

ステアリン酸マグネシウムの 使用基準改正のための概要書

一般社団法人 国際栄養食品協会
公益財団法人 日本健康・栄養食品協会

概要書 目次

I. 添加物の概要	1
1. 名称及び用途	1
2. 起源又は発見の経緯	1
3. 諸外国における使用状況	1
1) コーデックス委員会	1
2) 米国	2
3) 欧州	2
4) オーストラリア及びニュージーランド	2
4. 国際機関等における安全性評価	2
1) 日本	2
2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	3
3) 米国	3
4) 欧州	3
5. 物理化学的性質	3
1) 構造式等	3
2) 製造方法	4
3) 成分規格	4
4) 食品添加物の安定性	4
5) 食品中の食品添加物の分析法	4
6. 使用基準案	5
1) 使用基準案	5
2) 使用基準案の設定根拠	5
II. 有効性に関する知見	6
1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	6
2) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	6
III. 安全性に関する知見	7
1. 体内動態試験	7
1) 吸収	7
2) 分布	9
3) 代謝	10
4) 排泄	10

2.毒性試験	11
1) 急性毒性試験	11
2) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	11
3) 発がん性試験	16
4) 1年間反復投与毒性/発がん性併合試験	17
5) 生殖毒性試験	17
6) 出生前発生毒性試験	17
7) 遺伝毒性試験	18
8) アレルゲン性試験	18
9) 一般薬理試験	18
3.ヒトにおける知見	19
4.一日摂取量の推計等	19
1) ステアリン酸マグネシウム推定使用量からの評価	19
2) サプリメント等推定使用量からの評価	20

I 添加物の概要

1. 名称及び用途

1) 名称：ステアリン酸マグネシウム(参照 1、2)

英名：Magnesium Stearate

2) CAS 登録番号等：

CAS 登録番号：557-04-0 (参照 2)

INS 番号：470iii (参照 3)

E 番号：E 470b (参照 4)

3) 用途：製造用剤(カプセル及び錠剤製造の滑沢剤、潤滑剤又は付着防止剤として用いる) (参照 5)

2. 起源又は発見の経緯

ステアリン酸マグネシウムは、脂肪酸とマグネシウムからなる金属石ケンの1種である。金属石ケンとしての本格的な利用は産業革命以後で、主として塗料の乾燥剤、潤滑剤、繊維関係の撥水剤などとして用いられた。化粧品関係では、タルク、顔料などに添加してその分散性を高めたり、皮膚に対する潤滑性、柔軟性、付着性を良くしたりする目的に使用される。ステアリン酸マグネシウムは圧縮錠剤の製造に滑沢剤として使用されている。

食品関係では、乳化剤、増粘剤、消泡剤、潤滑剤、離型剤、栄養補助剤、加工助剤、結合剤、あるいは固形防止剤として、後述するように世界的に広く使用されてきたが、我が国では、食品添加物として「特定保健用食品たるカプセル及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル及び錠剤」に限ってその使用が認められている。(参照 5、6)

また、医薬品添加物として圧縮錠剤の製造に滑沢剤として使用され、またベビーパウダー、フェイスパウダーなどに用いられている。化粧品関係では、タルク、顔料などに添加してその分散性を高めたり、皮膚に対する潤滑性、柔軟性、付着性を良くしたりする目的に使用される。(参照 7)

3. 諸外国における使用状況

1) コーデックス委員会

ステアリン酸マグネシウムは固結防止剤(anticaking agent)、乳化剤(emulsifier)及びthickner(増粘剤)として、適正製造規範(Good Manufacturing Practice : GMP)の範囲において食品に使用できるとされる添加物として FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA)で評価されている。2016年に開催の第48回コーデックス委員会食品添加物部会(Codex Committee on Food Additives : CCFA)において、ステアリン酸マグネシウムを「食品添加物に関するコーデックス一般規格(Codex General Standard for Food Additives : GSFA)に掲載し、同年のコーデックス総会で採択される運びとなった。(参照 8、9) また、Codex 成分規格が設定されている。(参照 2)

2) 米国

米国においては、一般に安全とみなされる物質(Substances Generally Recognized as Safe : GRAS 物質)として認められ、GMP の範囲において、一般食品、サプリメントの滑沢剤(lubricant) 及び離型剤(release agent)として、また加工用助剤として食品に使用することが認められている。(参照 10)

3) 欧州

欧州においては、食品添加物は 2008 年に制定された Commission Regulation No.1333/2008 の下で規制されているが、その後、2011 年に改正があり、Commission Regulation 1129/2011[M2] 及び Commission Regulation 1130/2011[M4]により、具体的に、脂肪酸のマグネシウム塩として食品添加物に指定されている。一般的に食品に使用可能な添加物、増粘剤(thickening agent)として、ポテトニョッキ(パスタの一種)、スピリット飲料、アルコール飲料、カプセル、タブレット等(チュアブル錠を除く)固形のサプリメント、プレス・レフレッシュ(口腔内清涼)用の菓子を含む他の菓子類、ドライフルーツ及びドライベジタブル、ドライパスタに対して、quantum satis (GMP)の条件下で使用が認められている。(参照 3、4)

4) オーストラリア及びニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランドにおいては食品関連の法規制は、両国によって設置された食品基準機関(Food Standards Australia New Zealand : FSANZ)によってまとめられた食品基準によって行われているが、両国の事情により例外がある。

オーストラリアでは、ステアリン酸マグネシウムは食品添加物としては承認されていない。ステアリン酸マグネシウムは治療品法(The Therapeutic Goods Act)により医薬品添加物として医薬品製造のために使用(ただし賦形剤製造用に限る)が認められている医薬品添加物である。オーストラリアでは、ダイエタリーサプリメントは治療品法のもとで補完薬(complementary medicine)に該当することから、ステアリン酸マグネシウムはサプリメント製造用に賦形剤として使用できる。(参照 11、12)

一方、ニュージーランドでは、ダイエタリーサプリメントはダイエタリーサプリメント規則(The Dietary Supplements Regulation)の中で規制されているが、ダイエタリーサプリメント規則は基本的に食品法(Food Act 2014)の下におかれ、ダイエタリーサプリメントは基本的には食品とみなされている。食品添加物としては FSANZ のリストに掲載されている添加物が使用でき、ステアリン酸マグネシウムは FSANZ 食品添加物(Ins No.470: thickener、emulsifier 及び stabilizer)としての使用が認められている。(参照 13、14、15、16)

4. 国際機関等における安全性評価

1) 日本

日本におけるステアリン酸マグネシウムの評価は、下記のように行われており、食品添加物として指定されている。

- 厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会による審議の結果、ステアリン酸マグネシウムについて ADI を設定する必要がないと評価され、保健機能食品に係るカプセル

剤及び錠剤の製造の用途での使用が適切であるとされた。(参照 17)(平成 15(2003) 年)

