

(案)

添加物評価書

ステアリン酸マグネシウム

2016年7月

食品安全委員会添加物専門調査会

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>	3
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式、分子量	6
4. 性状等	6
5. 安定性	6
6. 起源又は発見の経緯	7
7. 我が国及び諸外国における使用状況	7
8. 我が国及び国際機関等における評価	8
9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要	9
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）	10
(1) ステアリン酸	11
(2) ステアリン酸カルシウム	15
(3) マグネシウム塩	17
(4) 体内動態のまとめ	24
2. 毒性	25
(1) ステアリン酸マグネシウム	26
① 遺伝毒性	26
② 急性毒性	27
③ 反復投与毒性	28
④ 生殖発生毒性	29
⑤ ヒトにおける知見	30
(2) ステアリン酸	31
① 反復投与毒性	31
(3) マグネシウム塩	33
① 急性毒性	33
② 反復投与毒性	33
③ 発がん性	47

④ 生殖発生毒性	48
⑤ 一般薬理.....	49
⑥ ヒトにおける知見	49
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	51
1. 我が国における摂取量	51
(1) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の出荷量からの推定.....	51
(2) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用量からの推定.....	52
(3) 食事由来の摂取量	55
(4) 一日摂取量の推計等のまとめ.....	56
Ⅳ. 食品健康影響評価.....	57
(1) 体内動態.....	57
(2) 毒性	58
(3) 一日摂取量の推計等.....	59
(4) 食品健康影響評価	59
<別紙：略称>	61
<参照>	62

事務局より：

本文の項目の並び替えに伴い、目次についても整備いたしました（反映版でお示ししております）。

1 <審議の経緯>

2 2016年 5月26日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響
3 評価について要請（厚生労働省発生食 0526 第1号）、関係書類
4 の接受

5 2016年 5月31日 第606回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2016年 6月27日 第152回添加物専門調査会

7 2016年 6月30日 補足資料の提出依頼

8 2016年 7月 8日 補足資料の接受

9 2016年 7月22日 第153回添加物専門調査会

10

11 <食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋 （委員長）

山添 康 （委員長代理）

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

12

13 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2015年10月1日から）

梅村 隆志（座長）

頭金 正博（座長代理）

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

佐藤 恭子

祖父江 友孝

高須 伸二

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

松井 徹
森田 明美
山田 雅巳

1

要 約

1
2
3 ~~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~~
4 ~~に限ってその使用が認められている製造用剤として使用される~~添加物「ステアリン酸
5 マグネシウム」（CAS 登録番号： 557-04-0（ステアリン酸マグネシウムとして））
6 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。
7 評価に用いた試験成績は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、マグネシウ
8 ム塩を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにお
9 ける知見等に関するものである。

事務局より：

冒頭の記載をこれまでの記載に併せて修正いたしました。

10
11
12

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 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）
4 （参照 1、2、3）【委員会資料、本体、5】

6 2. 主成分の名称

7 和名：ステアリン酸マグネシウム（参照 2、4）【本体、1】

8 英名：Magnesium Stearate（参照 2、4）【本体、1】

9 CAS 登録番号：557-04-0（参照 5）【2】

10

11 3. 分子式、分子量

12 (1) ステアリン酸マグネシウム

13 分子式： $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2 \cdot Mg[(CH_3(CH_2)_{16}COO)]_2$ ：（参照 2、5）【本体、2】

14 分子量：591.27（参照 2、5）【本体、2】

15

16 (2) パルミチン酸マグネシウム

17 分子式： $Mg(C_{16}H_{31}O_2)_2 \cdot Mg[(CH_3(CH_2)_{14}COO)]_2$ （参照 2、6）【本体、29】

18 分子量：535.4514（参照 2、6）【本体、29】

事務局より：

分子式、分子量について、原著を確認し、修正いたしましたが一覧表に反映していません。よろしいでしょうか。

19

20 ~~5-4.~~ 性状等

21 我が国において現在使用が認められている添加物「ステアリン酸マグネシウム」
22 の成分規格において、定義として、「本品は、主としてステアリン酸及びパルミチ
23 ン酸のマグネシウム塩である。」、含量として、「本品を乾燥物換算したものは、
24 マグネシウム(Mg=24.31) 4.0～5.0%を含む。」、性状として、「白色の軽くてかさ
25 高い粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。」と規定され
26 ている。（参照 4）【1】

27 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の規格基準の改正を要請した者（以下「規
28 格基準改正要請者」という。）による規格基準改正案において、含量及び性状の規
29 定成分規格は現行の規定から変更されていない。

佐藤専門委員：

この項目には性状以外についても記載があるので表題に「等」を追加しました。

30

31 ~~6-5.~~ 安定性

32 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

1 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
2 なく、少なくとも 3 年間は安定であることが確認された。(参照 7、8)【17、31】

4 **7-6. 起源又は発見の経緯**

5 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一種
6 で、我が国では、2004 年に添加物として指定され、~~添加物として~~、特定保健用食品
7 たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤の滑沢剤、潤
8 滑剤又は付着防止剤として使用されている。(参照 3、9)【5、6】

9 ステアリン酸マグネシウムは、医薬品分野において錠剤及びカプセル剤の滑沢剤、
10 潤滑剤又は付着防止剤として使用されるとともに、ベビーパウダー、フェイスパウ
11 ダー、化粧品等にも使用されている。(参照 3、10)【5、7】

事務局より：

前回（第 152 回）のご審議を踏まえ、医薬品等において使用されている旨を
追記いたしました。

久保田専門委員：

この案で問題ないと思います。

佐藤専門委員：

1 段落目の記載を整備しました。(添加物として、が重複)

12 **8-7. 我が国及び諸外国における使用状況**

13 (1) 我が国における使用状況

14 ① ステアリン酸マグネシウム

15 我が国において、ステアリン酸マグネシウムは添加物として指定されている。
16 また、使用基準が設定されており、「ステアリン酸マグネシウムは、特定保健用食
17 品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食
18 品に使用してはならない。」と規定されている。(参照 4)【1】

事務局より：

ステアリン酸マグネシウムの構成成分であるステアリン酸及びマグネシウム
について、それぞれ、必須栄養素であること、体内常在成分、食品常在成分で
あることにも言及した方がよろしいでしょうか。

久保田専門委員：

低用量での使用で、かつ一部しか分離しないということですので、ここで特
に言及する必要性は低いと思います。マグネシウムについては、19 ページのホ
メオスタシスのところで説明されています。ただし、書いた方がよいというご
意見があれば特に反対はいたしません。

1
2 (2) 諸外国における使用状況

3 ① 米国における使用状況

4 米国においては、ステアリン酸マグネシウムは、一般に安全とみなされる
5 (GRAS¹) 物質として認められ、GMP の範囲において下で、~~一般食品、サプ~~
6 ~~リメントの潤滑剤、及び離型剤及びとして、また加工用助剤として食品に使用する~~
7 ~~こと~~が認められている。(参照 1 1、1 2) 【10、26】

8
9 ② 欧州における使用状況

10 欧州においては、ステアリン酸マグネシウムは、脂肪酸のマグネシウム塩とし
11 て添加物としての使用が認められており、増粘剤として、固形のサプリメント(カ
12 プセル、タブレット及び同様の形状を含み、チュアブル形状を除く)、ブレス・
13 リフレッシュ(口腔内清涼)用の菓子を含む他の菓子類などに対し、GMP の下、
14 ~~適量の条件下~~で使用が認められている。(参照 1 3) 【4】

15
16 ③ オーストラリアにおける使用状況

17 オーストラリアでは、ステアリン酸マグネシウムは添加物としての使用が認め
18 られていない。なお、サプリメントの賦形剤として使用が認められている。(参
19 照 1 4、1 5) 【11、12】

20
21 ④ ニュージーランドにおける使用状況

22 ニュージーランドでは、ステアリン酸マグネシウムは、GMP の下、添加物と
23 しての使用が認められている。(参照 1 6、1 7、1 8、1 9) 【13、14、15、16】

24
25 **9-8. 我が国及び国際機関等における評価**

26 (1) 我が国における評価

27 2003 年、厚生労働省は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における審議の
28 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ものと考え
29 える」とし、「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
30 てはならない」としている。(参照 7) 【17】

31 2003 年、食品安全委員会は、「~~厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科~~
32 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
33 考える」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える。」~~と~~としている。(参
34 照 2 0) 【18】

35
36 (2) JECFA における評価

37 1969 年の第 13 回会合において、JECFA は、ステアリン酸塩の評価、1973 年

¹ 本文中で用いられた略称については別紙に名称等を示す。

1 の第 17 回会合において、ステアリン酸マグネシウムの評価を行い、いずれの会
2 合においても、ADI は「not limited」としている。(参照 2 1、2 2、2 3、2 4)
3 【20、21、22、23】

4 1985 年の第 29 回会合において、JECFA は、ADI は「not specified」とされ、
5 2015 年の第 80 回会合でも、ADI は「not specified」と確認している。(参
6 照 2 5、2 6) 【24、25】

8 (3) 米国における評価

9 1979 年、FDA の GRAS 物質評価専門委員会 (SCOGS) により、ステアリン
10 酸マグネシウムは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
11 認められないとしている。(参照 1 1、1 2) 【10、26】

13 (4) EU における評価

14 1990 年の第 25 回欧州食品科学委員会 (SCF) において、ステアリン酸を含む
15 脂肪酸類及びその塩類については、ADI は「not specified」とされている。(参
16 照 2 7) 【27】

18 ~~1-0-9~~. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要

19 我が国において、「ステアリン酸マグネシウム」は添加物として指定されてい
20 る。

21 今般、添加物「ステアリン酸マグネシウム」について、厚生労働省に使用基準
22 改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第
23 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価
24 の依頼がなされたものである。

25 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、
26 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正を
27 検討するものとしている。

29 表 1 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用基準改正

現行基準	ステアリン酸マグネシウムは、 <u>特定保健用食品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品</u> に使用してはならない。
基準改正案	ステアリン酸マグネシウムは、 <u>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</u> に使用してはならない。

(改正部分は下線箇所)

30 事務局より：

31 「錠菓」については、規格基準改正要請者より以下のような説明がありました。

「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。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

ステアリン酸マグネシウムを被験物質とした体内動態に関する試験成績は確認されていない。

JECFA は、第 29 回会議（1986 年）において、イオン化する脂肪酸塩はその構成成分となる陽イオン及び陰イオンについて評価することを推奨している。（参照 25）【24】

JECFA は、第 80 回会議（2015 年）において、ステアリン酸マグネシウムは胃内の酸性条件下で溶解し、マグネシウムイオン（陽イオン）とステアリン酸（陰イオン）に分離して吸収されるとしている。（参照 26）【25】

【第 152 回と同様です】

松井専門委員：

「ステアリン酸マグネシウムは胃内の酸性条件下で溶解し、マグネシウムイオン（陽イオン）とステアリン酸（陰イオン）に分離して吸収され、」となっています。JECFA の報告書でも、胃内の低い pH で解離するとされています。（参照 25）しかし、根拠はあるのでしょうか。

1. 体内動態（3）参考資料（ステアリン酸カルシウム）①吸収

Gacs and Barltrop (1977) (P15) では、「ステアリン酸カルシウムは解離しにくいためほとんど吸収されないと考えられた。」となっています。ステアリン酸カルシウムとステアリン酸マグネシウムの溶解性は異なる可能性はありますが、酸性条件下でのステアリン酸マグネシウムの溶解性が気になります。

石井専門委員：

JECFA ではそのように言い切っていますが、根拠は示されていません。一方、Gacs and Barltrop (1977)の論文にはステアリン酸カルシウムは消化管からほとんど吸収されないことを示すデータ（図 1）がありますので、カルシウムとマグネシウムとの違いはあるのですが、その真偽につきましては大いに疑問を感じざ

るを得ません。松井先生のお考えに同意します。

1
2 食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸カルシウム」(2004)において、
3 後述 (p15) のステアリン酸カルシウムに係る Gacs and Barltrop (1977) 及び山
4 田 (1960) の知見を参照し、ステアリン酸カルシウムは体内においてほとんど解離
5 吸収されないと考えられるとしている。(参照 28) 【19】

6
7 本専門調査会としては、ヒトが高用量のステアリン酸マグネシウムを摂取した場
8 合、その多くがマグネシウムイオン (陽イオン) とステアリン酸 (陰イオン) に解
9 離して吸収されるとは考えにくいものの、ステアリン酸マグネシウムが添加物とし
10 て摂取される低用量域においては、その一部がマグネシウムイオン (陽イオン) と
11 ステアリン酸 (陰イオン) に解離して吸収される可能性があると考えた。したがっ
12 て、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、ステアリン酸、
13 ステアリン酸塩 (ステアリン酸カルシウム) 及びマグネシウム塩 (ステアリン酸マ
14 グネシウム以外) 及びステアリン酸塩 (ステアリン酸マグネシウム以外) の体内動
15 態に関する試験成績を参照することとした。

事務局より：

前回 (第 152 回) のご審議を踏まえ、体内動態の冒頭の文章について修正いたしました。ご検討をお願いいたします。

前回 (第 152 回) のご審議を踏まえ、ステアリン酸カルシウムの知見についても参考資料とせず、評価資料として用いるとされたことから、項目の順番を、

- (1) ステアリン酸
- (2) ステアリン酸塩 (ステアリン酸カルシウム)
- (3) マグネシウム塩

といたしました。ご確認をお願いいたします。

16
17 (1) ステアリン酸

18 ① 吸収 (ヒト) (Jones ら (1985))

19 ~~a. ヒトにおける知見 (Jones ら (1985))~~

20 健康成人男性 (6 名) に対し、一定成分の食事を 16 日間摂食させ、8 日目、11
21 日目及び 14 日目のいずれかの日の朝食時に、表 2 のような投与群を設定して、
22 [13C]ステアリン酸、[13C]オレイン酸又は[13C]リノール酸のいずれかのカプセルを
23 それぞれ無作為化した順序で経口摂取させ、8 日目から 16 日目まで経時的、な呼
24 気中の[13C]O₂含量を経時的に測定する試験が実施されている。

25
26 表 2 用量設定

用量設定	[¹³ C]ステアリン酸 : 20 mg/kg 体重 [¹³ C]オレイン酸 : 10 mg/kg 体重 [¹³ C]リノール酸 : 10 mg/kg 体重
------	--

1
2
3
4
5
6
7

その結果、8日目から16日目までの脂肪酸の吸収率は、[¹³C]ステアリン酸で78.0%、オレイン酸で97.2%、リノール酸で99.9%となり、ステアリン酸の吸収率はオレイン酸~~や及び~~リノール酸と比べて低かった。(参照 29) 【42】

② 分布 (ラット) (Leo and Foti (1961))

~~a. ラット経口投与試験 (Leo and Foti(1961))~~

【第152回と同様です】

伊藤専門委員、石井専門委員：

本試験は、シンポジウムの proceeding ですし、preliminary な結果であるとも書かれており、またステアリン酸そのものの分布を検討した結果でもありませんので、削除しても良いかと思えます。

