



診療と新薬 Web

# トリプル有機酸マグネシウムの摂取が 健康な成人女性の月経随伴症状に及ぼす影響： ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験

小西 武<sup>1)\*</sup>／谷口貴志<sup>1)</sup>／高見澤菜穂子<sup>2)</sup>／加藤正樹<sup>2)</sup>／下川悟史<sup>2)</sup>／  
落谷大輔<sup>2)</sup>／竹尾浩紀<sup>3)</sup>／野崎 勉<sup>2)</sup>

## ● 要旨

**目的**：本試験では、健康な成人女性におけるトリプル有機酸マグネシウムの摂取が月経関連症状に及ぼす影響と安全性を調査した。

**方法**：32名の健康なボランティア（25～40歳）を対象に、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。被験者は、被験食品（トリプル有機酸マグネシウム 120 mg/日）またはプラセボ食品を4週間摂取した。月経困難質問票（MDQ）スコア、月経痛に関するアンケート（VAS）、気分状態質問票（POMS2）、および安全性評価について評価を行った。

**結果**：MDQスコアにおいて、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して、月経前の「痛み」、「行動変化」、「自律神経」、「合計スコア」が有意に改善し、さらに、月経中においても「痛み」が緩和されたことが示された。また、月経痛に関するアンケートでは、月経前、月経中、月経後のいずれにおいても、プラセボ食品摂取と比較して月経の痛みが緩和されたことが示された。加えて、トリプル有機酸マグネシウムの継続摂取に起因する有害事象は認められず、本試験の条件下においての安全性が確認された。

**結論**：トリプル有機酸マグネシウムが健康な成人女性の月経症状の緩和に有用である可能性が示唆された。（UMIN-CTR ID：UMIN000055070）

**キーワード**：マグネシウム、有機酸、月経、女性の健康、安全性

## は じ め に

月経に伴う不定愁訴は、月経前症候群（月経前の不調）から始まり、月経中に症状が最も強くなるとされている<sup>1)</sup>。月経に伴う不調は、腹部の痛み、頭痛、むくみ等の身体的症状や、イライラ、情緒不安定、集中力の低下等の精神的症状など多岐にわたる<sup>2)</sup>。このような月経周期に連動して現れる心身の不調は、月経随伴症状と総称される<sup>3)</sup>。15～49歳の日本人女性を対象とした調査<sup>4)</sup>によると、月経期間中に月経随伴症状を経験したと回答した女性は

74.0%であり、月経のある者の50.4%が月経痛を経験したと回答している。また、日本人女性において、月経随伴症状が重症の者はQOLが相対的に低いことが示されている<sup>5)</sup>。加えて、月経随伴症状などによる社会経済的負担は年間約6,828億円であり、そのうち72%が欠勤や、労働の量・質の低下といった労働損失であるという試算がされている<sup>6)</sup>。したがって、月経随伴症状がもたらす影響は、女性の日常生活の質を低下させ、社会経済的負担にも関わる重大な問題である。

月経の痛みの主な原因是、子宮内膜から分泌され

1) タテホ化学工業株式会社 2) ビーエイチエヌ株式会社 3) おうちのドクター（旧名称：たけおクリニック）

\*：代表著者

〒 678-0239 兵庫県赤穂市加里屋字加藤 974 番地 タテホ化学工業株式会社

TEL : +81-791-45-2041 E-mail : tateho-life@tateho.co.jp

るプロスタグランジンが子宮の平滑筋や血管を収縮することで生じるとされており<sup>7)</sup>、月経時のプロスタグランジンによる子宮収縮を抑制することが月経痛の緩和に有効であると考えられている。ラット子宮平滑筋におけるプロスタグランジン誘発子宮収縮に対して、マグネシウム添加濃度依存的に子宮収縮頻度が減少したことが報告されており<sup>8)</sup>、マグネシウムが月経随伴症状を緩和することが示されている。

トリプル有機酸マグネシウムは、マグネシウムをリンゴ酸、クエン酸、グリシンと混合し、錯体を形成させることで水への溶解性を高めた食品素材である。有機酸マグネシウムは、酸化マグネシウムなどの無機マグネシウム塩と比較して吸収性が高いことが報告されている<sup>9)10)</sup>。我々はこれまでに、人工腸液中でのトリプル有機酸マグネシウムの溶解性が、酸化マグネシウムや水酸化マグネシウムと比較して顕著に高く、マグネシウムイオンの放出量が多いことを確認している(投稿準備中)。この高い溶解性は、腸管での吸収性向上に寄与すると考えられる。これらのことから、トリプル有機酸マグネシウムを継続摂取することで月経随伴症状が緩和されることが期待されるが、ヒトを対象とした報告はみられない。そこで本研究では、健康な日本人女性を対象にトリプル有機酸マグネシウムを4週間継続経口摂取した際の月経随伴症状に与える影響を検証目的として、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。なお、月経に伴う不調には、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症などの病変が原因となるものがあるが、本研究では、このような病変が認められない者における月経随伴症状に対して検討を行った。

## I 対象と方法

### 1. 研究実施体制

本試験は、医療法人大福会東京新宿クリニック倫理審査委員会(東京都新宿区)の倫理審査委員会において審査され、2024年7月19日に承認(承認番号 MI010010D04)を得たのちに実施された。また、「ヘルシンキ宣言2013年10月WMA フォルタレザ総会(ブラジル)修正」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)に準拠し、「個人情

報の保護に関する法律」を遵守して実施した。試験参加志願者に対して、インターネット上にて説明を行い、試験参加は自由意志であることを説明し、試験参加の同意を得た。その後、一次スクリーニング(Scr)にて背景調査および月経随伴症状に関する調査を実施し、一次選定を通過した者に対し、改めて試験説明および文書による正式な同意取得を行い、同意を得た者を対象に二次Scrを実施した。二次Scrの結果から、本試験参加者を決定し、対象者には必要に応じて試験内容の説明を再度行った。試験は、おうちのドクター(旧名称:たけおクリニック、東京都世田谷区)にて試験責任医師の管理のもとに実施した(2024年9月~2025年4月)。本試験におけるSMO業務は株式会社MIS(旧名称:株式会社M&I Science)が担当した。本試験の試験計画は、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN-CTR)に事前登録を行った(試験ID:UMIN 000055070)。なお、試験開始後のプロトコルの変更はなかった。

### 2. 試験食品

試験食品である被験食品およびプラセボ食品は、外観で区別がつかないように白色素含有ハードカプセルに充填した。1日摂取量として設定したカプセル4粒あたりに、被験食品にはトリプル有機酸マグネシウム(タテホ化学工業株式会社)120 mg(リンゴ酸30~40%, クエン酸30~40%, 水酸化マグネシウム20~30%, グリシン10~20%を含む)を充填し、プラセボ食品にはトリプル有機酸マグネシウムをマルトデキストリンに置き換えて充填した。なお、両試験食品が外観、風味、色等から識別できないことを確認して試験に供した。また、試験食品は無地の袋に個包装し、試験参加者および介入実施者への盲検性を確保した。