- 食品安全委員会において、「ステアリン酸マグネシウムの厚生労働省薬事・食品衛生審議会の審議結果」に係る評価が行われ、「厚生労働省薬事・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 を設定する必要はないものとする』との評価の結果は妥当と考えているとしている。」(参照 18) (平成 15(2003) 年)
- 一方、食品安全委員会では、「ステアリン酸カルシウムについての評価結果」を公表し、「ステアリン酸カルシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性は懸念がないと考えられ、ADI を設定する必要はないとしている。」(参照 19) (平成 16(2004) 年)

2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA における安全性評価は、1969 年の第 13 回会合で脂肪酸塩について行われたが、1973 年の第 17 回会合で具体的にマグネシウム塩としての評価が行われ、ADI は「制限しない(not limited)」と評価された。(参照 20、21、22、23)

1985 年に開催の第 29 回会合における評価によって ADI は特定しない(not specified)され、また 2015 年 6 月に開催された第 80 回会合においても ADI は「特定しない(not specified)」ことと確認された。(参照 24、25)

3) 米国

米国においては、食品医薬品局(US FDA)のもとで GRAS 物質に指定され、食品に使用が認められている。米国医薬食品局の GRAS 物質評価専門委員会 (Select Committee on GRAS Substances : SCOGS) による再評価が行われ、現在の使用方法と使用量において公衆の健康に有害な証拠は認められないとする意見がまとめられた。(参照 10、26)

4) 欧州

欧州においては、1990 年に開催された第 25 回欧州食品科学委員会(The Scientific Committee for Food : SCF)においてステアリン酸を含む脂肪酸類及びその塩類については ADI を設定しないと報告された。(参照 27)

5. 物理化学的性質

1) 構造式等

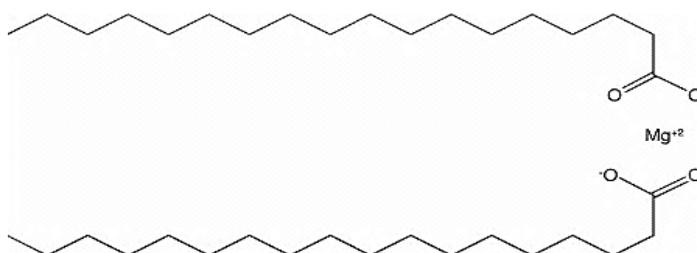
構造式、分子式及び分子量

① ステアリン酸マグネシウム :

分子式 : $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$ (参照 2)

分子量 : 591.27 (参照 2)

構造式 :



(参照 28) 厚生労働省: 職場のあんぜんサイト・安全性データシート: ステアリン酸マグネ

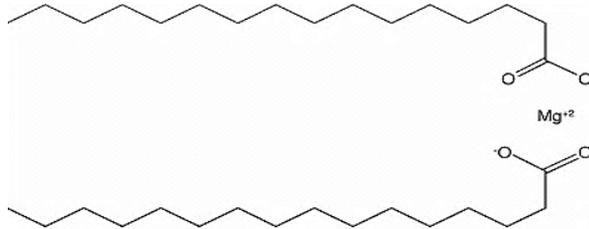
シウム

② パルミチン酸マグネシウム：

分子式：Mg(C₁₆H₃₂O₂)₂ (参照29)

分子量：535.14 (参照29)

構造式：



(参照30) 科学技術振興機構HP: 化学物質の詳細情報：パルミチン酸マグネシウム

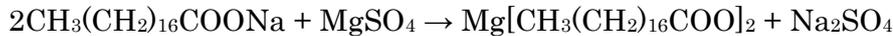
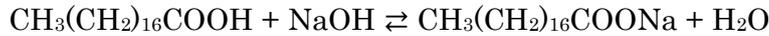
2) 製造方法

製造方法については2法が行われている。(参照5)

- (1) 熔融したステアリン酸と金属の酸化物若しくは水酸化物を反応させる (直接法)。



- (2) ステアリン酸と水と水酸化ナトリウムを加えて加温し、これに硫酸マグネシウム溶液を加え、生じた沈殿を集め、脱水、水洗後に乾燥、粉碎する。



3) 成分規格

すでに設定されており、本改正に係る変更の必要はない。

4) 食品添加物の安定性

ステアリン酸マグネシウムの安定性については、平成16年、本物質の新規指定のための審議に際して引用された報告書(以下、「ステアリン酸マグネシウム報告書」という)において下記のように評価されている。(参照17)

『(引用) ステアリン酸マグネシウムの暗所、室温の保存条件で、定量法に基づいて測定したロットの平均値から、1、2及び3年後のものと製造直後の含量にほとんど差はなく、少なくとも3年間は安定であることが確認された。(引用終わり)』(参照31)

5) 食品中の食品添加物の分析法

植松らが開発した定量法に従う。ステアリン酸マグネシウムを含むカプセル及びタブレット形状をした製品から、テトラヒドロフランにより遊離のステアリン酸を除外したあと、残留しているステアリン酸塩はカチオン交換樹脂との反応でステアリン酸に変換する。極性カラムを用いたガスクロマトグラフィーによってステアリン酸の量を測定する。ステアリン酸のエステル類はステアリン酸に変換されないので、ステアリン酸の量に影響を及ぼさない。得られたステアリン酸の量からステアリン酸マグネシウムの量を計算して求める。(参照32)

6. 使用基準案

1) 使用基準案

ステアリン酸マグネシウムは、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠菓以外の食品に使用してはならない。

基準改正案	現行基準
ステアリン酸マグネシウムは、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠菓以外の食品に使用してはならない。	ステアリン酸マグネシウムは、特定保健用食品たるカプセル及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル及び錠剤以外の食品に使用してはならない。

注釈：「錠菓」については、成型された錠剤型固形菓子の総称で「日本食品標準成分表」（文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会）において次のように定義されている。「砂糖が主原料で、これに結合剤、果汁、ミント系フレーバ等を少量混合したものを、打錠機で圧縮成型したもの」。同じ糖類を主原料とした固形菓子であるキャンディは、砂糖や水飴を主原料として煮詰めた後に冷し固めたもので、これとは明確に区分されている。ノンシュガー製品は砂糖の代わりにソルビトールを主原料としている。また、健康食品のサプリメント（主に「一般食品」に区分されるもの）もこれに含まれる場合がある。

2) 使用基準案の設定根拠

ステアリン酸マグネシウムは、これまでは、保健機能食品たるカプセル及び錠剤に限定しての使用が認められてきたが、機能性が表示できる第3の食品分類として、機能性表示食品が食品表示基準において規定されることとなり、2015年4月1日から施行された。

これに伴い、ステアリン酸マグネシウムの使用基準の対象を明確にするため、2015年3月20日付けで「特定保健用食品たるカプセル及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル及び錠剤」との改正が行われた。

機能性表示食品の形状については、一般食品の形状に加えて、カプセル及び錠剤の形状をしたものが主体になる可能性がある。これらの剤形の製造にあたり、粉体の流動性を高め、粉体が装置に付着することを防ぎ、円滑な製造を行うためには、滑沢剤が必須である。特にステアリン酸マグネシウムは、滑沢性、潤滑性及び付着防止性といった利点に加え、安全性において問題がないことが知られていることから、長年にわたり、主にカプセル剤、錠剤などを中心として、国内外で幅広く使用されてきている。

