

平成 2 8 年 1 1 月 9 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

添加物専門調査会

座長 梅村 隆志

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 2 8 年 5 月 2 6 日付け厚生労働省発生食 0 5 2 6 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

添加物評価書

ステアリン酸マグネシウム

2016年11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	8
1. 用途	8
2. 主成分の名称	8
3. 分子式、分子量	8
4. 性状等.....	8
5. 安定性.....	8
6. 起源又は発見の経緯.....	8
7. 我が国及び諸外国における使用状況	9
8. 我が国及び国際機関等における評価	10
9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要	11
II. 安全性に係る知見の概要.....	11
1. 体内動態.....	11
(1) ステアリン酸.....	12
(2) ステアリン酸カルシウム.....	13
(3) マグネシウム塩.....	14
(4) 体内動態のまとめ.....	18
2. 毒性	19
(1) ステアリン酸マグネシウム.....	19
① 遺伝毒性	19
② 急性毒性	20
③ 反復投与毒性	20
④ 生殖発生毒性	21
⑤ <参考資料>ヒトにおける知見.....	22
(2) ステアリン酸.....	23
① 反復投与毒性	23
(3) マグネシウム塩.....	25
① 急性毒性	25
② 反復投与毒性	25
③ 発がん性.....	32

④	生殖発生毒性	33
⑤	一般薬理	33
⑥	ヒトにおける知見	34
Ⅲ.	一日摂取量の推計等	34
1.	我が国における摂取量	34
(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	34
(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	35
(3)	食事由来の摂取量	36
(4)	一日摂取量の推計等のまとめ	36
Ⅳ.	食品健康影響評価	36
(1)	体内動態	36
(2)	毒性	37
(3)	一日摂取量の推計等	38
(4)	食品健康影響評価	38
<別紙：略称>	39
<参照>	40

<審議の経緯>

- 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評価について要請（厚生労働省発生食 0526 第1号）、関係書類の接受
- 2016年 5月31日 第606回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 6月27日 第152回添加物専門調査会
- 2016年 6月30日 補足資料の提出依頼
- 2016年 7月 8日 補足資料の接受
- 2016年 7月22日 第153回添加物専門調査会
- 2016年 9月 6日 第621回食品安全委員会（報告）
- 2016年 9月 7日から10月 6日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年11月 9日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<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

<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

要 約

製造用剤として使用される添加物「ステアリン酸マグネシウム」（CAS登録番号：557-04-0（ステアリン酸マグネシウムとして））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。

評価に用いた試験成績は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、マグネシウ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、ヒトにおける知見等に関するものである。

1. 体内動態

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、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した。

食事中のトリアシルグリセロールは小腸管腔内で遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールに分解された後に吸収される。脂肪酸の一部は β 酸化により代謝され、一部はトリアシルグリセロールとして脂肪組織に蓄積する。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」が解離して生じるステアリン酸は、食事中のトリアシルグリセロール由来のステアリン酸と同様に吸収され、体内で代謝されると考えた。

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）及び神谷（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、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、血清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により調節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ついても、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。

2. 毒性

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、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ム塩の毒性に関する試験成績を参照することとした。

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

て特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

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 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¹である 5% 投与群において毒性所見は認められなかったことに留意すべきであると考えた。

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 NOAEL を得ることはできなかった。

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を評価した結果、複数の試験において NOAEL が得られた（最も低い値は、ラット 90 日間反復投与試験（瀧澤ら（2000））から得られた 37 mg/kg 体重/日）が、いずれも、「日本人の食事摂取基準（2015）」及び IOM で設定された UL（成人で 350 mg/人/日（6.4 mg/kg 体重/日）、小児で 5 mg/kg 体重/日）を上回るものであり、安全性に特段の懸念はないと考えた。

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一日摂取量について、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一日摂取量について、それぞれ 237 mg/人/日（4.30 mg/kg 体重/日）又は 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、食事由来の一日摂取量について、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。

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。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 UL 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。

ステアリン酸マグネシウムは、その推定一日摂取量と比較して十分高い用量の反

¹ 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。

復投与試験において明らかな毒性影響は認められず、ステアリン酸及びマグネシウムは、いずれも食事から摂取される栄養成分で十分な食経験があり、ステアリン酸及び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量に比べて相当低い量である。

以上より、ステアリン酸マグネシウムが添加物として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 を特定する必要はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 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 1、2、3）

