011.
- 16 Aliphatic, linear  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes, acids and related alcohols, acetals and esters. In WHO (ed.), Food Additives Series: 54, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006; pp.317-83.  
参考: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546_eng.pdf)
- 17 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成 14 年度食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (主任研究者 米谷民雄)」) 平成 14 年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003 年 4 月  
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 18 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 19 *trans*-2-ペンテナールの構造クラス (要請者作成資料)
- 20 Grootveld M, Atherton MD, Sheerin AN, Hawkes J, Blake DR, Richens TE et al.: In vivo absorption, metabolism, and urinary excretion of  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated aldehydes in experimental animals, relevance to the development of cardiovascular diseases by the dietary ingestion of thermally stressed polyunsaturate-rich culinary oils. *J Clin Invest* 1998; 101(6): 1210-8

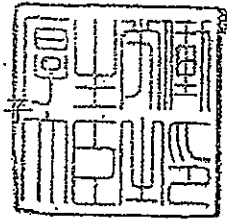
厚生労働省発食安0223第2号

平成24年2月23日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. リン酸一水素マグネシウムの添加物としての指定の可否について
2. リン酸一水素マグネシウムとしての使用基準及び成分規格の設定について

平成24年5月11日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

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24年2月23日付け厚生労働省発食安0223第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、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。

記

1. リン酸一水素マグネシウムの添加物としての指定の可否について
2. リン酸一水素マグネシウムの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## リン酸一水素マグネシウムの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 品目名

和名：リン酸一水素マグネシウム

英名：Magnesium Monohydrogen Phosphate

一般名（和名）：リン酸一水素マグネシウム三水和物

一般名（英名）：Magnesium monohydrogen phosphate trihydrate

〔CAS 番号：7782-75-4〕

### 2. 分子式及び分子量

$MgHPO_4 \cdot 3H_2O$  174.33

### 3. 用途

栄養強化剤、pH 調整剤及びイーストフード

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

リン酸一水素マグネシウムは、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調整剤等として、欧米諸国等で広く使用されている。

米国では、リン酸一水素マグネシウムは、GRAS物質(Generally Recognized as Safe；一般に安全と認められる物質)として、適正使用規範（GMP；Good Manufacturing Practice）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、使用量の制限は設けられていない。

欧州連合（EU）では、リン酸一水素マグネシウム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、乳児用調製乳（infant formula、follow-on formula）について使用量の規定がある。また、リン酸一水素マグネシウムは食品添加物としてポジティブリストに掲載されており、用途は限定されていない。なお、コーデックス規格ではpH調整剤等の用途が認められていることから、EUにおいてもpH調整剤等として、様々な食品への使用が可能と考えられる。

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、リン酸三マグネシウム、ケイ酸マグネシウム及び水酸化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 (最終改正平成 22 年消費者庁告示第 1 号))

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 21 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 254 mg、女性 227 mg であり、男女ともに 15～49 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 21 年版）

（単位 mg/日）

	総数			男性			女性		
	平均値	標準 偏差	中央値	平均値	標準 偏差	中央値	平均値	標準 偏差	中央値
総数	239	90	229	254	94	242	227	85	218
1-6 歳	147	52	142	151	49	151	142	54	135
7-14 歳	222	63	217	228	64	220	216	61	213
15-19 歳	226	86	217	252	94	240	198	67	194
20-29 歳	208	80	199	227	88	221	193	69	188
30-39 歳	225	85	215	246	90	240	208	76	198
40-49 歳	237	81	227	254	86	243	222	73	213
50-59 歳	261	88	250	273	89	265	249	86	237
60-69 歳	274	94	265	289	94	283	262	93	256
70 歳以上	251	95	239	267	102	252	239	87	230
（再掲） 20 歳以上	248	91	237	264	94	254	234	86	224
（再掲） 20 歳-49 歳	226	83	217	245	88	237	210	74	203
（再掲） 75 歳以上	238	89	228	251	93	238	230	85	220

マグネシウムの必要量等については平成 22 年の「日本人の食事摂取基準（2010 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 2010 年版）】

(mg/日)

性別	男 性				女 性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	許容 上限量 <sup>1</sup>	推定平均 必要量	推奨量	目安量	許容 上限量 <sup>1</sup>
0～5（月）	-	-	20	-	-	-	20	-
6～11（月）	-	-	60	-	-	-	60	-
1～2（歳）	60	70	-	-	60	70	-	-
3～5（歳）	80	100	-	-	80	100	-	-
6～7（歳）	110	130	-	-	110	130	-	-
8～9（歳）	140	170	-	-	140	160	-	-
10～11（歳）	180	210	-	-	170	210	-	-
12～14（歳）	240	290	-	-	230	280	-	-
15～17（歳）	290	350	-	-	250	300	-	-
18～29（歳）	280	340	-	-	230	270	-	-
30～49（歳）	310	370	-	-	240	290	-	-
50～69（歳）	290	350	-	-	240	290	-	-
70 以上（歳）	270	320	-	-	220	260	-	-
妊婦（付加量）					+30	+40	-	-
授乳婦（付加量）					+0	+0	-	-

<sup>1</sup> 通常の食品からの摂取の場合、耐容上限量は設定しない。通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は、成人の場合 350 mg/日、小児では 5mg/kg 体重/日とする。

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、1～11 歳での食事由来の平均摂取量は、各年齢階級で推定平均必要量を上回っている。一方、12 歳以上の男女においては、50 歳以上の女性を除くと、平均摂取量は、推定平均必要量を下回り、また、50 歳以上の女性では、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 調整剤及びイーストフードにも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。

## 6. 食品安全委員会における評価状況

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 17 年 3 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0328004 号により食品安全委員会あて

意見を求めたリン酸一水素マグネシウムに係る食品健康影響評価については、平成 18 年 6 月 28 日、9 月 13 日、11 月 28 日、平成 23 年 10 月 25 日、11 月 29 日及び 12 月 16 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 24 年 3 月 22 日付け府食第 293 号で通知されている。

本委員会としては、リン酸一水素マグネシウムについては安全性試験成績において安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響が認められなかったこと並びにリン及びマグネシウムが栄養成分として食経験があることを勘案して、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、本品目の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、その詳細は以下のとおりである。

本専門調査会としては、リン酸一水素マグネシウムの体内動態に係る知見を踏まえ、毒性については、リン酸一水素マグネシウムについての試験成績に加えてリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質に関する試験成績も参照することとした。

リン酸一水素マグネシウムを含むリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質の安全性試験成績を評価した結果、本品目については、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと考えられる。

リン酸一水素マグネシウムを被験物質としたラット 90 日間反復投与毒性試験において、被験物質の投与に関連した影響は認められず、安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響は認められないと考えられた。その他のリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質の反復投与毒性試験成績を勘案しても、それらのリン又はマグネシウムとしての無毒性量はいずれもリン及びマグネシウムの耐容上限量<sup>1</sup>を超えるものであり、これまでの各イオンで構成される物質の食経験を考慮して、添加物としての安全性に特段の懸念はないと考えられた。

入手したヒトに係る知見からは、添加物「リン酸一水素マグネシウム」について、一般人口集団に安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断し

<sup>1</sup>リンの耐容上限量：成人の場合 3,000 mg/人/日、小児では設定されていない。

マグネシウムの耐容上限量：通常の食品からの摂取の場合、耐容上限量は設定されていない。

通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は、成人の場合 350 mg/人/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とされている。

た。

本専門調査会としては、リン酸一水素マグネシウムについては安全性試験成績において安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響が認められなかったこと並びにリン及びマグネシウムが栄養成分として食経験があることを勘案して、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、本品目の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、我が国において添加物「リン酸一水素マグネシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量は 1.58 g/人/日（マグネシウムとして 213.9 mg/人/日、リンとして 270.4 mg/人/日）となる。マグネシウムは、通常の食品以外からの摂取量について耐容上限量が定められており、本品目の摂取により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

## 7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

### 1. 我が国における推定一日摂取量

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であるリン酸化合物及びマグネシウム化合物の摂取量並びに自然に存在する食品から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。

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ウムの日摂取量はそれぞれ 974 mg/人/日及び 244 mg/人/日と報告されている。

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）は 2004 年で 281.6 mg/人/日（リンとして）、マグネシウム化合物の推定一日摂取量は、1982～1986 年で 334 mg/人/日、1998～1999 年で 333 mg/人/日（マグネシウムとして）と報告されている。

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定一日摂取量は 2007 年度で 39.58mg/人/日（リンとして）、添加物「塩化マグネシウム」、「酸化マグネシウム」、「炭酸マグネシウム」及び「硫酸マグネシウム」の推定一日摂取量は 2007 年度で 12.31 mg/人/日（マグネシウムとして）と報告され

ている。マグネシウムに関しては、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あると考えられる。

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、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、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・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、小麦粉せんべい、豆菓子、ケーキ・ペイストリー、ビスケット類、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した場合を想定し、本品目の推定一日摂取量を1.58 g/人/日（マグネシウムとして213.9 mg/人/日、リンとして270.4 mg/人/日）としている。

## 2. 海外における使用量

米国におけるリン酸一水素マグネシウムの食品向け使用量（用途：栄養強化剤）は、1987年に45.4トン（100,000ポンド）との報告がある。これは、人口を2億4,000万人として平均0.52 mg/人/日（体重60 kgとして0.0086 mg/kg 体重/日）に相当する。

## 8. 新規指定について

リン酸一水素マグネシウムを食品衛生法第10条の規定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、次のとおり成分規格を定めることが適当である。

### (1) 使用基準について

以下の理由から、使用基準は設定しないとするのが適当である。

- ・ 食品安全委員会における評価結果では、添加物として適切に使用される場合、ADIを特定する必要はないと評価していること
- ・ 米国において特段の使用基準が設定されていないこと、EUにおいて栄養強化剤は、食品添加物として規制されておらず、乳児用調製乳について使用量の規定があるのみであること
- ・ 「日本の食事摂取基準（2010年版）」において、マグネシウムは、通常の食品

以外からの摂取量の耐容上限量は、成人の場合 350 mg/人/日とされているが、食品安全委員会における評価結果では、「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、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、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・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、小麦粉せんべい、豆菓子、ケーキ・ペイストリー、ビスケット類、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した場合を想定し、本品目の推定一日摂取量を 1.58 g/人/日（マグネシウムとして 213.9 mg/人/日、リンとして 270.4 mg/人/日）としている」とされており、本品目のマグネシウムの最大推定一日摂取量は、マグネシウムとして 213.9 mg/人/日であり、350mg/人/日を下回ること

・ 栄養機能食品について、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（最終改正平成 22 年消費者庁告示第 1 号））に基づき適切に表示を行うこととされていること