他方、わが国においては、前述のように、現行使用基準では、「特定保健用食品たるカプセル及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル及び錠剤以外の食品に使用してはならない」と限定されており、前述したように新たに保健機能食品として規定される機能性表示食品や、特定保健機能食品及び栄養機能食品以外のカプセル及び錠剤形状の食品には使用することが現状ではできない。

このため、長年国際的に汎用されている滑沢剤、潤滑剤及び付着防止剤といった観点から、特定保健用食品及び栄養機能食品以外のカプセルや錠剤形状の食品への使用が期待されていることから、これらの食品に使用が認められるよう使用基準の改正を要請するものである。

錠菓は砂糖を主原料として成型された製品で、原料の混合物を打錠機で圧縮・成型して得られる。原料は異なるものの、サプリメントと同様な形態の製品である。他の固結防止剤より優れた滑沢性及び流動性を有するステアリン酸マグネシウムの使用は、錠菓の製造においても有効である。機能性表示食品に類似した成分を含むが、表示をしない錠菓の開発も期待されることから、錠菓を含めることを要請するものである。サプリメントの定義が明確でない現状では、サプリメント形状のものに限定することが困難であるということも錠菓に本添加物を適用することを要請する次第である。

なお、特定保健用食品及び栄養機能食品以外のカプセルや錠剤形状の食品への使用を可能とした場合でも、その使用量は極めて少量で、一般食品からのマグネシウム摂取量を考慮してもマグネシウムの耐用上限を超えることはないので、上限を設ける必要はないと考える。

II. 有効性に関する知見

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

ステアリン酸マグネシウムの有効性及び他の同種の添加物との効果の比較、及び食品中の栄養成分に及ぼす影響については、

「ステアリン酸マグネシウム報告書」において、下記のように評価されている。(参照 17)

『(引用) (1)食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との比較滑沢性の比較

(1) 滑沢性の比較

無水リン酸 1 水素カルシウム、リボフラビン、ハブ茶を主剤とした錠剤に対して、ステアリン酸マグネシウムとシヨ糖脂肪酸エステルをそれぞれ 0.5～2%使用した錠剤の成形時の抜き出し力（錠剤を臼から除去するのに必要な力）を比較した結果、ステアリン酸マグネシウムを添加した錠剤の抜き出し圧は、主剤に依らず、現在滑沢剤として用いられているシヨ糖脂肪酸エステルを添加したものに比較して低値を示した。(参照 33)

(2) 流動性の比較

リボフラビン、乾燥ハブ茶エキスを主剤とし、ステアリン酸マグネシウムとシヨ糖脂肪酸エステルをそれぞれ 0～4%使用した試料を用いて篩透過率を測定した結果、ステアリン酸マグネシウムを添加した試料は、現在流動化剤として用いられているシヨ糖脂肪酸エステルを使用した試料に比して、有意に高い結果を示した。(参照 34) (引用終わり)』

2) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

「ステアリン酸マグネシウム報告書」において下記のように評価されている。(参照 17)

『(引用) (2) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

無水リン酸 1 水素カルシウム及びリボフラビンを主剤とした錠剤について、室温で 1、2、3、6 ヶ月間保存した後の無水リン酸 1 水素カルシウム及びリボフラビンの含有量変化を測定した結果、いずれも含有量に大きな変化は認められなかった。上記を含め別紙 1 に示した試験成績が提出されている。以上、調査会においては、現在、滑沢剤あるいは流動化剤として用いられているシヨ糖脂肪酸エステルよりも添加効果に関し、優れていることを確認した。(参照 35) (引用終わり)』

III. 安全性に関する知見

ステアリン酸マグネシウムの安全性に関する知見を、食品安全委員会による「ステアリン酸カルシウム評価書」(2004年)(以下「ステアリン酸カルシウム評価書」という)(参照 19)、「ケイ酸マグネシウム評価書」(2010年)(以下「ケイ酸マグネシウム評価書」という)(参照 36)、及び「リン酸一水素マグネシウム評価書」(2012年)(以下「リン酸一水素マグネシウム評価書」という)(参照 37)を踏まえて、以降の科学報文について MEDLINE®や ToxFile を含む科学系データベースの検索を行ったが、新規の情報は確認することはできなかった。(参照 38)

1. 体内動態試験

ステアリン酸マグネシウムを被験物質とした体内動態試験に関する試験成績は確認することが出来なかったが、一般に脂肪酸塩は、体内では解離した状態の遊離酸として吸収、代謝されるので、添加物ステアリン酸マグネシウムの体内動態については、①他のステアリン酸塩、②ステアリン酸、及び③マグネシウムに関する体内動態試験結果を引用することとした。

1) 吸収

① ステアリン酸塩

下記は、「ステアリン酸カルシウム評価書」で引用されている報告である。(参照 19)

『(引用)ラットへの経口投与によるカルシウム石鹸からのカルシウムの吸収を測定した結果から、ステアリン酸カルシウムは解離しにくいためにほとんど吸収されないと考えられた。ラットにカルシウム 1mg とステアリン酸 200mg を同時に経口投与すると、小腸内及び糞中にカルシウム石鹸が形成されることが報告されている。(参照 39)

イヌの摘出小腸を用いたカルシウムの吸収に関する胆汁及び胆汁酸の影響の研究では、ステアリン酸カルシウム単独負荷時の吸収は認められなかったが、胆汁を添加するとわずかに吸収されるようであった。(参照 40、41)(引用終わり)』

② ステアリン酸

下記は、「ステアリン酸マグネシウム報告書」において引用されているものである。(参照 17)

『(引用) ^{13}C 標識ステアリン酸を含む朝食を 16 日間摂食中の健常成人男性 6 名に対し、その摂食期間中にさらに 20mg/kg 体重の ^{13}C ステアリン酸、10mg/kg 体重の ^{13}C オレイン酸、あるいは 10mg/kg 体重 ^{13}C リノール酸のいずれかのカプセルを、8 日目、11 日目及び 14 日目のいずれかの日の朝食時にそれぞれ無作為化した順序で投与し、8 日目から 16 日目までの 9 日間の糞便採取、継時的な呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 含量測定を行ったところ、吸収され呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として検出された量はステアリン酸 2.9%で、オレイン酸 (15.1%)、リノール酸 (10.2%) と比べて低く、 ^{13}C ステアリン酸の吸収効率は 78.0%、オレイン酸 (97.2%) やリノール酸 (99.9%) よりも有意に低い結果であった。なお、被験者間変動もオレイン酸やリノール酸の被験者間変動の 2 倍以上であった。逆にステアリン酸の排泄量は、10.0mg/日/kg 体重であり、オレイン酸 8.8mg/日/kg 体重、リノール酸 0.8mg/日/kg 体重と比べて多い結果であった。(参照 42)(引用終わり)』

③ マグネシウムイオン

下記のマグネシウムの吸収に関する2件の報告は、「リン酸一水素マグネシウム評価書」で引用されているものである。(参照 37)

『(引用) SCF (European Commission Scientific Committee on Food) (2001) においても引用されている Worwag 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ウム欠乏症になるとされている。(参照 43、44、45)

