

薬食審第0627012号
平成15年6月27日



薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
毒性部会長 福島 昭治
添加物部会長 井村 伸正

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14年2月15日厚生労働省発食第0215002号をもって厚生労働大臣から諮問されたステアリン酸マグネシウムの食品添加物としての指定の可否について、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、審議を行った結果を別添のとおりとりまとめたのでこれを報告する。

ステアリン酸マグネシウムの指定について

1. 品目名：ステアリン酸マグネシウム
(Magnesium Stearate)

2. 分子式及び分子量

分子式： $\text{Mg}(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO})_2$

分子量：591.25

3. 用途：保健機能食品用カプセル剤及び錠剤の製造用途

4. 起源又は発見の経緯及び使用状況等

ステアリン酸マグネシウムは、飽和脂肪酸である n-オクタデカン酸のマグネシウム塩である。

我が国においては、日本薬局方第二部に収載されており、滑沢剤、流動化剤、安定(化)剤、光沢化剤、コーティング剤、賦形剤、分散剤、防湿剤用途の医薬品添加物として用いられている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における安全性評価では、1969 年の第 13 回会合での初めての評価及び 1973 年の第 17 回会合での再評価いずれも ADI は「制限しない (not limited)」とされ、さらに 1985 年の第 29 回会合において ADI は「設定しない (not allocated)」とされている。

米国においては、GRAS 物質 (Substances Generally Recognized as Safe) として、食品中に潤滑剤、離型剤、栄養補助剤、加工助剤、結合剤、乳化剤及び固結防止剤として使用することが認められている。

欧州においては、脂肪酸のマグネシウム塩として食品添加物に認可されており、食品に一般的に使用可能な添加物とされている。

今般、ステアリン酸マグネシウムを、カプセル、錠剤の剤形である保健機能食品の製造用剤として、「保健機能食品であつて、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針」(平成 13 年 3 月 27 日食品保健部長通知、以下、保健機能食品ガイドライン)に基づき指定要請がなされた。

5. 有効性

- (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

- 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ョ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ョ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。

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。

(2) 食品中の栄養性成分に及ぼす影響

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、いずれも各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。

6. 体内動態

ステアリン酸マグネシウムの吸収、代謝に関する試験報告はない。しかしながら、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、代謝されることから、ステアリン酸類及びマグネシウムの吸収、代謝に関する以下のような試験結果が報告されている。

(1) ステアリン酸類

①SD 系雄ラットに、ステアリン酸、又はトリステアリンを 10%含む飼料を 16 日間混餌投与した試験では、ステアリン酸は、トリグリセリド型あるいは遊離酸型のいずれも消化されにくく、ステアリン酸では 24%、トリステアリンでは 14%が消化吸収され、残りは排泄された。

②¹³C 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 20 mg/kg 体重 ¹³C ステアリン酸、10 mg/kg 体重 ¹³C オレイン酸、あるいは 10 mg/kg 体重 ¹³C 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、経時的な呼気中の ¹³CO₂ 含量測定を行ったところ、吸収され呼気中に ¹³CO₂ 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、¹³C 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、10.0 mg/日/kg 体重であり、オレイン酸 8.8

mg/日/kg 体重、リノール酸 0.8 mg/日/kg 体重と比べて多い結果であった。

(2) マグネシウム

健康人 19 例、慢性下痢患者 359 例の成人男性に、一日 4 回合計 48、96 又は 193 mmol 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、摂取した水酸化マグネシウムの量に比例して増加した。

7. 安全性

ステアリン酸マグネシウムは、国内では医薬品添加物として長年使用されており、これまでに安全性に関する特段の問題は報告されていない。

(1) 単回投与毒性試験

ラットに、ステアリン酸マグネシウム 0.05~10.0 g/kg を強制経口投与したところ、最高用量 10.0 g/kg を投与したラットに軽度以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 10 g/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 7500 mg/kg を、雌 10 匹に 6000 mg/kg を投与した結果、ともに毒性は認められず、LD₅₀ 値は雄で 7500 mg/kg 以上、雌では 6000 mg/kg 以上であった。

(2) 90 日間反復投与毒性試験

Wistar 系ラット各群雄雌 20 匹に 0、5、10 及び 20% のステアリン酸マグネシウムを 3 ヶ月間混餌投与した試験では、20% 投与群の雄の体重は 8 週間で有意に減少し、行動は緩慢となり、1 匹には尿失禁がみられた。20% 投与群の雄 4 匹は 2 ヶ月以内に死亡し、全例に尿路結石がみられ、これが死因と考えられた。血液学的検査では 20% 投与群でヘマトクリット値の有意な減少が認められたが、その他の検査項目、及び血液生化学的検査においては明らかな変化は認められなかった。