8

事務局より：

第152回のご審議を踏まえ、試験の目的を脚注に追記するとともに、試験の詳細について本文に追記いたしました。あらためてご検討をお願いいたします。

なお、標識 C の位置について、[1-¹⁴C]として記載する必要はありますでしょうか。

石井専門委員：

前回のコメントでも書きましたように、本試験はステアリン酸から生成されたコレステロールの分布を観察したものですので、ステアリン酸の分布の部分に記述することには、やはり違和感を覚えます。

標識については、[¹⁴C]でよろしいと思えます。

伊藤専門委員：

私も同感です。文献ごとに記載していただく場合には、タイトルの「吸収」「分布」などは不要ではないでしょうか。

松井専門委員

この論文は、ステアリン酸から de novo 合成されたコレステロールの体内分布を示したもので、当然ながら[¹⁴C]の総回収率は相当低いようです。これは、投与したステアリン酸のほとんどがコレステロールになっていないことを示していると思えます。

1
2 Wistar ラット (雄、各群 4 匹) に^[14C]で標識したステアリン酸を投与する試
3 験²が実施されている。

4 その結果、生成された^[14C]標識コレステロールは、が投与後 24 時間内後に、
5 血液、肝臓、肺、脳、皮膚及びと体に広範囲で分布していた。(参照 30) 【56】
6

7 ③ 代謝脂肪酸生合成の阻害試験 (ラット肝ホモジネート) (Korchak and
8 Masoro(1964) (JECFA(1974)及びステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引
9 用))

10 a. ラット脂質生成阻害試験 (Korchak and Masoro(1964) (JECFA(1974)及びス
11 テアリン酸カルシウム評価書(2004)で引用)

12 ステアリン酸及びパルミチン酸を含む飽和脂肪酸について、アセチル CoA から
13 脂肪酸を生合成する過程のに対する影響を調べる試験³が実施されている。

14 その結果、ステアリン酸及びパルミチン酸は、ラット肝ホモジネート画分に
15 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 24、28、31)
16 【19、23、62】
17

【第 152 回と同様です】

伊藤専門委員、石井専門委員：

本試験はステアリン酸の代謝に関する内容なのでしょうか。不要だと思います。

事務局より：

第 152 回のご審議を踏まえ、試験の目的を脚注に追記するとともに、試験の詳細について本文に追記いたしました。あらためてご検討をお願いいたします。

なお、標識 C の位置について、^[1-14C]として記載する必要がありますでしょうか。

また、脂肪酸への取り込みの減少の程度について、p751 Fig1 グラフによれば、ステアリン酸 (C18)、パルミチン酸 (C16) とも目視で約 40~50%の減少のようですが、本文に数値として記載する必要がありますでしょうか。

石井専門委員：

前回のコメントでも書きましたように、本試験はアセチル CoA から脂肪酸を生合成する過程に対するステアリン酸の作用を観察したものですので、ステアリン酸の代謝の部分に記述するのは適当ではないように思います。

² 食事性脂肪酸とコレステロールの生合成の関係を調べる目的で実施された試験。

³ アセチル CoA から脂肪酸を生合成する過程における飽和脂肪酸の影響を調べる目的で実施された試験。

もし記述するのでしたら、[1-¹⁴C]でよろしいでしょう。

伊藤専門委員：

私も同意見です。委員会でもコメントしましたように、この論文は必要ないと思いますが、いかがでしょうか。

④ 脂肪酸の代謝（ラット）（Leyton ら（1987））

SD ラット（離乳 21 日後、各群 8 又は 10 匹）に、オリーブ油に混和した ¹⁴C 標識飽和脂肪酸（ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸）をカテーテルで経口投与し、24 時間後の赤血球、血漿、肝臓、と体、尿、糞便及び呼気中二酸化炭素で回収された ¹⁴C 放射活性量を調べる試験が実施されている。

その結果、[¹⁴C]ステアリン酸由来の ¹⁴C 放射活性量の回収率は、それぞれ、0.1、0.4、4.8、26.0、1.1、2.8 及び 25.0 % となった。体内における ¹⁴C 標識飽和脂肪酸の二酸化炭素への酸化率は、ラウリン酸 > ミリスチン酸 > パルミチン酸 > ステアリン酸の順に高く、酸化の速さは、ラウリン酸 > ミリスチン酸 > パルミチン酸、ステアリン酸であった。一方、と体における ¹⁴C 放射活性量は、酸化率と逆の順序で高かった。

パルミチン酸及びステアリン酸はリンパ系経由で肝臓に輸送されることから、酸化に利用されるまで長い時間がかかると考えられる。（参照 3 2）【事務局追加 5】

松井専門委員：

Leyton ら (Br J Nutr (1987), 51, 383-393) は、ラットに [¹⁴C] 標識したステアリン酸を投与し、屠体、肝臓、血液などの脂溶性画分と呼気の放射活性を測定しております。脂溶性画分がステアリン酸自体の放射活性だとは限らないのは問題ですが、情報提供します。

伊藤専門委員：

Leyton らの論文は、現在引用されている Leo and Foti の論文（1961）より新しいですし、これは査読のある原著論文と思われるので、追加を検討されてはいかがでしょうか。

事務局より：

Leyton ら（1987）【事務局追加 5】について、追記いたしました。内容についてご確認をお願いいたします。

松井専門委員：

正確には、赤血球、血漿、肝臓、と体、糞便はクロロフォルム/メタノール

抽出物で測定されています。総回収率は60.2%であり、その他は非脂質成分に代謝され体内に残留したことを推察しています。

As lipid-soluble materials were extracted, the radioactivity that was not accounted for may be associated with non-lipid materials, such as proteins and carbohydrates which were not recovered in the lipid extract.

したがって、

「24 時間後の赤血球、血漿、肝臓、と体、糞便の脂溶性画分、尿及び呼気中二酸化炭素として回収された ^{14}C 放射活性量を調べる試験が実施されている。

その結果、 ^{14}C ステアリン酸由来の ^{14}C 放射活性量の回収率は、それぞれ、0.1、0.4、4.8、26.0、1.1、2.8 及び 25.0 % となった。これらの回収率の合計は 60.2% であり、残りは非脂質成分に代謝されたと考えられる。また、体内における・・・」

とした方が正確でしょう。くどいかかもしれませんが、ご検討ください。

1
2
3 (3.2) 参考資料(ステアリン酸カルシウム)

4 ① 吸収(ラット)(Gacs and Barltrop (1977)(ステアリン酸カルシウム評価書
5 (2004)で引用))

6 ~~a. 脂肪酸カルシウムの経口投与試験(Gacs and Barltrop(1977)(ステアリン酸
7 カルシウム評価書(2004)で引用))~~

8 ~~麻酔下の雄性ラット(雄、各群5~10匹)の小腸内に、ステアリン酸などの脂
9 肪酸と ^{47}Ca からなる ^{47}Ca 脂肪酸カルシウム(脂肪酸はC6:0~C18:0とC18:1
10 及びC18:2、カルシウム量として各4mg)を経口投与する試験が実施されてい
11 る。~~

12 ~~その結果、ステアリン酸カルシウムを投与した場合、カルシウムは解離しにく
13 いためにほとんど吸収されなかったと考えられた。~~

14 ~~更にまた、 ^{47}Ca 塩化カルシウム(カルシウム量として1mg)とステアリン
15 酸脂肪200mgの混合物乳状液を、エーテル軽経口麻酔下のラット胃内に投与す
16 る試験では、が実施されている。~~

17 ~~その結果、32.0%のカルシウムが吸収された。また、残りは小腸内及び又は糞
18 中にカルシウム石ケンとして検出された鹼が形成されることが報告されている。~~

19 ~~Gacs and Barltropは、ステアリン酸とカルシウムは小腸内においてカルシウ
20 ム石ケンを形成し、カルシウムの吸収を阻害するとしている。(参照28、33)~~

21 【19、39】

22 伊藤専門委員：

ステアリン酸の投与量について、本文には200mgと記載されていますが、Table 1のタイトルには100mgと記載されています。本文が正しいと理解して

よろしいでしょうか？

小腸内及び糞中にカルシウム石ケンとして検出された量について、Table 1 と Table 2 の値を合計すると 150%くらいになってしまいますが、どのように理解すればよろしいでしょうか？

1

事務局より：

原著【39】p64 右上において、以下のとおり、記載されておりますので、著者らは、胃内では酸で加水分解する可能性があるとして腸へ直接投与するという試験方法を検討したのではないかと考えられます。

．．．．(略)．．．These studies, however, did not take into account the splitting of Ca-soaps in the diet that may have occurred in the acid milieu of the stomach so that some of the calcium may have entered the duodenum in the ionised form.

In this study the availability of calcium for absorption from the soaps of a wide range of fatty acids has been measured. To avoid acid hydrolysis in the stomach, the soaps were introduced directly into the duodenum. . . . (略) . . .

原著 p65 下から 2 段落目において、麻酔下で胃内投与した旨の記載がありました。

For the study of the effect of fat on calcium absorption and intestinal soap formation, rats were given only water for 48 hours, after which 1.0 mL of the calcium-fat mixture was introduced into the stomach under light ether anaesthesia.

原著 p67 Discussion の第一段落において、ステアリン酸によるカルシウム吸収阻害の要因として、小腸においてカルシウム石ケンを形成することを述べていると考えられます。

This is supported by the observed impairment of calcium absorption by stearic acid accompanied by a significant increase in Ca-soap formation in both the intestine and in the faeces.

これらを踏まえ、本文を修正させていただきました。ご確認をお願いいたします。

松井専門委員：

原著を確認しました。2つの試験が行われていました。

1) The soaps were introduced into the intestine distal to the ligature

[⁴⁷Ca]脂肪酸カルシウムを小腸に投与した試験

→[⁴⁷Ca]ステアリン酸カルシウムの ⁴⁷Ca はほとんど吸収されない。

2) 1.0 ml of the calcium-fat mixture was introduced into the stomach

⁴⁷CaCl₂ とステアリン酸または 3 つのステアリン酸からなるトリアシルグリセロール (tristearate) の乳化物を胃内に投与した試験

→⁴⁷CaCl₂ の ⁴⁷Ca の吸収はステアリン酸により抑制されるが、tristearate の影響を受けない。

従いまして、「経口投与する試験」は修正したほうが良いと思います。

事務局より：

松井先生のご指摘を踏まえ、「小腸」と修正いたしました。

松井専門委員：

「その結果、32.0%のカルシウムが吸収された。また、残りは小腸内又は糞中にカルシウム石ケンとして検出された。」は解り難いかも知れません。「その結果、投与 90 分後の小腸内では 69.2%のカルシウムがカルシウム石ケンとして検出された。また、投与後 28 時間までに排泄された糞中のカルシウムの 47.7%がカルシウム石ケンであり、カルシウム吸収は抑制された。」とした方が解りやすいかも知れません。

1

2 ② ~~h. ステアリン酸カルシウムのイヌ~~遊離腸管内投与試験 (イヌ) (山田 (1960)

3 (Cosmetic Ingredient Review (1982)、~~及び~~ステアリン酸カルシウム評価書
4 (2004) で引用))

5 イヌ (4 匹) の遊離~~小腸腸管内~~に難溶性カルシウムを~~カニューレ~~注入し、1 時
6 間後に腸管内残留液中のカルシウム量を測定する試験が実施されている。

7 その結果、ステアリン酸カルシウムを単独で注入した場合、カルシウムの吸収
8 はほとんど認められなかったが、胆汁を添加して注入した場合、わずかに吸収さ
9 れる傾向があったと報告されている。(参照 28、34、35) 【19、40、41】

石井専門委員：

実験系の呼称として「遊離小腸」で良いのか否か、疑問が残ります。

事務局より：

原著を確認し、「遊離腸管」といたしました。よろしいでしょうか。

10

11 (-2-3) マグネシウム塩

事務局より：

第 152 回のご審議を踏まえ、以下のとおり対応いたしました。ご確認をお願いいたします。

・吸収・分布・代謝・排泄との項目ではなく、文献ごとに整理いたしました。なお、一部の引用文献のみが重複しているものについては、別の項目としております。

・各項目の表題を修正いたしました。

1

【第 152 回と同様です】

松井専門委員：

家族性の低マグネシウム血症患者における 2 種の原因遺伝子（チャネルやタイトジャンクションタンパク質）が明らかになっています。これが一例ですが、全体的に、「体内動態」における基礎的な知見は古いものが多いと思います。

2

事務局より：

体内動態に関する新しい知見について、要請者から補足資料【補足文献 2】として提出されましたので、⑩として追記いたしました。

3

4

① マグネシウムの吸収機構（Worwag ら（1999）及び Durlach（1988）（SCF（2001）及びリン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用）

~~a. ヒトにおける知見（Worwag ら（1999）及び Durlach（1988）（SCF（2001）及びリン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用）~~

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で行われる。

機序は十分には証明されていないが、食事からのマグネシウムの摂取量が低下すると、吸収率は通常レベルの 30～40%から 80%程度にまで増加する。しかし、ここで機能していると考えられる能動輸送の機序は、人によっては完全に又は部分的に欠損していることがあり、前者の場合、マグネシウムの吸収はもっぱら受動輸送（10～30%）により行われるので、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~~となる。（参照 36、37、38、39）【37、43、44、45】

~~b. ② ヒトにおける知見~~マグネシウムの生化学及び生理学に関するレビュー
(Altura（1992）（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用）)

通常の食事から摂取されたマグネシウムは、30～40%が空腸及び回腸から吸収される。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。

1 成人では、体内マグネシウムの 20%が骨格筋中にあり、軟組織細胞内中のカチ
2 オン陽イオンとしては、マグネシウムはカリウムに次ぐ量で、カリウムと類似の
3 分布を示している。細胞内には体内の全マグネシウム量の約 38%が含まれ、1~
4 2%は細胞外液中に存在し、血漿中マグネシウムの約 35%はタンパク質と非特異
5 的な結合をしている。

6 また、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、血液
7 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
8 ウムイオン濃度は 0.1~1.0 mMmmol/L の範囲にある。(参照 3 6、4 0)【37、
9 46】

10 事務局より：

Altura (1992) に関する記載について、第 152 回資料においては、吸収 b と
分布 c の項目にそれぞれ記載しておりましたが、第 152 回のご審議を踏まえ、
統合いたしました。

11
12 ~~e.~~③ ヒトにおける知見マグネシウムの吸収機構 (Hardwick ら (1991)、Fine
13 ら (1991a) (IOM (1997) 及びリン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で
14 引用))

15 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
16 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
17 量に比例して吸収される溶媒牽引で構成される。大量摂取時には摂取量が多くな
18 ると能動輸送による吸収は飽和に達し、大量摂取時には主に受動輸送及び溶媒牽
19 引により吸収されると考えられる。

20 したがって、マグネシウムイオンの吸収効率は、マグネシウムイオン濃度の上
21 昇に伴い減少する。(参照 3 6、4 1、4 2、4 3)【37、47、48、49】

22
23 ~~d.~~④ ヒトにおける知見マグネシウムの吸収機構 (Firoz and Graber (2001)、
24 Bohmer ら (1990)、Benech and Grognet (1995) (リン酸一水素マグネシウ
25 ム評価書 (2012) で引用))

26 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
27 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
28 響する。(参照 3 6、4 4、4 5、4 6)【37、51、52、53】

29
30 ~~e.~~⑤ ヒトにおける知見マグネシウムの吸収機構 (NRC (2000) で引用 (Elin
31 (1987)), Verhas ら (2002) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引
32 用))