ただし、「小児の通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は 5 mg/kg 体重/日とされていることも踏まえ、リン酸一水素マグネシウムの使用基準は設定しないものの、その使用に当たっては、適切な製造工程管理を行い、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」とを周知すべきである。

## (2) 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。）

## リン酸一水素マグネシウム

## Magnesium Monohydrogen Phosphate

MgHPO<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O

分子量 174.33

Magnesium monohydrogen phosphate trihydrate [7782-75-4]

含 量 本品を強熱したものは、二リン酸マグネシウム(Mg<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)96.0%以上を含む。

性 状 本品は、白色の結晶性の粉末である。

確認試験 (1) 本品0.1gに希酢酸0.5ml及び水20mlを加え、更に塩化鉄(III)試液1mlを加えて、5分間放置後ろ過する。ろ液は、マグネシウム塩の反応を呈する。

(2) 本品0.2gを希硝酸10mlに溶かした液は、モリブデン酸アンモニウム試液を滴加するとき、黄色の沈殿を生じる。沈殿を分離し、これにアンモニア試液を加えるとき、沈殿は溶ける。

純度試験 (1) フッ化物 Fとして25μg/g以下

本品0.20gを量り、ビーカーに入れ、塩酸(1→10)10mlを加えて溶かす。この液を加熱し、1分間沸騰させた後、ポリエチレン製ビーカーに移して直ちに氷冷する。これにクエン酸ナトリウム溶液(1→4)15ml及びエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液(1→40)10mlを加えて混合する。塩酸(1→10)又は水酸化ナトリウム溶液(2→5)でpH5.4~5.6に調整し、100mlのメスフラスコに移し、水を加えて100mlとする。この液50mlをポリエチレン製ビーカーにとり、検液とする。電位を比較電極及びフッ素イオン電極を接続した電位差計で測定するとき、検液の電位は、比較液の電位以上である。

比較液は、次により調製する。

あらかじめ110℃で2時間乾燥したフッ化ナトリウム2.210gを量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、水200mlを加えてかき混ぜながら溶かす。この液をメスフラスコに入れ、水を加えて1,000mlとし、ポリエチレン製容器に移して比較原液とする。比較原液5mlを正確に量り、メスフラスコに入れ、水を加えて1,000mlとする。この液1mlを正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、クエン酸ナトリウム溶液(1→4)15ml及びエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液(1→40)10mlを加えて混合する。塩酸(1→10)又は水酸化ナトリウム溶液(2→5)でpH5.4~5.6に調整する。この液を100mlのメスフラスコに移し、水を加えて100mlとする。この液50mlをポリエチレン製ビーカーにとり比較液とする。

(2) 鉛 Pbとして4.0μg/g以下

本品2.5g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分間沸騰させて、試料液とする。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とき、沈殿が生じる。冷後、この液を200mlの分液漏斗に移し、水で沈殿を洗い、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。その後、酢酸ブチル層をとり、これを検液とする。別に、比較液は、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、鉛試験法第1法により試験を行う。

(3) ヒ素  $\text{As}_2\text{O}_3$ として4.0 $\mu\text{g/g}$ 以下

本品0.50gを量り、希塩酸5mlを加えて溶かし、検液とする。装置Bを用いる。

強熱減量 29～36% (800 $\pm$ 25 $^\circ\text{C}$ , 3時間)

定量法 本品を強熱し、その約0.5gを精密に量り、水50mlと塩酸2mlを加え、加熱して溶かす。冷後、水を加えて正確に100mlとする。この液50mlをビーカーに移し、水100mlを加え、55～60 $^\circ\text{C}$ に加熱する。ビュレットを用いて0.1mol/L EDTA溶液15mlを加え、電磁式かくはん器でかき混ぜながら水酸化ナトリウム試液でpH10に調整する。アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液10mlを加え、0.1mol/L EDTA溶液で滴定する(指示薬 エリオクロムブラック T 試液12滴)。終点は、液の赤色が青色になるときとする。

0.1mol/L EDTA溶液1ml=22.26mg  $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$



## リン酸一水素マグネシウムの規格設定の根拠

主に、JECFA規格（以下JECFA）、FCC規格第7版（以下FCC）、EUの食品添加物規格（以下EU）を参考とし成分規格案を設定した。規格試験法については、リン酸三マグネシウムのJECFA、FCC及び第8版食品添加物公定書（以下公定書）も参考にした。

CAS登録番号 JECFAは、[7757-86-0]（リン酸一水素マグネシウム 無水物）、FCCは[7782-75-4]（リン酸一水素マグネシウム 3水和物）としている。JECFAでも化学式は3水和物を規定しているため、[7782-75-4]を採用した。

含量 JECFAとFCC及びEUではいずれも96%以上（強熱後）としている。本規格案では、JECFA規格の規格値と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし、「96.0%以上（強熱後）」とした。

性状 JECFAでは「無臭、白色の結晶性の粉末である」としている。FCCでは、「白色、無臭の結晶性の粉末で、水に溶けにくい、希酸にやや溶けやすい、エタノールに不溶である」としている。EUでは、「無臭の結晶性の粉末で、水に溶けにくい」としている。公定書における他のリン酸塩の性状の記載を考慮し、「本品は、白色の結晶性の粉末である。」とした。

## 確認試験

- (1) JECFA、FCC及びEU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。JECFA及びFCCでは、「本品100mgを希酢酸試液0.5ml及び水20mlに溶かす。」と記載されているが、実際には完全には溶けないことが確認された。そこで、本規格案では、「溶かす」との記載は避け、「本品0.1gに希酢酸試液0.5ml、及び水20mlを加え、更に塩化鉄(III)試液1mlを加えて5分間放置後ろ過する。ろ液は、マグネシウム塩の反応を呈する。」とした。
- (2) JECFA、FCC及びEUで、リン酸塩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。検液の調製法については、JECFA及びEUには記載がないため、FCCの試験法及び公定書のリン酸三マグネシウムの確認試験(1)（リン酸塩）の試験法を参考にした。リン酸塩が鉍酸性溶液でモリブデン酸塩と反応して黄色沈殿を生じ、沈殿がアンモニア水に溶ける性質を利用した試験であるが、マグネシウムが存在すると、アルカリ性で白色の沈殿を生じるため、本規格案では、沈殿のみにアンモニア試液を加えることとした。

#### 純度試験

- (1) フッ化物 JECFA及びEUは「10mg/kg以下」とし、FCCは「25mg/kg以下」としていることから、本規格案では、「Fとして25µg/g以下」とした。試験法は、公定書のリン酸三マグネシウムの純度試験(4)フッ化物を準用した。なお、規格値はリン酸三マグネシウムの5倍であることから、試料採取量を1/5量の0.2gとした。
- (2) 鉛 JECFA及びEUでは、4mg/kg以下とし、FCCでは、2mg/kg以下としていることから、本規格案では、JECFAと同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし、「Pbとして4.0µg/g以下」とした。試験法は水酸化マグネシウムの純度試験(2)鉛を準用した。
- (3) ヒ素 JECFA、FCC及びEUでは、Asとして3mg/kg以下としている。本規格案では、既存の規格における規定を踏まえ、「As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として4.0µg/g以下」とした。試験法は、リン酸三マグネシウムの純度試験(3)ヒ素を準用した。

強熱減量 EUでは規格を設けていないが、JECFAでは「29～36% 800±25℃、恒量」、FCCでは「29.0～36.5% 800±25℃、恒量」としている。強熱減量の理論値(%)は、 $7H_2O/2(MgHPO_4 \cdot 3H_2O) \times 100 = 126.1/348.7 \times 100 = 36.2$ であり、リン酸三マグネシウムの強熱減量は有効数字2桁としていることから、規格値は有効数字2桁とし、29～36%とした。また、加熱時間については、JECFA及びFCCでは恒量となるまでと規定しているが、公定書の通則において「乾燥又は強熱するとき、恒量とは、別に規定するもののほか、引き続き更に1時間乾燥又は強熱するとき、前後のひょう量差が前回に量った乾燥物又は強熱した残留物の質量の0.1%以下であることを示す。ただし、ひょう量差が、化学はかりを用いたとき0.5mg以下、マイクロ化学はかりを用いたとき0.01mg以下の場合、無視し得る量とし、恒量とみなす。」とされていることから、「恒量となるまで」を規定すると恒量の確認のための時間が余計にかかる。リン酸三マグネシウムの強熱減量においては、強熱する時間を3時間と規定していることから、本品について、800℃、3時間強熱した後の残量と、さらに1時間800℃で強熱を行った際のひょう量差について比較したところ、0.1%以下となり、3時間強熱することによって、恒量に達すると判断された。よって、本規格案では、「29～36% 800±25℃、3時間」とした。

定量法 JECFA及びFCCでは、0.1mol/L EDTA溶液を用いた滴定による定量が設定されていることから、本規格案でも、同定量法を採用することとし、JECFA試験法を準用した。

#### JECFAまたはFCC等に設定され、本規格では採用しなかった項目

JECFAでは、確認試験に、溶解性を設定しているが、確認試験として溶解性の項目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。

EUでは、確認試験に酸化マグネシウム含量が設定されており、また、純度試験に水銀及びカドミウムの規格が設定されているが JECFA 及び FCC で設定されておらず、本規格でも採用しなかった。

リン酸一水素マグネシウムの規格対比表

	本規格案	JECFA	FCC	EU
含量	Mg <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> として 96.0%以上 (強熱後)	Mg <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> として 96.0%以上 (強熱後)	Mg <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> として 96.0%以上 (強熱後)	96%以上 (強熱後)
性状	本品は、白色の結晶性の粉末で、においはない。	無臭、白色の結晶性の粉末である	白色、無臭の結晶性の粉末で、水に溶けにくい、希酸にやや溶けやすい、エタノールに不溶である。	白色、無臭の結晶性の粉末で、水に溶けにくいである。
確認試験				
Mgの確認	陽性	陽性	陽性	陽性
リン酸塩	陽性	陽性	陽性	陽性
溶解性	設定せず	水に溶けにくい、希酸にやや溶けやすい、エタノールに不溶である。	—	—
MgOの含量	設定せず	—	—	33.0%以上 (無水物)
純度試験				
フッ化物	25μg/g 以下	10mg/kg 以下	25mg/kg 以下	10mg/kg 以下
ヒ素	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として 4.0μg/g 以下	Asとして3 mg/kg 以下	Asとして3mg/kg 以下	Asとして3 mg/kg 以下
カドミウム	設定せず	—	—	1mg/kg 以下
水銀	設定せず	—	—	1mg/kg 以下
鉛	4.0μg/g 以下	4mg/kg 以下	2mg/kg 以下	4 mg/kg 以下
強熱減量	29~36% (800±25°C, 3時間)	29~36% (800±25°C恒量)	29.0~36.5% (800±25°C恒量)	—
定量法	EDTA 滴定	EDTA 滴定	EDTA 滴定	—