器官重量測定では、全投与群の雌で相対腎重量の減少が見られた。相対肝重量は、雄ラット 10% 及び 20% 投与群で有意に減少した。

病理組織学的検査では、対照群の雌では全てに腎の石灰沈着が見られ、13 匹は重度であったが、20% 投与群では軽度あるいは中等度であった。これより、相対腎重量の減少は、腎の石灰沈着が軽減したことに起因し、飼料中のマグネシウム含量の増加が投与群の腎の石灰沈着を軽減させたと考えられた。

相対肝重量の減少を毒性としたとき、ステアリン酸マグネシウムの最大無毒性量 (NOAEL) は 5% 投与群の 2500 mg/kg 体重/日となる。

(3) 変異原性試験

微生物 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 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、1500 及び 5000 μ g/プレートの用量及び 156、313、625、1250、2500 及び 5000 μ g/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。

は乳類培養細胞（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 $\mu\text{g/ml}$ 、代謝活性化法による場合で 31.3、62.5、125、250、500 及び 1000 $\mu\text{g/ml}$ 、連続処理法の 24 処理試験で 0.313、0.625、1.25、2.5、5 及び 10 $\mu\text{g/ml}$ 、48 時間処理試験で 0.156、0.313、0.625、1.25、2.5 及び 5 $\mu\text{g/ml}$ 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。

Crj:CD-1 (ICR) 系雄性マウスに、ステアリン酸マグネシウム 500、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与し、投与後 24 時間に実施した骨髓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。

（４）その他の試験

第 29 回 JECFA において、ステアリン酸マグネシウムのような脂肪酸塩は、一般に体内でイオン化するので、その成分である陽イオン及び陰イオンについても評価すべきであるとの見解が示されている。そのうち、ステアリン酸マグネシウムの成分であるマグネシウムイオンは小児、慢性腎障害患者に配慮すべきとされており、マグネシウムの毒性試験成績として塩化マグネシウムの慢性毒性、催奇形性及び変異原性試験が示されている。

① 慢性毒性試験

B6C3F1 系マウス各群雌雄 10 匹に、0（対照群）、0.5 及び 2.0% の塩化マグネシウム六水和物を 96 週間混餌投与した結果、死亡率、一般状態、尿、血液及び血液生化学的検査において、投与に起因した変化は認められなかった。組織学的検査では、投与群と対照群との間に腫瘍発生率において有意な差はみられなかった。

② 催奇形性試験

Wistar 系ラット各群 22 匹に 0、200、400 及び 800 mg/kg の塩化マグネシウム六水和物を妊娠 6～15 日の 10 日間、1 日 1 回強制経口投与した結果、妊娠動物では、いずれの投与群も一般状態の変化、生存数、体重、摂餌量生存胎児数、性比、胎児体重および胚胎児死亡率において対照群との間に有意な差は認めなかった。よって本試験条件下での塩化マグネシウム六水和物の妊娠ラットに対する無影響量は 800 mg/kg/日以上とされた。

上記を含め別紙 1 に示した試験成績が提出されている。

調査会においては、①提出された試験成績は、保健機能食品ガイドラインで添付を要求している試験成績（単回投与、90 日間反復投与、変異原性試験）を満たしていること、②ステアリン酸マグネシウムは体内でイオン化すると考えられ、マグネシウムに関しては、慢性毒性試験及び催奇形性試験成績等が示され、安全性が確認されていること、③医薬品としての使用経験があり、これまでに安全性に関する特段の問題は生じていないことから「保健機能食品に係るカプセル基剤及び錠剤コーティング剤」に使用を限定する場合における安全性評価は可能であると判断した。

8. 1日摂取許容量（ADI）の設定

ステアリン酸マグネシウムのADIに関しては、

- ① 毒性影響が観察されたラット90日間反復投与試験において、実際に肝への影響が見られている用量は10%以上の用量であり、毒性試験ガイドライン上は、栄養障害のおそれがあることから、通常5%以上の混餌投与は実施する必要がないとされていること、
- ② ステアリン酸マグネシウムは体内でイオン化すると考えられ、マグネシウムについての安全性懸念も少ないと考えられること、
- ③ 本品についてのJECFAの評価は、ADIは「設定せず（not allocated）」であり、また米国でもGRAS物質、EUにおいても濃度的制限を課すことなく使用可とされていること

などから、ステアリン酸マグネシウムについてADIを設定する必要はないものと考ええる。

9. 1日摂取量について

1日摂取許容量（ADI）を設定する必要がないと評価したことから、安全性確保の観点からの1日摂取量の推定は要しないと考ええる。

10. 使用基準

使用基準については、保健機能食品ガイドラインに基づく指定要請であることから、下記のとおり設定することが適切であると考えられる。

ステアリン酸マグネシウムは、保健機能食品に係るカプセル剤及び錠剤の製造以外の用途に使用してはならない。

11. 成分規格

成分規格は、「第14局改正 日本薬局方第二部」に収載された規格を参考に、別紙2のとおり設定することが適切である。