

ステアリン酸カルシウムを添加物として定める ことに係る食品健康影響評価について

1 はじめに

「ステアリン酸カルシウム」は、ステアリン酸カルシウムとパルミチン酸カルシウムを主成分とする高級脂肪酸のカルシウム塩の混合物であり、低水溶性で、粉体の流動性向上・固結防止等の機能を有し、欧米においては 1920 年代頃から様々な用途で食品に用いられてきている³⁾。わが国では、医薬品分野で使用されており、日本薬局方に収載されている¹⁾。

米国では、ステアリン酸カルシウムは GRAS 物質（一般に安全と認められる物質 (Generally Recognized as Safe)）として、フレーバー付与及びその助剤、潤滑剤、離型剤、安定剤、増粘剤、固結防止剤としての使用が認められている他、食品添加物の脂肪酸塩類の一つとして、結着剤、乳化剤、固結防止剤として使用が認められている。欧州連合 (EU) では、脂肪酸のナトリウム、カリウム及びカルシウム塩の一つとして、一定の食品への使用が認められている³⁶⁾。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、脂肪酸の塩類 (Salts of Fatty Acids) の一つとして評価されており、第 13 回 (1969 年) 及び第 17 回 (1973 年) に、いずれも ADI は「制限しない (not limited)」とされ、第 29 回 (1985 年) において、脂肪酸類の ADI は「特定しない (not specified)」と評価されている^{9),15)}。

2 背景等

厚生労働省は、平成 14 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、① JECFA 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 46 品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。これに該当するステアリン酸カルシウムについて評価資料がまとまったことから、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。(平成 16 年 3 月 4 日、関係書類を接受)

3 添加物指定の概要

ステアリン酸カルシウムは、米国では GRAS 物質として扱われていて、濃度を制限する規定はないこと、また EU では上限量は設定されずに必要な食品に使用できることとされていることから、使用基準は設定せず、JECFA や FCC (Food Chemical Codex) 等の規格を参考に規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

4 名称等

名称：ステアリン酸カルシウム

英名：Calcium stearate

構造式：ステアリン酸カルシウム $\text{Ca}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2$

パルミチン酸カルシウム $\text{Ca}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COO}]_2$

分子量：ステアリン酸カルシウム 324.56

パルミチン酸カルシウム 296.50

性状：白色の軽くてかさ高い粉末で、臭いはないか、又は僅かに特異な臭いがある。

5 安全性に関する検討

(1) 体内動態

①吸収・排泄

雄ラットにステアリン酸 10%を含む飼料を 7-8 日間投与し、摂食した脂肪と排泄された脂肪酸を測定した結果、ステアリン酸は 24%が消化された^{11), 26)}。

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^{17), 23)}。

ラットで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ところ、ステアリン酸カルシウム投与では、カルシウムの吸収はほとんど認められず、ステアリン酸カルシウムはほとんど解離されないために吸収されないと考えられた。カルシウム 1 mg とステアリン酸 200 mg を同時に経口投与した場合、小腸及び糞中のステアリン酸カルシウム（カルシウム石鹸）を形成したカルシウムの割合は、それぞれ $69.2 \pm 16.0\%$ 、 $47.7 \pm 16.6\%$ であった³¹⁾。

②分布

¹⁴C 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¹¹⁾。

③代謝

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^{11), 25)}。

(2) 毒性

①急性毒性

マウス及びラットにステアリン酸カルシウム（最高用量：5,000 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、投与後 3 週間に投与に起因する中毒症状の発現は認められなかったと報告されている^{21), 22)}。また、マウス及びラットにステア

リン酸カルシウム（最高用量：10,000 mg/kg 体重）を単回経口投与した別の報告では、LD₅₀ は 10,000 mg/kg 体重以上とされている^{19), 20)}。

マウスへのステアリン酸カルシウム（最高用量：10,000 mg/kg 体重/日）単回腹腔内投与で異常は認められておらず、LD₅₀ は 10,000 mg/kg 体重/日以上とされている^{19), 20)}。

②反復投与毒性

ラットにステアリン酸カルシウム（250 及び 1,000 mg/kg 体重/日）を9ヶ月間、合計で201回経口投与したところ、体重増加率の上昇が認められ、特に250 mg/kg 体重/日投与群では著しい上昇が認められた。血液学的検査及び肝酵素機能検査では明らかな変化は認められず、また肉眼的及び病理組織学的検査においても投与に関係した変化は認められていない^{21), 22)}。

ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸に関し、概略以下の報告がある。
（ステアリン酸マグネシウム）

Wistar ラット（各群雌雄各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等度であり、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2,500 mg/kg 体重/日とされている³⁵⁾。

（ステアリン酸）

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45 mg/ラット/日、雌で41 mg/ラット/日とされている^{28), 29)}。

若いラットへの飼料の半分をステアリン酸（約50 g/kg 体重）とし、カゼイン、グルコース、ブドウ糖、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²⁸⁾。

③発がん性

ステアリン酸カルシウムの発がん性に関する試験報告はないが、ラットへのステアリン酸カルシウム (250 及び 1,000 mg/kg 体重) 9ヶ月間投与試験で、病理組織学的検査で投与に起因した変化は認められていないと報告されている²²⁾。

また、ステアリン酸に関し、概略以下の報告がある。

(ステアリン酸)

BALB/c 雌マウスへのステアリン酸の皮下投与 (0.05 mg を週 2 回、合計 114 回) により、10 匹中 4 匹の注射部位に肉腫の発生が認められた^{32),53)}が、同一プロトコールで2つの研究グループ (それぞれ、ICR/Ha Swiss Millerton 系雌マウス、CFW(Swiss Webster)雌マウスを使用) によるマウス皮下投与試験では、いずれも肉腫の発生は認められていない²⁷⁾。

ステアリン酸を 0.3%混ぜた飼料で 209 日間飼育した 10 匹のラットに腫瘍の発生は認められていない²⁹⁾。

④生殖発生毒性

ステアリン酸カルシウムの繁殖試験や催奇形性試験についての報告は見当たらない。ステアリン酸マグネシウムを含む混合物の投与による催奇形性試験が行われている。

(ステアリン酸マグネシウム)

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 4000、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 14 mg/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 日の胎児身長に影響があったが、妊娠 11、17 及び 30 日の着床率、生存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^{17), 37), 38)}。

⑤変異原性

ステアリン酸カルシウムの変異原性についての報告は見当たらない。ステアリン酸マグネシウムについて変異原性試験が行われている。

(ステアリン酸マグネシウム)

微生物 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA1535, TA1537, *Escherichia coli* WP2uvrA 等) を用いた復帰突然変異試験において、ステアリン酸マグネシウムは 5、15、50、150、500、1,500 及び 5,000 µg/プレートの用量及び 156、313、625、

1,250、2,500 及び 5,000 µg/プレートの用量で、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³⁹⁾。

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、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 0.156、0.313、0.625、1.25、2.5 及び 5 µg/ml の各 6 用量で、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⁴⁰⁾。

Cj:CD-1(ICR)系雄マウスへのステアリン酸マグネシウム 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の単回経口投与後 24 時間に実施した骨髄小核試験では、赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった⁴¹⁾。

⑥その他

ステアリン酸カルシウムは、国内では医薬品添加物として長年使用されているが、安全性に関する問題は報告されていないとのことである。

ステアリン酸カルシウムは皮膚や眼粘膜に刺激作用を誘発せず、感作性も示さなかったことが報告されている^{19), 20), 21), 22)}。

6 海外における使用量

米国の 1970 年における食品向け使用量は 280 トンであり²⁸⁾、これは人口を 2 億 5 百万人として平均 4 mg/ヒト/日に相当する。

7 JECFA における評価

JECFA では、第 13 回 (1969 年)、17 回 (1973 年) 及び 29 回 (1985 年) の会合において、ミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸の塩類について評価しており、ステアリン酸カルシウムも評価されている。

1969 年には、ミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸が動物性脂肪及び植物性脂肪の天然構成成分であり、脂肪に由来する通常の代謝物であって、その体内における動態も既知であるという立場で評価されている。その結果、これら脂肪酸を塩類として用いる場合、その陽イオン部分の量が生体に対して重大な負荷にならない限り、生体に有害影響を及ぼすことはないという観点から、「ADI を制限しない (ADI not limited)」と評価され、1973 年の会合においてもこの評価が受け入れられている。1985 年の会合においては、評価の用語を「ADI を特定しない (ADI not specified)」*に変更している¹⁵⁾。