(参考)

これまでの経緯

平成17年3月28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17年3月31日	第88回食品安全委員会(依頼事項説明)
平成18年6月28日	第33回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年9月13日	第36回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年11月28日	第38回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年10月25日	第100回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年11月29日	第101回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年1月29日	第102回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年2月9日	第418回食品安全委員会(報告)
～平成24年3月9日	食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成24年2月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年3月6日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
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
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

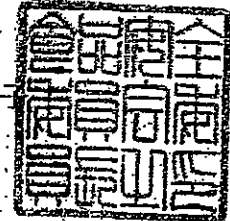
※部会長



府食第 293 号  
平成 24 年 3 月 22 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 3 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0328004 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたリン酸一水素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

リン酸一水素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

## リン酸一水素マグネシウム

2012年3月

食品安全委員会

## 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.....	5
○要約 .....	7
I. 評価対象品目の概要 .....	9
1. 用途.....	9
2. 主成分の名称 .....	9
3. 分子式 .....	9
4. 分子量 .....	9
5. 性状等 .....	9
6. 同塩類について.....	9
7. 評価要請の経緯.....	10
8. 添加物指定の概要 .....	11
II. 安全性に係る知見の概要 .....	12
1. 体内動態 .....	12
(1) リン酸イオン .....	12
(2) マグネシウムイオン.....	12
2. 毒性.....	15
(1) 遺伝毒性 .....	16
(2) 急性毒性 .....	18
(3) 反復投与毒性 .....	19
(4) 発がん性 .....	28
(5) 生殖発生毒性 .....	29
(6) 一般薬理 .....	30
(7) ヒトにおける知見 .....	31
III. 一日摂取量の推計等 .....	32
1. 我が国における推定一日摂取量 .....	32
2. 海外における使用量 .....	33
IV 国際機関等における評価 .....	33
1. JECFA における評価.....	33
2. 米国における評価.....	34
3. EU における評価 .....	34



4. UL（許容上限量）等について .....	34
(1) 厚生労働省における評価 .....	35
(2) CRN（Council for Responsible Nutrition）における評価 .....	35
(3) IOM（Institute of Medicine）における評価 .....	35
(4) EVM（Expert Group on Vitamins and Minerals）における評価 .....	36
別紙1：本評価書において主に参照したリン酸化合物及びマグネシウム化合物の概要 .....	38
別紙2：各種毒性試験成績 .....	40
参照 .....	48

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安第0328004号）、関係書類の接受

2005年3月31日 第88回食品安全委員会（要請事項説明）

2006年6月28日 第33回添加物専門調査会

2006年9月13日 第36回添加物専門調査会

2006年9月19日 補足資料の提出依頼

2006年11月24日 補足資料の接受

2006年11月28日 第38回添加物専門調査会

2006年12月5日 補足資料の提出依頼

2011年10月4日 補足資料の接受

2011年10月25日 第100回添加物専門調査会

2011年11月29日 第101回添加物専門調査会

2011年12月16日 第102回添加物専門調査会

2012年2月9日 第418回食品安全委員会（報告）

2012年2月9日から3月9日まで 国民からの御意見・情報の募集

2012年3月19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

2012年3月22日 第424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名簿>

（2006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

（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

（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

(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

<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25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

## 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 登録番号： 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及びリン酸イオン又はマグネシウム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。

本委員会としては、リン酸一水素マグネシウムの体内動態に係る知見を踏まえ、毒性については、リン酸一水素マグネシウムについての試験成績に加えてリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質に関する試験成績も参照することとした。

リン酸一水素マグネシウムを含むリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質の安全性試験成績を評価した結果、本品目については、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと考えられる。

リン酸一水素マグネシウムを被験物質としたラット 90 日間反復投与毒性試験において、被験物質の投与に関連した影響は認められず、安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響は認められないと考えられた。その他のリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質の反復投与毒性試験成績を勘案しても、それらのリン又はマグネシウムとしての無毒性量はいずれもリン及びマグネシウムの耐受上限量<sup>1</sup>を超えるものであり、これまでの各イオンで構成される物質の食経験を考慮して、添加物としての安全性に特段の懸念はないと考えられた。

入手したヒトに係る知見からは、添加物「リン酸一水素マグネシウム」について、一般人口集団に安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会としては、リン酸一水素マグネシウムについては安全性試験成績において安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響が認められなかったこと並びにリン及びマグネシウムが栄養成分として食経験があることを勘案して、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、本品目の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、我が国において添加物「リン酸一水素マグネシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量は 1.58 g/人/日 (マグネシウムとして 213.9 mg/人/日、リンとし

<sup>1</sup> リンの耐受上限量 : 成人の場合 3,000 mg/人/日、小児では設定されていない。  
マグネシウムの耐受上限量 : 通常の食品からの摂取の場合、耐受上限量は設定されていない。通常の食品以外からの摂取量の耐受上限量は、成人の場合 350 mg/人/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とされている。

て 270.4 mg/人/日) となる。マグネシウムは、通常の食品以外からの摂取量について耐容上限量が定められており、本品目の摂取により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

栄養強化剤、pH 調整剤及びイーストフード

### 2. 主成分の名称

和名：リン酸一水素マグネシウム三水和物

英名：Magnesium hydrogen phosphate trihydrate

CAS 登録番号：7782-75-4 (参照 1、2)

### 3. 分子式

$MgHPO_4 \cdot 3H_2O$  (参照 1)

### 4. 分子量

174.33 (参照 1)

### 5. 性状等

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、含量として「本品を強熱したものは、 $MgHPO_4$  96.0%以上を含む。」、性状として「本品は、白色の結晶性の粉末で、においはない。」とされている。(参照 1)

### 6. 同塩類について

現在、我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、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、その他のものについては使用基準は定められていない。(参照 3、4)



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及びマグネシウム化合物

《リン酸マグネシウム化合物》	
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	

表2 添加物であるリン酸化合物及び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上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。

## 7. 評価要請の経緯

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）

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

EUでは、リン酸一水素マグネシウム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）について使用量の規定がある。（参照10）

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。

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、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「安全性の懸念は少ないと考えられる」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える」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。」と意見を付している。（参照11、12）

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「その安全性は他のマグネシウム塩と同程度であると考えた」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える」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。」と意見を付している。（参照13、14）

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承事項に従い、①JECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会議）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「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、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。

## 8. 添加物指定の概要

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、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び規格基準<sup>2</sup>の設定について検討するとしている。（参照1、15）

<sup>2</sup>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認められなかった。

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16）。また、リン酸三マグネシウムは人工胃液中で溶解するとされている（参照17）。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、リン酸イオン（ $\text{PO}_4^{3-}$ ）とマグネシウムイオン（ $\text{Mg}^{2+}$ ）となってそれぞれ吸収されるとしている。（参照1）

本委員会としては、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

リン酸イオン及びその塩は、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 mmol/g タンパク質（7.8～20.1mg/g タンパク質））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18）

#### (2) マグネシウムイオン

##### ① 吸収

SCF（European Commission Scientific Committee on Food）（2001）においても引用されている Wörwagら（1999）、Durlach（1988）の報告によれば、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、能動輸送と受動輸送によるとされている。マグネシウム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いないが、能動輸送により行われているとされている。この過程はヒトによっては完全に又は一部欠損していることがあり、このような場合は、マグネシウムの吸収の多くは受動輸送により行われ、健常者にとっては十分な摂取レベルでもマグネシ

---

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15）。

ウム欠乏症になるとされている。(参照19、20、21)

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

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。

Hardwick ら(1991) 及び Fine ら(1991) 等の報告によれば、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、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。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されている。(参照23、24、25、26、27)

多量のマグネシウ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。(参照23、28)

Firoz ら(2001)、Boehmer ら(1990)、Bonech ら(1995)等の報告によれば、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プール、ホルモン因子等の様々な要因が影響を及ぼし、剤形、塩の化学形、粒子の大きさも影響するとされている。(参照23、26、29、30、31)

Verhas ら(2002) 等の報告によれば、実際の吸収率としては、解離したマ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、測定法の相違等によっても吸収率は文献間で異なるとされている。(参照23、32、33)

## ② 分布

マグネシウムイオンは、ほ乳類の体内に存在する陽イオンとしては4番目に多く、細胞内液では2番目に多い陽イオンであるとされている。健康な成人における体内マグネシウム量はほぼ21~28g(約1mol)であり、平均体重を70kgとすると約14.3mmol/kg、体重の0.034%に該当するとされている。(参照19)

Elin (1987) 等によれば、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は 0.75~0.95 mM (1.8~2.3 mg/dL) であるとされている。(参照 34、35)

Altura (1992) によれば、成人では、体内マグネシウムの 20% が骨格筋中にあり、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、血漿中マグネシウムの約 35% はタンパクと非特異的な結合をしているとされている。(参照 22)

Günther (1993)、Romani ら (1993) 等によれば、マグネシウムの細胞内及び細胞外への輸送には carrier-mediated transport system が必要であるとされている。マグネシウムの細胞内から細胞外への輸送はナトリウムの細胞内への輸送と連結しており、エネルギーを必要としているとされている。また、それとは別の機序によるが、マグネシウムの細胞外から細胞内への輸送はナトリウム及び重炭酸イオンの細胞外への輸送と連結しているとされている。(参照 34、36、37)

Altura (1992) によれば、血清又は血漿中のマグネシウムイオンの量は、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、多くのほ乳動物細胞では、細胞内マグネシウムイオン濃度は 0.1~1.0 mM の範囲にあるとされている。(参照 22)

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「ケイ酸マグネシウム」の評価書 (2010) でも引用されているものである。

Benech ら (1995) 等の報告によれば、ヒト血清中のバックグラウンドとしてのマグネシウムイオン濃度は、18~30 mg/L 又は 18~23 mg/L とされている。血清中のマグネシウムイオンは、20~30% がタンパク質と結合し、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。結合型と非結合型との比は一定しているとされている。(参照 23、25、31、32、38)

Benech ら (1995、1998) の報告によれば、成人男性に  $^{26}\text{Mg}$  (360 mg (乳酸塩及びクエン酸塩として)) を経口投与したところ、血漿中の  $^{26}\text{Mg}$  濃度は投与 4~6 時間後に最大となったとされている。(参照 23、31、39)