33 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介して吸
34 収されると報告されている。しかし、マグネシウムイオンの吸収は種々の要因に

1 よりよって変動し易く、また食事内容の差、個人差、測定法の相違等によっても
2 吸収率は異なる。(参照 3 6、4 7、4 8、4 9)【37、54、55、57】

3 4 ② 分布

5 a. ⑥ 体内ヒトにおける知見マグネシウム量 (ヒト) (SCF (2001) (リン酸一 6 水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

7 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
8 く、細胞内液では 2 番目に多い陽イオンである。健康な成人における体内マグネ
9 シウム量はほぼ 21~28 g (約 1 mol) であり、る。体重を 70 kg とすると、約 14.3
10 mmol/kg であり、体重の 0.034%に該当相当する。(参照 3 6、3 7)【37、43】

11 12 b. ⑦ ヒトにおける知見マグネシウムの分布 (Elin (1987) (IOM (1997) 及び 13 リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

14 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、その半分以上
15 は交換性で、この部分は細胞外マグネシウム濃度を正常範囲内に維持するために
16 機能すると考えられる。また、正常血清マグネシウム濃度は約 0.85 mMmmol/L
17 (0.7~1.0 mMmmol/L) である。(参照 3 6、4 2、4 9)【37、48、57】

18 19 c. ヒトにおける知見 (Altura(1992) (リン酸一水素マグネシウム評価書(2012)で 20 引用))

21 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
22 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
23 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
24 し、血漿中マグネシウムの約 35%はタンパク質と非特異的な結合をしている。

25 また、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、血液
26 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
27 ウムイオン濃度は 0.1~1.0 mM の範囲にある。(参照 3 2、3 9)【37、46】

28 29 ⑧ d. ヒトにおける知見マグネシウムの細胞膜輸送系 (Gunther (1993)、Romani 30 ら (1993) (IOM (1997) 及びリン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引 31 用))

32 マグネシウムの細胞内及び細胞外への輸送には carrier-mediated transport
33 system が必要関与しているである。マグネシウムの細胞内から細胞外への輸送
34 はナトリウムの細胞内への輸送と連結連動しており、エネルギーを必要とする能
35 動輸送である。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
36 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連動してい
37 る。(参照 3 6、4 2、5 0、5 1)【37、48、58、59】

1 e.⑨ ヒトにおける知見マグネシウムの存在形態 (Benech and Grognet (1995)、
2 IOM (1997)、NRC (2000) で引用 (Elin (1987))、MD's Choice (リン酸一
3 水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

4 ヒト血清中マグネシウムイオン濃度の正常範囲は 18~30mg/L 又は 18~
5 23mg/L である。

6 血清中血漿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~
7 30%が血清中の種々のリガンドと複合体を形成して結合形として存在し、残りの
8 50~55%は非結合形として存在する。

9 結合型と非結合形との比は一定している。(参照 3 6、4 2、4 6、4 7、4
10 9、5 2) 【37、48、53、54、57、60、61】

事務局より：

参照文献に一部誤記がありましたので修正いたしました。

11
12 ~~f.⑩~~ ヒトにおける知見 (Benech ら (1998)、リン酸一水素マグネシウム評価
13 書 (2012) で引用)

14 健常男性(6名)に $[^{25}\text{Mg}]$ を 50 mg 含む乳酸マグネシウム溶液を静脈内投与し、
15 同時に $[^{26}\text{Mg}]$ を 120 mg 含む咀嚼錠 (乳酸塩/クエン酸塩 (110/10, w/w) として
16 360 mg) を経口投与し、120 時間後まで血漿中、尿中及び糞中の $[^{25}\text{Mg}]$ 及び $[^{26}\text{Mg}]$
17 濃度を調べる試験が実施されている。

18 その結果、血漿中の $[^{26}\text{Mg}]$ 濃度は、投与 2.8 (~~平均 2.8 ± 2.2~~ 時間)後に最高と
19 なった。5 日間尿中排泄率は、 $[^{25}\text{Mg}]$ が 7.4%、 $[^{26}\text{Mg}]$ が 2.2%であった。 $[^{25}\text{Mg}]$ は
20 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
21 り、便秘により除外された 1 例を除き、投与 72 時間後までに完了した。 $[^{26}\text{Mg}]$
22 の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6%であった。

23 (参照 3 6、5 3) 【37、61】

事務局より：

第 152 回のご審議を踏まえ、③排泄 a.の記載と原著が同じであることから、
記載を統合いたしました。

24
25 ~~③ 排泄~~

26 ~~a. ヒトにおける知見 (Benech ら (1998) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012)
27 で引用)) (再掲)~~

28 ~~上述 (p15) の試験の結果、以下の結果が報告されている。~~

29 ~~・ 5 日間尿中排泄率は、 $[^{25}\text{Mg}]$ が 7.4%、 $[^{26}\text{Mg}]$ が 2.2%であった。~~

30 ~~・ $[^{25}\text{Mg}]$ 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
31 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
32 した。 $[^{26}\text{Mg}]$ の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6%であった。(参照 3 2、4 8) 【37、
33 61】~~

1
2 ~~b.~~⑪ ヒトにおける知見（鈴木、西牟田（1984）（リン酸一水素マグネシウム評
3 価書（2012）で引用）

4 健常女性（各群 9～12 名）にマグネシウム（160、170、220、400 mg/日）を
5 含む食事を 8～9 日間与え、体内動態を検討する試験が実施されている。

6 その結果、マグネシウム摂取量の増加に伴い糞中排泄量は増加し、見かけの吸
7 収量も増加したが、見かけの吸収率には 40～55%と大きな変動はなく、尿中排泄
8 量に**はも**摂取量による変化は認められなかった。またマグネシウムの出納（見か
9 かけの吸収量 - 尿中排泄量）がほぼ 0 となったのは 160 mg/日の投与群であり、マ
10 グネシウムの体内貯留は、摂取量を 220 mg/日まで増加させると顕著に増加した
11 が、400 mg/日まで増加させてもそれ以上の大幅な増加は認められなかった。

12 従って、人体におけるマグネシウムバランスの主たる調節因子は、腸管におけ
13 る吸収であると推察されている。（参照 3 6、5 4）【37、63】

14
15 ~~e.~~⑫ ヒトにおける知見（神谷（1956）（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）
16 で引用）

17 健常男性（4 名）に**低マグネシウム食標準マグネシウム食⁴**（マグネシウムとし
18 て平均 344 mg/日）又は高マグネシウム食（平均 521 mg/日）を摂食させる試験
19 が実施されている。

20 その結果、マグネシウム摂取量の増加に伴って、糞便中マグネシウム排泄量に
21 **ついて**は増加が認められたが、尿中マグネシウム排泄量に**ついて**は大きな変化は
22 認められず、マグネシウム吸収率に**ついて**は減少が認められた。（参照 3 6、5 5）

23 【37、64】

24
松井専門委員：

この報告では生データがありました。どの被験者でも、低マグネシウム食期より
も高マグネシウム食期で尿中マグネシウム排泄は増えています。

なお、食事摂取基準ではマグネシウムの推奨量は 340 mg/day（18～29 歳 男性）
ですので、「低マグネシウム食」ではなく、「対照マグネシウム食」なのではないで
しょうか。

②吸収「b. ヒトにおける知見（Altura（1992））」にあるように、一般的に、マグ
ネシウム摂取が十分な場合、尿中マグネシウム排泄が増加し、これによって恒常性
が保たれていると考えるのが普通だと思います。

石井専門委員：

参照 5 1 【64】の要約 8）には、吸収には上限があることを推察させる記述があ

⁴ 原著では「低マグネシウム食」とされているが、日本人の食事摂取基準（2015）ではマグネシウムの推奨量
は 340 mg/日（18～29 歳 男性）とされていることから、標準的なマグネシウム量に相当する量と考えられる。

りますので、評価書案の内容としては、これによろしいのではないかと思います。

事務局より：

第152回のご審議を踏まえ、脚注を追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

~~d.~~ ⑬ ヒトにおける知見マグネシウムの再吸収 (Benech and Grognet(1995)、Dreosti (1996) (水酸化マグネシウム評価書 (2007) ~~で引用、及び~~リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

腎臓におけるマグネシウムの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量が多い)、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しないように機能すると考えられている。(参照 3 6、4 6、5 6、5 7) 【37、53、~~60、~~追加 1、追加 2】

~~e.~~ ⑭ ヒトにおける知見 (Firoz and Graber (2001) で引用 (Fetner (1978)) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

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ったと報告されている。(参照 3 6、4 4、5 3) 【37、51、61】

~~f.~~ ⑮ ヒトにおける知見 (Fine ら (1991b)、~~厚生労働省(2003)で引用~~)

健常男性 (14 名) に、1 日合計で 48、96 又 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調べる試験が実施されている。

その結果、糞中への可溶性マグネシウムの排泄量は、摂取した水酸化マグネシウムの量に伴って比例して増加したと報告されている。(参照 ~~7、~~ 5 8) 【~~17、~~66】

⑯ マグネシウムのホメオスタシス (Blaine ら (2015))

マグネシウムは成人体内に約 24 g (約 14.3 mmol/kg) あり、99%が細胞内 (主に骨・筋肉・軟部組織) に、1%が細胞外に存在する。正常な血漿中マグネシウム濃度は 0.7~1.1 mmol/L (1.7~2.6 mg/dL) であり、血漿中マグネシウムの 60%が生理的活性型である遊離形のイオンとして、10%が陰イオンとの複合体として、そして 30%がアルブミン結合形として存在する。また血漿中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換の間の動的バランスと相互作用により制御されている。

一般的なマグネシウムの摂取量は、300 mg/日である。その場合、腸から約 120

1 mg のマグネシウムが吸収されるものの、20 mg が消化管分泌物と共に喪失する
2 ため、正味の取り込み量は 100 mg/日となる。腸におけるマグネシウムの吸収は、
3 飽和型の細胞内通過経路及び非飽和型の受動的細胞間隙通過経路を経由して起こ
4 る。なお細胞内通過経路におけるマグネシウムの吸収は、一過性受容体電位陽イ
5 オンチャネル (TRPM) である TRPM6 及び TRPM7 を介して行われる。TRPM6
6 の変異は、二次性の低カルシウム血症を伴った低マグネシウム血症を引き起こす。

7 食事性マグネシウム摂取量が正常範囲内の場合、腸からのマグネシウム吸収の
8 約 30%が細胞内通過経路を経由する。食事性マグネシウムの摂取量が減少した場
9 合、この経路による吸収は亢進する。一方、食事性マグネシウムの摂取量が増加
10 した場合、腸における主なマグネシウムの吸収は、細胞間隙通過経路となる。細
11 胞間隙通過経路を経由したマグネシウム吸収は、タイトジャンクションを構成す
12 るクロードイン、オクルディン、ゾナオクルデンにより調節されている。細胞間
13 隙輸送は、管腔側が血液側に対し+5 mV の経上皮電位差を有することに依存して
14 おり、管腔内のマグネシウム濃度が 1.0~5.0 mmol/L と血清中より高い場合が多
15 いため、吸収に好都合な電気化学的勾配となっている。

16 GFR (糸球体ろ過量) が正常な場合、マグネシウムは腎臓で一日当たり 2,000
17 ~2,400 mg ろ過される。ろ過されたマグネシウムの約 96%は尿細管で再吸収さ
18 れる。

19 正確なメカニズムは不明であるものの、近位尿細管ではろ過されたマグネシウ
20 ムの 10~30%が再吸収される。ヘンレループの太い上行脚 (TAL) では、クロ
21 ードイン-16 及びクロードイン-19 が重要な働きをしている細胞間隙通過経路によ
22 る輸送は、主として管腔側でプラスとなる経上皮電位差に依存しており、ろ過さ
23 れたマグネシウムの 40~70%が再吸収される。

24 タイトジャンクションのタンパク質であるクロードイン-16 またはクロード
25 イン-19 をコードする遺伝子の変異の結果、尿中のマグネシウム排泄の増加、低マ
26 グネシウム血症、尿中のカルシウム排泄の増加及び腎石灰化症が生じることがあ
27 る (高カルシウム血症及び腎石灰化症を伴う常染色体劣性家族性低マグネシウム
28 血症)。

29 遠位曲尿細管では、ろ過された残りの 5~10%のマグネシウムが、TRPM6 を
30 介する能動的細胞内通過経路により再吸収される。細胞内に取り込まれたマグネ
31 シウムは、側底膜上のマグネシウム/ナトリウム交換体 SLC41A1 ファミリーによ
32 って汲み出されるが、その機構の詳細は明らかにされていない。(参照 5 9)【補
33 足文献 2】

34 35 (4) 体内動態のまとめ

36 本専門調査会としては、上述 (p10) の考え方を踏まえ、添加物「ステアリン酸
37 マグネシウム」が添加物として摂取される低用量域においては、その一部がマグ
38 ネシウムイオン (陽イオン) とステアリン酸 (陰イオン) に解離して吸収される

1 可能性があると考え、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の体内動態について
2 は、ステアリン酸、ステアリン酸塩（ステアリン酸カルシウム）及びマグネシウ
3 ム塩の体内動態に関する試験成績を参照した。

4 ステアリン酸については、現在得られている知見からは、特定の臓器への蓄積
5 を懸念させる報告はなかった。

6 マグネシウムについては、日本人のデータが二報（鈴木、西牟田（1984）、神
7 谷（1956））認められたが、研究時点から長時間を経ていること、統計学的処理が
8 なされていないこと、また現在の学説と異なる部分があることなどから、最近の
9 レビューである Blaine ら（2015）の知見を参照することが重要と考えた。Blaine
10 ら（2015）の総説によれば、マグネシウムは成人体内に約 24 g あり、正常な血清
11 マグネシウム濃度は 0.7~1.1 mmol/L（1.7~2.6 mg/dL）であるとされている。
12 また、輸送経路に関するトランスポーター等も明らかにされており、血漿中マグ
13 ネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換の間の動的バランス
14 と相互作用により制御されているとされていることから、本専門調査会としては、
15 マグネシウムのホメオスタシスに留意する必要があると考えた。

16 また、上述（p15）のステアリン酸カルシウムの知見から、ステアリン酸マグ
17 ネシウムにおいても、腸管内で陽イオンと陰イオンに解離していない金属石ケン
18 の形態では吸収されず、糞中に排泄されるものと考えた。・・・

19 石井専門委員、松井専門委員：

体内動態のまとめの文案を確認いたしました。

20 【第 152 回と同様です】

事務局より：

松井先生からの御発案により、体内動態のまとめの項目を作成しました。
御検討よろしく願いいたします。

石井専門委員：

まとめにつきましては、議論を踏まえまして、作成を検討するというように
していただきたく存じます。

21 2. 毒性

22 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の毒性に関する試験成績については、一
23 部しか提出されていない。

24 ステアリン酸マグネシウムは胃内の酸性条件下で溶解し、マグネシウムイオン
25 （陽イオン）とステアリン酸（陰イオン）に分離して吸収され、イオン化された
26 脂肪酸塩の脂肪酸は、その状態の遊離酸として体内で吸収、代謝されることから
27 本専門調査会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の毒性については、
28