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 46) (引用終わり)』

以下に示す4件の知見は、添加物「ケイ酸マグネシウムの評価書」でも引用されているものである。(参照 36)

Hardwick ら (1991) 及び Fine ら (1991) 等の報告によれば、
『(引用) 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。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考えられている。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。(参照 47、48、49) (引用終わり)』

(注)「ケイ酸マグネシウム評価書」において引用された(参照文献:PDR health: Magnesium. 参考: http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/mag_0167.shtml (2005 入手) は、ネット配信が削除されているため入手できなかった。

『(引用) なお、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 50) (引用終わり)』

『(引用) 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すが、剤形、塩の化学形、粒子の大きさも影響するとされる。(参照 51、52、53) (引用終わり)』

『(引用) 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の報告がある。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。(参照 54、55) (引用終わり)』

2) 分布

① ステアリン酸マグネシウム

情報は見つからなかった。(参照 38)

② ステアリン酸

下記は、「ステアリン酸カルシウム評価書」で引用された報告である。(参照 19)

『(引用) ^{14}C で標識したステアリン酸を雄ラットに投与し、標識コレステロールの生成を調べたところ、投与後 24 時間内に広範囲に分布していた。(参照 21、56) (引用終わり)』

③ マグネシウムイオン

下記に示す 4 件の知見は、「リン酸一水素マグネシウム評価書」で引用された報告である(参照 37)

『(引用) 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 21~28 g (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 43)

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 0.75~0.95mM (1.8~2.3mg/dL) であるとされている。(参照 48、57)

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 46)

Gunther (1993)、Romani (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 48、58、59)

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 0.1~1.0mM の範囲にあるとされている。(参照 46) (引用終わり)』

以下の 2 件の知見は、「ケイ酸マグネシウム評価書」において引用されているものである。(参照 36)

『(引用) 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、18~30mg/L (参照 48)、18~23mg/L (参照 48) 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 (参照 53)。結合型

と非結合型との比は一定しているとされる。(参照 60)

成人男性に ^{26}Mg (360mg (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}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 53、61) (引用終わり)』

3) 代謝

① ステアリン酸マグネシウム

情報は見つからなかった。(参照 38)

② ステアリン酸

下記は、「ステアリン酸カルシウム評価書」で引用されているものである。(参照 19) 『(引用) ステアリン酸は肝ホモジェネート画分におけるアセチル CoA の脂肪酸への取り込みを減少させた。(参照 62) (引用終わり)』

③ マグネシウム

情報は見つからなかった。(参照 38)

4) 排泄

① ステアリン酸マグネシウム

情報は見つからなかった。(参照 38)

② ステアリン酸

情報は見つからなかった。(参照 38)

③ マグネシウム

以下の 2 件の知見は、「リン酸一水素マグネシウム評価書」において引用されているものである。(参照 37)

『(引用) 鈴木ら (1984) の報告によれば、健康青年女性 (18~22 歳、日本人、各群 9~12 例) にマグネシウム (160、170、220、400mg/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 160mg/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、220mg/人/日まで摂取量を増加させると顕著に増加したが、更に 400mg/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 63)

神谷 (1956) の報告によれば、健康成人男子 (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 344mg/人/日) 又は高マグネシウム食 (521mg/人/日) を摂食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、摂食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食量の増加に伴って減少が認められたとしている。(参照 64)、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。(参照 36)

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 16mg/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 36、53、60、65)

Firozら(2001)、Benech(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²⁵Mg(乳酸塩として)50mgを静脈内投与し、同時に²⁶Mg(乳酸塩及びクエン酸塩として)360mg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。²⁵Mgは5日間糞中には見出されず、²⁶Mg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。²⁶Mg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 36、51、61)(引用終わり)』

下記の知見は、「ステアリン酸マグネシウム報告書」において引用されたものである。(参照 17)

『(引用)健常人19例、慢性下痢患者359例の成人男性に、1日4回、合計48、96又193mmolの水酸化マグネシウムを4日間投与し、糞中へのマグネシウムの排泄量を測定した結果、糞中への可溶性マグネシウム排泄量は、排泄した水酸化マグネシウムの量に比例して増加した。(参照 66)(引用終わり)』

2.毒性試験

1) 急性毒性試験

① ステアリン酸マグネシウム

「ステアリン酸マグネシウム報告書」において引用された2例を記載する。(参照 17)

『(引用)ラットに、ステアリン酸マグネシウム0.05~10.0g/kgを強制経口投与したところ、最高用量10.0g/kgを投与したラットに軽度の下痢が認められた以外に、明らかな毒性は認めなかった。LD₅₀値は10g/kg以上であった。

また、雄ラット10匹に、ステアリン酸マグネシウム7,500mg/kgを、雌10匹に6,000mg/kgを投与した結果、共に毒性は認められず、LD₅₀は雄で7,500mg/kg以上、雌では6,000mg/kg以上であった。(参照 5)(引用終わり)』

② ステアリン酸

情報は見つからなかった。(参照 38)

③ マグネシウム

下記は「リン酸一水素マグネシウム評価書」において引用されているものである。(参照 37)

『(引用)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LD₅₀値は、それぞれ1,050及び2,800mg/kg体重と報告されている。(参照 5)(引用終わり)』

2) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

① ステアリン酸マグネシウム

下記は、「ステアリン酸マグネシウム報告書」（参照 17）においても引用されているが、「ステアリン酸カルシウム評価書」において引用されている。（参照 19）

『（引用）Wistar ラット（各群雄雌 20 匹）に 0、5、10 及び 20%のステアリン酸マグネシウムを 90 日間混餌投与したところ、20%投与群の雄の体重は 8 週間で顕著に減少し、行動は緩慢となり、1 匹に尿失禁がみられた。20%投与群の雄 4 匹は 2 ヶ月以内に死亡し、4 匹全例に尿路結石がみられ、これが死因と考えられた。器官重量測定では、全投与群の雌で相対腎重量の減少がみられ、相対肝重量は、雄 10%及び 20%投与群で有意に減少した。

対照群の雌では全てに腎の石灰沈着がみられ、13 匹は重度であったが、20%投与群では軽度あるいは中程度であり、これが相対腎重量の変化に影響していると考えられている。

相対肝重量の減少を毒性とすると、ステアリン酸マグネシウムの NOAEL は 5%投与群の 2,500mg/kg 体重/日とされている。（参照 67）（引用終わり）』

② ステアリン酸

「ステアリン酸カルシウムの評価書」において引用された下記の報告がある。（参照 19）

『（引用）ラット（各群雌雄各 5 匹）に 0.3%のステアリン酸を 209 日間混餌投与したところ、食欲不振、著しい肺感染症や高い死亡率が認められた。平均生存期間は雄で 107 日、雌で 127 日であった。ステアリン酸投与によると考えられる肉眼的あるいは組織学的病変は認められなかった。肺の感染症は同じ試験でオクタデシルアミンを投与した群でも観察され、肺の感染症や高頻度の死亡はステアリン酸の影響とは考えられておらず、NOAEL は 0.3%投与群と考えられ、雄で 45mg/ラット/日、雌で 41mg/ラット/日とされている。（参照 68）