### ③ 排泄

鈴木ら (1984) の報告によれば、健常青年女性 (18~22 歳、日本人、各群 9~12 例) にマグネシウム (160、170、220、400 mg/人/日) を含む食事を与え、体内動態を検討する試験が実施されている。その結果、マグネシウムの出納がほぼ平衡するのは 160 mg/人/日であったとされている。

マグネシウムの体内貯留量について、220 mg/人/日まで摂取量を増加させると顕著に増加したが、更に 400 mg/人/日まで増加させても大幅な増加は認めら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主たる調節因子であると推察している。(参照 40)

神谷 (1956) の報告によれば、健常成人男子 (26~28 歳、日本人、4 名) に低マグネシウム食 (マグネシウムとして 344 mg/人/日) 又は高マグネシウム食 (521 mg/人/日) を摂取させる試験が実施されている。その結果、糞便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している。(参照 41)

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。

Benech ら (1995) 及び Davenport (1990) 等の報告によれば、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う保持するように機能するとされている。(参照 23、26、31、38、42)

Firoz ら (2001)、Bonech (1998) の報告によれば、ヒトに酸化マグネシウム (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る。一方、成人男性 (6 例) に  $^{25}\text{Mg}$  (乳酸塩として) 50 mg を静脈内投与し、同時に  $^{26}\text{Mg}$  (乳酸塩及びピクエン酸塩として) 360 mg を単回経口投与したところ、5 日間尿中排泄率はそれぞれ 7.4%、2.2%であったとされている。 $^{25}\text{Mg}$  は 5 日間糞中には見出されず、 $^{26}\text{Mg}$  の糞中排泄は投与 12~48 時間後に最大となり、便秘により除外された 1 例を除き投与 72 時間後までには完了したとされている。 $^{26}\text{Mg}$  の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6%であったとされている。(参照 23、29、39)

## 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、ラット 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、リン酸イオン及びマグネシウム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、リン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成され

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遺伝毒性に関する知見は、JECFA (1982) における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

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 及び *Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験を実施しており、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)

Newell ら (1974) は、ピロリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1536、TA1537 及び TA1538) を用いた復帰突然変異試験を実施しており、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)

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 及び *S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験を実施しており、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)

Litton Bionetics 社 (1974) は、トリポリリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1530、G46 及び *S. cerevisiae* D3) を用いた復帰突然変異試験を実施しており、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)

Litton Bionetics 社 (1975) は、ヘキサメタリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1536 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験を実施しており、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)

##### (b) 微生物を用いる宿主経路試験

Newell ら (1974) は、ピロリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1530 及び *S. cerevisiae* D3) の組換え頻度をみるマウス宿主経路試験を実施しており、陰性であったとされている。(参照 4 3)

Litton Bionetics 社 (1974) は、トリポリリン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA1530、G46 及び *S. cerevisiae* D3) の組換え頻度をみるマウス宿主経路試験を実施しており、陰性であったとされて

いる。(参照43)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

Litton Bionetics 社 (1974) は、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* 試験及びヒト肺培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施しており、陰性であったとされている。(参照43)

(b) げっ歯類を用いる優性致死試験

Newell ら (1974) は、ピロリン酸ナトリウムのラットを用いた優性致死試験を実施しており、陰性であったとされている。(参照43)

Litton Bionetics 社 (1974) は、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を実施しており、陰性であったとされている。(参照43)

(c) げっ歯類を用いる相互転座試験

Newell ら (1974) は、ピロリン酸ナトリウムのラットを用いた相互転座試験を実施しており、陰性であったとされている。(参照43)

② マグネシウム化合物

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

石館ら (1982)、小熊ら (1981) の報告によれば、硫酸マグネシウムの細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537 (最高用量 100 mg/plate) 並びに *S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (最高用量 5.0 mg/plate)) を用いた復帰突然変異試験が実施されており、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44、45)

石館ら (1983) の報告によれば、炭酸マグネシウムの細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されており、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46)

石館ら (1984) の報告によれば、塩化マグネシウムの細菌 (*S. typhimurium* TA94、TA98、TA100 及び TA2637) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 100 mg/mL) が実施されており、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47)

FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) (1976) の引用によれば、Litton Bionetics 社 (1975) は、酸化マグネシウムの微生物 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、



TA1538及び*S. cerevisiae* D4)を用いた復帰突然変異試験を実施しており、代謝活性存在下のTA1538において弱い反応が認められたとされている。Litton Bionetics社は正常な変動の範囲で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異原性について明確ではないとしている(参照48)。本委員会としては、本試験の結果を陰性と評価した。

FASEB(1976)の引用によれば、Litton Bionetics社(1976)は、ステアリン酸マグネシウムの微生物(*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538及び*S. cerevisiae* D4)を用いた復帰突然変異試験を実施しており、代謝活性の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照48)

#### b. 染色体異常を指標とする試験

##### (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

石館ら(1982)の報告によれば、硫酸マグネシウムのCHL/IU(チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞)を用いた染色体異常試験(最高用量4.0 mg/mL)が実施されており、陰性であったとされている。(参照44)

小熊ら(1981)の報告によれば、硫酸マグネシウムのCHL/IUを用いた染色体異常試験(最高用量5.0 mg/mL)が実施されており、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45)

石館ら(1984)の報告によれば、塩化マグネシウムのCHL/IUを用いた染色体異常試験(最高用量2.0 mg/mL)が実施されており、陰性であったとされている。(参照47)

石館ら(1983)の報告によれば、炭酸マグネシウムのCHL/IUを用いた染色体異常試験(最高用量1.0 mg/mL)が実施されており、陰性であったとされている。(参照46)

以上より、本委員会としては、リン酸化合物及びマグネシウム化合物には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

## (2) 急性毒性

### ① リン酸化合物

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、ピロリン酸二ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム及びヘキサメタリン酸ナトリウムの単回経口投与によるLD<sub>50</sub>値は、マウスで1,300~3,700 mg/kg体重、ラットでは1,380~4,100 mg/kg体重と報告されている。ハムスターへのピロリン酸二ナトリウムの単回経

口投与によるLD<sub>50</sub> 値は 1,660 mg/kg 体重、ウサギへのトリポリリン酸ナトリウムの単回経口投与によるLD<sub>50</sub> 値は 2,500 mg/kg 体重と報告されている。(参照 4 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
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
ピロリン酸二ナトリウム	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

(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
ピロリン酸四ナトリウム	経口	マウス	1,300	4 3
	経口	ラット	1,380	4 3

(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
トリポリリン酸ナトリウム	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二ナトリウム(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

(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
リン酸一カルシウム	経口	マウス	4,600	4 3
	経口	ラット	2,170	4 3

② マグネシウム化合物

マウス及びラットへの塩化マグネシウムの単回経口投与による LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ 1,050. 及び 2,800 mg/kg 体重と報告されている。(参照 4 9)

(3) 反復投与毒性

① リン酸一水素マグネシウム

a. 厚生労働省委託試験報告 (2007) のラット 90 日試験

厚生労働省委託試験報告 (2007) の報告によれば、雌雄の SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にリン酸一水素マグネシウム三水和物 (0 (対照群)、0.5、1.5、5.0% : 雄 303、910、3,045 mg/kg 体重/日、雌 0.5、1.5、5.0% : 347、1,032、3,702 mg/kg 体重/日) を 90 日間混餌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るとともに、体重、摂餌量及び摂水量が週 1 回測定され、試験終了前に眼科学的検査及び尿検査が実施されている。その結果、試験期間中に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、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る変化ではないとしている。眼科学的検査において、いずれの動物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、5.0%投与群の雌雄で尿 pH の低下、5.0%投与群の雌雄及び 1.5%投与群の雄で尿中無機リンの増加並びに 0.5%投与群の雄及び 1.5%投与群の雄で尿量の減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れたこれらの変化について、胃酸により溶解したリン酸イオンの吸収・排泄に基づく変化であり、血清中の無機リン及びマグネシウムの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。血液学的検査において、5.0%投与群の雌で単球数比率の増加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、他の白血球型の比率において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%投与群の雄に MCH (平均赤血球血色素量) の増加、プロトロンビン時間の延長が認められたとされているが、試験実施者は、軽微であること及び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。血液生化学的検査において、5.0%投与群の雄で AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) 及び尿素窒素の減少、5.0%投与群雌でナトリウムの減少が認められたが、試験実施者は、AST の変化について、軽微であること及び他の肝機能に関連する変動が見られず病理組織学的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。また、尿素窒素とナトリウムの減少について、軽微であること、背景デー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、5.0%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、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る。病理組織学的検査において、被験物質投与に起因したと考えられる病変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ったとされている。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3,045mg/kg体重/日、雌で3,702mg/kg体重/日）（リンとして雄で541mg/kg体重/日、雌で657mg/kg体重/日、マグネシウムとして雄で425mg/kg体重/日、雌で516mg/kg体重/日）と結論している（参照50）。本委員会としては、本試験におけるリン酸一水素マグネシウムのNOAELを本試験の最高用量である5.0%（雄で3,045mg/kg体重/日および雌で3,702mg/kg体重/日）（リンとして雄で541mg/kg体重/日、雌で657mg/kg体重/日、マグネシウムとして雄で425mg/kg体重/日、雌で516mg/kg体重/日）と評価した。

## ② リン酸三マグネシウム

### a. 厚生労働省委託試験報告（2000）のラット90日試験

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（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、0.5、1.5、5.0%；0、0.316、0.984、3.242g/kg体重/日<sup>\*</sup>）を90日間混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、結腸の境界部に捻転が観察され、組織学的に腸管の出血とうっ血が認められたが、投与との因果関係は明らかでなかったとされている。一般状態において、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%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、これらの変化についてリン酸塩やマグネシウム塩の過剰摂取による毒性徴候であると考察している。体重について、5.0%投与群の雌雄で増加抑制が認められ、摂餌量について、5.0%投与群の雌雄で投与期間の前半に減少が認められ、摂水量について、各投与群の雌で増加傾向が認められ、0.5%投与群の雌で増加が認められたとされている。試験実施者は、体重の増加抑制について、軟便、泥状便及び血液生化学的所見にかんがみて、腸管から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%投与群の雌で認められた変化については、軟便、泥状便等の一般状態の変化が認められず、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と考察している。血液学的検査において、5.0%投与群の雌雄で平均赤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増加傾向、血色素量及びヘマトクリット量の減少傾向並びに網状赤血球比率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、鉄や銅不足により