1 上述 (p10) の体内動態における考え方を踏まえ、必要に応じ、ステアリン酸及び
2 他のマグネシウム塩の毒性に関する試験成績を参照することとした。

事務局より：

毒性の項目の冒頭の記載につきましては、体内動態の項目の冒頭においても整理されていることから、「体内動態における考え方を踏まえ」といたしました。

3
4 (1) ステアリン酸マグネシウム

5 ① 遺伝毒性

6 ステアリン酸マグネシウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表
7 3のとおりである。

1 表 3 ステアリン酸マグネシウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvr-A)	最高用量 5,000 μg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Saigoh (2001a) (JECFA(2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 26、28、60) 【19、25、76】
染色体異常	染色体異常試験（短時間処理法） (<i>in vitro</i>)	ほ乳類培養細胞 CHL/IU 細胞（チャイニーズ・ハムスター雌肺由来線維芽細胞）	最高用量 50 μg/mL	陰性（代謝活性化無）	Saigoh (2001b) (JECFA(2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 26、28、61) 【19、25、77】
			最高用量 1,000 μg/mL	陰性（代謝活性化有）	
	染色体異常試験（連続処理法の 24 時間処理試験） (<i>in vitro</i>)	ほ乳類培養細胞 CHL/IU 細胞（チャイニーズ・ハムスター雌肺由来線維芽細胞）	最高用量 10 μg/mL	陰性（代謝活性化無）	
染色体異常	染色体異常試験（連続処理法の 48 時間処理試験） (<i>in vitro</i>)	ほ乳類培養細胞 CHL/IU 細胞（チャイニーズ・ハムスター雌肺由来線維芽細胞）	最高用量 5 μg/mL	陰性（代謝活性化無）	Saigoh (2001c) (JECFA(2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 26、28、62) 【19、25、78】
			小核試験（単回強制経口投与） (<i>in vivo</i>)	マウス (CD-1、各群雄 6 匹、骨髄)	

2
3 本専門調査会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」には、生体にと
4 って特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

山田専門委員、戸塚専門委員：
追加のコメントはありません。

5
6 ② 急性毒性

7 ステアリン酸マグネシウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績とし
8 ては、表 4 のような報告がある。

9
10 表 4 ステアリン酸マグネシウム 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット(雌雄不明)	10,000 以上	3、26、28 【5、19、25】（食品添加物公定書解説書 (2007 [※])、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004)、JECFA (2015) で引用)
ラット	雄：7,500 以上、 雌：6,000 以上	3、28 【5、19】（食品添加物公定書解説書 (2007 [※])、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用)

1
2 ③ 反復投与毒性

3 a. ラット 90 日間経口投与試験 (Sondergaard ら (1980) (JECFA (2015)、ス
4 テアリン酸カルシウム評価書(2004)で引用))

5 Wistar 系ラット (各群雄雌各 20 匹) にステアリン酸マグネシウムを、表 5 の
6 ような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

7
8 表 5 用量設定

用量設定	0 (対照群)、5、10 及び 20%
mg/kg 体重/日として ⁵	0、2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日

9
10 その結果、以下のような所見が認められた。

- 11 ・ 20%投与群において、死亡 4 匹 (雄、60 日以内。尿路結石に起因)、体重
12 増加の減少 (雄、8 週間以降)、尿路結石 (雄 8 匹、雌 7 匹)、腎臓石灰沈着
13 の減少 (雌)、肝臓中の鉄含有量の増加、ヘマトクリット値の減少 (雌雄)
- 14 ・ 10%以上投与群の雄において、肝臓相対重量の減少
- 15 ・ 5%以上投与群の雌において、腎臓相対重量の減少

16
17 Sondergaard らは、腎臓相対重量の減少は、対照群で重度であった腎臓石灰沈
18 着が軽度又は中程度に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
19 が投与群の腎臓石灰沈着を軽減させたと考察している。

20 Sondergaard らは、肝臓相対重量の減少を毒性とした時、ステアリン酸マグネ
21 シウムの NOEL を 2,500 mg/kg 体重/日 (5%投与群) としている。

22
23 JECFA (2015) ~~では~~は、本試験は栄養バランスを崩すおそれのある高濃度での試
24 験であり、さらに更に試験飼料の組成に関する情報が不足していることから、評
25 価に適さないと 結論付けしている。(参照 26、28、63)【19、25、67】

26
27 本専門調査会としては、JECFA (2015) の判断を是認し、本試験について、
28 NOAEL を得ることはできないと判断した。

29 事務局より：

試験飼料の組成について、Semisynthetic Diet の参照としている Knudsen & Meyer(1975)の論文【事務局追加 4】を確認いたしました。p204 Table1 に
げっ歯類の Semisynthetic Diet の組成 (タンパク質・炭水化物・大豆油・ミネラル・ビタミン・塩化コリンの含有量) が記載されております。

調査会のご判断について、試験飼料の組成の部分削除し、例えば、「本専門

⁵ Sondergaard らの換算に基づき、本専門調査会として、換算したもの。

調査会としては、飼料の組成については確認できた【追加 4】ものの、本試験は栄養バランスを崩すおそれのある高濃度での試験であることから、本試験について、NOAEL を得ることはできないと判断した。」と修正する必要がありますでしょうか。

塚本専門委員、高橋専門委員：

すでに「JECFA の判断を是認し」とありますので、このような修正は特に必要はないと思います。

④ 生殖発生毒性

a. ウサギ発生毒性試験 (Gottschewski (1967) (Cosmetic Ingredient Review (1982)、JECFA (2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004)、ケイ酸マグネシウム評価書 (2010) で引用)

妊娠雌ウサギの交尾後 70 時間 (着床前期：受精卵が桑実胚～胚盤胞の段階) 又は交尾後 192 時間 (器官形成期：特に四肢の催奇形性感受期) に表 6 のように設定された投与群でステアリン酸マグネシウムを含む錠剤を単回経口投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定 (ステアリン酸マグネシウムとして)	対照 (無処置) 群 (雌 16 匹) 及び 5.5% (交尾後 70 時間に投与した群、雌 14 匹; 交尾後 192 時間に投与した群、雌 13 匹)
mg/kg 体重 (ステアリン酸マグネシウムとして)	無処置及び 0.14 mg/kg 体重

妊娠 30 日に胎児を検査した結果、投与群において奇形を認めた胎児の出現頻度 (交尾後 70 時間に投与した群、9/86 (10.5%) ; 交尾後 192 時間に投与した群、11/90 (12.2%)) は対照 (無処置) 群 (12/112 (10.7%)) と同等であり、催奇形性は認められなかった。

JECFA (2015) は、この試験で投与された錠剤は、詳細不明な多くの成分から構成され、ステアリン酸マグネシウムの含有率はわずか 5.5%であると指摘し、この試験は評価に適さないと 結論付けしている。(参照 26、28、34、64、65) 【19、25、36、40、74】

本専門調査会としては、JECFA (2015) の判断を是認し、さらに更に本試験は単用量のみで実施され、発生毒性試験としては投与期間が不十分で胎児の内臓・骨格の検査が未実施であるなどの試験設計にも問題があり、実験の詳細も不明であることから、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

北條専門委員：

専門調査会の判断について、発生毒性試験の試験設計として問題があると思われる具体例を挙げ修正しました。

1
2 ⑤ ヒトにおける知見

3 a. 症例報告 (Tammaro ら (2012))

4 28歳の女性が、スピルリナ及びアセロラを含むサプリメントを摂取し、眼周囲
5 の浮腫を伴う蕁麻疹及び下痢等の胃腸症状を発症した。サプリメントの摂取を中
6 止したところ、3週間後の再診時には症状が消失した。

7 女性は、数年前に、抗菌剤（トリメトプリム及びスルファメトキサゾール）を
8 服用して、蕁麻疹を伴うアレルギー症状が起きた病歴があった。血液学的検査、
9 免疫学的検査、Prist⁶及び Rast⁷の結果は正常範囲内であり、一般的なアレルギー
10 に対するパッチテスト（48及び72時間後）の結果は陰性であった。

11 サプリメント及び抗菌剤に共通して含有されるステアリン酸マグネシウムに
12 ついてパッチテストを実施した結果、陽性（48時間後（+）、72時間後（++）
13 であった。ステアリン酸マグネシウムを摂取した女性（28歳）に蕁麻疹発現症状
14 が観察されたと報告している。（参照 6 6）【81】

15
16 b. 症例報告 (Luca ら (2012))

17 非アトピー性の49歳の女性（49歳）が膀胱炎治療のため、手シプロフロキサ
18 シン、抗生物質等からなる内服液を服用飲用した1時間後、紅斑性浮腫性皮疹発
19 疹、咳、記憶喪失等の複合を伴うアナフィラキシー症状を惹起したが起きた。抗
20 ヒスタミン及び副腎皮質ホルモンを投与後、症状が緩和した。

21 シプロフロキサシンを含む多数の薬剤について皮膚アレルギー試験を実施し
22 たところ陰性であった。キノロン系以外の抗生物質（アモキシシリン、エリスロ
23 マイシン及びドキシサイクリン）について経口耐性試験を実施したところ、15～
24 20分以内にアナフィラキシー症状が起きた。さらに、翌月、ヒドロクロロチアジ
25 ド及びアミロライドを含む錠剤を服用した10分後、軽微な四肢の浮腫を伴うア
26 ナフィラキシー症状が起きた。

27 これらに共通するステアリン酸マグネシウムについてパッチテストを実施し
28 たところ、15分以内にアナフィラキシー症状が起き、パッチテスト除去後、1時
29 間以内に症状は緩和した。患者についてパッチテスト、各種薬剤、プラセボによ
30 る経口、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
31 剤を経口投与後のケースのみに複合のアナフィラキシー症状が観察されたと報告
32 している。

33 （参照 6 7）【82】

⁶ paper radioimmuno-sorbent test

⁷ radioallergosorbent test

1
2 規格基準改正要請者は、上記の2件の臨床例は、非常にまれ稀なケースと考え
3 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ギー
4 性のリスクがあるとは考えられないとしている。

5
6 本専門調査会としては、ステアリン酸マグネシウムは医薬品分野、化粧品分野
7 及び既に一部の食品に対して食品添加物として広く使用されている実態を考慮す
8 ると、発症頻度としてはまれであること、更に、ステアリン酸マグネシウムの構
9 成成分であるステアリン酸及びマグネシウムは、いずれも生体の構成成分である
10 ことも踏まえれば、現時点では、添加物「ステアリン酸マグネシウム」のアレル
11 ゲン性のリスクは極めて低いと判断した。・・・
12

事務局より：

上記の症例報告2報について、詳細を追記いたしました。内容のご確認をお願いいたします。

専門調査会のご判断について、第152回の審議を踏まえ修正いたしました。ご確認をお願いいたします。さらに、症例報告の内容に関する問題点があれば、追記をお願いいたします。

祖父江専門委員：

評価書の修正後の内容について、特にコメントはありません。強いて言えば、「本専門調査会・・・アレルギー性のリスクは低いと判断した。」として、「極めて」を削除してもよいと思います。

森田専門委員：

アレルギーに関しましては、このように詳しく書いていただければ状況もわかりやすく、よいかと思えます。

また、まとめ分の表現ですが、確かに症例として「非常にまれ」ということはいえると思いますが、祖父江先生の言われる通り、発症率が低いことや、生体成分であることから、アレルギー性のリスクが「極めて」低い、と言ってしまってもよいかどうかは、ご議論いただければと思います。

事務局より：

本専門調査会の判断についてご議論をお願いいたします。

13
14 (2) ステアリン酸

15 ① 反復投与毒性

1 a. ラット 209 日間経口投与試験⁸ (Deichmann ら(1958) (FASEB (1975) 及び
2 ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用))

3 SD ラット (各群雄雌各 5 匹) に、ステアリン酸を表 7 のような投与群を設定
4 して、209 日間混餌投与する試験が実施されている。

5
6 表 7 用量設定

用量設定	3,000 ppm
mg/ラット/日として ⁹	雄 : 45 mg/ラット/日 雌 : 41 mg/ラット/日

7
8 その結果、以下のような所見が認められた。

- 9 ・食欲不振
10 ・高頻度の死亡 (雌 3 匹 (平均生存期間は 127 日)、雄 5 匹 (平均生存期間は
11 107 日))
12 ・著しい肺感染症 (気管気管支炎・小葉性肺炎・脂質組織球応答・膿瘍形成を
13 伴う)

14
15 なお、Deichmann らは、肺感染症が同様の用量のオクタデシルアミン投与群
16 でも観察されたとしている。(参照 28、68、69) 【19、68、69】

17
18 本専門調査会としては、対照群が設定されていないこと、単用量の試験であ
19 ること、オクタデシルアミン投与群でも肺感染症が観察されたことから飼育環境
20 に問題があった可能性もあることを考慮し、本試験成績を評価に用いることは適
21 切でない判断した。

事務局より：

専門調査会のご判断について、第 152 回の審議を踏まえ修正いたしました。
ご確認をお願いいたします。

塚本専門委員、高橋専門委員：

本案で問題ありません。

22
23 b. ラット経口投与試験 (FASEB (1975) で引用 (Price and Beutner (1960))、
24 ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用)

25 ラットにステアリン酸を表 8 のような投与群を設定して、ステアリン酸を
26 50%、その他の 50%をカゼイン、グルコース、セルロース、塩及びビタミンの
27 混合とする構成の餌を投与する試験が実施されている。

⁸ 本試験は、ステアリン酸を対象にしたものではなく、オクタデシルアミンの毒性を検討する目的で行われており、オクタデシルアミンとの比較として、類似物質であるステアリン酸が用いられている。

⁹ 原著 (Deichmann ら(1958)) に記載のある摂餌量からの換算。

表 8 用量設定

用量設定	50%
g/kg 体重として	約 50 g/kg 体重

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・死亡（平均生存期間は、雄で平均 8.2 日、雌で平均 10.2 日）（参照 28、69）【19、69】

本専門調査会としては、本試験で認められた所見を判断するための十分な情報が記載されていないこと、対照群が設定されていないこと並びに、単用量の試験であること及び非常に高濃度の投与であることを考慮し、本試験成績を評価に用いることは適切でないと判断した。

事務局より：

第 152 回のご審議を踏まえ追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

塚本専門委員、高橋専門委員：

本案で問題ありません。

(3) マグネシウム塩

① 急性毒性

マグネシウム塩を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 9 のとおりである。

【第 152 回と同様です】

塚本専門委員、高橋専門委員：

本案で問題ありません。

表 9 マグネシウム塩 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雌雄不明)	1,050	3、36【5、37】(食品添加物公定書解説書第 8 版 (2007)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)
ラット (雌雄不明)	2,800	

② 反復投与毒性

- a. マウス 13 週間反復投与試験 (Tanaka ら (1994)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)

B6C3F₁ マウス (各群雄雌各 10 匹) に塩化マグネシウム・六水和物を表 10-1

1 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

2 【第 152 回と同様です】

事務局より：

原著 (Tanaka ら(1994)) を確認し、塩化マグネシウム・「六水和物」と記載
しております。

3
4 表 10-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.3、0.6、1.25、2.5、5%
mg/kg 体重 /日として	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