試験食品管理責任者は、試験食品を適切に保管し、割付情報に基づいた識別番号等を貼付し、必要量を試験参加者に配布した。試験参加者は、被験食品またはプラセボ食品であるカプセル4粒を1日1回朝食後に水またはぬるま湯で摂取した。摂取期間は、I期摂取期間を1回目の月経開始8日目から摂取4週検査前日までとし、ウォッシュアウト期間(2回目の月経周期)を経て、II期摂取期間を3回目の月経8日目から摂取4週検査前日までの期間とした。なお、摂取を忘れてしまった場合は、当日

中に気づいた場合のみその時点で摂取し、翌日以降にまとめて摂取することができないよう指導した。

### 3. 試験対象者

25歳以上40歳未満の健康な日本人女性を対象とした。本被験食品において、月経随伴症状に与える影響を評価した先行研究は見当たらない。そこで、本試験では主要評価項目である月経随伴症状に関する質問票 (Menstrual Distress Questionnaire: MDQ) スコアの処置間差を検出するために必要症例数を設定した。直接的な先行データが存在しないため、一般に行動・臨床研究で用いられる効果量の慣用的基準 (小 = 0.2, 中 = 0.5, 大 = 0.8) を参考し<sup>11)</sup>、中～大程度の効果を想定することが妥当と判断した。主要解析には MDQ スコアの分布に正規性を仮定しない Wilcoxon 符号付順位検定 (対応あり) を用いた。サンプルサイズは G\*Power 3.1.9.7 を用い<sup>12)</sup>、両側有意水準 5%, 検出力 80%, 標準化効果量  $dz = 0.60$  を仮定して A priori 計算を行った結果、解析に必要な被験者数は 28 例と算出された。クロスオーバー試験における脱落の可能性を考慮し、約 10–15% の脱落率を見込んで、最終的な組み入れ数を 32 例と設定した。本試験参加の同意を取得した者のうち、下記の選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触せず、試験期間中の管理事項を遵守できると判断された者を試験参加者として組み込んだ。

選択基準：①書面による同意取得時の年齢が、25歳以上40歳未満の正常月経周期 (25～38日) の日本人女性、②月経開始の5日前から月経3日目頃にかけて月経随伴症状を自覚する者、③月経随伴症状に関する質問票 (Menstrual Distress Questionnaire: MDQ) のスコアが月経中より、月経前の方が高い者、④研究の目的・内容の十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に試験への参加を志願し、書面で試験参加に同意した者

除外基準：①医師により、婦人科系疾患 (月経前症候群および月経前不快気分障害)、続発性無月経、月経過多、月経困難症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳がん、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん等) と診断されたことのある者、②何らかの重篤な疾患により投薬治療または通院治療を行っている者、③医師の管理下において、運動または食事療法

を行っている者、④医師の管理下において、運動または食事療法を行っている者、⑤薬物依存、アルコール依存の現病または既往のある者、⑥精神障害 (うつ病等) や睡眠障害 (不眠症、睡眠時無呼吸症候群等) で通院中、または過去に精神疾患の既往がある者、⑦夜間勤務やシフト勤務等により生活リズムが不規則な者、⑧食事、睡眠等の生活習慣が極度に不規則な者、⑨極端な偏食をしている者、⑩脳疾患、悪性腫瘍、免疫疾患、糖尿病、肝疾患 (肝炎)、腎疾患、心疾患、甲状腺疾患、副腎疾患、その他代謝性疾患等の重篤な現病または既往を有する者、⑪月経随伴症状に影響を及ぼす健康食品、サプリメントおよび医薬品 (低用量ピル等) を使用している者、⑫同意取得日から遡って 3 カ月以内に他の臨床試験 (研究) に参加していた者、あるいは試験期間中に他の臨床試験 (研究) に参加する計画がある者、⑬同意取得日から遡って 1 カ月以内に 200 mL あるいは 3 カ月以内に 400 mL を超える採血、成分献血を行った者、⑭妊娠または授乳をしている者、または試験期間中にその可能性がある者、⑮各種調査票への記録遵守が困難な者、⑯ Scr 時の臨床検査値および計測値から、被験者として不適当と判断された者、⑰その他、試験責任医師が被験者として不適当と判断した者

### 4. 試験デザイン

本試験は、摂取 4 週間のランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験 (割付け比: 1:1) として実施した。本試験に参加同意した試験参加希望者に対してスクリーニングを実施し、選択基準に該当し、除外基準に抵触しない者と試験責任医師が判断した 32 名を本試験に組み入れた。組入れ後、試験食品割付責任者は、介入開始までに層別ランダム化により試験参加者を被験食品先行摂取群 (A 群)、プラセボ食品先行摂取群 (B 群) の 2 群に割り付けた。その際、割付因子は年齢・月経前 MDQ スコアおよび月経痛に関するアンケート (Visual Analogue Scale: VAS) スコアとした。また、試験食品割付責任者はキオーブンまで厳密に試験食品割付表を保管し、盲検性は試験食品割付責任者を除くすべての関係者に対して維持された。

試験参加者は、割付けに従い、I 期摂取期間は 1 回目の月経開始 8 日目から摂取 4 週検査前日まで、ウォッシュアウト期間 (2 回目の月経周期) を経

て、II期摂取期間は3回目の月経8日目から摂取4週検査前日までの期間に試験食品を摂取した。試験期間中、試験参加者に対し以下の遵守事項を守るよう指導した。①日常生活を大きく逸脱するような、過度な運動、節食や過食・多量の飲酒を制限し、通常どおりの生活習慣を維持する、②試験参加前の食事、飲酒、運動、睡眠、仕事等の生活習慣や環境を極力変えない、③運動習慣がある者は通常よりも激しい運動をせず、運動量や質を変えない。運動習慣がない者は新たに運動を始めない、④月経随伴症状に影響を及ぼす可能性がある医薬品、サプリメント、健康食品等を摂取しない、⑤以前から習慣のあった制限のない医薬品やサプリメント、健康食品等の服用または摂取状況は生活調査票に記録し、習慣を変えない。また、習慣がない者は新たに摂取を始めない、⑥鉄分やビタミン、カルシウムを多く含む食品はこれまでどおり摂取して構わないが、その摂取量や摂取頻度を大幅に変化させない、⑦他の臨床試験(研究)に参加しない、⑧全血献血または成分献血を行わない、⑨予防接種や健康診断・人間ドック等を受ける場合は、事前に相談窓口に報告し、生活日誌に記録する、⑩試験内容や試験参加で得られる情報を他人に一切漏らさない。また、やむを得ず上記項目が守れない場合は、可能な限り事前に相談窓口に連絡し、その内容を生活日誌に記録するよう指導した。

各検査実施前の厳守事項として、3日前から激しい運動は控え、前日は禁酒とし、睡眠は極力同じ時間と質を保つようにし、開始6時間前から検査終了まで絶食状態を維持し(水のみ摂取可能)、絶食前の最後の飲食は脂肪分の多い料理や、大量の甘い飲料等を避けるよう注意した。また、検査当日は、すべての測定が終了するまで禁煙とした。

## 5. 評価および観察項目

### 1) 主要評価項目

主要評価項目として、月経随伴症状に関する質問票であるMDQのうち、日本人では該当性が低いとされる「気分の高揚」と「コントロール」の項目を削除した修正版MDQ<sup>6)13)</sup>を用いて評価を行った。試験参加者に、摂取前および各期摂取4週後の月経前、月経中、月経後にMDQに回答してもらい、「痛み」、「集中力」、「行動変化」、「自律神経」、「水分貯留」、「負の感情」の6つ尺度にスコア化し、各