<sup>\*</sup> 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。以下同じ。

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る。血液生化学的検査において、5.0%投与群の雄で総タンパク、アルブミン、総コレステロール及びトリグリセリド濃度の低下並びにカリウム、無機リン濃度及びアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められたとされている。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、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素濃度の低下並びに尿量の増加傾向が認められ、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、摂水量の増加が原因と考察している。器官重量について、5.0%投与群の雄で脳、肺、腎臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣及び精嚢の相対重量の増加が認められ、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考察している。病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認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既知の情報であり、各投与群で見られたいずれの変化も毒性学的意義は少ないと考えられた。」としている（参照 51、52）。本委員会としては、下痢、軟便等の消化器症状については粘膜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れたアルカリホスファターゼ活性の上昇を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 0.93 g/kg 体重/日（リンとして 142 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日）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

Hautら（1980）の報告によれば、SDラット（雄54匹）を3群（無処置、片側の腎臓を部分的に摘出、片側の腎臓を摘出）に分け、各群にリン酸塩（リン酸一ナトリウム：リン酸二ナトリウム=4:1）（0.5、1.0、2.0%：リン50、100、200 mg/日に相当、対照群無し）を投与し、いずれかの群の血漿クレアチニン濃度が1 mg/dlになるまで混餌投与する試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、血漿中のリン濃度について、各処置群とも 2.0%投与群で投与開始後 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、試験期間中は各処置群の各投与群で差は認められなかったが、試験終了時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、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。また、腎障害（尿細管と間質）について、無処置群の 1.0%投与群で 1 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%投与群より顕著に増加が認められたとされている（参照 5 3）。本委員会としては、本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験であり、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。

b. Datta ら (1962) のラット 16 週間試験

ECFA (1982) でも引用されている Datta ら (1962) の報告によれば、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、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%; 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。体重についてピロリン酸四ナトリウム 5%投与群で増加抑制が、摂餌量について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、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%投与群で尿の pH について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、アンモニウム濃度に変化はなかったとされている。ピロリン酸四ナトリウム 2.5%投与群の雄及び 5%投与群の雌雄並びにオルトリン酸ナトリウム 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、脾臓、胃、小腸 (雌のみ)、腎臓及び精巣 (雄のみ) に相対的増加、オルトリン酸ナ

\* JECFA で用いられている換算値を用いて摂餌量を推定。

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

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、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他の変化については不明としている。病理組織学的検査において、ピロリン酸四ナトリウム 1%以上の投与群で腎病変が高率に観察され、用量相関性が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%投与群で腎臓の病変が認められたが、胃の病変は認められなかったとされている(参照 4 3、5 4)。本委員会としては、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 LOAEL を 0.5 g/kg 体重/日 (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<sup>\*</sup>)、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<sup>\*</sup>) 又は対照群として基礎飼料又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、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)。本委員会としては、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つたことか

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、ラット(各群雌雄各50匹)にトリポリリン酸ナトリウム(0.05、0.5、5%; 0.025、0.25、2.5 g/kg体重/日<sup>\*</sup>)を2年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、5%投与群の雄で増加抑制が認められたとされている。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。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れている(参照43)。本委員会としては、5%投与群でみられた体重の増加抑制、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の評価を行わなかった。

e. Hodgeら(1960)のラット2年間試験

JECFA(1982)における引用によれば、Hedgeら(1960)は、ラット(各群雌雄各50匹)にヘキサメタリン酸ナトリウム(0.05、0.5、5%; 0.025、0.25、2.5 g/kg体重/日<sup>\*</sup>)を2年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、5%投与群で増加抑制が認められたとされている。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43)。本委員会としては、5%投与群でみられた体重の増加抑制及び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。

f. Taniら(2006)のラット4週間試験

Taniら(2006)の報告によれば、Wistarラット(各群雄6匹)にリン酸一カリウム(0.3(対照群)、0.6、0.9、1.2、1.5%; 0.15、0.30、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)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%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%投与群で摂餌量100g当たりの体重増加に抑制が認められたとされている。血液生化学的検査において、0.6%以上投与群で血中リン濃度の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。1.5%投与群で血中PTH(副甲状腺ホルモン)濃度の増加が認められたとされている。0.6%以上投与群で血中カルシトニン濃度の増加傾向が認められ、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。尿検査及び糞の検査において、0.6%以上投与群で尿中及び糞中のリン排泄量の増加が認められたとされている。0.6%以上投与群で尿中のカルシウム排泄量の減少が認められたとされている。0.6%以上投与群でリンの吸収量(摂取量-糞中リン排



泄量)の増加が認められたとされている。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。また、1.5%投与群で腎刷子縁膜のRNA及びタンパク質の発現の減少が認められ、用量相関性が認められたとされている。Taniらは、1.2%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可能性があることと示唆している(参照55)。本委員会としては、本試験は、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。

#### ④ マグネシウム化合物

##### a. 瀧澤ら(2000)のラット90日試験

瀧澤ら(2000)の報告によれば、F344ラット(各群雌雄各10匹)に塩化マグネシウム(0(対照群)、0.1、0.5、2.5%;雄0、62、308、1,600 mg/kg体重/日、雌0、59、299、1,531 mg/kg体重/日)を90日間混餌投与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、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、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いる。血液学的検査においては、0.5及び2.5%投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン量、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%及び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。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、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、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%投与群の雄で脾臓の実重量の減少が、0.1、0.5及び2.5%投与群の雄並びに2.5%投与群の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おいて、投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、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性に係るNOAELを雄で308 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 mg/kg体重/日、雌で35 mg/kg体重/日）としている（参照56）。本委員会としては、2.5%投与群の雌雄でみられた軟便及び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 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 mg/kg体重/日、雌で35 mg/kg体重/日）と評価した。

b. Tanakaら（1994）のマウス13週間試験

Tanakaら（1994）の報告によれば、B6C3F<sub>1</sub>マウス（各群雌雄各10匹）に塩化マグネシウム（0、0.3、0.6、1.25、2.5、5%；雄0、610、1,220、2,690、5,410、11,400 mg/kg体重/日；雌0、770、1,580、3,260、6,810、13,830 mg/kg体重/日）を13週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重について、5%投与群の雌雄で試験期間を通じた体重増加抑制が認められたとされている。器官重量について、2.5%投与群の雄及び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%投与群の雄で精巣にそれぞれ相対的増加が、0.6、1.25及び2.5%投与群の雄で心臓、2.5及び5%投与群の雄で脾臓に減少が認められたとされている。血液学的及び血液生化学的検査において、投与による明らかな影響は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、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れている（参照57）。本委員会としては、2.5%以上の投与群の雌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NOAELを雄で2,690 mg/kg体重/日、雌で3,260 mg/kg体重/日（マグネシウムとして雄で317.5 mg/kg体重/日、雌で384.85 mg/kg体重/日）と評価した。

c. Kurataら（1989）のマウス96週間試験

Kurataら（1989）の報告によれば、B6C3F<sub>1</sub>マウス（各群雌雄各50匹）に塩化マグネシウム六水和物（0、0.5、2.0%；0、0.75、3.0 g/kg体重/日<sup>\*</sup>）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

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、投与に関連した変化は認められなかったが、血液生化学的検査において、2.0%投与群の雌でアルブミン量が増加したとされている（詳細については参照できなかった）。器官重量について、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並びに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減少が認められたとされている（参照58）。本委員会としては、本試験は詳細なデータを参照できないことから、NOAELの評価を行わなかった。（本試験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マグネシウム化合物参照」）

#### ⑤ 反復投与毒性のまとめ

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見を比較して考察を行っている。軟便又は下痢について、リン酸三マグネシウムの1.5%及び5.0%投与群の雌雄で軟便及び泥状便、5.0%投与群では赤色便や肛門周囲の膨張、発赤又は出血が認められ、塩化マグネシウムの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、尿中又は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増加は認められず、リン酸塩（リン酸一ナトリウム：リン酸二ナトリウム=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者によるNOAEL（5.0%（雄で3,045mg/kg体重/日および雌で3,702mg/kg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）。本委員会としては、評価要請者の判断は妥当なものとし、リン酸一水素マグネシウムのNOAELを5.0%（雄で3,045mg/kg体重/日及び雌で3,702mg/kg体重/日）と評価した。

#### (4) 発がん性

##### ① マグネシウム化合物

Kurata ら (1989) らの報告によれば、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% ; 0.75、3.0 g/kg 体重/日\*) を 96 週間混餌投与後、更に 8 週間対照飼料で飼育する試験が実施されている。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) 反復投与毒性④マグネシウム塩 c. Kurata ら (1989) のマウス 96 週間試験」参照)

#### (5) 生殖発生毒性

##### ① リン酸化合物

JECFA (1982) における引用によれば、リン酸一ナトリウム、リン酸一カリウム、リン酸一カルシウム、ピロリン酸二ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム及びトリポリリン酸ナトリウムを Wistar ラット (各群約 24 匹) の妊娠 6~15 日、CD-1 マウス (各群約 24 匹) の妊娠 6~16 日、ゴールデンハムスター (各群約 22~25 匹) の妊娠 6~10 日又はダッチ種ウサギ (各群 20~22 羽) の妊娠 6~18 日に強制経口投与する催奇形性試験が実施されている。その結果、表 4 に示す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る。(参照 4 3)

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

Weiner ら (2001) の報告における引用によれば、Bonting and Jansen (1956) は、ラットにオルトリン酸 (0.4、0.75% ; 200、375 mg/kg 体重/日) を親動物 (F<sub>0</sub>) の交配前 29 週間及び児動物 (F<sub>1</sub>) の 3~32 週の 29 週間混餌投与する試験を実施している。飼料には、1.9% トリカルシウムリン酸及び 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。その結果、生殖発生毒性指標並びに体重及び肉眼的又は病理組織学的検査に投与による影響は認められなかったとされている。(参照 5 9)

Weiner ら (2001) にも引用されている Hodge ら (1964) の報告によれば、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ナトリウム 0.5% (250 mg/kg 体重/日<sup>\*</sup>) 又はヘキサメタリン酸ナトリウム 0.5% (250 mg/kg 体重/日<sup>\*</sup>) を混餌投与する試験が実施されている。その結果、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 59、60)

## ② マグネシウム化合物

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 61)。本委員会としては、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 を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 1g の服用量で制酸剤として使用されるとされている。(参照 43)

### ① リン酸化合物

JECFA (1982) によれば、血液中の無機リン酸のレベルは、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ともに、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の不足を来たすことが考えられるとされている。(参照43)

## ② マグネシウム化合物

ミネラル・微量元素の栄養学(1994)における引用によれば、Maccollum(1931)は、ラットに1kgにつき1.8mgのマグネシウムしか含まない餌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、マグネシウムを与えるとこれらが消失したとされている。(参照62)

Altura(1992)等の報告によれば、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、エネルギー産生作用、能動輸送に関する作用、タンパク質の合成、循環器疾患予防作用等があげられ、また、体温や血圧の調節、神経の興奮、筋肉の収縮等に関与しているとされている。(参照22、62)