2. 主成分の名称

和名：ステアリン酸マグネシウム（参照 2、4）
英名：Magnesium Stearate（参照 2、4）
CAS 登録番号：557-04-0（参照 5）

3. 分子式、分子量

（1）ステアリン酸マグネシウム

分子式： $C_{36}H_{70}MgO_4$ ：（参照 6）
分子量：591.24²

（2）パルミチン酸マグネシウム

分子式： $C_{32}H_{62}MgO_4$ （参照 7）
分子量：535.14²

4. 性状等

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」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、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。」と規定されている。（参照 4）

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、成分規格は現行の規定から変更されていない。

5. 安定性

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。（参照 8、9）

6. 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成る金属石ケンの一種

² 原子量表（2010）（日本化学会）から算出

で、我が国では、2004年に添加物として指定され、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の滑沢剤、潤滑剤及び付着防止剤として使用されている。(参照3、10)

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、潤滑剤及び付着防止剤として使用されるとともに、ベビーパウダー、フェイスパウダー、化粧品等にも使用されている。(参照3、11)

7. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

① ステアリン酸マグネシウム

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。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に使用してはならない。」と規定されている。(参照4)

② ステアリン酸

ステアリン酸は、動物性及び植物性脂肪に広く存在する飽和脂肪酸である。(参照12)

③ マグネシウム

マグネシウムは、骨や歯の形成及び多くの体内の酵素反応やエネルギー産生に寄与している。「食事による栄養摂取量の基準」(平成27年厚生労働省告示第199号。以下「日本人の食事摂取基準(2015)」という。)において、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましい栄養素とされている。(参照13)

(2) 諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

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(GRAS³)物質として認められ、潤滑剤、離型剤及び加工助剤として、適正製造規範(GMP)の下で使用が認められている。(参照14、15)

② EUにおける使用状況

欧州連合(EU)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て添加物として認められ、固形のサプリメント(カプセル、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・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の下で使用が認められている。(参照16)

³ 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。

③ オーストラリアにおける使用状況

オーストラリアにおいては、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。(参照 17、18)

④ ニュージーランドにおける使用状況

ニュージーランドにおいては、ステアリン酸マグネシウムは、添加物として、GMP の下で使用が認められている。(参照 19、20、21、22)

8. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 我が国における評価

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 を設定する必要はないものと考え」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てはならない」としている。(参照 8)

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考え」との評価の結果は、妥当と考えるとしている。(参照 23)

(2) JECFA における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は、1969 年の第 13 回会合においてステアリン酸塩の評価、1973 年の第 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、いずれの会合においても、ADI は「not limited」としている。(参照 24、25、26、27)

JECFA は、1985 年の第 29 回会合においてステアリン酸マグネシウムの ADI を「not specified」とし、2015 年の第 80 回会合でもステアリン酸マグネシウムの ADI を「not specified」と確認している。(参照 28、29)

(3) 米国における評価

1979 年、FDA の GRAS 物質評価専門委員会 (SCOGS) により、ステアリン酸マグネシウムは、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認められないとしている。(参照 14、15)

(4) EU における評価

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。(参照 30)

9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要

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。

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 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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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、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 のとおり改正を検討するものであるとしている。

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)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

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 28）

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 29）

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、後述（p13）のステアリン酸カルシウムに係る Gacs and Barltrop（1977）及び山田（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吸収されないと考えられるとしている。（参照 31）

本専門調査会としては、ステアリン酸マグネシウムを摂取した場合、その一部は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。

（１）ステアリン酸

① 吸収（ヒト）（Jones ら（1985））

健常成人男性（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、 $[^{13}\text{C}]$ ステアリン酸、 $[^{13}\text{C}]$ オレイン酸又は $[^{13}\text{C}]$ リノール酸のいずれかのカプセルをそれぞれ無作為化した順序で経口摂取させ、各脂肪酸の吸収率を測定する試験が実施されている。

表2 用量設定

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

その結果、8日目から16日目までの脂肪酸の吸収率は、 $[^{13}\text{C}]$ 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及びリノール酸と比べて低かった。（参照 3 2）

② 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 ^{14}C 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、カーカス⁴、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、 $[^{14}\text{C}]$ 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、2.8、1.1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 ^{14}C 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、カーカスにおける ^{14}C 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、ラウリン酸及びミリスチン酸と比べると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 3）

⁴ 動物体から肝臓及び血液を除いた部分

③ 食事中の脂肪酸の吸収、輸送、蓄積及び代謝 (Shi (2004)、ハーパー・生化学第 25 版)