* 「ADI を特定しない」：入手可能なデータ (化学的、生化学的、毒性学的データ等) に基づき、非常に毒性の低い物質に対して適用される用語で、求める効

果を達成するのに必要なレベルで当該物質を使用することに由来し、かつ、食品中に許容されるバックグラウンドのレベルに由来する当該物質の総摂取量は、JECFA の見解では、健康に危害を示さない。以上の理由並びに個別の評価において記載されている理由により、数値の形で表現される ADI の設定の必要はないと考えられている。この基準に適合する添加物は、製造操作規範（GMP）の範囲内で使用しなければならない、すなわち技術的に有効なものでなければならず、かつ、この効果を達成するのに必要最小限の濃度で使用され、食品の劣悪な品質や粗悪品を隠したり、栄養上のアンバランスを生じるようなことがあってはならない⁵⁴⁾。

【引用文献】

- 1) 第 14 改正「日本薬局方解説書」 D570-D573
- 3) Compiled by university of california sustainable agriculture research and education program (UC SAREP) for the USDA national organic program, calcium stearate processing, national organic standards board technical advisory panel (TAP) review.
- 9) JECFA [Current through 1997, 49th meeting], Summary of evaluation performed by the JECFA, ILSI Press.
- 11) The content of this document is the result of the deliberations of the JECFA which met in Rome, 27 May-4 June 1969, Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agents and certain other substances, FAO nutrition meetings report series No.46A WHO/Food ADD/70.36.
- 15) 29th Report of the JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants, World Health Organization Technical Report Series 733.
- 17) Final report of the safety assessment of lithium stearate, aluminium distearate, stearate, sodium stearate, and zinc stearate. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1: 143-177.
- 19) Дейнека СЕ, Проданчук НГ, Петруник ИО, Давыденко ИС, Синченко ВГ, Шелифост АВ. Институт Медико-Экологическxх проблем Черновцы, Цитотоксическое Действие Стеаратов Металлов и Его Корреляция с Токсичностью Для Животных, Гигиена труда No.4
- 20) Denjneka SE, Prodanchuk NG, Petrunik IO, Davydenko IS, Sinchenko VG, Shelifost AV. ステアリン酸金属の細胞毒作用と動物に対する毒性との相関について (同上 和訳), 著作家団体 1992年 十進法図書分類 613.632:547.25-092.9-07
- 21) КОМАРОВА ЕН. Токсические свойства некоторых Добавок к пластическим массам, ЧДК 678.04 : 541.697.

- 22) Komarova EN. いくつかのプラスチック付加物の毒性について (同上 和訳), 十進法
図書分類 678.04 : 541.697
- 23) 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: 391-403.
- 25) Korchak HM, Masoro EJ. Free fatty acids as lipogenic inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta.*
(1964) 84: 750-753.
- 26) Carroll KK, Richards JF. Factors affecting digestibility of fatty acid in the rat. *J. Nutr.* (1958)
64: 411-424.
- 27) Van Duuren BL, Katz C. Replication of low-level carcinogenic activity bioassays. *Cancer Res.*
(1972) 32: 880-881.
- 28) Life sciences research office federation of American Societies for Experimental Biology
(FASEB), Evaluation of the health aspects of tallow, hydrogenated tallow, stearic acid, and calcium
stearate as food ingredients, SCOGS-54, Contract No. FDA 223-75-2004, (1975).
- 29) Deichmann WB, Radomski JL, Macdonald WE, Kascht RL, Erdmann RL. The chronic toxicity
of octadecylamine. *A.M.A. Arch. Ind. Health.* (1958) 18: 483-487.
- 31) Gacs G, Barltrop D. Significance of Ca-soap formation for calcium absorption in the rat. *Gut.*
(1977) 18: 64-68.
- 35) Sondergaard D, Meyer O, Wurtzen G. Magnesium stearate given perorally to rats. A short term
study. *Toxicology.* (1980) 17: 51-55
- 36) European parliament and council directive No.95/2/EC of 20 February 1995 on Food additives
other than colours and sweeteners, 1995L0002-EN-24.02.2001-002.001-2.
- 37) Gottschewski GHM. Kann die tragersubstanz von wirkstoffen in dragees eine teratogene
wirkung haben? (Can carriers of active ingredients in coated tablets have teratogenic effects?).
Arzneim. Forsch. 17: 1100-1103.
- 38) Gottschewski GHM. コーティング錠に含まれる有効成分の担体は催奇性を示すか? (同
上和訳), Mac-Planck 免疫研究所 Gottschewski 研究グループ (Freiburg im Breisgau)
- 39) 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 (試験番号 SBL71-03),
(株)新日本科学 安全性研究所 (最終報告書 2001.5.15)
- 40) ステアリン酸マグネシウムのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (試験番号
SBL71-04), (株)新日本科学 安全性研究所 (最終報告書 2001.5.15)
- 41) ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験 (試験番号 SBL71-05), (株)新日
本科学安全性研究所 (最終報告書 2001.5.15)
- 53) Final report of the safety assessment of oleic acid, lauric acid, palmitic acid, myristic acid, and
stearic acid. *J. Am. Coll. Toxicol.* 6: 321-401.
- 54) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health
Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO
Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