5
6 各投与群で認められた毒性所見は表 10-2 のとおりである。

7 表 10-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5%	体重増加の抑制 (雌雄、投与全期間) 腎近位尿細管上皮の空胞化の増加 (雄) 脳相対重量の増加 (雌)
2.5%以上	腎臓相対重量の増加 (雌雄) 脳相対重量の増加 (雄) 精巣相対重量の増加 (雄) 脾臓相対重量の減少 (雄)

8
9 ~~なお、以下のような所見も報告されている。~~

10 ~~・0.6～2.5%投与群の雄において、心臓相対重量の増加~~

11 ~~・0.3%投与群において、脾臓相対重量の減少(雄)、腎臓相対重量の増加(雌)~~

12 事務局より：

上述の所見に関し、

・心臓相対重量の所見については、リン酸一水素マグネシウム評価書では、減少と記載されていますが、原著 (Tanaka ら(1994)) の p29 表 2 では増加となっており、0.6～2.5%までは用量相関的有意な増加が認められます。

しかし、最高用量 5%では対照群との有意差がない重量に減少しており、用量相関的な増加になっていません。

・脾臓相対重量 (雄) の有意な減少は 0.3%群でも認められていますが、0.6～2.5%群では対照群との有意差はなく、用量相関的な減少にはなっていません。

・腎臓相対重量 (雌) の有意な増加が 0.3%で認められますが、0.6～1.25%群では対照群との有意差はなく、用量相関的な増加にはなっていません。

そのため、これら臓器の相対重量の変化については、毒性所見ではないとしておりますが、いかがでしょうか。

なお、今後、上記のような、用量依存性がない所見については、評価書に記載しないこととさせていただいてよろしいでしょうか。

塚本専門委員、高橋専門委員：

用量相関性のない所見の記載は必要ないと思います。

事務局より：

ご確認を踏まえ、用量相関性のない所見について削除いたしました。

1
2 また、投与による血液学的及び血液生化学的な明らかな影響は認められなかつ
3 た。

4
5 食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」（2012）にお
6 いて、2.5%以上の投与群の雌雄で認められた腎臓相対重量の増加と2.5%以上の
7 投与群の雄でみられた脾臓相対重量の減少を投与に起因する変化であると判断し、
8 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
9 （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
10 評価したと判断している。（参照36、70）【37、71】

11
12 本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを雄雌雌雄とも1.25%（雄で
13 2,690mg/kg 体重/日、雌で3,260mg/kg 体重/日（マグネシウムとして雄で317.5
14 mg/kg 体重/日、雌で384.85 mg/kg 体重/日））と判断した。

15
【第152回と同様です】

塚本専門委員、高橋専門委員：

本案で問題ありません。

16
17 b. マウス 96 週間反復投与/発がん性併用試験（Kurata ら（1989）（リン酸一水
18 素マグネシウム評価書（2012）で引用）

19 B6C3F₁ マウス（各群雄雌各5匹）に塩化マグネシウム・六水和物を表11のよ
20 うな投与群を設定して、96週間混餌投与し、更に8週間通常餌を投与する試験が
21 実施されている。

22
【第152回と同様です】

事務局より：

原著（Kurata ら(1989)）を確認し、p561、table1 に記載の換算値を記載しました。

表 11 用量設定

用量設定	0（対照群）、0.5、2%
mg/kg 体重/日として	雄：0、570、2,810 mg/kg 体重/日 雌：0、730、3,930 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・2%投与群の雌において、体重増加の抑制、血清アルブミン量の増加、脳絶対重量、脳相対重量、心臓相対重量及び腎臓相対重量の増加、肝臓絶対重量の減少

なお、臓器重量の変動は体重増加抑制に伴うものとされ、投与に関連した尿及び血液学的変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」（2012）において、本試験は詳細なデータを参照が出来ないことから、NOAEL の評価は行われなかったと報告している。（参照 36、71）【37、72】

本専門調査会としては、本試験で認められた所見を判断するための十分な情報が記載されていないことから、本試験における NOAEL の判断を行うことは適切でないと判断した。

【第 152 回と同様です】

塚本専門委員、高橋専門委員：

本案で問題ありません。

c. ラット 90 日間反復投与試験（瀧澤ら（2000）、リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用）

F344 ラット（各群雄雌各 10 匹）に塩化マグネシウム・六水和物を表 12-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 12-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、0.1、0.5、2.5%
mg/kg 体重/日として	雄：0、62、308、1,600 mg/kg 体重/日 雌：0、59、299、1,531 mg/kg 体重/日

1
2

各投与群で認められた毒性所見は表 12-2 のとおりである。

表 12-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2.5%	体重増加の抑制（雄） 一過性の軟便（投与初期）

3

高須専門委員：
2.5%投与群で見られた軟便は、投与初期の一過性の変化であること、体重増加抑制は持続的に認められていること、器質的な変化を伴わない変化であること、高張物質を投与していることから、この試験でみられた一過性の軟便は毒性変化しなくてもよろしいかと思えます。

塚本専門委員、高橋専門委員：
2.5%投与群（雄）の体重増加抑制について、文献 70 の Table 6 には有意差は着いておりませんが、p64 の Fig.1 の説明文には「投与最終週の体重では有意であった」と記載されています。また、考察の最終パラグラフには 2.5%群雄の体重増加抑制から判断して無毒性量を 0.5%と判断していますので、やはり有意差があったものと考えべきであり、毒性変化として記載するのが妥当と思われます。

塚本専門委員：
リン酸一水素マグネシウム評価書【37】では、「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、軟便および泥状便について『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。』（【37】，p. 22, 22 行目から）としています。
一過性の軟便というだけで毒性所見には入れない方がいいと思えます。

高橋専門委員：
一過性の軟便を毒性変化とする必要はないと思えますので、この部分から削除し、下の毒性でない所見の部分に移動すれば良いのではないかと思います。

事務局より；
塚本専門委員、高橋専門委員のご意見を踏まえ、一過性の軟便（投与初期；雌雄）の所見については、毒性所見ではないことと整理いたしました（表から削除し、本文中の記載としました）。

4
5

1 また、以下のような所見が認められた。

- 2 • 2.5%投与群において、一過性の軟便（雌雄、投与初期）、摂水量の増加（雌
3 雄）、乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下（雌雄）、肝相対重量及び絶対重
4 量の減少（雌雄）、好酸球比の低下（雄）、総コレステロール量の低下（雄）、
5 脾臓の絶対重量の減少（雄）、ヘモグロビン量及びMCHの増加（雌）
6 • 0.5%以上投与群の雄において、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリッ
7 ト値の低下、コリンエステラーゼ（ChE）活性及びアルカリホスファターゼ
8 （ALP）活性の低下、無機リン量の増加
9

【第152回と同様です】

事務局より：

原著（瀧澤ら（2000））を再確認し、

- 0.5%投与群において、血小板数の増加（雄）
- 0.1%投与群において、血小板数の増加、好酸球比の低下、総コレステロール量の低下（雄）

という所見の記載を確認いたしました。これらの所見については、用量相関性が認められないため、追記しておりません。

10 瀧澤らはこれらの所見から、以下のように考察している。

- 11
- 12 • 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
13 した現象について、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
14 たことによる。
 - 15 • 2.5%投与群の雌雄の摂水量の増加について、投与に起因する変化と考えられ
16 たが、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
17 できなかったとしている。しかし、浮腫や血液希釈、腎傷害が認められてい
18 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
19 考えられ、毒性学的意義に乏しい。
 - 20 • 2.5%投与群の雄の体重の増加抑制について、投与による変化としている。
 - 21 • 血液学的検査項目の減少については、対照群における変動範囲の変化であり、
22 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
23 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も観察されず、血清
24 カルシウム量に変化も認められなかったことから、マグネシウムが高度に蓄
25 積したとは考えがたく、毒性学的意義に乏しい。
 - 26 • ALP活性及びLDH活性の低下について、対照群における変動範囲の変化で
27 あり、他の肝臓関連の生化学マーカーには変化がなく、肝臓に組織学的な異
28 常がないこと、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
29 れることのある変化であり、0.5%以上の投与群の雄で認められた変化は、
30 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

1 であったことから、毒性学的に問題にならない。

2 ・2.5%投与群の雄の肝臓と脾臓の絶対重量の減少について、体重差を反映して
3 いるものとしており、2.5%投与群の雌雄の肝臓で相対重量が減少している
4 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
5 乏しい。

6
7 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
8 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
9 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
10 ~~(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
11 る。

12
13 食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)にお
14 いて、本試験における、2.5%投与群の雌雄でみられた軟便及び2.5%投与群の雄
15 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、反復投与毒性に
16 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~~
17 ~~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 3
18 6、7 2) 【37、70】

19
20 本専門調査会としては、2.5%投与群で認められた軟便は、投与初期の一過性の
21 変化であること及び器質的な変化を伴わない変化であることから毒性所見ではな
22 いと判断し、本試験における NOAEL を雄雌とも雄で 0.5% (雄で 308mg/kg 体
23 重/日 (マグネシウムとして 37 mg/kg 体重/日¹⁰)、雌で本試験の最高用量であ
24 る 2.5% (299mg1,531 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして雄で 36 mg/kg 体重/
25 日)、雌で 35183 mg/kg 体重/日¹⁰))と判断した。

(1) 2.5%投与群雄の体重の増加抑制について

中江専門委員：

2.5%投与群雄の体重の増加抑制について、著者らも、2012年の食品安全委員会も、「被験物質投与による変化」と認識しながら毒性変化と判断していない理由は、为什么呢。

また、今回もそれを追認していますが、それでよろしいでしょうか。

塚本専門委員、高橋専門委員：

上記にコメントしました。

¹⁰ 原子量表(2010)を参照し、マグネシウムの原子量(24.31)及び塩化マグネシウム六水和物の分子量(203.30)を用いて換算。

(2) 2.5%投与群の肝の絶対重量減少について

中江専門委員：

2.5%投与群の肝の絶対重量減少については、所見では、雌雄共みられたと記載されていますが、著者らの考察は、雄についてしか言及していないのは、何故でしょうか。

塚本専門委員：

2.5%投与群の肝では、雄雌とも、絶対重量、相対重量のいずれも減少しています。

2.5%投与群の雄の脾臓の絶対重量の減少がありますが、相対重量の減少はなく、雌では、いずれも減少はありません。

中江専門委員（肝について）：

そうです。だからコメントしたのです。で、それについては、どうするのですか？

(3) 2.5%投与群の肝に関する判断について

中江専門委員：

2.5%投与群の肝については、少なくとも雄、所見の記載が正しければ、雌雄共、絶対重量のみならず相対重量も減少しています。本調査会では、これまで、このような場合に肝の組織学的異常がなくても毒性と判断することをルールとしてきました。にもかかわらず、今回このルールを逸脱する判断を下した根拠は、なんでしょうか。もしかして「減少」だからですか。

塚本専門委員：

2.5%投与群の肝は、雄雌とも、絶対重量、相対重量のいずれも低下していますが、著者らは、「組織学的異常所見はみられないことから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。」としています【70, p, 69, 右4段落目】。リン酸一水素マグネシウム評価書【37】でも追認しています。今回もそれを追認しました。

中江専門委員：

そうです。追認しているのです。私のコメントは、この追認がこれまでの調査会のルールを逸脱しているので、その理由（「減少」だから？）を問うているのです。

(4) 2.5%投与群雌雄の軟便について

中江専門委員：

2.5%投与群雌雄の軟便について、著者らも、2012年の食品安全委員会も、「被

験物質投与による変化」と認識しながら毒性変化と判断していない理由は、なんですか？ これを毒性変化と判断しない理由は、被験物質の機能による変化であり、かつ、一過性であることじゃないんですか。

塚本専門委員：

上記、軟便のところのコメントをご参照ください。

第 101 回添加物専門調査会議事録(p. 6)では、「下痢、軟便等だけでは毒性とはとらずに、器質的な障害を伴うものがあって初めて毒性と判断する。(中略)。軟便、泥状便に加えて、肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便は単なる瀉下剤の影響という形で見逃すことはできない(この場合は毒性ととる。)」と議論しています。

(5) 専門調査会の判断について

塚本専門委員、高橋専門委員：

一過性の軟便を毒性変化ととらえる必要はないと思いますので、2.5%群雄の体重増加抑制のみを毒性変化としてとらえ、NOAEL は雄で 0.5%、雌で 2.5%と考えます。

事務局より：

マグネシウムへの換算値についても分子量から再度算出し、その旨を脚注に記載いたしました。

1

2

d. ラット 90 日間反復投与試験（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用（厚生労働省委託試験報告（2007）、GLP））

3

4

SD ラット（各群雄雌各 10 匹）にリン酸一水素マグネシウム・三水和物を表 13 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

5

6

7

表 13 用量設定

用量設定	0（対照群）、0.5、1.5、5.0%
mg/kg 体重/日として	雄：0、303、910、3,045 mg/kg 体重/日 雌：0、347、1,032、3,702 mg/kg 体重/日

8

9

その結果、以下のような所見が認められた。

10

・ 5.0%投与群において、尿 pH の低下、尿中無機リン量の増加

11

・ 5.0%投与群の雄において、体重の増加傾向、脳絶対及び相対重量の減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性及び尿素窒素量の減少

12

13

・ 5.0%投与群の雌において、体重の減少傾向、下垂体相対重量の増加、脾臓絶対重量の減少、単球数比率の増加、ナトリウム量の減少

14

15

・ 1.5%以上の投与群の雄において、尿中無機リン量の増加←

16

・ 0.5%以上の投与群において、摂餌量の減少又は増加

【第 152 回と同様です】

事務局より：

リン酸一水素マグネシウム評価書(2012)を再確認し、

- ・ 1.5%投与群の雌において、摂水量の減少（投与第 11 週）
- ・ 0.5%、1.5%の投与群の雄において、尿量の減少
- ・ 0.5%投与群の雌において、脾臓絶対重量の減少
- ・ 0.5%投与群の雄において、副腎の絶対及び相対重量の増加、平均赤血球血色素量（MCH）の増加、プロトロンビン時間の延長

という所見の記載を確認いたしましたが、これらの所見については、用量相関性が認められないため、記載しておりません。

試験実施者は、これらの所見を含め、以下のように考察している。

- ・ 体重について、統計学的な有意差は認められない。

- ・ 摂餌量について、体重の推移と関連していないことから、投与に起因する変化ではない。

- ・ 臓器重量について、いずれも軽微な変化であり、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。

- ・ 尿 pH の低下、尿中無機リンの増加の変化について、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。

- ・ 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。

- ・ 単球数比率の増加について、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。

- ・ 尿素窒素、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。

- ・ MCH の増加、プロトロンビン時間の延長について、軽微であること、用量依存性がないことから、偶発的な変化である。

【第 152 回と同様です】

事務局より：

リン酸一水素マグネシウム評価書(2012)においては、著者の考察として、

- ・ 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が、試験実施者は一過性の変化であること及び、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。

また、尿量の減少についても、尿 pH の低下、尿中無機リンの増加の変化の考察についても同様に、

・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。

という旨の考察を確認いたしました。これらの考察のもととなった所見については、所見として評価書本文に記載していないことから、これらの考察についても記載しておりません。

1
2 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
3 を本試験の最高用量である 5.0% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日、雌で 3,702 mg/kg
4 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
5 シウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日) と結論づけてい
6 る。

7
8 食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)にお
9 いて、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
10 である 5.0% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日 および雌で 3,702 mg/kg 体重/日、リ
11 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
12 雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日) と判断した。(参照 3 6) 【37】
13