食事中のトリアシルグリセロールは、膵リパーゼの作用により小腸管腔内で加水分解され、遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールとなり、小胞及び胆汁酸塩混合ミセルとして分散された後、それぞれ腸細胞内に吸収され、細胞内でトリアシルグリセロールに再合成される。

再合成されたトリアシルグリセロールは、リン脂質、アポリポタンパク質及びコレステロールとともにキロミクロン (リポタンパク質) となり、腸細胞よりリンパ管に分泌され、循環系に入る。

肝外組織では、キロミクロンのトリアシルグリセロールが、リポタンパク質リパーゼにより遊離脂肪酸とグリセロールに加水分解され、キロミクロンレムナントとなる。遊離脂肪酸は細胞に取り込まれる。

ほとんどの組織では、細胞に吸収された脂肪酸は、アシル CoA に変換後、ミトコンドリア内で β 酸化されてアセチル CoA となり、TCA 回路を経て CO_2 へ分解される。一方、脂肪組織の細胞に吸収された脂肪酸は、トリアシルグリセロールとして蓄積される。(参照 1 2、3 4)

(2) ステアリン酸カルシウム

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

麻酔下のラット (雄、各群 5~10 匹) の小腸内に、ステアリン酸などの脂肪酸と ^{47}Ca から成る ^{47}Ca 脂肪酸カルシウム (脂肪酸は C6:0~C18:0 と C18:1 及び C18:2、カルシウムとして各 4 mg) を投与する試験が実施されている。

その結果、ステアリン酸カルシウムを投与した場合、カルシウムはほとんど吸収されなかった。

また、 ^{47}Ca 塩化カルシウム (カルシウムとして 1 mg) とステアリン酸 200 mg の乳状液を、エーテル軽麻酔下のラット胃内に投与する試験が実施されている。

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、 ^{47}Ca 塩化カルシウムを単独で投与した場合と比較して、カルシウム吸収は抑制された。

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 3 1、3 5)

② 遊離腸管内投与試験 (イヌ) (山田 (1960) (Cosmetic Ingredient Review (1982) 及びステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用))

イヌ (4 匹) の遊離腸管内に難溶性カルシウムを注入し、1 時間後に腸管内残

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。

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、わずかに吸収される傾向があった。(参照 3 1、3 6、3 7)

(3) マグネシウム塩

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))

マグネシウムの消化管からの吸収は、通常、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専ら受動輸送 (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となる。(参照 3 8、3 9、4 0、4 1)

② マグネシウムの生化学及び生理学 (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。

成人では、体内マグネシウムの 20%が骨格筋中にあり、細胞内の陽イオンとしては、マグネシウムはカリウムに次ぐ量で、カリウムと類似の分布を示している。細胞内には体内全マグネシウム量の約 38%が含まれ、1~2%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的な結合をしている。

また、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 0.1~1.0 mmol/L の範囲にある。(参照 3 8、4 2)

③ マグネシウムの吸収機構 (Hardwick ら (1991) 及び Fine ら (1991a) (IOM (1997) 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で構成される。大量摂取時には能動輸送による吸収は飽和し、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る。

したがって、マグネシウムイオンの吸収率は、マグネシウムイオン濃度の上昇に伴い減少する。(参照 3 8、4 3、4 4、4 5)

- ④ マグネシウムの吸収機構 (Firoz and Graber (2001)、Bohmer ら (1990) 及び Benech and Grognet (1995) (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。(参照 38、46、47、48)

- ⑤ マグネシウムの吸収機構 (Elin (1987)、NRC (2000) 及び Verhas ら (2002) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

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介して吸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よって変動し易く、また食事内容、個人差、測定法の相違等によっても吸収率は異なる。(参照 38、49、50、51)

- ⑥ 体内マグネシウム量 (ヒト) (SCF (2001) (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。健康な成人における体内マグネシウム量は 21~28 g (約 1 mol) である。体重を 70kg とすると、約 14.3 mmol/kg であり、体重の 0.034%に相当する。(参照 38、39)

- ⑦ マグネシウムの分布 (Elin (1987) (IOM (1997) 及びリン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

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 mmol/L (0.7~1.0 mmol/L) である。(参照 38、44、51)

- ⑧ マグネシウムの細胞膜輸送系 (Gunther (1993) 及び Romani ら (1993) (IOM (1997) 及びリン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

マグネシウムの細胞内外への輸送には carrier-mediated transport system が関与している。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動しており、エネルギーを必要とする能動輸送である。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動している。(参照 38、44、52、53)