尺度のスコアおよびその合計スコアを用いて評価した。

### 2) 副次的評価項目

副次評価項目として、月経痛に関するアンケート(VAS)および気分状態を評価する質問票(Profile of Mood States 2nd Edition: POMS2)短縮版<sup>14)15)</sup>を用いて評価を行った。月経痛に関するアンケート(VAS)は、試験参加者に、摂取前および各期摂取4週後の月経前、月経中、月経後に質問票に回答してもらい、そのスコアを用いて評価した。「腹部の痛みはありましたか?」という設問に対し、全く痛みなしを0、耐えられない痛みを100とし、0から100までの数直線上で痛みの程度について主観で回答してもらい、スコア化した。POMS2短縮版は、摂取前、I期摂取期間終了後、II期摂取期間終了後に実施した。「怒り-敵意(AH)」、「混乱-当惑(CB)」、「抑うつ-落込み(DD)」、「疲労-無気力(FI)」、「緊張-不安(TA)」、「活気-活力(VA)」、「友好(F)」の7つの尺度にスコア化した。また、尺度Fを除く6尺度のうち、ネガティブな尺度である(AH, CB, DD, FI, TA)の合計スコアからポジティブな尺度であるVAのスコアを引くことで、ネガティブな気分状態を総合的に表すスコア(Total Mood Disturbance: TMD)を算出した。

### 3) 観察項目(生活日誌)

摂取開始前検査当日からII期摂取4週後検査前日まで、インターネット上で毎日の生活状況を記録させた。記録項目として、試験食品の摂取有無、体調不良の有無および症状、月経の有無、医薬品服用の有無と服用内容、運動の有無および運動内容、アルコール摂取の有無および内容、健康食品・サプリメント摂取の有無とその内容、研究領域に影響を及ぼす食品の摂取量やその変化、その他生活に変化があったことについて記録させた。

### 4) 安全性評価項目

安全性評価項目として、身体測定(体重、BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、末梢血液検査(生化学的検査、血液学的検査)、尿検査および医師による問診を行った。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍は、安静後、座位にて測定した。生化学的検査項目として、中性脂肪(TG)、総コレステロール(TC)、LDL-コレステロール(LDL-C)、HDL-コレステロール(HDL-C)、総ビリルビン(T-Bil)、

血糖値 (Glu), ヘモグロビン A1c (HbA1c), AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, アルカリホスファターゼ (ALP), 乳酸脱水素酵素 (LDH), 総タンパク (TP), アルブミン (ALB), 尿酸 (UA), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cr) を測定した。血液学的検査としては、白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン (Hb), ヘマトクリット (Ht), 血小板数 (PLT), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を測定した。尿検査では、pH, 蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血反応, 比重を測定した。

試験責任医師による問診では、試験参加者の健康状態や医薬品服用状況を確認し、検査記録簿に記録した。また、有害事象が確認された場合は、必要に応じた処置を実施することとした。

## 6. 統計解析

データの解析処理には、エクセル統計ベルカーブ Ver4.09 (株式会社社会情報サービス、東京) を使用した。各測定値の平均値および標準偏差を算出し、有意水準は 5% (両側検定) とした。

全登録集団のうち、所定の試験スケジュールを完遂した集団を最大の解析対象集団 (FAS) とした。FAS のうち、解析除外基準に抵触する症例を除外した集団を試験実施計画書適合集団 (PPS) とした。PPS の除外基準は、①試験食品の摂取率が 80 %を下回った症例、②試験期間中、臨床検査結果の信憑性を大きく損なう行為が顕著にみられた症例、③選定基準に該当していなかったこと、または除外基準に該当していたことが組み入れ後に明らかになった症例、④試験実施計画書からの逸脱が顕著に認められた症例、⑤その他、臨床検査値や生活日誌などの内容から、試験責任医師が不適当と判断した症例とした。

有効性の評価は、PPS を対象として実施した。有効性の評価における群間比較は、摂取 4 週後の値および摂取 4 週後の変化量について、Wilcoxon の符号順位検定を用いた。群内比較では、被験食品摂取およびプラセボ食品摂取それぞれの摂取前の値をベースラインとして、摂取 4 週後の値について、Wilcoxon の符号順位検定を用いた。また、クロスオーバー試験が適切なデザインで実施されたことを判定するため、主要評価項目である MDQ の合計スコア (月経前) について、持ち越し効果の検証として、各被験者の第 I 期+第 II 期 (順序効果の指標) および第 I 期-第 II 期 (時期効果の指標) を算出し、介入順序 (被験食品先行群 vs プラセボ食品先行群) 間で Wilcoxon の順位和検定を行った。

## II 結 果

### 1. 解析対象者

本試験で組み入れられた試験参加者は 32 名であったが、1 名が I 期摂取期間中に追跡不能 (音信不通) となり、介入後のデータが得られなかつたため、安全性に関する統計解析は、得られたデータ (n = 31) を用いて実施した。31 名が試験を完遂したが、このうち 2 名は、生活日誌の調査から、介入前後で鉄分やビタミン、カルシウムを多く含む食品の摂取頻度に変化がみられたため、試験責任医師により不適当と判断 (解析除外基準⑤に該当) された。このため、29 名を有効性評価の解析対象者 (PPS) とした (図 1)。有効性解析対象者 29 名の背景を表 1 に示した。なお、29 名の MDQ の合計スコア (月経前) を指標とした順序効果、時期効果は、それぞれ  $P = 0.417$ ,  $P = 0.496$  といずれも有意ではなく、第 I 期の介入が第 II 期の評価に与える影響 (持ち越し効果) は無視できると判断し、本試験デザインにおけるデータ解析の妥当性を確認した。

### 2. 有効性評価

#### 1) 月経随伴症状 (MDQ)

月経前、月経中、月経後の MDQ スコアを表 2 に示す。

月経前では、摂取 4 週後において、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して、「痛み」、「行動変化」、「自律神経」、「合計スコア」が低く、有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。また、被験食品摂取とプラセボ食品摂取ともに、MDQ のすべての尺度において、摂取 4 週後は摂取前と比較して低下し、有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。月経中では、摂取 4 週後において、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して、「痛み」が低く、有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。また、被験食品摂取では「痛み」、「水分貯留」、「合計スコア」において、摂取 4 週後が摂取前と比較して低下し、有意差が認められた ( $P < 0.05$ ) が、プラセボ食品摂取では摂取前後の比較に