ステアリン酸カルシウム等の安全性試験結果

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	試験物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
単回投与	単回	経口	マウス/ラット	ステアリン酸カルシウム (Ca)	~5,000 mg/kg 体重	投与後 3 週間で投与に起因する症状の発現は認められなかった。	21 22
	単回	経口	マウス/ラット	ステアリン酸 Ca	~10,000 mg/kg 体重	LD ₅₀ : 10,000 mg/kg 体重以上	19 20
	単回	腹腔内	マウス	ステアリン酸 Ca	~10,000 mg/kg 体重	LD ₅₀ : 10,000 mg/kg 体重以上	19 20
反復投与	9ヶ月間 (計 201 回)	経口	ラット	ステアリン酸 Ca	250、1,000 mg/kg 体重/日	体重増加率の上昇が認められ、特に 250 mg/kg 体重/日投与群では著しい上昇が認められた。血液学的検査及び肝酵素機能検査では明らかな変化は認められず、肉眼的及び病理組織学的検査で投与に関係した変化は認められなかった。	21 22
	90 日間	混餌	ラット雌雄各 20 匹	ステアリン酸 Mg	0、5、10、20%	20%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等度であり、これが腎重量の変化に影響していると考えられている。 (NOAEL: 2,500 mg/kg 体重/日)	35
	209 日間	混餌	ラット雌雄各 5 匹	ステアリン酸	0.3%	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。 (NOAEL: 雄 45 mg/ラット/日、雌 41 mg/ラット/日)	28 29
		混餌	若いラット	ステアリン酸	約 50 g/kg 体重	雄は平均で 8.2 日、雌は 10.2 日で死亡した。	28
発がん性	計 114 回	皮下	BALB/c 雌マウス	ステアリン酸	0.05 mg/回、週 2 回	10 匹中 4 匹の注射部位に肉腫の発生を認めた。	32 53
	計 114 回	皮下	ICR/Ha Swiss Millerton 系雌マウス、CFW (Swiss Webster) 雌マウス	ステアリン酸	0.05 mg/回、週 2 回	肉腫の発生を認めなかった。	27
生殖発生	単回 (妊娠 70 時間又は 192 時間)	経口	ウサギ	ステアリン酸 Mg	0.14、1.4、14 mg/kg 体重相当	着床率、生存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なかった。	17 37 38

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数群	試験物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
変異原性	復帰突然変異試験		TA98、 TA1535、 TA1537、 WP2 <i>avrA</i>	ステアリン酸マグネシウム (Mg)	5、15、50、150、 500、1,500、5,000 µg/プレート、 156、313、625、 1,250、2,500、5,000 µg/プレート	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。	39
	染色体異常試験		ほ乳類培養細胞 (CHL/IU)	ステアリン酸 Mg	(短時間処理、 -S9mix) 1.56、3.12、6.25、 12.5、25、50 µg/ml (短時間処理、 +S9mix) 31.3、62.5、250、 500、1000 µg/ml (連続処理、24 時間処理) 0.313、0.625、1.25、 2.5、5、10 µg/ml (48時間処理) 0.156、0.313、 0.625、1.25、2.5、 5 µg/ml	染色体異常を誘発しなかった。	40
	骨髄小核試験	経口	雄マウス	ステアリン酸 Mg	500、1,000、2,000 mg/kg 体重	マウス赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。	41