14 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雄雌とも最高用量である
15 5% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日、雌で 3,702 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして
16 雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日)) と判断した。
17

【第 152 回と同様です】

塚本専門委員、高橋専門委員：

本案で問題ありません。

18
19 e. ラット 90 日間反復投与試験 (厚生労働省委託試験報告 (2000) (リン酸一水素
20 マグネシウム評価書 (2012) で引用 ~~(厚生労働省委託試験報告 (2000)、GLP)~~)

21 SD ラット (各群雄雌各 10 匹) にリン酸三マグネシウム・八水和物を表 14-1
22 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。
23

事務局より：

原著を確認し、GLP 対応した試験である旨を追記いたしました。

24
25 表 14-1 用量設定 (リン酸三マグネシウム無水物として)

用量設定	0 (対照群)、0.5、1.5、5.0%
mg/kg 体重/日として	0、316、934、3,242 mg/kg 体重/日

1
2
3

各投与群で認められた毒性所見は表 14-2 のとおりである。

表 14-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5.0%	高頻度の軟便及び泥状便に伴う肛門周囲の腫脹、 <u>発赤、出血及び赤色便</u> (雌雄) 体重増加抑制 (雌雄) アルカリホスファターゼ活性の上昇 (雄)

4

高須専門委員：

マグネシウム塩等の高張物質を投与した際に認められる軟便や下痢は、出血や炎症等の器質的な変化を伴う場合、毒性影響と判断するのが妥当と考えます。

この場合、5.0%群では、以下のような所見において書かれている肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便などを伴っていることが毒性変化であることの根拠になると考えます。

また、1.5%投与群で認められた泥状便は試験途中で一過性に認められた変化で、同時期には出血や肛門の腫脹などが認められていないことから、毒性変化とはしないのが妥当だと考えます。

塚本専門委員：

高須先生のコメントのように、ここの毒性所見は「高頻度の軟便及び泥状便 (雌雄)」ではなく、「肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便」【37, p. 21, ②a の 10 行目】だと思います。

高橋専門委員：

高須先生、塚本先生の意見に同意します。

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・5.0%投与群において、~~肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便~~、体重増加の抑制、摂餌量の減少 (投与期間の前半)、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の減少
- ・5.0%投与群の雄において、死亡 1 例 (投与第 27 日、盲腸と回腸、結腸の境界部に捻転、組織学的に腸管の出血とうっ血)、脳、肺、腎臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣及び精囊の相対重量の増加、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、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

- 1 にカリウム、無機リン濃度の上昇
2 ・ 5.0%投与群の雌において、副腎の絶対重量の低下
3 ・ 1.5%以上の投与群において、軟便及び泥状便
4 ・ 1.5%以上の投与群の雌において、尿中塩素排泄量の減少
5 ・ 0.5%以上の投与群の雌において、尿比重、尿中ナトリウム、カリウム及び塩
6 素濃度の低下並びに尿量の増加傾向、摂水量の増加傾向¹¹
7

【第 152 回と同様です】

事務局より：

リン酸一水素マグネシウム評価書(2012)を再確認し、
・ 0.5%投与群の雌において、副腎絶対重量の減少
という所見の記載を確認いたしましたが、これらの所見については、用量相
関性が認められないため、記載しておりません。

- 8
9 試験実施者は、これらの所見を含め、以下のように考察している。
10 ・ 死亡例について、投与との因果関係は明らかでない。
11 ・ 肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便、体重増加の抑制、摂餌量の減少（投
12 与期間の前半）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
13 兆候としている。
14 ・ 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、
15 腸管からの栄養吸収不良によるものである。
16 ・ 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
17 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
18 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
19 学的意義はない。
20 ・ 臓器重量の変化について、病理組織学的変化が認められなかったことから、
21 体重が減少したことによるものである。
22 ・ 血液学的検査の所見については、病理組織学的検査において造血臓器に変化
23 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
24 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
25 ついては明らかではない。
26 ・ 血液生化学的検査の所見については、リン酸塩の摂取により無機リン濃度が
27 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
28 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
29 ついては詳細が不明である。
30 ・ 尿検査における変化について、摂水量の増加が原因としている。
31

¹¹ 対照群との有意差は 0.5%投与群のみで認められた。

1 以上より、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
2 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
3 0.5%としている。

4
5 食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)にお
6 いて、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
7 を毒性学的意義のあるものと判断する立場から、本試験における、5.0%の投与群
8 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
9 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
10 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
11 NOAEL を 0.93¹² g/kg 体重/日 (リンとして 142 mg/kg 体重/日、マグネシウムと
12 して 167 mg/kg 体重/日) と判断した。(参照 3 6、7 3)【37、事務局追加文献
13 3】

事務局より：

リン酸三マグネシウムの厚生労働省委託試験報告(2000)【事務局追加文献 3】
について、参照に追加いたしました。

本試験の用量の数値と添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)の
NOAEL の数値が(小数第 3 位のみ)異なる理由を脚注に記載しております。

添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)を再確認し、当時の判断
の根拠について追記いたしました。

14
15 本専門調査会としては、1.5%投与群でみられた軟便や泥状便はマグネシウム過
16 剰摂取による反応性の変化であり、被験物質による変化であるものの毒性変化と
17 はせず、5.0%投与群でみられた高頻度の軟便及び泥状便(雌雄)に加えて観察さ
18 れた肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便を毒性所見とし、本専門調査会とし
19 ては、本試験における NOAEL を雄雌とも 1.5% (934 mg/kg 体重/日 (マグネシ
20 ウムとして 167 mg/kg 体重/日)) と判断した。

中江専門委員：

著者が 1.5%群の変化を毒性変化と判断しているのに、2012 年の食品安全委員
会および今回が当該変化を毒性変化と判断しないのであれば、著者の判断を覆す
理由を明記する必要があります。

塚本専門委員：

著者は、軟便および泥状便を投与に起因する変化として、NOAEL を 0.5%と

¹² 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)では、被験物質の平均摂取量と平均体重を基に評価要請
者が計算したものとされている。

しています。

しかし、リン酸一水素マグネシウム評価書【37】では、「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、軟便および泥状便について『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る。』（【37】，p. 22, 22 行目から）としています。

また、第101回添加物専門調査会議事録(p. 6)では、「下痢、軟便等だけでは毒性とはとらずに、器質的な障害を伴うものがあることがあって初めて毒性と判断する。(中略)。軟便、泥状便に加えて、肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便は単なる瀉下剤の影響という形で見逃すことはできない(この場合は毒性とする。)」と議論しています。

今回もそれを追認し、1.5%をNOAELと判断しております。

中江先生のコメントを踏まえ、本専門調査会の判断に追記いたしました。

高橋専門委員：

塚本先生の意見に同意いたします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

③ 発がん性

a. マウス 96 週間反復投与/発がん性併用試験 (Kurata ら (1989)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用) (再掲)

上述 (p35) のように、B6C3F₁ マウス (各群雄雌各 50 匹) に塩化マグネシウム六水和物を表 15 のような投与群を設定して、96 週間混餌投与後、更に 8 週間対象飼料で飼育する試験が実施されている。

表 15 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.5、2%
mg/kg 体重/日として	雄：0、570、2,810 mg/kg 体重/日 雌：0、730、3,930 mg/kg 体重/日

10
11
12
13
14
15
16
17
18

Kurata らは、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%投与群の雄で肝細胞癌の用量依存的な減少が認められたが、発がん性は認められなかったと報告している。(参照 36、71) 【37、72】

本専門調査会としては、Kurata らの結果を是認し、本試験において発がん性の懸念はないと判断した。

【第 152 回と同様です】

塚本専門委員、高橋専門委員：

添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012) p. 28-29 に、委員会の意見の記載はありませんが、p. 37 の V 食品健康影響評価の項で、「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。」としています。
発がん性の懸念はないとしてもいいかと思えます。

1
2 ④ 生殖発生毒性

【第 152 回と同様です】

北條専門委員：

本案で問題ありません。

3 a. ラット発生毒性試験 (宇佐見ら (1996)、リン酸一水素マグネシウム評価書
4 (2012)、ケイ酸マグネシウム評価書 (2010) で引用)

5 Wistar 系妊娠ラット (交尾確認日が妊娠 0 日 ; 雌、各群 4 匹 (予備試験)、各
6 群 22 匹 (本試験)) に塩化マグネシウム六水和物溶液を表 16 のような投与群を
7 設定して、妊娠 6~15 日に強制経口投与し、妊娠 20 日に母動物をと殺して卵巣
8 及び子宮、並びに生存胎児を検査する試験が実施されている。

9
10 表 16 用量設定

用量設定	予備試験	0 (対照群)、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日
	本試験	0 (対照群)、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日

11
12 本試験の結果、母動物において、投与に起因する変化は認められなかった。胎
13 児においては、外表奇形が各群で 1~4 例、骨格奇形が 800 mg/kg 体重/日投与群
14 で 1 例、内部器官の奇形が各群で 4~6 例観察されたが、これらの発生率は低く、
15 対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

16 なお、予備試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に鎮静、体温低
17 下、流涎、水様便が観察され、2 匹が死亡したが、胎児への影響は認められな
18 かった。(参照 3 6、6 4、7 4) 【37、3674、75】

19
20 食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)にお
21 いて、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
22 化は認められないが、予備試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた鎮静、
23 体温低下、流涎、水様便及び死亡の所見は投与に起因する変化と判断した。また、
24 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
25 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
26 体重/日と評価した。また、催奇形性は認められなかったと判断した。

27
28 本専門調査会としても、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)

1 における食品安全委員会での判断を是認し、母動物及び胎児に対する NOAEL は
2 800 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 96 mg/kg 体重/日¹⁰) であり、催奇形性
3 は認められないと判断した。

5 ⑤ 一般薬理

【第 152 回と同様です】

松井専門委員、石井専門委員：

規格基準改正要請者より、ラット一般薬理試験として、Maccollum(1931)の
知見が提出されておりますが、マグネシウムの要求量は 0.5 g/kg ですので、当
該試験はマグネシウム欠乏試験です。本試験の記載は不要と思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、評価書案に記載しておりません。

6 a. ヒト一般薬理作用レビュー (Altura (1992)、リン酸一水素マグネシウム評価 7 書 (2012) で引用)

【第 152 回と同様です】

石井専門委員：

本案で問題ありません。

9 マグネシウムには、325 種以上の酵素の活性化作用、エネルギー産生作用、能
10 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り、また、
11 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。(参照 3 6、4 0)

12 【37、46】

13 b. ヒトにおける知見薬理作用 (グッドマン・ギルマン薬理学 (2007))

14 マグネシウムイオンを含む緩下剤は、生理的緩下剤と呼ばれ、硫酸マグネシウ
15 ム、水酸化マグネシウム、クエン酸マグネシウムなどがある。これらの下剤とし
16 ての作用は、浸透圧により水分を貯留し、蠕動を刺激する。また、コレシストキ
17 ニンの遊離を刺激し、管腔内水分や電解質の貯留をきたし、腸運動の亢進が起こ
18 る。(参照 7 5) 【50】

20 ⑥ ヒトにおける知見

21 a. IOM (1997)

22 1997 年、IOM は、マグネシウムについて、Bashir ら (1993) のうっ血性心不
23 全、二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
24 の結果を根拠に下痢を指標として LOAEL を 360 mg/人/日と評価しており、不確
25 実係数 (UF) を 1.0 として青年及び成人 (8 歳以上) の通常の食品以外からの耐
26 容上限摂取量 (UL) を 350 mg/人/日としている。この値等に基づき、1~8 歳の
27

1 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 4 2)

2 【48】

3 事務局より：

第 152 回のご審議を踏まえ、IOM (1997) の記載について追記いたしました。
なお、記載内容は、リン酸一水素マグネシウム評価書を参照いたしました。

森田専門委員：

リン酸一水素マグネシウム評価書の記載内容から、「下痢を指標として」とい
った一文を追加しました。

4 **【第 152 回と同様です】**

森田専門委員：

マグネシウムのヒトにおける知見に関して、
アメリカ・カナダの食事摂取基準では、マグネシウムの過剰摂取による生体影響
として、下痢の発症があるとしておりました。(Food and Nutrition Board,
Institute of Medicine. Magnesium. In : Institute of Medicine, ed. Dietary
reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and
fluoride. National Academies Press, Washington D.C., 1997 : 190—249.)。

Bashir Y らの塩化マグネシウムの投与実験により、下痢を指標として、通常
の食品以外からのマグネシウム摂取による最低健康障害発現量を 360 mg/日と
しています。また、日本人の食事摂取基準においても、同様の基準を採用してい
ます。

これらを追記した方がよいと考えます。

5 **【第 152 回と同様です】**

松井専門委員：

厚生労働省は「酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」(医薬
品・医療機器等安全性情報 No.328)を出しています。評価書に示すべきか検討
してください。

祖父江専門委員：

当該資料を確認しました。

ステアリン酸マグネシウム由来のマグネシウム摂取量が高マグネシウム血症を
引き起こすレベルかどうか、ということかと思えます。安全性情報では、薬剤と
しての酸化マグネシウムの摂取量は概ね 2g/人/日であり(マグネシウムとしては
およそ 1.2g/人/日)、一方、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用量につい
ては、今回の評価書ではマグネシウムとして 4.9mg~9.9mg/人/日と推定されて

いますので（評価書案 p40）、100 分の 1 以下の量であり、高マグネシウム血症を引き起こすレベルとは言えない、でよいのではないかと思います。

評価書案への記載は不要と思います。

森田専門委員：

私も記載の必要性はないかと思います。

1

2

3 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

4 1. 我が国における摂取量

事務局より：

要請者から、一日摂取量に関する補足資料として、以下のものが提出されましたので、追記いたしました。また、記載ぶりについても整備いたしました。ご確認をお願いいたします。

・添加物「ステアリン酸マグネシウム」の摂取量からのステアリン酸の摂取量が提出されました。

・錠菓への使用に関するステアリン酸マグネシウムの摂取量に関する資料が提出されましたので、(2) ②として追記いたしました。

・食事中的ステアリン酸の摂取量に関する資料が提出されましたので、(3) に追記いたしました。

5

6 (1) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の出荷量からの推定

7 規格基準改正要請者によれば、平成 25 年度厚生労働科学研究成果報告による、
8 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、
9 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
10 されている。（参照 7 6）【83】

11 規格基準改正要請者は、上述 (p9) のステアリン酸マグネシウムの使用基準案
12 に基づき、上記のステアリン酸マグネシウムの 1,060 kg 及びステアリン酸カルシ
13 ウムの出荷量と同等量の 53,180 kg のステアリン酸マグネシウムが、カプセル・
14 錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠菓に使用されると仮定して、国民一人あ
15 たりステアリン酸マグネシウムの摂取量を 1.17 mg/人/日¹³と推定した。

16 本専門調査会としては、そのうち、ステアリン酸¹⁴の摂取量を 1.13 mg/人/

¹³ (1,060,000 g+53,180,000 g)/1.275 億人/365 日=1.17mg/人/日

¹⁴ 要請者は、ステアリン酸マグネシウムの分子量からマグネシウムの原子量を減じてステアリン酸イオン 2 分子に相当する分子量を用いているが、本評価書では、ステアリン酸イオンではなく、ステアリン酸の分子量を用いて算出した。