若いラットへの飼料の半分をステアリン酸（約 50g/kg 体重）とし、カゼイン、グルコース、セルロース、塩とビタミンを混合して与えた結果、雄は平均で 8.2 日、雌は 10.2 日で死亡した。ステアリン酸の含量を当初の 10 分の 3 に減少すると、動物の死亡時期は延長した。また、飼料に 5%の割合でコーン油を添加した時、ステアリン酸高濃度群で観察された有害作用は著しく減少した。（参照 69）（引用終わり）』

③ マグネシウム

以下に示す塩化マグネシウムの反復投与試験における知見 2 例は、「リン酸一水素マグネシウム評価書」において引用されているものである。（参照 37）

『（引用）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、1,600mg/kg 体重/日、雌 0、59、299、1,531mg/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、摂取量については、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、原因の特定はでき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なく、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えしており、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認め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 308mg/kg 体重/日、雌で 299mg/kg 体重/日（マグネシウムとして雄で 36mg/kg 体重/日、雌で 35mg/kg 体重/日）としている。（参照 70）

Tanaka ら（1994）のマウス 13 週間試験

Tanaka ら（1994）の報告によれば、B6C3F₁ 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、11,400mg/kg 体重/日、雌 0、770、1,580、3,260、6,810、13,830mg/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砲化が有意に増加していたとされている。(参照 71) (引用終わり)』

下記の塩化マグネシウム六水和物に関する反復投与試験による知見は「リン酸一水素マグネシウム評価書」で引用されているものである。(参照 37)

『(引用) Kurata ら (1989) のマウス 96 週間試験

Kurata ら (1989) の報告によれば、B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 50 匹) に塩化マグネシウム六水和物 (0, 0.5, 2.0% ; 0, 0.75, 3.0g/kg 体重/日) 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 72) (引用終わり)』

また、下記のリン酸一水素マグネシウムに関する反復投与試験による知見は「リン酸一水素マグネシウム評価書」で引用されているものである。(参照 37)

『(引用) 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, 3,045mg/kg 体重/日、雌 0.5, 1.5, 5.0% : 347, 1,032, 3,702mg/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ているとともに、体重、摂取量及び摂水量が週 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ひとつに挙げ、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み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。（引用終わり）』

（※）上記のオリジナル参照文献は入手困難であったので、試験結果が添付されている厚生労働省から食品安全委員会への文書（厚生労働省 食安基発 1003 第 1 号）を参照文献とした。

（参照 73）

下記のリン酸三マグネシウムに関する反復投与試験による知見は「リン酸一水素マグネシウム評価書」で引用されているものである。（参照 37）

『（引用）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、0.934、3.242g/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、肛門周囲の膨脹、発赤、出血及び赤色便が見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ライ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わる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づ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。

(※) 被験物質の平均摂取量と平均体重を基に評価要請者が計算したもの。』

(注) 上記のオリジナル参照文献は入手困難であったので、リン酸一水素マグネシウム評価書における記述を引用した。(参照 37)

3) 発がん性試験

① ステアリン酸マグネシウム ②ステアリン酸

情報はみつからなかった。(参照 38)

③ マグネシウム

下記は「リン酸一水素マグネシウム評価書」において引用されているものである。(参照 37)

『引用 Kurata ら(1989) らの報告によれば、B6C3F₁ マウス(各群雌雄各 50 匹)に塩化マグネシウム六水和物 (0、0.5、2% ; 0.75、3.0g/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。(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) 引用終わり』

(参照 72)

4) 1年間反復投与毒性/発がん性併合試験

①ステアリン酸マグネシウム ②ステアリン酸 ③マグネシウム

情報は見つからなかった。(参照 38)

5) 生殖毒性試験

①ステアリン酸マグネシウム ②ステアリン酸 ③マグネシウム

情報は見つからなかった。(参照 38)

6) 出生前発生毒性試験

①ステアリン酸マグネシウム

下記は、「ステアリン酸カルシウム評価書」において引用されているものである。(参照 19)

『(引用) ウサギの妊娠 70 時間(受精卵の分裂期: 着床前)あるいは 192 時間(器官形成期: 特に四肢)にステアリン酸マグネシウム 5.5%、ポリエチレングリコール 4,000、デンプン、タルカム及びシリカゲルを含む錠剤(ステアリン酸マグネシウムとして 0.14、1.4 及び 14mg/kg 体重相当)を単回経口投与したところ、妊娠 70 時間後投与で妊娠 11 日の胚の大きさに影響があったが、妊娠 11、17 及び 30 日の着床率、生存胚/胎児数及び奇形の発生率等において有意な増加は認められていない。(参照 74) (引用終わり)』

② ステアリン酸

情報は見つからなかった。(参照 38)

③ マグネシウム化合物

下記は、「リン酸一水素マグネシウム評価書」において引用されたものである。(参照 37)

『(引用) 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 800mg/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800mg/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1,000mg/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75)(引用終わり)』

7) 遺伝毒性試験

「ステアリン酸マグネシウム報告書」において、下記が変異原性試験として引用されている。(参照17) また、「ステアリン酸カルシウム評価書」においても引用されている。(参照19)

『(引用)微生物(*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *Escherichia coli* WP2uvrt 等)を用いた復帰突然変異試験においては、ステアリン酸マグネシウムは5、15、50、150、500及び5,000 µg/プレートの用量及び156、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/プレートの用量において、代謝活性系の有無にかかわらず変異原性を示さなかった。(参照76)

ほ乳類培養細胞(CHL/IU 細胞)を用いた染色体異常試験においては、ステアリン酸マグネシウムは短時間処理法の代謝活性化法によらない場合で、1.56、3.12、6.25、12.5、25及び50 µg/ml、代謝活性化法による場合で31.3、62.5、125、250、500及び1,000 µg/ml、連続処理法の24時間処理試験で0.313、0.625、1.25、2.5、5及び10 µg/ml、48時間処理試験で0、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5及び5 µg/mlの各6用量で試験した結果、代謝活性の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった。(参照77)

Grj:CD-1(ICR)系雄性マウスに、ステアリン酸マグネシウム500、1,000及び2,000mg/kgを単回経口投与し、投与後24時間に実施した骨髄小核試験においては、マウス赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。(参照78)(引用終わり)』

8) アレルゲン性試験

① ステアリン酸マグネシウム

ステアリン酸マグネシウムのアレルゲン性に関する情報をMedLineやToxFile等の情報源により検索した結果、アレルゲン性に関する報告は見つからなかった。(参照79)

② ステアリン酸 ③マグネシウム

情報は見つからなかった。(参照79)

9) 一般薬理試験

① ステアリン酸マグネシウム ②ステアリン酸

情報は見つからなかった。(参照38)

③ マグネシウム

マグネシウムにおける下記の2例を「リン酸一水素マグネシウム評価書」から引用する。(参照37)

『(引用)ミネラル・微量元素の栄養学(1994)における記述によれば、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、瘡

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 80)
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 46、80) (引用終わり)』