- ⑨ マグネシウムの存在形態 (Elin (1987)、Benech and Grognet (1995)、IOM

(1997)、NRC (2000) 及び MD's Choice (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)

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 18~23mg/L である。

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存在し、残りの 50~55%は非結合形として存在する。

結合形と非結合形との比は一定している。(参照 38、44、48、49、51、54)

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書(2012)で引用))

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、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 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 $[^{26}\text{Mg}]$ 濃度を調べる試験が実施されている。

その結果、血漿中の $[^{26}\text{Mg}]$ 濃度は、投与 2.8±2.2 時間後に最高となった。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 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。 $[^{26}\text{Mg}]$ の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6%であった。(参照 38、55)

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価書(2012)で引用))

健常女性(各群 9~12 名)にマグネシウム(160、170、220、400 mg/日)を含む食事を 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。

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、尿中排泄量に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。

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、腸管における吸収であると推察されている。(参照 38、56)

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)で引用))

健常男性（4名）に標準マグネシウム食⁵（マグネシウムとして平均 344 mg/日）又は高マグネシウム食（平均 521 mg/日）を摂食させる試験が実施されている。

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は増加が認められたが、尿中マグネシウム排泄量には大きな変化は認められず、マグネシウム吸収率には減少が認められた。（参照 38、57）

⑬ マグネシウムの再吸収（Benech and Grognet（1995）及び Dreosti（1996）（水酸化マグネシウム評価書（2007）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（夜間の排泄量が多い）、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、マグネシウムを排泄しないように機能すると考えられている。（参照 38、48、58、59）

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 38、46、55）

⑮ ヒトにおける知見（Fine ら（1991））

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増加したと報告されている。（参照 60）

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・軟組織）に、1%が細胞外に分布する。正常な血清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、60%が生理的活性型である遊離イオンとして、10%が陰イオンとの複合体として、30%がアルブミン結合形として存在する。血清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により調節されている。

⁵ 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。

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 mg のマグネシウムが吸収されるとともに 20 mg が消化管に分泌される。マグネシウム摂取量が正常範囲内の場合、マグネシウム吸収の約 30%が飽和型の細胞内通過経路を経由する。マグネシウムの摂取量が減少すると、この経路による吸収は亢進する。一方、マグネシウムの摂取量が増加すると、主なマグネシウム吸収は非飽和型の受動的細胞間隙通過経路による。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オンチャネル (TRP) である TRPM6 及び TRPM7 を介して行われる。TRPM6 の遺伝子の変異は低マグネシウム血症を引き起こす。

細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⁶を構成するクロードイン、オクルディン、ゾナオクルデンにより調節されている。

糸球体ろ過量が正常な場合、腎臓で 2,000~2,400 mg/日のマグネシウムがろ過される。ろ過されたマグネシウムの約 96%は尿細管で再吸収される。

近位尿細管では、ろ過されたマグネシウムの 10~30%が再吸収される。ヘンレループの太い上行脚 (TAL) では、ろ過されたマグネシウムの 40~70%がクロードイン-16 又はクロードイン-19 が関与する細胞間隙通過経路で再吸収される。これらの遺伝子の変異により、高カルシウム血症及び腎石灰化症を伴う低マグネシウム血症が生じることがある。

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 を介する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シウムは、側底膜上のマグネシウム/ナトリウム交換体によって能動的にくみ出される。(参照 6 1)

(4) 体内動態のまとめ

本専門調査会としては、上述 (p11) の考え方を踏まえ、添加物「ステアリン酸マグネシウム」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、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した。

食事中的トリアシルグリセロールは小腸管腔内で遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールに分解された後に吸収される。脂肪酸の一部はβ酸化により代謝され、一部はトリアシルグリセロールとして脂肪組織に蓄積する。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」が解離して生じるステアリン酸は、食事中的トリアシルグリセロール由来のステアリン酸と同様に吸収され、体内で代謝されると考えた。

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) 及び

⁶ 隣接する細胞の細胞膜の外側が密着している部分。基本的には体内と体外を仕切るバリアである。タイトジャンクションを構成するタンパク質には、特定のミネラルなどの通過にかかわるものがある。

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、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 24g 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、血清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により調節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、上述（p13）のステアリン酸カルシウムの知見から、ステアリン酸マグネシウムについても、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。

2. 毒性

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、一部しか提出されていない。

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、上述（p11）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。