## (7) ヒトにおける知見

### ① リン酸化合物

Sullivanら(2009)の報告によれば、高リン血症患者(血中リン5.5mg/dL以上、145例)に、商店での買い物や飲食店での食事において、リン含有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63)

Kemiら(2009)の報告によれば、健康な閉経前の女性(31~43歳、147例)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つの群に分け、それぞれの血中PTH濃度、血中カルシウム濃度を測定する試験を実施している。その結果、血中PTH濃度について、最もリン摂取量の多い群(リン換算で平均1,956mg/人/日を摂取)で最もリン摂取の少ない群(リン換算で平均961mg/人/日を摂取)に比べて増加が認められたとされている。また、平均血中PTH濃度について、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ている。(参考64)

Calvo(1988)の報告によれば、健康な成人(18例、うち男女各9例)に中性リン酸カリウムナトリウム(リンとして1g/人/日)又は対照(塩化ナトリウム1.7g/人/日)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

値に変化は認められなかったとされている。(参考65)

Bellら(1977)の報告によれば、健康な成人(8例、うち男性5例、女性3例)にリン含有添加物を含まない食事(タンパク質95 mg/人/日、カルシウム0.7 g/人/日、リン1.0 g/人/日を含む)を4週間与え、その後、リン含有添加物(主にポリリン酸ナトリウム)を含む食事(カルシウム0.7 g/人/日、リン2.1 g/人/日を含む)を4週間与える試験が実施されている。その結果、リン含有添加物を含む食事によって、8例全員に腸の痛み、軟便又は下痢が認められたとされている。これらの症状に関して、6例は消失したが2例は試験期間を通し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、血清中リン値、尿中リン値の増加、血清中カルシウム及び尿中カルシウムの減少が認められたとされている。また、6例で尿中ヒドロキシプロリンの増加、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66)

JECFA(1982)における引用によれば、Lang(1959)は、学生(15例)にリン酸(2,000~4,000 mg/人/日)をフルーツジュースに添加して10日間与える試験及び男性(2例)にリン酸(3,900 mg/人/日)を14日間与えた試験を実施している。その結果、代謝への影響を示すような尿成分の変化は観察されなかったとされている。(参照43)

JECFA(1982)における引用によれば、Lauersen(1953)は、リン酸一ナトリウム(5,000~7,000 mg/人/日、リン1,500 mg/人/日に相当)を長期間与える試験及びリン酸一ナトリウム二水和物(6,000 mg/人/日)を15日間与える試験を実施している。その結果、有害影響は認められなかったとされている。(参照43)

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 1. 我が国における推定一日摂取量

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であるリン酸化合物及びマグネシウム化合物の摂取量並びに自然に存在する食品から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。

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/日と報告されている。(参照67)

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)は2004年で281.6 mg/人/日(リンとして)、マグネシウム化合物の推定一日摂取量は、1982~1986年で334 mg/人/日、1998~1999年で333 mg/人/日(マグネシウムとして)と報告されている。(参照15、68、69)

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

定一日摂取量は 2007 年度で 39.58mg/人/日（リンとして）、添加物「塩化マグネシウム」、「酸化マグネシウム」、「炭酸マグネシウム」及び「硫酸マグネシウム」の推定一日摂取量は 2007 年度で 12.31 mg/人/日（マグネシウムとして）と報告されている（参照 2、70）。マグネシウムに関しては、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が定められており加工助剤的な使用が多く、最終製品に移行する量が極微量で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あると考えられる。

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、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、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・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、小麦粉せんべい、豆菓子、ケーキ・ペイストリー、ビスケット類、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たとした場合を想定し、本品目の推定一日摂取量を 1.58 g/人/日（マグネシウムとして 213.9 mg/人/日、リンとして 270.4 mg/人/日）としている。（参照 2）

## 2. 海外における使用量

米国におけるリン酸一水素マグネシウムの食品向け使用量（用途：栄養強化剤）は、1987 年に 45.4 トン（100,000 ポンド）との報告がある（参照 71）。これは、人口を 2 億 4,000 万人として（参照 72）平均 0.52 mg/人/日（体重 60 kg として 0.0086 mg/kg 体重/日）に相当する。

## IV 国際機関等における評価

### 1. JECFA における評価

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（リンとして）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/日とすることを提案している（参照 43）。なお、評価要請者によると、JECFA 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、その根拠については明らかでないとされている（参照 15）。

また、1986 年の第 29 回会合において、JECFA はイオン化する塩類の ADI は、それを構成する陽イオン及び陰イオンについてこれまでになされた評価に基づいて設定すべきとしており、マグネシウムを含む 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いての ADI を設定している。リン酸塩の ADI については、1982 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。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いる。(参照73)

## 2. 米国における評価

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物質として確認している(参照7)。また、FASEB(1976)の報告によれば、マグネシウム塩類についての評価の結果、毒性に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で300mg/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疑うような知見は認められなかったとしている。(参照48)

## 3. EUにおける評価

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、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)」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。リン酸塩については、JECFAを支持し、MTDIを70mg/kg体重/日と特定している。(参照74、75)

また、SCFは2001年にビタミン及びミネラルのUL(許容上限摂取量)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起こされる下痢は、1~2日の間に完全に回復し、腎機能への重篤な影響は及ぼさないとしている。また、250mg/人/日以下の用量では、成人、妊婦等で下痢等の影響は認められないことから、NOAELを250mg/人/日と評価している。UF(不確実係数)については、データの母集団が大きく、各年齢層データを含むことから1とし、NOAELの根拠となった所見は軽度の下痢のみであり組織変化を伴わないことから、ULを250mg/人/日と特定している。なお、この値には通常の食品から摂取する量のマグネシウム量は含まれていない。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は特定することができないとしている。(参照19)

## 4. UL(許容上限量)等について

各機関では、リン及びマグネシウムについて、それぞれ表5のとおり評価がなされ、UL等が設定されている。

表5 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)
リン	3,000 mg/人/ 日(成人)	Supplement; 1,500 mg/人/ 日	4,000 mg/人/ 日	—	Supplement; 250 mg/人/日 Total; 2,400 mg/人/ 日
マグネシウム	Supplement; 350 mg/人/ 日(成人) 5 mg/kg 体重 /日 (8歳以上の 小児)	Supplement; 400 mg/人/ 日	nonfood sources; 350 mg/人/ 日	nonfood sources; 250 mg/人/日	Supplement; 400 mg/人/日

(1) 厚生労働省における評価

平成 21 年 5 月に厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」は、成人のリン摂取の耐容上限量について、血清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/人/日を健康傷害非発現量とし、不確実性因子を 1.2 として 3,072 mg/人/日 (丸め処理をおこなって 3,000 mg/人/日) としている。小児については、十分な研究報告がないため耐容上限量を算定していない。(参照 76)

また、マグネシウム摂取の上限量について、通常の商品から摂取する場合は、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とする報告が見当たらないことから摂取量の耐容上限量は特定せず、通常の商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、成人で 350 mg/人/日、小児で 5 mg/kg 体重/日としている。なお、耐容上限量の策定に資する日本人での報告はなかったとされている。(参照 76)

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

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

また、同年、マグネシウムの ULS について、健康な成人で 400 mg/人/日としている。(参照 77)

(3) IOM (Institute of Medicine) における評価

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 mmol) /日と評価しており、UF を 2.5 として成人 (19~70 歳) の UL を 4.0 g/人/日 (130 mmol) /日と特定している。この値等に基づき、1 歳以上の成人以外のヒト並びに妊娠時及び授乳時のヒトに対しても UL を設定している。(参照 1.8)

また、同年、マグネシウムについて、Bashir ら (1993) 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臨床試験の結果を根拠に LOAEL を 360 mg (15 mmol) /人/日と評価しており、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) /人/日としている。この値等に基づき、1~8歳のヒト並びに妊娠時及び授乳時のヒトに対しても UL を設定している。(参照34、78)

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

2003年、英国の EVM は、リンについて NOAEL を 750 mg/人/日と評価しており、サプリメントからの摂取量について UF を 3 として GL (Guidance Level) を 250 mg/人/日 (成人 60 kg 体重で 4.2 mg/kg 体重/日に相当) と特定している。また、通常の食事からの摂取 (約 2,100 mg) も含めた 1 日の総摂取量の GL を 2,400 mg/人/日 (成人 60 kg 体重で 40 mg/kg 体重/日に相当) と特定している。

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いて GL を 400 mg/人/日 (成人 60 kg 体重で 6.7 mg/kg 体重/日に相当) としている。(参照79)

## V. 食品健康影響評価

本委員会としては、リン酸一水素マグネシウムの体内動態に係る知見を踏まえ、毒性については、リン酸一水素マグネシウムについての試験成績に加えてリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質に関する試験成績も参照することとした。

リン酸一水素マグネシウムを含むリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質の安全性試験成績を評価した結果、本品目については、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと考えられる。

リン酸一水素マグネシウムを被験物質としたラット 90 日間反復投与毒性試験において、被験物質の投与に関連した影響は認められず、安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響は認められないと考えられた。その他のリン酸イオン又はマグネシウムイオンで構成される物質の反復投与毒性試験成績を勘案しても、それらのリン又はマグネシウムとしての無毒性量はいずれもリン及びマグネシウムの耐容上限量<sup>3</sup>を超えるものであり、これまでの各イオンで構成される物質の食経験を考慮して、添加物としての安全性に特段の懸念はないと考えられた。

入手したヒトに係る知見からは、添加物「リン酸一水素マグネシウム」について、一般人口集団に安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会としては、リン酸一水素マグネシウムについては安全性試験成績において安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響が認められなかったこと並びにリン及びマグネシウムが栄養成分として食経験があることを勘案して、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、本品目の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、我が国において添加物「リン酸一水素マグネシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量は 1.58 g/人/日（マグネシウムとして 213.9 mg/人/日、リンとして 270.4 mg/人/日）となる。マグネシウムは、通常の食品以外からの摂取量について耐容上限量が定められており、本品目の摂取により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

<sup>3</sup> リンの耐容上限量 : 成人の場合 3,000 mg/人/日、小児では設定されていない。  
マグネシウムの耐容上限量 : 通常の食品からの摂取の場合、耐容上限量は設定されていない。通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は、成人の場合 350 mg/人/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とされている。