1 日 ^{15,16}、マグネシウムの摂取量を 0.05 mg/人/日 ¹⁷と推定した。(参照 2、77)

2 【本体、補足資料本体】

3 佐藤専門委員：

補足資料では、ステアリン酸マグネシウムの分子量からマグネシウムの原子量を減じ、ステアリン酸イオン 2 分子の分子量を用いて計算されていますが、評価書で参照している各種試験や食事由来の摂取量では、ステアリン酸「イオン」ではなく、ステアリン酸としての数値が示されていますので、この項目でも、ステアリン酸として検討した方が適切と考えます。

その場合、ステアリン酸 2 分子の分子量は原子量表 (2010) を用いて 568.95 となり、ステアリン酸の摂取量は、1.13 mg/人/日となります。

事務局より：

佐藤専門委員のご意見を踏まえ、ステアリン酸への換算については、脚注を追記し、更に、ステアリン酸 2 分子の分子量を 568.95 として数値を修正いたしました。併せて、(2) (4) のステアリン酸への換算も同様に修正いたしました。

4 【第 152 回と同様です】

佐藤専門委員：

添加物「ステアリン酸マグネシウム」はステアリン酸マグネシウムとパルミチン酸マグネシウムの混合物ですが、ステアリン酸 Mg とパルミチン酸 Mg の存在比が 0 : 1 ~ 1 : 0 の場合を仮定しても、1.17mg 中のマグネシウムは、0.053~0.048 mg ですので、0.05 mg/人/日という、規格基準改正要請者の推計は妥当と考えます。

5
6
7 (2) サプリメント等に用いる添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用量に係
8 る摂取量からの推定

事務局より：

第 152 回のご審議を踏まえ、サプリメントと錠菓の項目について、①②と区分いたしました。

15 ステアリン酸 2 分子の分子量は、原子量表 (2010) を用いて 568.95 とした。ステアリン酸マグネシウムの分子量は JECFA (2015) による。

16 $1.17\text{mg (ステアリン酸マグネシウムの摂取量)} \times 568.95 \text{ (ステアリン酸 2 分子の分子量)} / 591.27 \text{ (ステアリン酸マグネシウムの分子量)} = 1.13 \text{ mg/人/日}$

17 $1.17\text{mg (ステアリン酸マグネシウムの摂取量)} \times 24.31 \text{ (マグネシウムの原子量)} / 591.2527 \text{ (ステアリン酸マグネシウムの分子原子量)} \times 1.17\text{mg (ステアリン酸マグネシウムの摂取量)} = 0.05 \text{ mg/人/日}$

1 ① カプセル、錠剤等のサプリメントへの使用に係る推定

2 規格基準改正要請者は、食品安全委員会による添加物「ポリビニルピロリドン」
3 評価書（2013）における推定摂取量の算出方法（評価書 31 ページ）にならって、
4 下記の条件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
5 照 7 8）【86】

6
7 ・錠剤等の重量について、錠剤一粒当たり約 250 mg、カプセル一粒当たり約 500
8 mg、チュアブル錠一粒当たり 1,000 mg とする。

9 ・一般的なサプリメント常用者の摂取量についてを、一日 3 種類の錠剤又はカ
10 プセル（各 2 錠）をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定する。

11 ・錠剤成形時に添加するステアリン酸マグネシウムの割合については、0.5～
12 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
13 る使用実態から、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
14 2.0%¹⁸とするして、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
15 剤として使用する。（参照 7 9） 【87】

事務局より：

1 日 3 種類を 2 錠、朝夕 2 回との仮定につきましては、添加物「ポリビニル
ピロリドン」の評価要請の際に仮定されたものでございます。

関連資料：第 37 回添加物専門調査会 資料 2 - 1 【事務局追加 6】

第 38 回添加物専門調査会 議事録 【事務局追加 7】

中江専門委員：

つまり、食品安全委員会独自の仮定であるということですね。本来はそのこ
とを本文又は脚注にでも記載すべきだと思いますが、議事録に残すことで担保
するという手もなくはないので、調査会で議論するようお願いします。

16
17 規格基準改正要請者は、ステアリン酸マグネシウムの推定摂取量が最大となる
18 のは、素材が異なるサプリメント 3 種類をすべて全てカプセルで摂取した場合で
19 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~~はを~~ 120 mg/人/日¹⁹と
20 推定した。これから、マグネシウムの推定摂取量は、4.9 mg/人/日²⁰と推定した。

21 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
22 合のステアリン酸マグネシウムの一日摂取量~~はを~~ 240 mg/人/日²¹と推定されるし

18 規格基準改正要請者によればは、製造現場において実際に使用されている錠剤等におけるステアリン酸カルシウム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)の調査によると、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)ができ、効果が低下する薄れことから、まうので、添加する量については、0.5～2.0%が妥当との結果が得られていることから、その最大量である 2.0%を採用したとされしている。

19 $500 \text{ mg/人/日} \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02 = 120 \text{ mg/人/日}$

20 $120 \times 24.31 / 591.25 = 4.9$

21 $1,000 \text{ mg/人/日} \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02 = 240 \text{ mg/人/日}$

1 た。これ本専門調査会としてはから、そのうち、ステアリン酸¹⁴の一日推定摂取
2 量を 231 mg/人/日²²、マグネシウムの一日推定摂取量は、9.9 mg/人/日²³と推定
3 した。

4 5 ② 錠菓への使用に係る推定

6 規格基準改正要請者は、錠菓への使用に係る添加物「ステアリン酸マグネシウ
7 ム」の摂取量について、ステアリン酸マグネシウムの使用量を 2.0 %とし、平成
8 24 年の国民健康・栄養調査結果におけるキャンディー類²⁴の摂取量²⁵0.3 g を用
9 いて 6 mg/人/日と推定した。本専門調査会としては、このうち、ステアリン酸¹⁴
10 の一日推定摂取量を 5.77 mg/人/日²⁶、マグネシウムの一日推定摂取量を 0.25 mg/
11 人/日²⁷と推定した。(参照 7 7、8 0)【補足資料本体、補足文献 5】

12
【第 152 回と同様です】

森田専門委員：

摂取量について、錠菓に関しては議論が必要と考えます。例えば、タブレット菓子の場合は、1 日朝夕 2 錠、といった食べ方はしないと考えられます。(実態はわかりませんが、このようなタブレットの食べすぎが問題になっているとも聞き及びます。)

想定しにくい例かもしれませんが、錠菓を過剰摂取した場合を考慮するべきかどうか議論したいと思います。

例えば、1 箱 (50 錠入り) を 1 日で食べきってしまうということも十分考えられ、この場合、 $1000 \times 0.02 \times 50 = 1000 \text{mg/日}$ となってしまいます。

したがって、「いわゆるタブレット菓子を 1 日 1 箱食べた場合に、ステアリン酸マグネシウムの 1 日摂取量は 1000mg/日と推定される」というような 1 文を加えるかどうか、という点が論点になると思います。

これまでは、保健機能食品に限定されていたので、基本は成分表示や食べる目安が記載されていたと思うのですが、錠菓の場合にこれが担保されるかどうか、(仮に、ADI を設定しないのであれば) 保証されないのではないか、と懸念します。

²² $240 \text{ mg/人/日} \times 568.95/591.27 = 231 \text{ mg/人/日}$

²³ $240 \text{ mg/人/日} \times 24.31/591.27 = 9.9 \text{ mg/人/日}$

²⁴ 国民健康・栄養調査において、錠菓はキャンディー類に分類される

²⁵ 平均値を用いた

²⁶ $6 \text{ mg/人/日} \times 568.95/591.27 = 5.77 \text{ mg/人/日}$

²⁷ $6 \text{ mg/人/日} \times 24.31/591.27 = 0.25 \text{ mg/人/日}$

森田専門委員：

錠菓の摂取量ですが、まず、国民健康栄養調査結果ではかなり年齢差があるので、引用文献はこの部分のみでなく、第5表の1、第5表の2の部分の全体【事務局追加8】をつけていただければと思います。

また、この平均値を持って摂取量計算をするのがよいのかといった議論も必要ではないかと考えます。(前回申し上げた通り、大量摂取者がいると考えられるため一番大きい容量のものだと、1箱35g)

一方、菓子の生産量統計として、

「e-お菓子ねっと」<http://www.eokashi.net/prof/prof.html>が発表しており、発表されている統計内容を読むと、錠菓についても、データを取っているように伺えますので、こちらから、錠菓の生産量のデータをいただければ、もう少し、現実に近い摂取量が推計できるのかもと考えます。

いずれにせよ、皆様のご意見を伺いたいと考えます。

事務局より：

森田専門委員のご指摘を踏まえ、e-お菓子ねっとのホームページから、平成27年度の統計資料を確認いたしましたところ、錠菓につきましては、「その他」として「豆菓子、甘納豆、錠菓、清涼菓子、玩具菓子、おこし、その他の焼菓子 砂糖漬菓子 など」をまとめて集計していると思われまます。

平成27年度では、「その他」の生産量は211,738トンとのことです。【事務局追加9】

<http://www.eokashi.net/siry/siry08/h2803.pdf>

4 (3) 食事由来の摂取量

5 ① ステアリン酸

6 規格基準改正要請者は、ステアリン酸の一日摂取量について、日本人における
7 脂肪酸の摂取量に関する知見をもとに、3.26 g/人/日²⁸と推定した。同様に、パル
8 ミチン酸の一日摂取量について、8.48 g/人/日²⁹と推定した。(参照77、81)

9 【補足資料本体、補足文献4】

事務局より：

要請者は、Yoneyama(2007)【補足文献4】のtable1,2から、総エネルギー量を2008kcalとして摂取量を算出しております。また、換算係数は9kcal/gを用いております。

²⁸ $2008(\text{kcal}) \times 1.46(\%) / 9(\text{kcal/g}) = 3.26(\text{g})$ (換算係数として9(kcal/g)を用いた。)

²⁹ $2008(\text{kcal}) \times 3.80(\%) / 9(\text{kcal/g}) = 8.48(\text{g})$ (換算係数として9(kcal/g)を用いた。)

1
2 **②① マグネシウム**

3 ~~規格基準改正要請者によれば、厚生労働省は、が定める~~日本人の食事摂取基準
4 (2015年版)において、マグネシウムの食事摂取基準における推奨量~~をは成人男~~
5 ~~子18歳以上の男性~~で 320～340 mg/日、~~18歳以上の女性成人女子~~で 270～290
6 mg/日~~であるとしている~~。なお、~~安全量の指標である耐容上限量UL~~については、
7 ~~サプリメント等~~、通常の食品以外からの摂取量について、~~は成人での場合~~350 mg/
8 日、~~小児で5 mg/kg 体重/日~~と設定されている。~~それ以外の~~通常の食品からの摂取
9 量の耐容上限量ULは設定されていない。(参照 8 2) 【84】

10 また、厚生労働省による「平成 24 年国民健康・栄養調査結果報告」によれば、
11 ~~日本国民一人あたりの~~マグネシウムの一日摂取量の平均値は ~~20 歳以上成人~~で
12 246 mg/日であると報告されている。(参照 8 3) 【85】

13 【第 152 回と同様です】

佐藤専門委員：

国民健康・栄養調査結果は最新の平成 26 年を用いる必要はないでしょうか。

森田専門委員：

国民健康・栄養調査結果は数年に一度、調査数の多い大規模調査を行っており、直近では平成 24 年がそれに該当します。調査数の多い年度の結果を用いることで問題ないと思います。

14
15 **(4) 一日摂取量の推計等のまとめ**

16 ~~本専門調査会としては、規格基準改正要請者の推計をもとに、添加物「ステアリン~~
17 ~~酸マグネシウム」の規格基準が改正された場合のステアリン酸マグネシウムの一日摂~~
18 ~~取量について、添加物としての使用量からの推定を踏まえ、チュアブル錠からの推定~~
19 ~~摂取量である 240 mg/人/日と錠菓からの推定摂取量である 6 mg/人/日の合計から、~~
20 ~~246 mg/人/日 (4.46 mg/kg 体重/日) と判断した。なお、これを踏まえ、添加物「ス~~
21 ~~テアリン酸マグネシウム」由来のステアリン酸又はマグネシウムの一日摂取量につい~~
22 ~~て、それぞれ 237mg/人/日³⁰ (4.30 mg/kg 体重/日)、10.2 mg/人/日³¹ (0.185 mg/~~
23 ~~kg 体重/日) と判断した。~~

事務局より：

本専門調査会のご判断の案として、

- ・サプリメントについては、(2) ①の大きい方の数値である 240 mg/人/日
 - ・錠菓については、(2) ②の 6 mg/人/日
- を合計した数値の案を記載させていただきました。

³⁰ 231 mg/人/日 + 5.57 mg/人/日 = 237 mg/人/日

³¹ 9.9 mg/人/日 + 0.25 mg/人/日 = 10.2 mg/人/日

さらに、ステアリン酸とマグネシウムそれぞれの摂取量も記載し、平均体重 55.1 kg で除した値も記載いたしました。

ステアリン酸の換算値につきましては、(1) (2) における佐藤専門委員のご指摘を踏まえ、要請者から提出された数値から修正しております。

ご検討をお願いいたします。

IV. 食品健康影響評価

(1) 体内動態

本専門調査会としては、ヒトが高用量のステアリン酸マグネシウムを摂取した場合、その多くがマグネシウムイオン（陽イオン）とステアリン酸（陰イオン）に解離して吸収されるとは考えにくいものの、ステアリン酸マグネシウムが添加物として摂取される低用量域においては、その一部がマグネシウムイオン（陽イオン）とステアリン酸（陰イオン）に解離して吸収される可能性があると考えた。したがって、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、ステアリン酸、ステアリン酸塩（ステアリン酸カルシウム）及びマグネシウム塩の体内動態に関する試験成績を参照することとした。

ステアリン酸については、現在得られている知見からは、特定の臓器への蓄積を懸念させる報告はなかった。

マグネシウムについては、日本人のデータが二報（鈴木、西牟田（1984）、神谷（1956））認められたが、研究時点から長時間を経ていること、統計学的処理がなされていないこと、また現在の学説と異なる部分があることなどから、最近のレビューである Blaine ら（2015）の知見を参照することが重要と考えた。Blaine ら（2015）の総説によれば、マグネシウムは成人体内に約 24 g あり、正常な血清マグネシウム濃度は 0.7~1.1 mmol/L (1.7~2.6 mg/dL) であるとされている。また、輸送経路に関するトランスポーター等も明らかにされており、血漿中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換の間の動的バランスと相互作用により制御されているとされていることから、本専門調査会としては、マグネシウムのホメオスタシスに留意する必要があると考えた。

また、ステアリン酸カルシウムの知見から、ステアリン酸マグネシウムにおいても、腸管内で陽イオンと陰イオンに解離していない金属石ケンの形態では吸収されず、糞中に排泄されるものと考えた。

事務局より：

体内動態のまとめと同じです。

1 (2) 毒性

2 本専門調査会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の毒性については、
3 体内動態における考え方を踏まえ、必要に応じ、ステアリン酸及び他のマグネシウ
4 ム塩の毒性に関する試験成績を参照することとした。

5 本専門調査会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」には、生体にとっ
6 て特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