（1）ステアリン酸マグネシウム

① 遺伝毒性

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 3 のとおりである。

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> 、GLP)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	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 29、31、62)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	ほ乳類培養細胞 (チャイニーズ・ハムスター雌肺由来、CHL/IU)	最高用量 50 µg/mL 代謝活性化系非存在下、短時間処理	陰性	Saigoh (2001b) (JECFA (2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 29、31、63)
			最高用量 1,000 µg/mL 代謝活性化系存在下、短時間処理	陰性	
			最高用量 10 µg/mL 代謝活性化系非存在下、24時間連続処理	陰性	
			最高用量 5 µg/mL 代謝活性化系非存在下、48時間連続処理	陰性	
	小核試験 (<i>in vivo</i> 、GLP)	マウス (CD-1、各群雄 6 匹、骨髄)	最高用量 2,000 mg/kg 単回強制経口投与	陰性	Saigoh (2001c) (JECFA (2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 29、31、64)

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、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

② 急性毒性

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ては、表 4 のような報告がある。

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、29、31 (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、31 (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)

③ 反復投与毒性

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

Wistar系ラット（各群雌雄各20匹）にステアリン酸マグネシウムを、表5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 ⁷	0、2,500、5,000、10,000 mg/kg体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・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）
- ・10%以上投与群の雄において、肝臓相対重量の減少
- ・5%以上投与群の雌において、腎臓相対重量の減少

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が投与群の腎臓石灰沈着を軽減させたと考察している。

Sondergaardらは、肝臓相対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NOELを2,500 mg/kg体重/日（5%投与群）としている。

JECFA（2015）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験であり、さら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、評価に適さないとしている。（参照29、31、65）

本専門調査会としては、飼料の組成については確認できた（参照66）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。なお、「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¹の5%投与群において毒性影響は認められなかったことに留意すべきであると考えた。

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）及び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

⁷ Sondergaardらの換算に基づき、本専門調査会として換算したもの。

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している。(参照 29、31、36、67、68)

本専門調査会としては、JECFA (2015) の判断を是認し、さらに、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試験設計にも問題があることから、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

⑤ <参考資料>ヒトにおける知見

以下の知見については、規格基準改正要請者より提出されたものである。これらの知見は、成分の一部にステアリン酸マグネシウムを含む医薬品等を服用した報告であり、ステアリン酸マグネシウムを主成分として服用したものではない。また、パッチテストは経皮投与による試験であり、経口摂取の結果に当てはまるものとは言い切れない。以上より、これらの知見については、ステアリン酸マグネシウムの経口摂取によるアレルギー性を示すものとして十分な情報ではないことから、参考資料として記載する。

a. 症例報告 (Tammara ら (2012))

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止したところ、3 週間後の再診時には症状が消失した。

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、

免疫学的検査、Prist⁸及び Rast⁹の結果は正常範囲内であり、一般的なアレルゲン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。

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（++））であった。（参照 6 9）

b. 症例報告（Stingeni ら（2012））

49 歳の女性が膀胱炎治療のため、シプロフロキサシンを服用した 1 時間後、紅斑性浮腫性皮疹、咳、意識消失を伴うアナフィラキシー症状が起きた。抗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。

シプロフロキサシンを含む多数の医薬品について皮膚アレルギー試験を実施したところ、陰性であった。キノロン系以外の抗菌剤（アモキシシリン、エリスロ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、15～20 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ナフィラキシー症状が起きた。

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 時間以内に症状は緩和した。（参照 7 0）

c. ヒトにおける知見のまとめ

本専門調査会としては、これらの症例報告は、成分の一部にステアリン酸マグネシウムを含む医薬品等を服用した報告であり、ステアリン酸マグネシウムを主成分として服用したものではないこと及びパッチテストは経皮投与による試験であり、経口摂取の結果に当てはまるものとは言い切れないことから、ステアリン酸マグネシウムの経口摂取によるアレルゲン性を示すものとして十分な情報ではないと判断した。さらに、ステアリン酸マグネシウムは、既に、医薬品分野及び化粧品分野において並び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並び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を踏まえれば、現時点では、添加物「ステアリン酸マグネシウム」のアレルゲン性のリスクは低いと判断した。

（2）ステアリン酸

① 反復投与毒性

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

⁸ paper radioimmuno-sorbent test

⁹ radioallergosorbent test

SD ラット（各群雌雄各 5 匹）に、ステアリン酸を、表 7 のような投与群を設定して、209 日間混餌投与する試験¹⁰が実施されている。

表 7 用量設定

用量設定	3,000 ppm
mg/ラット/日として ¹¹	雄：45 mg/ラット/日 雌：41 mg/ラット/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・食欲不振
- ・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 107 日））
- ・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・膿瘍形成を伴う）