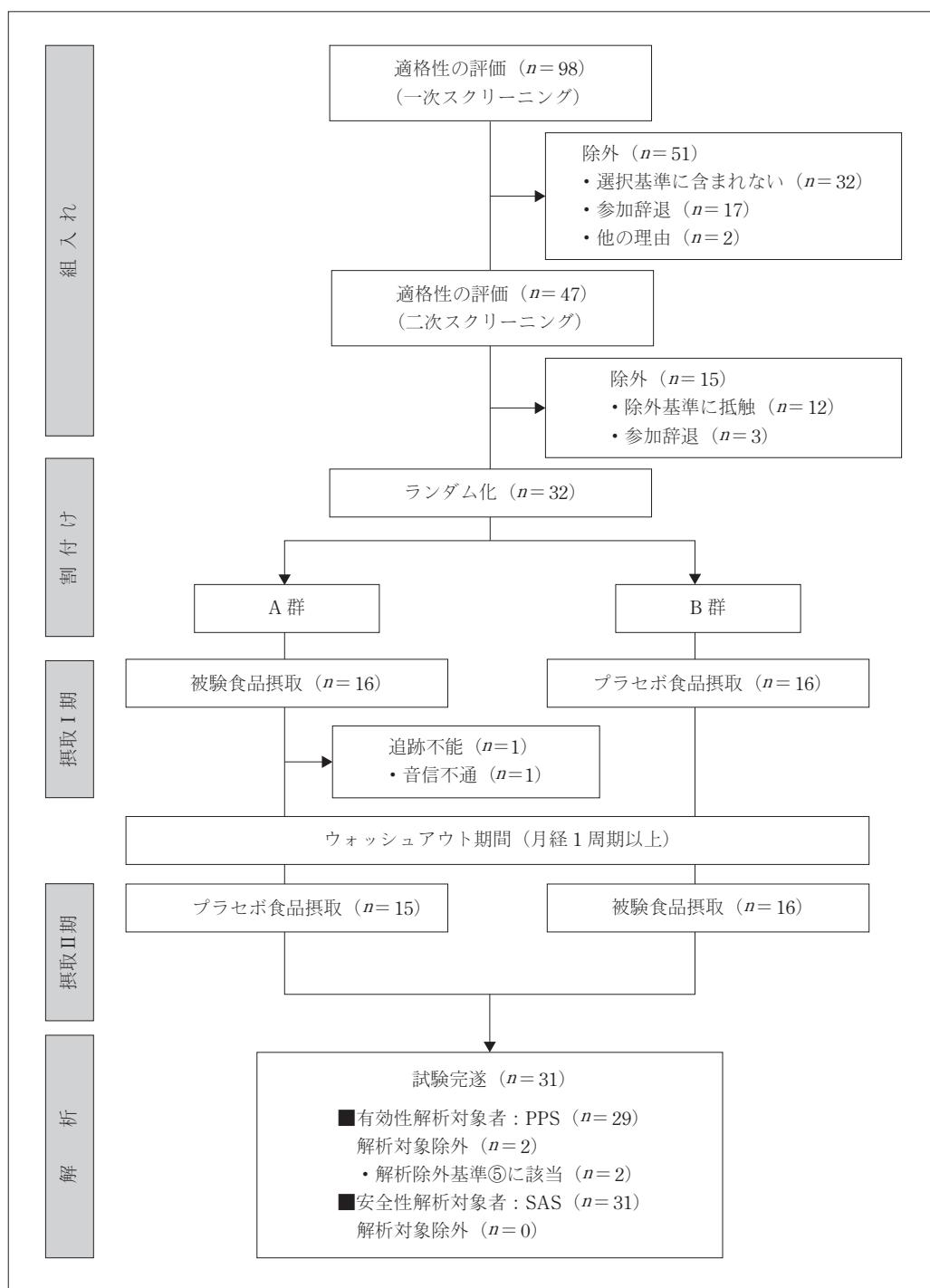


図1 被験者の選択から解析までの流れ

において有意差は認められなかった。月経後では、摂取4週後において、被験食品摂取とプラセボ食品摂取との間に有意差が認められた項目はなかった。また、プラセボ食品摂取では「水分貯留」において、摂取4週後が摂取前と比較して上昇し、有意差が認められた ( $P < 0.05$ ) が、被験食品摂取では摂取前後の比較において有意差は認められなかった。

## 2) 月経痛アンケート (VAS)

月経前、月経中、月経後における月経痛アンケートのスコアを表3に示す。月経前では、摂取4週後において、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して低く、有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。また、被験食品摂取とプラセボ食品摂取ともに、摂取4週後は摂取前と比較して低下し、有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。月経中では、摂取4週後におい

表1 被験者背景 (PPS)

	群		P 値
年 齢 (歳)	全 体 (n = 29)	31.1 ± 4.2	—
	A 群 (n = 13)	31.2 ± 4.3	0.955
	B 群 (n = 16)	31.1 ± 4.2	
身 長 (cm)	全 体 (n = 29)	158.0 ± 5.2	—
	A 群 (n = 13)	159.4 ± 5.6	0.209
	B 群 (n = 16)	156.9 ± 4.7	
体 重 (kg)	全 体 (n = 29)	53.1 ± 7.5	—
	A 群 (n = 13)	52.7 ± 7.8	0.782
	B 群 (n = 16)	53.5 ± 7.5	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	全 体 (n = 29)	21.2 ± 2.5	—
	A 群 (n = 13)	20.6 ± 2.4	0.281
	B 群 (n = 16)	21.6 ± 2.5	
MDQ (合計得点)	全 体 (n = 29)	95.1 ± 26.5	—
	A 群 (n = 13)	92.8 ± 28.7	0.681
	B 群 (n = 16)	96.9 ± 25.3	

平均値 ± 標準偏差。

A 群：被験食品先行摂取群。B 群：プラセボ食品先行摂取群。

て、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して低く、有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。また、被験食品摂取では摂取 4 週後が摂取前と比較して低下し、有意差が認められた ( $P < 0.01$ ) が、プラセボ食品摂取では摂取前後の比較において有意差は認められなかった。月経後では、摂取 4 週後において、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して低く、有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。また、被験食品摂取とプラセボ食品摂取とともに、摂取前後の比較において有意差は認められなかった。

### 3) 気分状態 (POMS2)

「怒り - 敵意 (AH)」、「混乱 - 当惑 (CB)」、「抑うつ - 落込み (DD)」、「疲労 - 無気力 (FI)」、「緊張 - 不安 (TA)」、「活気 - 活力 (VA)」、「友好 (F)」の 7 つの尺度にスコア化した。また、尺度 F を除く 6 尺度のうち、ネガティブな尺度である (AH, CB, DD, FI, TA) の合計スコアからポジティブな尺度である VA のスコアを引くことで、ネガティブな気分状態を総合的に表すスコア (Total Mood Disturbance : TMD) を算出した。

摂取前、摂取 4 週後の POMS2 短縮版のスコアを表 4 に示す。被験食品摂取とプラセボ食品摂取との摂取 4 週後の群間比較では、すべての尺度 (「怒り - 敵意 (AH)」、「混乱 - 当惑 (CB)」、「抑うつ - 落込み (DD)」、「疲労 - 無気力 (FI)」、「緊張 - 不

安 (TA)」、「活気 - 活力 (VA)」、「友好 (F)」、「Total Mood Disturbance (TMD)」) において、有意差は認められなかった。また、被験食品摂取とプラセボ食品摂取とともに、AH, CB, DD, FI, TA, TMD において、摂取 4 週後は摂取前と比較して低下し、有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。VA においては、被験食品摂取とプラセボ食品摂取とともに、摂取 4 週後は摂取前と比較して上昇し、有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。F においては、被験食品摂取とプラセボ食品摂取とともに、摂取前後の比較において有意差は認められなかった。

### 3. 観察項目 (生活日誌)

試験を完遂した 31 名のうち、介入前後で鉄分やビタミン、カルシウムを多く含む食品の摂取頻度に変がみられた 2 名を除く 29 名においては、介入前後で生活に大きな変化は認められなかった。また、試験食品の摂取率が 90% を下回る解析対象者はいなかった。