3. ヒトにおける知見

ステアリン酸マグネシウムのアレルゲン性に関する情報を MedLine や ToxFile 等の情報源により検索した結果、2 件の症例報告が見つかった。(参照 79)

Tamaro らの報告(2012)によれば、28 歳の女性がステアリン酸マグネシウムを摂取した後、蕁麻疹発現症状が観察された。(参照 81)

Stingeni らの報告(2012)によれば、49 歳のアトピー体質を有さない女性がチプロフロキサシ及び抗生物質等からなる内服液を飲用の後、紅斑浮腫発疹、咳、記憶喪失等の複合アナフラキシー症状を惹起した。患者についてパッチテスト、各種薬剤及びプラセボによる経口及び筋肉内投与テスト等の検査の結果、ステアリン酸マグネシウムを含む薬剤を経口投与後の場合あるいは症例のみに複合のアナフラキシー症状が観察された。(参照 82)

ステアリン酸マグネシウムのアレルゲン性に関する報文検索結果(参照 79)」において、上記の 2 件の臨床における報文が見つかった。これらの臨床例は、非常に稀なケースと考えられることから、これらの結果をもって、ステアリン酸マグネシウムにアレルゲン性のリスクがあるとは考えられない。

4. 一日摂取量の推計等

ステアリン酸マグネシウムは、JECFA において ADI は設定されていない。また、米国及び EU においても ADI は設定されず GMP のもとで使用が認められている。我が国においても、ADI は設定されていない。

本概要書においては、下記の 2 つの方法により評価した。

1) ステアリン酸マグネシウム推定使用量からの評価

平成 24 年度厚生労働科学研究成果報告によれば、純食品向けのステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムの出荷量は、ステアリン酸カルシウムが 53,180 kg、ステアリン酸マグネシウムが 1,060 kg と報告されている。(参照 83)

ステアリン酸マグネシウムが申請通りに認可された場合、上記のステアリン酸マグネシウムの 1,060kg 及びステアリン酸カルシウムの出荷量と同等量の 53,180kg のステアリン酸マグネシウムが、カプセル及び錠型の機能性表示食品並びに食品に使用されると仮定して、国民一人あたりのステアリン酸マグネシウムの摂取量を推定した。

$(1,060,000\text{g}+53,180,000\text{g})/1.275 \text{ 億人}/365 \text{ 日}=1.17\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ となる。

また、そのうちマグネシウムの摂取量は、

$\text{Mg}/\text{Mg}(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO})_2 \times 1.17\text{mg}=24.31/591.27 \times 1.17\text{mg}=0.05\text{mg}/\text{人}/\text{日}$

と推定される。

なお、厚生労働省が定める日本人の食事摂取基準のうちマグネシウムの推奨量は、年齢

層により異なるが、成人男子で 320～340mg/日、成人女子で 270～290mg/日である。この摂取基準に比べはるかに低い値である。なお、安全量の指標である耐容上限量はサプリメント等、通常の食品以外からの摂取量については成人において 350mg/日と設定されているが、サプリメント以外の通常の食品からのマグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないことから、通常の食品からの摂取量の耐容上限量は設定されていない。(参照 84)

また、参考までに比較すると、厚生労働省による「平成 24 年国民健康・栄養調査結果」によれば、日本国民一人あたりのマグネシウム摂取量は 20 歳以上の成人で 246mg/日であると報告されており、ステアリン酸マグネシウム使用によるマグネシウムとしての摂取量は無視できる量と考えられる。(参照 85)

2) サプリメント等推定使用量からの評価

食品安全委員会による添加物「ポリビニルピロリドン」評価書(2013 年)における推定摂取量の算出(評価書 31 ページ)に倣って、下記のようにステアリン酸マグネシウムの推定摂取量を算出した。(参照 86)

計算の条件：

- i. 錠剤一粒当たり約 250mg、カプセル一粒当たり約 500mg、チュアブル錠一粒当たり 1,000mg とする。
- ii. 錠剤成形時に添加するステアリン酸マグネシウムは、0.5～1.0%が妥当であるとされているが、ここでは前述のサプリメント製造時における使用実態から最大 2.0%を採用する。
- iii. 一般的なサプリメント常用者の摂取量を、一日 3 種類の錠剤又はカプセル(各 2 錠)をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定する。
- iv. 錠剤成形に添加するステアリン酸マグネシウムの割合を最高 2%*として、すべてのサプリメントにステアリン酸マグネシウムを滑沢性剤として使用する。

*製造現場において実際に使用されているステアリン酸マグネシウムの至適濃度については、一般社団法人 国際栄養食品協会(AIFN)の調査によれば、濃度が高くなると、製剤上のメリットはあまり得られず、むしろ固まり(ダマ)が出来て効果が薄れてしまうこと、及び 0.5～2.0%が妥当との結果が得られていること(参照 87)から、2.0%を採用した。

ステアリン酸マグネシウムの推定摂取量が最大となるのは、素材が異なるサプリメント 3 種類をすべてカプセルで摂取した場合であり、その場合のステアリン酸マグネシウムの一日摂取量は 120mg/人/日 ($500 \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02$) と推定される。

これから、マグネシウムの推定摂取量は、4.9mg/人/日 ($120 \times 24.31/591.27$)

また、仮に素材が異なるサプリメント 3 種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のステアリン酸マグネシウムの一日摂取量は 240mg/人/日 ($1,000 \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02$) と推定される。これから、マグネシウムの推定摂取量は、9.9mg/人/日 ($240 \times 24.31/591.27$) となる。

以上より、マグネシウムとしては 4.9mg/人/日、多くても 9.9mg/人/日と推定され、上記 1) の推定使用量からの評価において引用した日本人の食事摂取基準のうちマグネシウムの推奨量と比較して非常に低い値である。

参照文献

- 1) 厚生労働省: 第8版食品添加物公定書成分規格・保存規格 p.448-50 (平成19年3月末現在)
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/dl/8e03.pdf
- 2) FAO and WHO: FAO JECFA Monographs 17, FAO/WHO Compendium of Food Additive Specifications. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 80th meeting (2015) p.27-30
- 3) Codex Alimentarius International Food Standards: Class Names and The International Numbering System for Food Additives CAC/CL 36-1989, Adopted in 1989. Revision 2008. Amendment 2015. p.31
- 4) The European Parliament and of The Council: Regulation (EC) No.1333/2008 of The European Parliament and of The Council of 16 December 2008 on food additives; Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives Text with EEA relevance; Commission Regulation (EU) No 1130/2011 of 11 November 2011 amending Annex III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council on food additives by establishing a Union list of food additives approved for use in food additives, food enzymes, food flavourings and nutrients Text with EEA relevance
- 5) 谷村顕雄 棚元憲一監修「第8版食品添加物公定書解説書」廣川書店 (2007) p.D-1004-1008, D272-275
- 6) 厚生労働省: 食安発 0320 第2号「食品、添加物の規格基準の一部改正について」(平成27(2015)年3月20日)
- 7) 日本薬局方解説書編集委員会:「第十六改正 日本薬局方解説書 医薬品各条【あ行】-【さ行】」廣川書店 (2011) p.C2161-2164
- 8) Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Alimentarius Commission: Report of the Forty-eighth session of the Codex Committee on Food Additives, Xi'an, China, 14-18 March (2016) p.78
- 9) FAO and WHO: FAO/WHO GSFA Online, Codex General Standard for Food Additives (GSFA) Online Database
<http://www.fao.org/gsgfaonline/index.html?lang=en&print=true>
- 10) Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) Part 184, Subpart B, Sec. 184.1440 Magnesium Stearate (2015)
- 11) Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration: An overview of the regulation of complementary medicines in Australia. 25 March (2013) p.1
- 12) Australian Government Department of Health and Aging Therapeutic Goods Administration: Substances that may be used in listed medicines in Australia. December (2007) p.169
- 13) New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: Dietary