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でも観察されたとしている。（参照 3 1、7 1、7 2）

本専門調査会としては、対照群が設定されていないこと、単用量の試験であること及び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切でないと判断した。

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

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

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 3 1、7

¹⁰ 本試験は、ステアリン酸の毒性を検討する目的で行われたものではなく、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。

¹¹ 原著（Deichmann ら（1958））に記載のある摂餌量からの換算。

2)

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、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。

(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。

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、38 (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 (各群雌雄各 10 匹) に塩化マグネシウム・六水和物を表 10-1 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。

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

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。

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）

また、投与による血液学的及び血液生化学的に明らかな影響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、2.5%以上の投与群の雌雄でみられた腎臓相対重量の増加と2.5%以上の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、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（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）と評価したと判断している。（参照38、73）

本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを雌雄とも1.25%（雄で2,690 mg/kg 体重/日、雌で3,260 mg/kg 体重/日（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））と判断した。

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

B6C3F₁ マウス（各群雌雄各5匹）に塩化マグネシウム・六水和物を表11のよ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実施されている。

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できないことから、NOAELの評価は行わなかったとしている。(参照38、74)

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。

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 (各群雌雄各 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

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)

また、以下のような所見が認められた。

- ・ 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 (雌雄)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性の低下 (雌雄)、肝相対重量の減少 (雌) 及び肝絶対重量の減少 (雌雄)、好酸球比の低下 (雄)、総コレステロール量の低下 (雄)、脾臓絶対重量の減少 (雄)、ヘモグロビン量及び MCH の増加 (雌)
- ・ 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 (ALP) 活性の低下、無機リンの増加
- ・ 0.1%以上投与群の雄において、肝相対重量の減少

瀧澤らは、これらの所見から、以下のように考察している。

- ・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たことによる。
- ・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、原因の特定はできなかった。しかし、浮腫や血液希釈、腎傷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。
- ・2.5%投与群の雄の体重増加抑制について、投与による変化である。
- ・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、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みられておらず、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も観察されず、血清カルシウム濃度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積したとは考えがたく、毒性学的意義に乏しい。
- ・ALP 活性及びLDH 活性の低下について、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常がないこと、無機リンの増加について、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。
- ・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、体重差を反映していると考えられ、2.5%投与群の雌雄の肝臓で絶対重量及び相対重量が減少しているが、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。0.1%投与群及び0.5%投与群の肝相対重量の減少について、用量相関性がなく、絶対重量の変化もないことから、被験物質の影響とは判断しない。

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 308 mg/kg 体重/日、雌で 299 mg/kg 体重/日としている。

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、反復投与毒性に係る NOAEL を雄で 308 mg/kg 体重/日、雌で 299 mg/kg 体重/日としている。（参照 38、75）

本専門調査会としては、肝相対重量及び絶対重量の減少については、軽微な変化であることから毒性所見ではないと判断した。さらに、2.5%投与群で認められ

た軟便は、投与初期の一過性の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いと判断し、本試験におけるNOAELを雄で0.5%（308mg/kg 体重/日（マグネシウムとして37mg/kg 体重/日¹²））、雌で本試験の最高用量である2.5%（1,531 mg/kg 体重/日（マグネシウムとして183 mg/kg 体重/日¹²））と判断した。

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））

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。

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

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、尿 pH の低下、尿中無機リンの増加
- ・ 5.0%投与群の雄において、体重の増加傾向、脳絶対重量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）活性及び尿素窒素の減少
- ・ 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、ナトリウムの減少
- ・ 1.5%以上の投与群の雄において、尿中無機リンの増加
- ・ 0.5%以上の投与群において、摂餌量の減少又は増加

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。

- ・ 体重の変化について、統計学的な有意差は認められない。
- ・ 摂餌量の変化について、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。
- ・ 臓器重量の変化について、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、毒性学的意義はない。
- ・ 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。

¹² 原子量表（2010）（日本化学会）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。

- ・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。

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 3,045 mg/kg 体重/日、雌で 3,702 mg/kg 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）と結論づけている。

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 3,045 mg/kg 体重/日及び雌で 3,702 mg/kg 体重/日、リンとして雄で 541 mg/kg 体重/日、雌で 657 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日）と判断した。（参照 3 8）

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雌雄とも最高用量である 5.0%（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雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日））と判断した。

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）（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用、GLP）