### 4. 安全性評価

身体測定 (体重、BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の結果を表 5 に示し、末梢血液検査 (生化学的検査、血液学的検査) の結果を表 6、7 に示した。体重および BMI は、被験食品摂取、プラセボ食品摂取とともに、摂取前と比較して有意に高値を示した (被験食品摂取:  $P < 0.05$ 、プラセボ食品

表2 月経前、月経中、月経後のMDQスコアの変化

		摂取食品 PPS (n=29)	摂取前	摂取4週間後		P値	変化量	P値
					P値			
月経前	痛み	被験食品 プラセボ食品	18.7 ± 5.0	12.4 ± 4.8 14.6 ± 5.1	<0.01** <0.01**	0.013 <sup>#</sup>	-6.3 ± 5.3 -4.1 ± 4.5	0.013 <sup>#</sup>
	集中力	被験食品 プラセボ食品	19.1 ± 7.0	13.3 ± 6.9 15.1 ± 6.1	<0.01** <0.01**	0.069	-5.8 ± 7.7 -4.0 ± 5.2	0.069
	行動変化	被験食品 プラセボ食品	15.4 ± 4.8	10.0 ± 4.4 11.7 ± 3.9	<0.01** <0.01**	0.027 <sup>#</sup>	-5.4 ± 6.0 -3.7 ± 4.4	0.027 <sup>#</sup>
	自律神経	被験食品 プラセボ食品	8.1 ± 3.2	5.4 ± 2.4 6.6 ± 2.7	<0.01** <0.01**	0.016 <sup>#</sup>	-2.7 ± 3.2 -1.6 ± 3.0	0.016 <sup>#</sup>
	水分貯留	被験食品 プラセボ食品	11.8 ± 4.1	9.2 ± 3.3 9.1 ± 2.7	<0.01** <0.01**	0.592	-2.6 ± 3.4 -2.7 ± 3.8	0.592
	負の感情	被験食品 プラセボ食品	22.0 ± 7.5	14.9 ± 7.6 16.2 ± 6.1	<0.01** <0.01**	0.181	-7.1 ± 8.2 -5.8 ± 5.8	0.181
	合計スコア	被験食品 プラセボ食品	95.1 ± 26.5	65.2 ± 26.5 73.2 ± 21.4	<0.01** <0.01**	0.014 <sup>#</sup>	-29.9 ± 29.1 -21.9 ± 18.4	0.014 <sup>#</sup>
月経中	痛み	被験食品 プラセボ食品	13.1 ± 5.7	11.3 ± 4.1 13.0 ± 5.4	0.028* 0.879	0.043 <sup>#</sup>	-1.8 ± 4.2 -0.1 ± 3.6	0.043 <sup>#</sup>
	集中力	被験食品 プラセボ食品	12.5 ± 4.6	11.6 ± 3.7 12.5 ± 4.6	0.180 1.000	0.085	-0.9 ± 3.6 0.0 ± 3.6	0.085
	行動変化	被験食品 プラセボ食品	10.0 ± 3.7	8.8 ± 3.3 9.5 ± 4.0	0.133 0.355	0.395	-1.2 ± 4.2 -0.6 ± 3.2	0.395
	自律神経	被験食品 プラセボ食品	5.4 ± 1.7	4.9 ± 1.2 5.3 ± 1.8	0.109 0.771	0.167	-0.5 ± 1.6 -0.1 ± 1.9	0.167
	水分貯留	被験食品 プラセボ食品	8.0 ± 3.0	7.2 ± 2.0 7.2 ± 2.1	0.046* 0.056	0.835	-0.8 ± 2.0 -0.8 ± 2.1	0.835
	負の感情	被験食品 プラセボ食品	13.6 ± 5.7	11.8 ± 4.2 12.2 ± 4.8	0.071 0.107	0.600	-1.7 ± 5.0 -1.3 ± 4.2	0.600
	合計スコア	被験食品 プラセボ食品	62.6 ± 20.9	55.7 ± 14.6 59.7 ± 18.7	0.026* 0.283	0.141	-6.9 ± 15.9 -2.9 ± 14.1	0.141
月経後	痛み	被験食品 プラセボ食品	8.1 ± 3.8	8.4 ± 3.5 8.5 ± 2.8	0.579 0.684	0.623	0.3 ± 3.0 0.3 ± 4.5	0.623
	集中力	被験食品 プラセボ食品	9.5 ± 3.9	9.8 ± 3.7 9.9 ± 3.4	0.560 0.669	0.825	0.3 ± 2.8 0.4 ± 4.7	0.825
	行動変化	被験食品 プラセボ食品	6.4 ± 2.3	6.9 ± 2.3 7.6 ± 3.2	0.130 0.087	0.583	0.5 ± 1.8 1.2 ± 3.6	0.583
	自律神経	被験食品 プラセボ食品	4.5 ± 1.7	4.3 ± 0.6 4.5 ± 1.2	0.387 1.000	0.298	-0.2 ± 1.5 0.0 ± 2.0	0.298
	水分貯留	被験食品 プラセボ食品	5.1 ± 1.9	5.8 ± 2.2 6.1 ± 2.1	0.057 0.033*	0.327	0.7 ± 1.8 1.0 ± 2.3	0.327
	負の感情	被験食品 プラセボ食品	9.8 ± 3.7	9.8 ± 3.7 10.8 ± 4.9	0.948 0.299	0.313	0.0 ± 2.8 1.0 ± 5.3	0.313
	合計スコア	被験食品 プラセボ食品	43.5 ± 16.1	45.1 ± 14.4 47.4 ± 15.1	0.414 0.303	0.350	1.6 ± 10.3 3.9 ± 20.0	0.350

平均値 ± 標準偏差。

\*: P &lt; 0.05, \*\*: P &lt; 0.01 摂取前との比較。

#: P &lt; 0.05, ##: P &lt; 0.01 群間比較。

表3 月経痛アンケートスコア (VAS) の変化

	摂取食品 PPS (n=29)	摂取前	摂取4週間後		P値	変化量	P値
				P値			
月経前	被験食品 プラセボ食品	45.4 ± 25.4	15.2 ± 16.7 25.8 ± 21.4	< 0.01 ** < 0.01 **	0.010 *	- 30.2 ± 27.2 - 19.6 ± 29.6	0.010 *
月経中	被験食品 プラセボ食品	30.6 ± 23.6	11.2 ± 13.1 26.6 ± 25.8	< 0.01 ** 0.402	< 0.01 **	- 19.4 ± 19.3 - 4.1 ± 25.7	< 0.01 **
月経後	被験食品 プラセボ食品	3.3 ± 9.1	1.8 ± 3.9 4.3 ± 7.9	0.297 0.619	0.044 *	- 1.5 ± 7.7 1.0 ± 10.7	0.044 *