Supplements, Dietary Supplements Regulations. (1985) p.1

- 14) New Zealand Ministry of Health: Dietary Supplements Regulations (SR 1985/208). p.10
- 15) New Zealand Ministry for Primary Industries: Identifying Food Additives in New Zealand. New Zealand. October (2014) p.8
- 16) Australian Government: FSANZ Standard 1.3.1 Food Additives. Miscellaneous additives permitted in accordance with GMP in processed foods specified in Schedule 1. p.32 <https://www.legislation.gov.au/Details/F2011C00892>
- 17) 厚生労働省: 薬食審第 0627012 号「食品添加物の指定に関する薬事・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 (2003)年 6 月 27 日)
- 18) 食品安全委員会: 府食第 34 号「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 (2003)年 7 月 31 日)
- 19) 食品安全委員会: 府食第 795 号「ステアリン酸カル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 16 (2004)年 7 月 29 日)
- 20) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): Salts of Fatty Acids. In WHO Technical Report Series No.445/FAO Nutrition Meeting Report Series No.46, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation, Some food colours, emulsifiers, stabilizers, anticaking agents, and certain other substances. Thirteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome 27 May-4 June (1969) p.18-20
- 21) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): Salts of Myristic, Palmitic and Stearic Acids with Bases accepted for food use. In HP of International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, FAO Nutrition Meetings Report Series No.46A, WHO/Food Add/70.36, Toxicological Evaluation of Some Food Colours , Emulsifiers, Stabilizers, Anti-caking agents and certain other substances. Thirteenth Report of the JECFA, FAO Nutrition Meetings Report Series, in press; Wld Hlth Org, techn. Rep. ser., in press. (1996)
- 22) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): Salt of Stearic acid (magnesium). WHO Technical Report Series No.539/FAO Nutrition Meeting Series No.53, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications. Seventeenth Report of the JECFA, Geneva, 25 June -4 July (1973) p.16 and p.35
- 23) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): Salt of Stearic acid. In HP of International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No.5, The evaluations contained in this publication were prepared by JECFA which met in Geneva, 25 June-4 July 1973. Seventeenth Report of the JECFA, (1974) p.1-2
- 24) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): Inorganic and organic acids and their salts. In WHO Technical Report Series No.733, Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth report of the JECFA, (1985) p.11-5
- 25) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): FAO/WHO WHO

Food Additives Series 71. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the eightieth meeting of JECFA. (2016) p.37-51

- 26) US FDA: Magnesium stearate. In US FDA GRASS Substance (SCOGS) Database, Report Number: 60 SCOGS Opinion (1979)
- 27) Commission of the European Communities: Fatty acids and their salts. Commission of the European Communities, food –science and techniques, Report of the Scientific Committee for Food Twenty-fifth series, Report EUR 13416 EN (1991) p.11-4
- 28) 厚生労働省: 職場のあんぜんサイト・安全性データシート: ステアリン酸マグネシウム (作成日 2003 年 5 月 6 日, 改定日 2006 年 8 月 15 日)
<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/0818.html>
- 29) U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services: Substance Name- Hexadecanoic acid, magnesium salt, RN: 2601-98-1, UNII: JJ0UR696JR, InChIKey: ABSWXCMXIZDSN-UHFFFAOYSA-L.
<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/unii/JJ0UR696JR> (2016年5月16日検索)
- 30) 科学技術振興機構: 化学物質の詳細情報: パルミチン酸マグネシウム J-GLOBAL ID : 200907047697800022 日化辞番号: J43.194J
http://jglobal.jst.go.jp/detail/?JGLOBAL_ID=200907047697800022&t=7&q=SNID%3D%22J43.194J%22 (2016年5月1日検索)
- 31) 太平化学産業株式会社: ステアリン酸マグネシウムの安定性試験 (太平化学産業株式会社社内報告書、2009 年 9 月)
- 32) Y Uematsu, M Ogimoto, J Kabashima, K Ito and K Yasuda: Determination of Magnesium Stearate in Capsule-or-Tablet-type Supplements, Journal of AOAC International, (2006) 89 (2): 458-61
- 33) 太平化学産業株式会社: 「ステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステルにおける滑沢性の比較試験」 (太平化学株式会社社内報告書、2000 年 9 月)
- 34) 太平化学産業株式会社: 「ステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステルにおける流動性の比較試験」 (太平化学産業株式会社社内報告書、2000 年 9 月)
- 35) 太平化学産業株式会社: 「保健機能食品におけるステアリン酸マグネシウムの安定性及び Ca 及び V.B₂ に及ぼす影響」 (太平化学株式会社社内報告書、2000 年 9 月)
- 36) 食品安全委員会: 府食第 47 号 「食品健康影響評価の結果について」 (「ケイ酸マグネシウム評価書」) (平成 22(2010)年 1 月 22 日)
- 37) 食品安全委員会: 府食第 293 号 「食品健康影響評価について」 (「リン酸一水素マグネシウム評価書」) (平成 24(2012)年 3 月 22 日)
- 38) 一般社団法人 国際栄養食品協会: Magnesium stearate safety literature search (food safety をキーワードにステアリン酸マグネシウムに関する報文の検索結果) (2015 年 1 月 8 日検索)
- 39) G Gacs G and D Barltrop: Significance of Ca-soap formation for calcium absorption in the rat. Gut (1977) 18: p.64-8
- 40) Final Report of the Safety Assessment of Lithium Stearate, Aluminum Distearate, Aluminum Stearate, Aluminum Tristearate, Ammonium Stearate, Calcium Stearate, Magnesium Stearate, Potassium Stearate, Sodium Stearate, and Zinc Stearate. Int. J. Toxicol. (1982) 1: p.143-77.