別紙 1 : 本評価書において主に参照したリン酸化合物及びマグネシウム化合物の概要

添加物としての 指定名称	評価書中の名称	原著論文又は規格基準における英語表記	組成式	参照
リン酸三マグネシウム	リン酸三マグネシウム	Trimagnesium phosphate	$Mg_3(PO_4)_2$	5 1
リン酸	リン酸	Phosphoric acid	$H_3PO_4$	4 3
	オルトリン酸	Orthophosphoric acid		4 3
リン酸水素二ナトリウム	リン酸二ナトリウム	Disodium phosphate	$Na_2HPO_4$	4 3
		Diabasic sodium phosphate		5 3
リン酸二水素ナトリウム	リン酸二水素ナトリウム	$NaH_2PO_4$	$NaH_2PO_4$	4 3
		$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$		4 3
	オルトリン酸ナトリウム	Sodium orthophosphate		4 3、 5 4
	リン酸一ナトリウム	Monosodium phosphate		4 3
		Monobasic sodium phosphate		5 3
ポリリン酸ナトリウム	トリポリリン酸ナトリウム	Sodium triphosphate	$Na_5P_3O_{10}$	4 3
		Sodium tripolyphosphate		4 3、 6 0、 4 3
ピロリン酸四ナトリウム	ピロリン酸四ナトリウム	$Na_4P_2O_7$	$Na_4P_2O_7$	4 3
		Sodium pyrophosphate		4 3、 5 4
		Tetrasodium diphosphate		4 3
		Tetrasodium pyrophosphate		4 3
リン酸二水素カリウム	リン酸一カリウム	Monopotassium phosphate	$KH_2PO_4$	4 3
リン酸二水素カルシウム	リン酸一カルシウム	Monocalcium phosphate	$Ca(H_2PO_4)_2$	4 3
ピロリン酸二水素二ナトリウム	ピロリン酸二ナトリウム	Sodium acid pyrophosphate	$Na_2H_2P_2O_7$	4 3
	ピロリン酸ナトリウム			

メタリン酸ナトリウム	ヘキサメタリン酸ナトリウム	Sodium hexametaphosphate	$(\text{NaPO}_3)_6$	43、 60
塩化マグネシウム	塩化マグネシウム	Magnesium chloride	$\text{MgCl}_2$	47、 49、 56
	塩化マグネシウム六水和物	Magnesium chloride hexahydrate		57、 58、 60
酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	Magnesium oxide	$\text{MgO}$	48
炭酸マグネシウム	炭酸マグネシウム	Magnesium carbonate	$\text{MgCO}_3$	46
硫酸マグネシウム	硫酸マグネシウム	Magnesium sulfate	$\text{MgSO}_4$	44、 45
ステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸マグネシウム	Magnesium stearate	$\text{Mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$	48

別紙2：各種毒性試験成績

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	試験設定	投与物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, <i>S. cerevisiae</i> D4		<i>in vitro</i>		Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明	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。	JECFA (1982) における引用 (Litton Bionetics 社 (1975)) 参照 4 3
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1536, TA1537, TA1538		<i>in vitro</i>		Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	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。	JECFA (1982) における引用 (Newell 社 (1974)) 参照 4 3
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, <i>S. cerevisiae</i> D4		<i>in vitro</i>		Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	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。	JECFA (1982) における引用 (Food and Drug Research Lab 社 (1975)) 参照 4 3
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1530, G46, <i>S. cerevisiae</i> D3		<i>in vitro</i>		Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	不明	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。	JECFA (1982) における引用 (Litton Bionetics 社 (1974)) 参照 4 3
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1536, TA1537		<i>in vitro</i>		(NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	不明	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。	JECFA (1982) における引用 (Litton Bionetics 社 (1975)) 参照 4 3
遺伝毒性	マウス宿主経由試験	<i>S. typhimurium</i> TA 1530, <i>S. cerevisiae</i> D3		<i>in vivo</i>		Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	陰性であったとされている。	JECFA (1982) における引用 (Newell 社 (1974)) 参照 4 3
遺伝毒性	マウス宿主経由試験	<i>S. typhimurium</i> TA1530, G46, <i>S. cerevisiae</i> D3		<i>in vivo</i>		Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	不明	陰性であったとされている。	JECFA (1982) における引用 (Litton Bionetics 社 (1974)) 参照 4 3
遺伝毒性	染色体異常試験	ラット骨髓細胞		<i>in vivo</i>		Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	不明	陰性であったとされている。	JECFA (1982) における引用 (Litton Bionetics 社 (1974)) 参照 4 3
遺伝毒性	染色体異常試験	ヒト肺培養細胞		<i>in vitro</i>		Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	不明	陰性であったとされている。	JECFA (1982) における引用 (Litton Bionetics 社 (1974)) 参照 4 3

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定	投与物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	優性致死試験	ラット		<i>in vivo</i>		Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	陰性であったとされている。	JECFA (1982) における引用 (Newell ら (1974) 参照 4 3)
遺伝毒性	優性致死試験	ラット		<i>in vivo</i>		Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	陰性であったとされている。	JECFA (1982) における引用 (Litton Bionetics 社 (1974) 参照 4 3)
遺伝毒性	相互転座試験	ラット		<i>in vivo</i>		Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	陰性であったとされている。	JECFA (1982) における引用 (Newell ら (1974) 参照 4 3)
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537		<i>in vitro</i>		MgSO <sub>4</sub>	最高用量 100 mg/plate	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。	石原ら (1982) 参照 4 4
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA		<i>in vitro</i>		MgSO <sub>4</sub>	最高用量 5.0 mg/plate	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。	小熊ら (1981) 参照 4 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA102		<i>in vitro</i>		MgCO <sub>3</sub>	最高用量 10 mg/plate	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。	石原ら (1983) 参照 4 6
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA94, TA98, TA100, TA2637		<i>in vitro</i>		MgCl <sub>2</sub>	最高用量 100 mg/mL	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。	石原ら (1983) 参照 4 7
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, <i>S. cerevisiae</i> D4		<i>in vitro</i>		MgO	不明	本委員会としては、本試験の結果を陰性と評価した。	FASEB (1976) における引用 (Litton Bionetics 社 (1975) 参照 4 8)
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538		<i>in vitro</i>		Mg(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	不明	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。	FASEB (1976) における引用 (Litton Bionetics 社 (1975) 参照 4 8)



試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	染色体異常試験	<i>S. cerevisiae</i> DA							
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/TU		<i>in vitro</i>		MgSO <sub>4</sub>	最高用量 4.0 mg/mL	代謝活性の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石塚ら (1982) 参照 4.4
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/TU		<i>in vitro</i>		MgSO <sub>4</sub>	最高用量 5.0 mg/mL	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。	小瓶ら (1981) 参照 4.5
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/TU		<i>in vitro</i>		MgCl <sub>2</sub>	最高用量 2.0 mg/mL	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。	石塚ら (1984) 参照 4.7
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/TU		<i>in vitro</i>		MgCO <sub>3</sub>	最高用量 1.0 mg/mL	陰性であったとされている。	石塚ら (1983) 参照 4.6
急性毒性	急性毒性試験	モルモット	単回	経口	不明	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明	MLD=2,000 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =3,700 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =4,100 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =3,200 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =2,820 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =3,350 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,690 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ハムスター	単回	経口	不明	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,660 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,300 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,380 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	Na <sub>6</sub> P <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =2,380 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	Na <sub>6</sub> P <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,700 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ウサギ	単回	経口	不明	Na <sub>6</sub> P <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =2,500 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	1/3 Kurrol's 塩、2/3 ニリン酸四ナトリウム及びニリン酸二ナトリウム (水溶性、中	不明	LD <sub>50</sub> =4,000 mg/kg 体重	JECFA (1982) における引用 参照 4.3

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定	被験物質 (性)	投与量	試験結果概要	参照
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経注	不明	1/3 Kurrol's 塩、2/3 ニリン 酸二ナトリウ ム及びニリン 酸二ナトリウ ム(水溶性、中 性)	不明	LD <sub>50</sub> =18 mg/kg 体重	JECFA (1982) にお ける引用 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	(NaO <sub>2</sub> P) <sub>6</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =3,700 mg/kg 体重	JECFA (1982) にお ける引用 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	(NaO <sub>2</sub> P) <sub>6</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =2,400 mg/kg 体重	JECFA (1982) にお ける引用 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =4,600 mg/kg 体重	JECFA (1982) にお ける引用 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =2,170mg/kg 体重	JECFA (1982) にお ける引用 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	不明	MgCl <sub>2</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =1,050 mg/kg 体重	JECFA (1982) にお ける引用 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	MgCl <sub>2</sub>	不明	LD <sub>50</sub> =2,800 mg/kg 体重	JECFA (1982) にお ける引用 参照 4 3
反復投与 毒性	90日試験	ラット	90日間	混餌投与	各群雌雄 各10匹	MgHPO <sub>4</sub> 3H <sub>2</sub> O	0, 0.5, 1.5, 5.0% (雄 303, 910, 3,046 mg/kg 体重 /日、雌 347, 1,032, 3,702 mg/kg 体重/日)	本委員会としては、本試験におけるリン酸一水 素マグネシウムの NOAEL を本試験の最高用 量である 5.0% (雄で 3,045mg/kg 体重/日およ び雌で 3,702mg/kg 体重/日) (リンとして雄で 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 425 mg/kg 体重/日、 雌で 616 mg/kg 体重/日) と評価した。	厚生労働省委託試験報 告 (2007) 参照 5 0
反復投与 毒性	90日試験	ラット	90日間	混餌投与	各群雌雄 各10匹	Mg <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	0, 0.5, 1.5, 5.0% (0, 0.316, 0.934, 3.242 g/kg 体重/ 日)	本委員会としては、下痢、軟便等の消化器症状 については粘膜障害等の器質的傷害を伴うも のを毒性的な重篤のあるものと判断する立場 から、5.0%の投与群の雄雄で認められた高頻度 の軟便又は泥状便等並びに体重増加抑制、5.0% 投与群の雄で血液生化学的検査において認め られたアルカリホスファターゼ活性の上昇を 投与に起因する変化であると判断し、本試験に おける反復投与毒性に係る NOAEL を 0.93 g/kg 体重/日 (リンとして 142 mg/kg 体重/日、 マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日) と評 価した。	厚生労働省委託試験報 告 (2000) 参照 5 1