7 本専門調査会としては、ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性の試験成績及
8 び生殖発生毒性の試験成績を評価した結果、いずれも試験設計等の問題から
9 NOAELを得ることはできなかったが、反復投与毒性試験の最高用量³²である5%
10 投与群において毒性所見は認められていないことに留意すべきであると考えた。

事務局より：

最初の2段落は毒性の冒頭、遺伝毒性のまとめと同じです。

3段落の後段の2行については、2003年の食品安全委員会（親委員会のみで審議）の審議において、厚生労働省から提出された資料【文献17】では5%が「NOAEL」とされておりますので、本評価書においては、5%では毒性所見は認められていない、といたしました。また、5%は、限界用量であることも記載しております。

11 本専門調査会としては、ステアリン酸マグネシウムのヒトにおける知見を評価し
12 た結果、ステアリン酸マグネシウムは医薬品分野、化粧品分野及び既に一部の食品
13 に対して食品添加物として広く使用されている実態を考慮すると、発症頻度として
14 はまれであること、さらに、ステアリン酸マグネシウムの構成成分であるステアリ
15 ン酸及びマグネシウムは、いずれも生体の構成成分であることも踏まえれば、現時
16 点では、添加物「ステアリン酸マグネシウム」のアレルゲン性のリスクは極めて低
17 いと判断した。

事務局より：

ヒト知見のまとめと同様です。

19 ステアリン酸の反復投与毒性の試験成績を評価した結果、試験設計等の問題から
20 NOAELを得ることはできなかった。

21 マグネシウム塩の急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性の試験成績
22 を評価した結果、複数の試験においてNOAELが得られたが、いずれも、「日本人
23 の食事摂取基準（2015）」及びIOMで設定されたUL³³を上回るものであり、マグ
24 ネシウムの食経験を考慮し、添加物としての安全性に特段の懸念はないと考えた。

³² 添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月 食品安全委員会）において、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度5%(w/w)を超える投与量で実施する必要はないとされている。

³³ 通常の食品以外からの摂取量のUL

事務局より：

評価書「リン酸一水素マグネシウム」の食品健康影響評価における記載を参照し、記載いたしました。

《リン酸一水素マグネシウム評価書 p37（マグネシウム部分を抜粋）》

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、それらのマグネシウムとしての無毒性量はマグネシウムの耐容上限量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。

また、マグネシウムの UL は、通常の食品以外からの摂取量について設定されている旨を脚注に記載いたしました。

（3）一日摂取量の推計等

本専門調査会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の規格基準が改正された場合のステアリン酸マグネシウムの日摂取量について、246 mg/人/日（4.46 mg/kg 体重/日）と判断した。なお、これを踏まえ、添加物「ステアリン酸マグネシウム」由来のステアリン酸又はマグネシウムの日摂取量について、それぞれ 237 mg/人/日（4.30 mg/kg 体重/日）、10.2 mg/人/日（0.185 mg/kg 体重/日）と判断した。

また、ステアリン酸及びマグネシウムは、それぞれ食事から摂取される栄養成分であることから、食事由来の日摂取量について、ステアリン酸は 3.26 g/人/日、マグネシウムは 246 mg/人/日と推定した。

事務局より：

食事由来の摂取量についても追記いたしましたが、よろしいでしょうか。

（4）食品健康影響評価

本専門調査会としては、ステアリン酸マグネシウムは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないことから ADI を設定できると考えた。

ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性試験から NOAEL を得ることはできなかったが、「添加物に関する食品健康影響評価指針」で示されている最高用量の 5%投与群において毒性影響は認められなかった。その他のマグネシウム塩の毒性試験の結果から得られた NOAEL は、いずれも「日本人の食事摂取基準（2015）」及び IOM で設定された UL³³を上回っていた。ステアリン酸の反復投与試験からは NOAEL を得ることができなかったが、ステアリン酸は食事から摂取される栄養成分であり、十分な食経験がある。

ステアリン酸マグネシウムの推定一日摂取量と比較して十分高い用量の反復投与試験において明らかな毒性影響は認められなかったことに留意すると、ステアリン酸とマグネシウムの添加物由来の推定一日摂取量はそれぞれの食事由来の摂取

1 量に比べて相当低い量であることから、ステアリン酸マグネシウムが添加物として
2 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
3 る必要はないと判断した。

事務局より：

座長とご相談の上、食品健康影響評価の案を記載いたしました。ご検討をお願いいたします。

4

5

1 <別紙-1：略称>

略称	名称等
EU	European Union：欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国生物実験科学連合
GRAS	generally recognized as safe：一般に安全とみなされる
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NRC	National Research Council：米国学術研究会議
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SCOGS	Select Committee on GRAS Substances：GRAS 物質評価専門委員会

2

3

事務局より：
 次頁以降の参照文献の記載様式を整備いたしました（反映してお示ししております）。

4

5

<参照>

- 1 厚生労働省：ステアリン酸マグネシウムに係る添加物指定要請に関する食品健康影響評価について,第 608 回食品安全委員会（平成 28 年 5 月 31 日）【委員会資料】
- 2 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：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，2016 年 5 月【本体】
- 3 ステアリン酸マグネシウム，塩化マグネシウム．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: D-1004-1008, D272-275 【5】
- 4 ステアリン酸マグネシウム．厚生労働省：第 8 版食品添加物公定書成分規格・保存基準, 448-50（平成 19 年 3 月末現在）
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/syokuten/dl/8e03.pdf 【1】
- 5 In **FAO/WHO** (ed.). JECFA Monographs 17, FAO/WHO Compendium of Food Additive Specifications. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 80th meeting, 2015, 27-30 【2】
- 6 US National Library of Medicine, National Institutes of Health, Health & Human Services: Substance Name- Hexadecanoic acid, magnesium salt, RN: 2601-98-1, UNII: JJ0UR696JR, InChIKey: ABSWXCXMIZDSN-UHFFFAOYSA-L. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/unii/JJ0UR696JR> (2016 年 5 月 16 日アクセス) 【29】
- 7 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）【17】
- 8 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）【31】
- 9 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）【6】
- 10 ステアリン酸マグネシウム．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;C2161-4
- 11 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 【10】
- 12 Food and Drug Administration: Magnesium stearate. In US FDA GRASS

Substance (SCOGS) Database, Report Number: 60 (1979) 【26】

- ¹³ 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, 2008 【4】
- ¹⁴ Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration: An overview of the regulation of complementary medicines in Australia, 2013: 1 【11】
- ¹⁵ Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration: Substances that may be used in listed medicines in Australia. December, 2007: 169 【12】
- ¹⁶ New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: Dietary Supplements, Dietary Supplements Regulations, 1985: 1 【13】
- ¹⁷ New Zealand Ministry of Health: Dietary Supplements Regulations (SR 1985/208). 10 【14】
- ¹⁸ New Zealand Ministry for Primary Industries: Identifying Food Additives in New Zealand. New Zealand. October, 2014: 8 【15】
- ¹⁹ Australian Government: FSANZ Standard 1.3.1 Food Additives. Miscellaneous additives permitted in accordance with GMP in processed foods specified in Schedule 1. 32
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2011C00892> 【16】
- ²⁰ 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) 【18】
- ²¹ Salts of Fatty Acids. In WHO and FAO(ed.), WHO Technical Report Series No.445, FAO Nutrition Meeting Series No.46, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation, Thirteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 27 May-4 June 1969: WHO Geneva, 1970: 18-20 【20】
- ²² Salts of Myristic, Palmitic and Stearic Acids with Bases accepted for food use. In WHO(ed.), Toxicological Evaluation of Some Food Colours , Emulsifiers, Stabilizers, Anti-caking agents and certain other substances. Thirteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, FAO Nutrition Meetings Report Series, WHO Geneva, ~~1996~~1969 【21】
- ²³ Salt of Stearic acid (magnesium). In WHO and FAO(ed.), 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 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 25 June-4 July 1973: WHO Geneva, 1974 【22】

²⁴ Salt of Stearic acid. In WHO(ed.), Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No.5, seventeenth report of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 25 June-4 July 1973: WHO Geneva, 1974: 1-2 【23】

²⁵ Inorganic and organic acids and their salts. In WHO(ed.), Technical Report Series No.733, Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth report of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, WHO Geneva, 1985: 11-5 【24】

²⁶ Magnesium Stearate. In WHO(ed.), Food Additives Series 71. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the eightieth meeting of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 16-25 June 2015. WHO Geneva, 2016: 37-51 【25】

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, 1991: 11-4 【27】

²⁸ 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) 【19】

²⁹ Jones PJH, Pencharz PB, and Clandinin MT: Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. Am. J. Clin. Nutr. 1985; 42: 769-77 【42】

³⁰ Leo TD, and Foti L: Drug affecting Lipid Metabolism Proc. Symp. Milano, 1961: 83-8 【56】

³¹ Korchak HM and Masoro EJ: Free fatty acids as lipogenic inhibitors. Biochim Biophys Acta, 1964; 84: 750-3 【62】

³² Leyton J, Drury P J, and Crawford M A: Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat. Br J Nutr 1987; 57: 383-93 【事務局追加5】

³³ Gacs GG and Barltrop D: Significance of Ca-soap formation for calcium absorption in the rat. Gut, 1977; 18: 64-8 【39】

³⁴ 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. [Cosmetic Ingredient Review](#), Int. J. Toxicol. 1982; 1: 143-7 【40】

- ³⁵ 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): 391-403 【41】
- ³⁶ 食品安全委員会: 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012年3月) 【37】
- ³⁷ Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. 2001 【43】
- ³⁸ Worwag M, Classen HG and Schumacher E: Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home in Germany. Magnesium Research, 1999; 12 (3): 181-9 【44】
- ³⁹ Durlach J: Magnesium in clinical practice. Translated by David Wilson. John Libbey EUROTEXT. 1988: 1-39 【45】
- ⁴⁰ Altura BM: Basic Biochemistry and Physiology of Magnesium: A Brief Review. Magnes and Trace Eleme. 1991-92; 10: 167-71 【46】
- ⁴¹ Hardwick LL, Jones MR, NB and Lee DBN: Magnesium Absorption: Mechanisms and the Influence of Vitamin D, Calcium and Phosphate. J Nutr ,1991; 121: 13-23 【47】
- ⁴² 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: 190-249 【48】
- ⁴³ 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 【49】
- ⁴⁴ Firoz M and Graber M: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnesium Research, 2002; 14(4): 257-62 【51】
- ⁴⁵ Bohmer T, Roseth A, Holm H, Weberg-Teigen S and Wahland 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 【52】
- ⁴⁶ Benech H and Grognet JM: Recent data on the evaluation of magnesium

-
- bioavailability in humans. Magnesium Research, 1995; 8 (3): 277-84 【53】
- 4⁷ ~~The National Academies Press: 7~~ Magnesium Hydroxide. In the National Academy of Sciences (ed.), National Research Council; Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals, 2000: 131-48 【54】
- 4⁸ Verhas M, V de La Gueronniere, Grognet JM, Paternot J, J Paternot, A Hermanne et al: Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. Eur J Clin Nutr, 2002; 56: 442-7 【55】
- 4⁹ Elin RJ: Assessment of Magnesium Status. Clinical Chemistry 33/11, 1987: 1965-70 【57】
- 5⁰ Gunther T: Mechanisms and Regulation of Mg²⁺ Efflux and Mg²⁺ Influx, Miner Electrolyte Metab, 1993; 19: 259-65 【58】
- 5¹ Romani A, Marfella C and Scarpa A: Cell Magnesium Transport and Homeostasis: Role of Intracellular Compartments. Mner Electrolyte Metabo, 1993; 19: 282-9 【59】
- 5² 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) 【60】
- 5³ Benech H, Pruvost A, Batel A, Bourguignon M, Thomas J-L and Grognet J-M: Use of the Stable Isotopes Technique to Evaluate the Bioavailability of a Pharmaceutical Form of Magnesium in Man. Pharmaceut Res,1998; 15 (2) 347-51 【61】
- 5⁴ 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): 43-8 【63】
- 5⁵ 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): 18-24 【64】
- 5⁶ 食品安全委員会: 添加物評価書「水酸化マグネシウム」(2007年11月) 【追加1】
- 5⁷ Dreosti IE: マグネシウムの状態と健康. 微量栄養素. 1996: 33-9 【追加2】
- 5⁸ Fine KD, Santa ACA and Fordtran JS: Diagnosis of Magnesium-induced Diarrhea. N Engl J Med, 1991; 324: 1012-7 【66】
- 5⁹ Blaine J, Chonchol M, and Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1257-1272
- 6⁰ 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 (2001年5月15日) 【76】

-
- 6¹ 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 (2001年5月15日) 【77】
- 6² 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 (2001年5月15日) 【78】
- 6³ Sondergaard D, Meyer O and Wurtzen G: Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study: Toxicology (1980) 17: 51-5 【67】
- 6⁴ 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) 【3674】
- 6⁵ Gottschewski VGHM: Kann die Tragersubstanz von Wirkstoffen in Dragees eine teratogene Wirkung haben? (~~Can carriers of active ingredients in coated tablets have teratogenic effects?~~); Arzneimittel Forsch, 1967; 17: 1100-3 (~~和訳: ユーデ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?~~) 【74】
- 6⁶ Tammaro A, Abruzzese C, Narcisi A, Cortesi G, Persechino F, Parisella FR and Persechino S: Magnesium stearate: An underestimated allergen. J Biol Regulat Homeost Agents, 2012; 26(4): 783-4 【81】
- 6⁷ Luca S, Stefano C, Veronica B, Diletta N and Paolo L: Anaphylaxis to magnesium stearate excipient: Case report: Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale, 2012; 66(3): 148-50 【82】
- 6⁸ Deichmann WB, Radomski JL, MacDonald WE, Kascht RL and Erdmann RL and Gables C: The Chronic Toxicity of Octadecylamine. A.M.A Archives of Industrial Health (1958) 18: 483-7 【68】
- 6⁹ Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology: 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 【69】
- 7⁰ Tanaka H, Hagiwara A, Kurata Y, Ogiso T, Futakuchi M and Ito N: Thirteen-week oral toxicity study of magnesium chloride in B6C3F₁ mice, Toxicol Lett (1994) 73: 25-32 【71】
- 7¹ Kurata Y, Tamano S, Shibata MA, Hagiwara A, Fukushima S and Ito N: Lack of Carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F₁ mice; Food and Chemical Toxicology, 1989; 27(9): 559-63 【72】
- 7² 瀧澤保、安原加壽雄、三森国敏、小野寺博志、糀谷高敏、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: 63-70 【70】

73 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【事務局追加 3】

74 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【75】

75 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 消化器系に關与する薬物, 株式会社廣川書店, 2007: 1232-8【50】

76 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)【83】

77 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: ステアリン酸マグネシウムの使用基準改正のための補足資料, 2016 年 7 月【補足資料本体】

78 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)【86】

79 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)【87】

80 厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告, 平成 26 年 3 月, 22,72【補足文献 5】

81 Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M et al. : Dietary Intake of Fatty Acids and Serum C-reactive Protein in Japanese; J Epidemiology 2007; 17(3): 86-92

82 厚生労働省, マグネシウム (Mg) 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書, 平成 26 年 3 月, 262-84【84】

83 厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告, 平成 26 年 3 月, 54-65【85】