平均値 ± 標準偏差。

\*: P &lt; 0.05, \*\*: P &lt; 0.01 摂取前との比較。

#: P &lt; 0.05, ##: P &lt; 0.01 群間比較。

表4 POMS2 スコアの変化

	摂取食品 PPS (n=29)	摂取前	摂取4週間後		P値	変化量	P値
				P値			
怒り - 敵意 (AH)	被験食品 プラセボ食品	57.1 ± 10.9	44.8 ± 8.7 43.9 ± 7.1	< 0.01 ** < 0.01 **	0.550	- 12.2 ± 12.2 - 13.2 ± 11.5	0.550
混乱 - 当惑 (CB)	被験食品 プラセボ食品	56.1 ± 10.1	46.3 ± 10.1 46.8 ± 9.2	< 0.01 ** < 0.01 **	0.702	- 9.8 ± 11.2 - 9.2 ± 10.4	0.702
抑うつ - 落込み (DD)	被験食品 プラセボ食品	54.5 ± 8.3	44.9 ± 6.6 45.5 ± 6.8	< 0.01 ** < 0.01 **	0.599	- 9.6 ± 8.1 - 9.0 ± 9.5	0.599
疲労 - 無気力 (FI)	被験食品 プラセボ食品	55.7 ± 10.3	42.1 ± 8.7 42.0 ± 7.6	< 0.01 ** < 0.01 **	0.962	- 13.7 ± 9.6 - 13.7 ± 10.2	0.962
緊張 - 不安 (TA)	被験食品 プラセボ食品	51.6 ± 8.1	40.0 ± 9.5 41.8 ± 8.9	< 0.01 ** < 0.01 **	0.153	- 11.6 ± 10.7 - 9.9 ± 9.6	0.153
活気 - 活力 (VA)	被験食品 プラセボ食品	41.0 ± 6.8	46.2 ± 9.6 46.8 ± 10.3	0.010 * 0.011 *	0.748	5.2 ± 10.2 5.8 ± 11.5	0.748
友好 (F)	被験食品 プラセボ食品	44.5 ± 7.2	47.4 ± 11.2 47.8 ± 11.4	0.153 0.128	0.789	2.9 ± 10.6 3.3 ± 11.4	0.789
Total Mood Disturbance (TMD)	被験食品 プラセボ食品	57.4 ± 9.3	43.8 ± 9.5 43.9 ± 7.7	< 0.01 ** < 0.01 **	0.929	- 13.7 ± 11.4 - 13.5 ± 11.1	0.929

平均値 ± 標準偏差。

\*: P &lt; 0.05, \*\*: P &lt; 0.01 摂取前との比較。

#: P &lt; 0.05, ##: P &lt; 0.01 群間比較。

摂取 : P < 0.01)。末梢血液検査では、被験食品摂取のクレアチニン、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度が摂取前と比較して有意差が認められ (P < 0.05)、プラセボ食品摂取の総タンパク、尿素窒素、クレアチニンが摂取前と比較して有意差が認められた (TP, BUN : P < 0.05, Cr : P < 0.01)。尿検査については、被験食品摂取とプラセボ食品摂取とともに、摂取前後の比較において有意差が認められた項目はなかった。これらの事象について試験責

任医師が個人ごとに数値を確認した結果、いずれも生理的変動の範囲内での変化であり、臨床問題となる変動ではないと判断された。また、試験期間中の有害事象は全体で 55 件あり、その内訳は被験食品摂取 32 件、プラセボ食品摂取 23 件であったが、いずれも試験責任医師により試験食品との因果関係は「なし」と判断された。以上のことから試験食品に安全上の問題はないと結論づけられた。

表5 体重, BMI, 血圧の変化

	摂取食品 FAS (n=31)	摂取前	摂取4週間後	
				P値
体重 (kg)	被験食品 プラセボ食品	53.0 ± 7.5	53.7 ± 7.6	0.023*
			53.9 ± 7.4	0.001**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	被験食品 プラセボ食品	21.1 ± 2.4	21.4 ± 2.5	0.029*
			21.5 ± 2.5	0.001**
収縮期血圧 (mmHg)	被験食品 プラセボ食品	103.8 ± 13.2	100.7 ± 8.6	0.070
			102.1 ± 9.9	0.388
拡張期血圧 (mmHg)	被験食品 プラセボ食品	70.9 ± 8.4	71.7 ± 7.2	0.496
			72.5 ± 6.6	0.151
脈拍 (beats/min)	被験食品 プラセボ食品	73.6 ± 9.1	74.8 ± 9.4	0.339
			74.7 ± 10.4	0.432

平均値 ± 標準偏差。

\* : P &lt; 0.05, \*\* : P &lt; 0.01 摂取前との比較。

### III 考 察

本研究では、トリプル有機酸マグネシウムの継続経口摂取が月経随伴症状に与える影響を検証することを目的として、月経随伴症状を自覚する25歳以上40歳未満の健康な女性を対象に、トリプル有機酸マグネシウムを1日あたり120 mg、4週間継続経口摂取するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。その結果、MDQスコアにおいて、摂取4週後の月経前では、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して、「痛み」、「行動変化」、「自律神経」、「合計スコア」が低く、有意差が認められた。また、摂取4週後の月経中においては、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して、「痛み」が低く、有意差が認められたことから、被験食品摂取が月経前に感じる症状や月経中の痛みを緩和したことが示された。また、被験食品摂取では摂取4週後が摂取前と比較して月経中の「痛み」、「水分貯留」、「合計スコア」が低下し、有意差が認められたが、プラセボ食品摂取では摂取前後の比較による有意差は認められなかった。加えて、副次評価項目として実施した月経痛に関するアンケート(VAS)では、摂取4週後の月経前、月経中、月経後のいずれにおいても、被験食品摂取はプラセボ食品摂取と比較して低く、有意差が認められ、被験食品摂取により月経の痛みが緩和されたことが示された。

内閣府男女共同参画局報告<sup>16)</sup>によると、月経に

関する不調のなかで生活に支障がある症状として最も回答率が高かったものが痛み（下腹部の痛み、腰痛、頭痛等）であり、月経に伴う痛みが女性のQOLに大きく影響していることが伺える。本試験において、トリプル有機酸マグネシウム摂取による月経前、月経中、月経後の月経痛改善効果が認められたことから、トリプル有機酸マグネシウムが月経随伴症状がもたらす女性のQOL低下の予防・改善に役立つ可能性が示唆された。

いわゆるむくみの状況を示す「水分貯留」スコアに関しては、摂取4週後の月経中において、被験食品摂取とプラセボ食品摂取との群間比較では有意差が認められなかった。また、被験食品摂取では摂取4週後が摂取前と比較して低下し、有意差が認められた一方、プラセボ食品摂取では摂取前後の比較において有意差が認められなかった。摂取4週後の月経後においても、被験食品摂取とプラセボ食品摂取との群間比較では有意差が認められなかった。また、プラセボ食品摂取では摂取4週後が摂取前と比較して上昇し、有意差が認められたのに対し、被験食品摂取では摂取前後の比較において有意差は認められなかった。黄体期および月経期は卵胞期より下肢に水分が貯留しやすいとされており<sup>17)</sup>、月経周期がむくみに影響を及ぼすことが示されている。月経前症候群を有する者を対象とした試験において、およそ2カ月間のマグネシウム摂取により、四肢のむくみを軽減させたことが報告されている<sup>18)</sup>。本研究では摂取4週後の群間比較では有意差が認められな

表6 末梢血液検査(生化学的検査)