- 41) 山田新太郎難溶性 Ca の吸収に及ぼす、胆汁、胆汁酸の影響について。栄養と食糧(1960) 12(6): p.391-403
- 42) PJH Jones, PB Pencharz, and MT Clandinin: Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42: p.769-77.
- 43) Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. SCF/CS/NUT/UPPLEV/54 Final 11 October (2001)
- 44) M Worwag, H-G Classen and E Schumacher: Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home in Germany. *Magnesium Research* (1999) 12 (3): p.181-9
- 45) J Durlach: Magnesium in clinical practice. Translated by David Wilson. John Libbey EUROTEXT. (1988) p.1-39
- 46) B M Altura : Basic Biochemistry and Physiology of Magnesium: A Brief Review. *Magnesium and Trace Elements*. (1991-92) 10: p.167-71
- 47) L L Hardwick, M R Jones, N B and D B N Lee: Magnesium Absorption: Mechanisms and the Influence of Vitamin D, Calcium and Phosphate. *J Nutr* (1991) 121: p.13-23
- 48) IOM Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press. Washington D.C., (1997) p.190-249
- 49) K D Fine, C A Santa Ana, J L Porter, and J S Fordtran: Intestinal Absorption of Magnesium from Food and Supplements. *J Clin Invest* (1991) 188: p.396-402
- 50) 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(下) 薬物治療の基礎と臨床第 11 版 第 VI 編 消化器系に関与する薬物 p.1232-8. 株式会社廣川書店、東京 (2007)
- 51) M Firoz and M Graber: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium Research* (2002) 14(4): p.257-62
- 52) T Bohmer, A Roseth, H Holm, S Weberg-Teigen and L Wahland: Bioavailability of Oral Magnesium Supplementation in Female Students Evaluated from Elimination of Magnesium in 24-hour Urine: *Magnesium Trace Elements* (1990) 9: p.272-8
- 53) H Benech and JM Grognet: Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. *Magnesium Research* (1995) 8 (3): p.277-84
- 54) The National Academies Press: 7 Magnesium Hydroxide: In the National Academy of Sciences (ed.), *Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals* (2000) p.131-48
- 55) M Verhas, V de La Gueronniere, JM Grognet, J Paternot, J Paternot, A Hermanne, P Van den Winkel, R Gheldof, P Martin, M Fantino and Y Rayssiguier: Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. *Eur J Clin Nutr* (2002) 56: p.442-7
- 56) T De Leo, and L Foti: Drug affecting Lipid Metabolism *Proc. Symp. Milano*, (1961) p.83-8

- 57) R J Elin: Assessment of Magnesium Status. *Clinical Chemistry* 33/11, (1987) p.1965-70
- 58) T Gunther: Mechanisms and Regulation of Mg^{2+} Efflux and Mg^{2+} Influx, *Miner Electrolyte Metab* (1993) 19: p.259-65
- 59) A Romani, C Marfella and A Scarpa: Cell Magnesium Transport and Homeostasis: Role of Intracellular Compartments. *Miner Electrolyte Metab* (1993) 19: p.282-9
- 60) M.D's Choice, Inc.: Magnesium <http://www.mdschoice.com/articles/vitamin-mineral-magnesium.php> (2015年4月14日アクセス)
- 61) H Benech, A Pruvost, A Batel, M Bourguignon, J-L Thomas and J-M Grognet: Use of the Stable Isotopes Technique to Evaluate the Bioavailability of a Pharmaceutical Form of Magnesium in Man. *Pharmaceut Res*, (1998) 15 (2) p.347-51
- 62) H M Korchak and E J Masoro: Free fatty acids as lipogenic inhibitors. *Biochim Biophys Acta* (1964) 84: p.750-53
- 63) 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(1) p.43-8
- 64) 神谷保男：マグネシウム代謝に関する研究 第1編 成人の平常のMg代謝について、栄養と食糧 (1956) 9(2): p.18-24
- 65) GM Davenport, JA Boling and N Gay: Bioavailability of magnesium in beef cattle fed magnesium oxide or magnesium hydroxide. *J Anim Sci* (1990) 68: p.3765-72
- 66) K D Fine, C A Santa Ana and J S Fordtran: Diagnosis of Magnesium-induced Diarrhea. *N Engl J Med* (1991) 324; p.1012-7
- 67) D Sondergaard, O Meyer and G Wurtzen: Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study: *Toxicology* (1980) 17: p.51-5
- 68) W B Deichmann, JL Radomski, W E MacDonald, R L Kascht and RL Erdmann and C Gables: The Chronic Toxicity of Octadecylamine. *A.M.A Archives of Industrial Health* (1958) 18: p.483-7
- 69) Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB): Evaluation of the health aspect of tallow, hydrogenated tallow, stearic acid, and calcium stearate as food ingredients, SCOGS-54, Contact No. FDA 223-75-2004 (1975)
- 70) 瀧澤保、安原加壽雄、三森国敏、小野寺博志、糺谷高敏、田村啓、高木久宜、広瀬雅雄：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: p.63-70
- 71) H Tanaka, A Hagiwara, Y Kurata, T Ogiso, M Futakuchi and N Ito: Thirteen-week oral toxicity study of magnesium chloride in B6C3F₁ mice, *Toxicol Lett* (1994) 73: p.25-32
- 72) Y Kurata, S Tamano, M-A Shibata, A Hagiwara, S Fukushima and N Ito: Lack of Carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F₁ mice; *Food and Chemical Toxicology* (1989) 27(9): p.559-63
- 73) 厚生労働省: 食安基発 1003 第 1 号 (平成 23 (2011) 年 10 月 3 日) 「食品健康評価に係る補足資料の提出について」

- 74) Von GHM Gottschewski: Kann die Tragersubstanz von Wirkstoffen in Dragees eine teratogene Wirkung haben ? (Can carriers of active ingredients in coated tablets have teratogenic effects ?); *Arzneim Forsch* (1967) 17: p.1100-1103 (和訳:コーティング錠に含まれる有効成分の担体は催奇形性を示すか?)
- 75) 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: p.16-20
- 76) 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験結果 (株式会社 新日本科学安全性研究所、2001年5月15日)
- 77) 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムのは乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果 (株式会社新日本科学安全性研究所、2001年5月15日)
- 78) 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験結果 (株式会社 新日本科学安全性研究所、2001年5月15日)
- 79) 一般社団法人 国際栄養食品協会: Magnesium stearate allergenicity search (allergenicity をキーワードでステアリン酸マグネシウムに関する報文の検索結果) (2015年4月13日検索)
- 80) 糸川義則: IV マグネシウム、「ミネラル・微量元素の栄養学」(1994) p.313-5
- 81) A Tamaro, C Abruzzese, A Narcisi, G Cortesi, F Persechino, FR Parisella and S Persechino: Magnesium stearate: An underestimated allergen. *J Biol Regulat Homeost Agents* (2012) 26(4): p.783-784
- 82) S Luca, C Stefano, B Veronica, N Diletta and L Paolo: Anaphylaxis to magnesium stearate excipient: Case report: *Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale* (2012) 66(3): p.148-50 (英訳)
- 83) 厚生労働省: 厚生労働科学研究成果報告書「食品添加物の規格試験法の向上及び摂取量推定値」(2013年) p.53
- 84) 厚生労働省: 「2015年版 日本人の食事摂取基準栄養素等摂取量」
- 85) 厚生労働省: 「平成24年度国民健康栄養調査結果」
- 86) 食品安全委員会: 「添加物評価書 ポリビニルピロリドン」(2013年7月)
- 87) 一般社団法人 国際栄養食品協会: 「ステアリン酸マグネシウムの配合量設定根拠資料」(2015年8月3日)