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）にリン酸三マグネシウム・八水和物を表 14-1 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 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

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、 発赤、出血及び赤色便（雌雄） 体重増加抑制（雌雄） ALP 活性の上昇（雄）

また、以下のような所見が認められた。

- ・ 5.0%投与群において、体重増加の抑制、摂餌量の減少（投与期間の前半）並びに平均赤血球容積（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、精巣及び精嚢の相対重量の増加、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リド濃度の低下並びにカリウム及び無機リン濃度の上昇
- ・ 5.0%投与群の雌において、副腎の絶対重量の低下
- ・ 1.5%以上の投与群において、軟便及び泥状便
- ・ 1.5%以上の投与群の雌において、尿中塩素排泄量の減少
- ・ 0.5%以上の投与群の雌において、尿比重、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素濃度の低下、尿量の増加傾向並びに摂水量の増加傾向¹³

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。

- ・ 死亡例について、投与との因果関係は明らかでない。
- ・ 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）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兆候としている。
- ・ 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である。
- ・ 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。
- ・ 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、体重が減少したことによるものである。
- ・ 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。
- ・ 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なかった。カリウム濃度の上昇については詳細が不明である。
- ・ 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。

¹³ 対照群との有意差は0.5%投与群のみで認められた。

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 0.5%としている。

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、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%投与群の雄で血液生化学的検査において認められた ALP 活性の上昇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 0.93¹⁴ g/kg 体重/日 (リンとして 142 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日) と判断した。(参照 38、76)

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、本試験における NOAEL を雌雄とも 1.5% (934 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日)) と判断した。

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 (p26) のように、B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 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 週間対照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

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、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 38、74)

¹⁴ 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012) では、被験物質の平均摂餌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。

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。

④ 生殖発生毒性

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(2012)及びケイ酸マグネシウム評価書(2010)で引用))

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。

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

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、対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

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、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、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 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。(参照 3 8、6 7、7 7)

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)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 800 mg/kg 体重/日(マグネシウムとして 96 mg/kg 体重/日¹²⁾)であり、催奇形性は認められないと判断した。

⑤ 一般薬理

a. 薬理作用 (Altura (1992) (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、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 8、4 2)

b. 薬理作用 (グッドマン・ギルマン薬理学 (2007))

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、コレシストキニンの遊離を刺激し、管腔内水分や電解質の貯留を来し、腸運動の亢進が起こる。(参照 7 8)

⑥ ヒトにおける知見

a. IOM (1997)

1997 年、米国医学研究所 (IOM) は、マグネシウムについて、Bashir ら (1993) のうっ血性心不全、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 4)

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 我が国における摂取量

(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

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、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 とされている。(参照 7 9)

規格基準改正要請者は、上述 (p11) のステアリン酸マグネシウムの使用基準案に基づき、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・錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠剤に使用されると仮定して、国民一人当たりのステアリン酸マグネシウムの摂取量を 1.17 mg/人/日¹⁵と推定した。

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

¹⁵ (1,060,000 g+53,180,000 g)/1.275 億人/365 日 = 1.17mg/人/日

¹⁶ 規格基準改正要請者は、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

日^{17,18}、マグネシウムの摂取量を 0.05 mg/人/日¹⁹と推定した。(参照 2、80)

(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

① カプセル、錠剤等のサプリメントへの使用に係る推定

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」評価書(2013)における推定摂取量の算出方法にならって、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。(参照 81)

- ・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 mg、チュアブル錠一粒当たり 1,000 mg とする。
- ・一般的なサプリメント常用者の摂取量について、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。
- ・錠剤に添加するステアリン酸マグネシウムの割合について、使用実態から、2.0%²⁰とする。(参照 82)

規格基準改正要請者は、サプリメント 3 種類を全てカプセルで摂取した場合のステアリン酸マグネシウムの日摂取量を 120 mg/人/日²¹と推定した。

また、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日摂取量を 240 mg/人/日²²と推定した。本専門調査会としては、そのうち、ステアリン酸¹⁶の日推定摂取量を 231 mg/人/日²³、マグネシウムの日推定摂取量は、9.9 mg/人/日²⁴と推定した。

② 錠菓への使用に係る推定

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 24 年の国民健康・栄養調査結果におけるキャンディー類²⁵の摂取量 0.3 g²⁶を用

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。

17 ステアリン酸 2 分子の分子量は、原子量表(2010)(日本化学会)から算出し、568.95 とした。

18 1.17mg (ステアリン酸マグネシウムの摂取量) $\times 568.95$ (ステアリン酸 2 分子の分子量) / 591.24 (ステアリン酸マグネシウムの分子量) = 1.13mg/人/日