	摂取食品 FAS (n=31)	摂取前	摂取4週間後	
				P値
TG (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	67.2 ± 31.7	65.0 ± 44.0	0.692
			55.9 ± 21.7	0.062
TC (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	179.9 ± 28.3	180.7 ± 33.1	0.840
			180.1 ± 27.9	0.946
LDL-C (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	104.6 ± 24.2	104.7 ± 26.3	0.970
			101.9 ± 22.5	0.368
HDL-C (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	64.3 ± 10.6	64.9 ± 11.8	0.787
			67.8 ± 11.2	0.052
T-Bil (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.083
			0.7 ± 0.2	0.108
Glu (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	86.5 ± 6.6	87.2 ± 8.1	0.610
			86.5 ± 7.9	0.980
HbA1c (%)	被験食品 プラセボ食品	5.3 ± 0.2	5.2 ± 0.2	0.354
			5.3 ± 0.3	0.913
AST (U/L)	被験食品 プラセボ食品	18.1 ± 3.6	18.8 ± 5.2	0.321
			19.4 ± 5.2	0.092
ALT (U/L)	被験食品 プラセボ食品	14.0 ± 7.4	15.3 ± 8.6	0.244
			15.5 ± 9.1	0.132
γ-GTP (U/L)	被験食品 プラセボ食品	15.5 ± 4.7	16.3 ± 5.0	0.146
			16.3 ± 5.9	0.198
ALP (U/L)	被験食品 プラセボ食品	54.7 ± 14.5	53.1 ± 13.3	0.128
			54.5 ± 15.0	0.852
LDH (U/L)	被験食品 プラセボ食品	155.1 ± 22.5	155.2 ± 24.0	0.978
			155.3 ± 23.2	0.941
TP (g/dL)	被験食品 プラセボ食品	7.2 ± 0.3	7.1 ± 0.3	0.140
			7.1 ± 0.3	0.032*
ALB (g/dL)	被験食品 プラセボ食品	4.5 ± 0.3	4.4 ± 0.3	0.129
			4.4 ± 0.2	0.076
UA (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	4.5 ± 0.9	4.4 ± 0.7	0.173
			4.5 ± 0.8	0.851
BUN (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	10.5 ± 2.9	11.0 ± 3.2	0.424
			11.8 ± 3.6	0.039*
Cr (mg/dL)	被験食品 プラセボ食品	0.67 ± 0.10	0.64 ± 0.11	0.010*
			0.64 ± 0.11	0.007**

平均値 ± 標準偏差。

\*: P &lt; 0.05, \*\*: P &lt; 0.01 摂取前との比較。

かったものの、被験食品摂取において摂取前後での改善傾向が示されたことから、月経時のむくみが気になる被験者を対象とした試験を実施するなど、さらなる検討が必要であると考える。

気分状態に関しては、摂取4週後の月経前のMDQにおいて、被験食品摂取はプラセボ食品摂取

と比較して、「行動変化」、「自律神経」スコアが低く、有意差が認められた (P < 0.05)。PMSと診断された女性を対象とした試験において、有機酸マグネシウム 360 mg を約8週間摂取した結果、摂取前と比較して月経前のネガティブな感情が改善されたことが報告されており<sup>19)</sup>、有機酸マグネシウムの摂

表7 末梢血液検査（血液学的検査）

	摂取食品 FAS (n=31)	摂取前	摂取4週間後	
				P値
WBC (/ $\mu$ L)	被験食品 プラセボ食品	5531.9 $\pm$ 1593.4	5361.0 $\pm$ 1189.0	0.43
			5688.4 $\pm$ 2030.1	0.54
RBC ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	被験食品 プラセボ食品	428.1 $\pm$ 25.3	433.2 $\pm$ 24.5	0.16
			426.8 $\pm$ 24.8	0.73
Hb (g/dL)	被験食品 プラセボ食品	12.7 $\pm$ 1.1	12.9 $\pm$ 1.1	0.06
			12.7 $\pm$ 1.0	0.96
Ht (%)	被験食品 プラセボ食品	39.4 $\pm$ 3.0	39.5 $\pm$ 3.0	0.78
			39.0 $\pm$ 3.0	0.25
PLT ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	被験食品 プラセボ食品	29.4 $\pm$ 5.9	30.5 $\pm$ 6.9	0.06
			30.9 $\pm$ 9.6	0.19
MCV (fL)	被験食品 プラセボ食品	91.9 $\pm$ 4.1	91.1 $\pm$ 4.0	0.05*
			91.4 $\pm$ 4.7	0.17
MCH (pg)	被験食品 プラセボ食品	29.6 $\pm$ 1.7	29.7 $\pm$ 1.7	0.29
			29.7 $\pm$ 1.6	0.36
MCHC (%)	被験食品 プラセボ食品	32.2 $\pm$ 0.8	32.6 $\pm$ 1.2	0.01*
			32.5 $\pm$ 0.8	0.09

平均値  $\pm$  標準偏差.\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$  摂取前との比較.

取が月経前の気分の落ち込みを軽減すると考えられている。このため、本試験でみられた気分状態の改善作用は、トリプル有機酸マグネシウム摂取によるものと考えられる。ただし、本研究ではMDQスコアの「集中力」、「負の感情」とPOMS2短縮版においては、摂取4週後の月経期間を通して、被験食品摂取とプラセボ食品摂取との群間比較で有意差が認められなかったことから、月経による情緒的変化を自覚する対象者において検証するなど今後の検討が必要である。

本被験食品は、マグネシウムに加え、有機酸であるクエン酸、グリシン、リンゴ酸を配合している。ヒトにおけるマグネシウムの生物学的利用能を検討した試験において、クエン酸塩やアミノ酸キレートといった有機酸マグネシウムの摂取は、酸化マグネシウム摂取よりも尿中マグネシウム排泄量が有意に高値となりなることが報告されており、有機酸がマグネシウムの吸収を促すことが示されている<sup>9)20)21)</sup>。このことから、本被験食品に含まれる有機酸がマグネシウムの吸収を促した可能性が考えられるが、本研究では、有機酸を含まないマグネシウムとの比較や尿中マグネシウム排泄量の検討を行っていないため

め、今後の検討が必要である。

トリプル有機酸マグネシウムの継続摂取による安全性を確認するため、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、末梢血液検査（生化学的検査、血液学的検査）、尿検査および医師による問診を行った。その結果、摂取前後において変動が認められた項目が確認されたが、試験責任医師が個人ごとに数値を確認し、生理的変動の範囲内であり臨床上問題となる変動ではないと判断した。また、試験期間中に確認された有害事象においても試験責任医師による確認を行い、試験食品に起因するものではないと判断した。マグネシウムの過剰摂取が下痢を引き起こすことが知られているが<sup>22)</sup>、本研究の被験食品摂取に起因すると考えられる下痢症状は認められなかった。したがって、本試験の条件下において試験食品に起因する有害事象は認められず、トリプル有機酸マグネシウムの経口継続摂取における安全性を確認することができた。しかし、本試験では介入期間の生活状況の調査が自己申告によるものであり、試験食摂取後の観察期間における検討を実施しておらず、これらの点が本研究の限界であり、今後の課題である。