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定	投与物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	その他	ラット	いずれかの 群の血圧ク レブチニン 濃度が 1 mg/dl にな るまで	混餌投与	3群(無処 置、片側の 腎臓を部 分的に摘 出、片側の 腎臓を摘 出)に対し それぞれ 異なる投 与量3群、 各9匹	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$ : $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ = 4:1	0.5、1.0、2.0% (リ ン50、100、200 mg/日に相当)	本委員会としては、本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 の評価を行わなかった。	Hautら (1980) 参照 5 3
反復投与 毒性	90日試験	ラット	16週間	混餌投与	各群雌雄 各20匹	$\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_7$	0、1、2.5、5% (0、0.5、1.25、 2.5 g/kg 体重/日)	本委員会としては、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 LOAEL を 0.6 g/kg 体重/日 (リンとして 112.8 mg/kg 体重/日) と評価した。	Dattaら (1982) 参照 5 4
反復投与 毒性	90日試験	ラット	16週間	混餌投与	各群雌雄 各20匹	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	5% (2.5 g/kg 体重/日)	本委員会としては、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。	Dattaら (1982) 参照 5 4
反復投与 毒性	1か月試験	ラット	1ヶ月間	混餌投与	各群雄 5 匹	$(\text{NaPO}_3)_x$	0.2、2、10% (0.1、1.0、5 g/kg 体重/日)	本委員会としては、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。	JECFA (1982) におけ る引用 (Hodge ら (1982)) 参照 4 3
反復投与 毒性	1か月試験	ラット	1ヶ月間	混餌投与	各群雄 5 匹	$\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_7$	0.2、2、10% (0.1、1.0、5 g/kg 体重/日)	本委員会としては、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。	JECFA (1982) におけ る引用 (Hodge ら (1982)) 参照 4 3
反復投与 毒性	2年間試験	ラット	2年間	混餌投与	各群雌雄 各50匹	$\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_7$	0.05、0.5、5% (0.025、0.25、2.5 g/kg 体重/日)	本委員会としては、5%投与群でみられた体重 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 の評価を行わなかった。	JECFA (1982) におけ る引用 (Hodge ら (1980)) 参照 4 3

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定	投与物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	2年間試験	ラット	2年間	混餌投与	各群雌雄 各50匹	(Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub>	0.05、0.5、5% (0.025、0.25、2.5 g/kg体重/日)	本委員会としては、5%投与群でみられた体重 の増加抑制及び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。	JECFA (1982) におけ る引用 (Hodgeら (1960)) 参照 4 3
反復投与 毒性	4週間試験	ラット	4週間	混餌投与	各群雄 6 匹	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.3 (対照群)、0.6、 0.9、1.2、 1.5%; 0.15、0.30、 0.45、0.60、0.75 g/kg 体重/日) + カルシウム (0.6%)	本委員会としては、本試験は、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。	Taniら (2006) 参照 5 5
反復投与 毒性	90日間試験	ラット	90日間	混餌投与	各群雌雄 各10匹	MgCl <sub>2</sub>	0 (対照群)、0.1、 0.5、2.5%; 雄0、 62、308、1,600 mg/kg 体重/日、 雌0、69、299、 1,531 mg/kg 体重 /日	本委員会としては、2.5%投与群でみられた軟 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 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 mg/kg 体重/日、雌で 35 mg/kg 体重/日) と評価した。	混澤ら (2000) 参照 5 6
反復投与 毒性	13週間試験	マウス	13週間	混餌投与	各群雌雄 各10匹	MgCl <sub>2</sub>	0、0.3、0.6、1.25、 2.5、5%; 雄0、 610、1,220、 2,690、5,410、 11,400 mg/kg 体 重/日、雌0、770、 1,580、3,260、 6,810、13,830 mg/kg 体重/日	本委員会としては、2.5%以上の投与群の雌雄で 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 NOAELを雄で2,690 mg/kg 体重/日、雌で 3,260 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして雄で 317.5 mg/kg 体重/日、雌で384.85 mg/kg 体重 /日) と評価した。	Tanakaら (1994) 参照 5 7
反復投与 毒性	96週間試験	マウス	96週間	混餌投与	各群雌雄 各50匹	MgCl <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O	0、0.5、2.0%; 0、 0.75、3.0 g/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験は詳細なデータを参 照できないことから、NOAELの評価を行わな かった。	Kurataら (1989) 参照 5 8
発がん性	96週間試験	マウス	96週間	混餌投与	各群雌雄 各50匹	MgCl <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O	0、0.5、2.0%; 0、 0.75、3.0 g/kg 体 重/日	発がん性は認められなかったとされている。	Kurataら (1989) 参照 5 8
生殖発生 毒性	生殖発生毒性試 験	マウス	妊娠 6~15 日	強制経口	各群約 24 匹	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	それぞれの最大 投与量 (mg/kg 体 重) NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 370 KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 320	最大投与量まで投与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る。	JECFA (1982) におけ る引用 参照 4 3

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定	試験物質	投与量	試験結果概要	参照
						Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> : 465 Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 335 Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 130 (NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> : 370 Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 238		
生殖発生 毒性	生殖発生毒性試験	ラット	妊娠 6~14日	強制経口	約 24 匹	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	それぞれの最大投与量 (mg/kg 体重) NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 410 KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 282 Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> : 410 Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 169 Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 138 (NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> : 240 Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 170	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る。	JECFA (1982) における引用 参照 4 3
生殖発生 毒性	生殖発生毒性試験	ハムスター	妊娠 6~10日	強制経口	約 22~25匹	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	それぞれの最大投与量 (mg/kg 体重) Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 166 Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 141	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る。	JECFA (1982) における引用 参照 4 3
生殖発生 毒性	生殖発生毒性試験	ウサギ	妊娠 6~18日	強制経口	各群 20~22羽	Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	それぞれの最大投与量 (mg/kg 体重) Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 128 Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 250	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る。	JECFA (1982) における引用 参照 4 3
生殖発生 毒性	生殖発生毒性試験	ラット	F <sub>0</sub> の交配前 29 週間、 F <sub>1</sub> の 3~32 週 の 29 週間	経口投与	不明	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.4、0.75% (200、375 mg/kg 体重/日)	生殖発生毒性指標、体重や内眼的又は病理組織学的検査に投与による影響は認められなかったとされている。	Weiner ら (2001) における引用 (Bonting and Jansen (1966)) 参照 5 9
生殖発生 毒性	生殖発生毒性試験	ラット	離乳時から 生後 100 日 まで (三世代 にわたり投 与)	経口投与	雄 16 匹、 雌 8 匹	Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 又は (NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	Na <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 0.5% (250 mg/kg 体重/日) ( NaPO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ; 0.05% (25 mg/kg 体重/日)	繁殖能、出生児数、見動物の成長及び生存率に投与による影響は認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内眼的及び病理組織学的所見は対照群と同様であったとされている。	Hodge ら (1964) 参照 6 0
生殖発生 毒性	生殖発生毒性試験	ラット	妊娠 6~16日	強制経口投	各群 22 匹	MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	0、200、400 及び	本委員会としては、本試験において 800 mg/kg	宇佐見ら (1996) 参照 6

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定	投与物質	投与量	試験結果概要	参照
毒性	急性		日	与			800 mg/kg 体重/日	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、瀉痢、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。	1

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
- 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
- 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., Merck Research Laboratories, 2006; 983.
- 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
- 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.
- 8 FDA: §184.1434 Magnesium phosphate., HHS. 21CFR Ch.1(4-1-03 Edition); 521-522.
- 9 Commission of the European Communities: Council Directive 89/107/EEC 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.
- 10 Commission of the European Communities: Council Directive of 91/321/EEC 14 May 1991 on infant formulae and follow-on formulae.
- 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
- 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
- 13 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
- 14 食品安全委員会：厚生労働省発食安第071017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

- 15 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
- 16 IOM, Food and Nutrition Board Committee on Food Chemicals Codex:  
Revised monograph – Magnesium Phosphate, Dibasic, 8 August, 1996.
- 17 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
- 18 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.
- 19 Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on  
Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium, 11 October 2001
- 20 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
- 21 Durlach J: Magnesium in clinical practice. *John Libbey Eurotext*. 1988;  
1-15
- 22 Altura B M: Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief  
review. *Magnesium and trace elements*. 1991-92; 10: 167-171
- 23 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
- 24 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
- 25 Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary  
Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (ed.),  
Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D,  
and fluoride, National Academy Press, Washington D.C., 1997; p.190-249
- 26 PDR health: Magnesium.  
参考.: [http://www.pdrhealth.com/drug\\_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/  
mag\\_0167.shtml](http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/mag_0167.shtml) (2005 年入手)
- 27 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
- 28 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
- 29 Firoz M and Graber M: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium Research* 2001; 14: 257-62
- 30 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
- 31 Benech H and Grognet JM: Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. *Magnesium Research* 1995; 8(3): 277-84
- 32 7 Magnesium hydroxide. In the National Academy of Sciences(ed.), *Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals*, 2000; p.131-48
- 33 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
- 34 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
- 35 Elin R J: Assessment of magnesium status. *Clinical chemistry*. 1987; 33: 1965-1970
- 36 Günther T: Mechanisms and Regulation of  $Mg^{2+}$  Efflux and  $Mg^{2+}$  Influx, *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 259-265
- 37 Romani A, Marfella C, Scarpa A: Cell magnesium transport and homeostasis: Role of intracellular compartments. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1993; 19: 282-289
- 38 MD's Choice, Inc.: Magnesium.  
参考:  
[http://www.mdschoice.com/elements/elements/major\\_minerals/magnesium.htm](http://www.mdschoice.com/elements/elements/major_minerals/magnesium.htm) (2005年入手)
- 39 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
- 40 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
- 41 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
- 42 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
- 43 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 48 Life Sciences Research Office Federataion of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the Health Aspects of Magnesium Salts as Food Ingredients, Contact No. FDA 223-75-2004, 1976
- 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
- 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
- 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

- 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
- 53 Haut L L, Alfrey A C, Guggenheim S, Buddington B, Schrier N: Renal toxicity of phosphate in rats, *Kidney international*, 1980; 17: 722-731
- 54 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
- 55 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
- 56 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
- 57 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.
- 58 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
- 59 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
- 60 Summaries of toxicological data Toxicity studies on phosphate, *Food and Cosmetics Toxicology*, 1964; 2: 147-154
- 61 宇佐見誠、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
- 62 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
- 63 Sullivan C, Sayre S S, Leon J B, Machekano 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

- 64 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
- 65 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
- 66 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
- 67 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
- 68 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
- 69 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
- 70 「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
- 71 National Research Council: 1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food, Prepared for: Food and Drug Administration; 1989: 340
- 72 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  
参考：<http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf>
- 73 Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733, 1986
- 74 Commission of the European Communities, Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union, 2001
- 75 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

- 76 厚生労働省, 6. 1. 4. マグネシウム (Mg)、6. 1. 5. リン (P), 日本人の食事摂取基準 (2010年版); 199-200,201-203
- 77 Council for Responsible Nutrition(CRN), Magnesium, Vitamin and Mineral Safety, 2nd Edition, 2004
- 78 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
- 79 Expert Group on Vitamins and Minerals(EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 1993; 287-298