## 結論

トリプル有機酸マグネシウムを1日120 mg、4週間継続摂取することで、MDQスコアにおいて、プラセボ食品摂取と比較して、月経前の「痛み」、「行動変化」、「自律神経」、「合計スコア」が有意に改善し、さらに、月経中においても「痛み」が緩和されたことが示された。また、月経痛に関するアンケートでは、月経前、月経中、月経後のいずれにおいても、プラセボ食品摂取と比較して月経の痛みが緩和されたことが示された。加えて、トリプル有機酸マグネシウムの継続摂取に起因する有害事象は認められず、本試験の条件下においての安全性が確認された。

## COI

本研究は、タテホ化学工業株式会社がビーエイチエヌ株式会社に委託し、その一部(SMO業務)を株式会社MIS(旧名称:株式会社M & I Science)に再委託した。実施にかかる費用はタテホ化学工業株式会社が負担した。なお、タテホ化学工業株式会社は、本試験の実施および取得したデータの解析には関与していない。また、おうちのドクター(旧名称:たけおクリニック)に所属する竹尾浩紀は試験責任医師として試験の管理を実施した。なお、これらの機関において、委託研究費以外の謝金および寄付金の支払いはない。

## 文献

- 1) 若林敏子, 出宮一徳: 月経周期に伴う愁訴—MDQの多変量解析—. 岡山県立短期大学紀要 1991; **43**: 120-126.
- 2) 江川美保: 月経随伴症状—機能性(原発性)月経困難症と月経前症候群/月経前不快気分障害—. 心身医学 2020; **60** (6): 515-520.
- 3) 甲斐村美智子, 上田公代: 若年女性における月経随伴症状と関連要因がQOLへ及ぼす影響. 女性心身医学 2014; **18** (3): 412-421.
- 4) Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, Kokubo K, Wang EC: Burden of menstrual symptoms in Japanese women - an analysis of medical care-seeking behavior from a survey-based study. Int J Womens Health 2013; **6**: 11-23.
- 5) Mizuta R, Maeda N, Tashiro T, Suzuki Y, Oda S, Komiya M, Urabe Y: Quality of life by dysmenorrhea severity in young and adult Japanese females: A web-based cross-sectional study. PLoS One 2023; **18** (3): e0283130.
- 6) Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, Kokubo K, Wang EC: Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. J Med Econ 2013; **16** (11): 1255-1266.
- 7) Kirsch E, Rahman S, Kerolus K, Hasan R, Kowalska DB, Desai A, Bergese SD: Dysmenorrhea, a Narrative Review of Therapeutic Options. J Pain Res 2024; **17**: 2657-2666.
- 8) 最上おりえ, 内田勝幸: プロスタグラシンF<sub>2α</sub>誘発子宮平滑筋収縮に対する乳清ミネラルの抑制作用およびその抑制機序について. ミルクサイエンス 2012; **61** (2): 81-87.
- 9) Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M: Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. Magnesium Research 2003; **16** (3): 183-191.
- 10) Kappeler D, Heimbeck I, Herpich C, Naue N, Höfler J, Timmer W, Michalke B: Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study. BMC Nutr 2017; **3**: 7.
- 11) Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, Second Edition. Lawrence Erlbaum Associates. USA., 1988.
- 12) Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A: G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods 2007; **39** (2): 175-91.
- 13) 石原二三代: 若年女性における性周期によるストレス反応の変化. 大阪城南女子短期大学研究紀要 2018; **53**: 75-90.
- 14) Hara Y, Nakamura U, Koga K, Yamashita Y, Kim Y, Hagiwara G, Furukado R:  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Intake Improves Psychological State and Performance in Esports: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Crossover Study. Nutrients 2025; **17** (11): 1870.
- 15) 後藤純平, 原健二郎, 清水邦義, 大貫宏一郎: イヌリン含有食品の摂取が心身の疲労感を自覚する健常人の疲労感・ストレスおよび粘膜免疫に与える効果の検証: ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験. 診療と新薬 2022; **59** (6): 301-314.
- 16) 内閣府男女共同参画局ホームページ: 令和5年度 男女の健康意識に関する調査報告書. (最終閲覧日: 2025年10月26日) [https://www.gender.go.jp/research/kenkyu/pdf/kenkou\\_r05s/10.pdf](https://www.gender.go.jp/research/kenkyu/pdf/kenkou_r05s/10.pdf)
- 17) 中島紀江, 植木ゆうか, 立石礼望, 藤田香奈恵, 松本美晴, 松尾和枝, 小崎智照, 橋口暢子: 成人女性における下肢のむくみと月経周期の関連. 女性心身医学 2023; **27** (3): 295-304.
- 18) Walker AF, De Souza MC, Vickers MF, Abeyasekera S, Collins ML, Trinca LA: Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. J.

Womens Health 1998; **7** (9): 1157-1165.

19) Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR: Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991; **78** (2): 177-181.

20) Schutten JC, Joris PJ, Groendijk I, Eelderink C, Groothof D, van der Veen Y, Westerhuis R, Goorman F, Danel RM, de Borst MH, Bakker SJL: Effects of Magnesium Citrate, Magnesium Oxide, and Magnesium Sulfate Supplementation on Arterial Stiffness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Intervention Trial. *J Am Heart Assoc* 2022; **11** (6): e021783.

21) Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY: Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr* 1990; **9** (1): 48-55.

22) 田中 清, 上西一弘: 日本人の食事摂取基準 2020 年版におけるビタミン・ミネラル. *日本栄養・食糧学会誌* 2020; **73** (6): 231-236.

## Effect of Triple Organic Acid Magnesium on Menstrual-Associated Symptoms in Healthy Adult Women:

A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Crossover Study

Takeshi KONISHI<sup>1)\*</sup> / Takashi TANIGUCHI<sup>1)</sup> / Naoko TAKAMIZAWA<sup>2)</sup> / Masaki KATO<sup>2)</sup> /  
Satoshi SHIMOKAWA<sup>2)</sup> / Daisuke OCHITANI<sup>2)</sup> / Hiroki TAKEO<sup>3)</sup> / Tsutomu NOZAKI<sup>2)</sup>

1) Tateho Chemical Industries Co., Ltd.

2) BHN Co., Ltd.

3) Ouchi no doctor (Formerly: Takeo Clinic)

\*: Corresponding author

### Abstract

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the effect of consuming Triple Organic Acid Magnesium on the menstrual-associated symptoms and its safety in healthy adult women.

**Methods:** A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study was conducted in 32 healthy volunteers (aged 25-40). Subjects were ingested either the test food (120 mg/day of triple organic acid magnesium) or the placebo food for 4 weeks. Subjects were assessed for Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) scores, menstrual pain questionnaire (VAS), mood state questionnaire (POMS2), and safety assessments.

**Results:** On the MDQ, in premenstrual, the test food intake significantly improved pain, behavioral changes, autonomic reactions, and total score compared to placebo. Furthermore, during menstruation, menstrual pain was significantly reduced with the test food compared to the placebo. On the VAS, the test food intake alleviated menstrual pain compared to the placebo in premenstrual, during menstruation, postmenstrual. In addition, no adverse events were observed due to the continuous intake of triple organic acid magnesium, confirming its safety under the conditions of this study.

**Conclusions:** This study suggests that triple organic acid magnesium may be useful in alleviating menstrual symptoms in healthy adult women. (UMIN-CTR ID: UMIN000055070)

**Key words:** Magnesium, Organic acid, Menstruation, Women's health, Safety