19 1.17mg (ステアリン酸マグネシウムの摂取量) $\times 24.31$ (マグネシウムの原子量) / 591.24 (ステアリン酸マグネシウムの分子量) = 0.05mg/人/日

20 規格基準改正要請者は、錠剤等におけるステアリン酸マグネシウムの濃度が高くなると、製剤上の効果が低くなることから、添加する量については、0.5~2.0%が妥当としている。

21 $500\text{mg/人/日} \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02 = 120\text{mg/人/日}$

22 $1,000\text{mg/人/日} \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02 = 240\text{mg/人/日}$

23 $240\text{mg/人/日} \times 568.95 / 591.24 = 231\text{mg/人/日}$

24 $240\text{mg/人/日} \times 24.31 / 591.24 = 9.9\text{mg/人/日}$

25 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。

26 総数の平均値が 0.3g である。1~6 歳の平均値は 1.5g である。

いて 6mg/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¹⁶の一日推定摂取量を 5.77mg/人/日²⁷、マグネシウム¹⁶の一日推定摂取量を 0.25mg/人/日²⁸と推定した。(参照 80、83)

(3) 食事由来の摂取量

① ステアリン酸

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、日本人における脂肪酸の摂取量に関する知見を基に、3.26g/人/日²⁹と推定した。同様に、パルミチン酸の一日摂取量について、8.48g/人/日³⁰と推定した。(参照 80、84)

② マグネシウム

厚生労働省は、日本人の食事摂取基準(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 18歳以上の男性で 320~340mg/日、18歳以上の女性で 270~290mg/日としている。なお、ULについては、通常の商品以外からの摂取量について、成人で 350mg/日、小児で 5mg/kg 体重/日と設定されている。通常の商品からの摂取量の UL は設定されていない。(参照 13)

また、厚生労働省による平成 24 年国民健康・栄養調査報告によれば、マグネシウムの一日摂取量の平均値は 20 歳以上で 246mg/日である。(参照 85)

(4) 一日摂取量の推計等のまとめ

本専門調査会としては、規格基準改正要請者の推計を基に、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一日摂取量について、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摂取量である 240mg/人/日と錠葉からの推定摂取量である 6mg/人/日の合計から、246mg/人/日(4.46mg/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一日摂取量について、それぞれ 237mg/人/日³¹(4.30mg/kg 体重/日)、10.2mg/人/日³²(0.185mg/kg 体重/日)と判断した。

IV. 食品健康影響評価

(1) 体内動態

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

²⁷ 6mg/人/日 × 568.95/591.24 = 5.77 mg/人/日

²⁸ 6mg/人/日 × 24.31/591.24 = 0.25 mg/人/日

²⁹ 2008(kcal) × 1.46(%) / 9(kcal/g) = 3.26(g) (換算係数として 9(kcal/g)を用いた。)

³⁰ 2008(kcal) × 3.80(%) / 9(kcal/g) = 8.48(g) (換算係数として 9(kcal/g)を用いた。)

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

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

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は、ステアリン酸、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した。

食事中のトリアシルグリセロールは小腸管腔内で遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールに分解された後に吸収される。脂肪酸の一部は β 酸化により代謝され、一部はトリアシルグリセロールとして脂肪組織に蓄積する。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」が解離して生じるステアリン酸は、食事中のトリアシルグリセロール由来のステアリン酸と同様に吸収され、体内で代謝されると考えた。

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）及び神谷（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、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、血清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により調節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ついても、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。

（2）毒性

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、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ム塩の毒性に関する試験成績を参照することとした。

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、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

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 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¹である 5% 投与群において毒性所見は認められなかったことに留意すべきであると考えた。

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 NOAEL を得ることはできなかった。

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を評価した結果、複数の試験において NOAEL が得られた（最も低い値は、ラット 90 日間反復投与試験（瀧澤ら（2000））から得られた 37 mg/kg 体重/日）

が、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（成人で 350 mg/人/日（6.4 mg/kg 体重/日³⁴）、小児で 5 mg/kg 体重/日）を上回るものであり、安全性に特段の懸念はないと考えた。

（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一日内摂取量について、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一日内摂取量について、それぞれ 237 mg/人/日（4.30 mg/kg 体重/日）又は 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、食事由来の一日内摂取量について、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。

（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。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。

ステアリン酸マグネシウムは、そ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ず、ステアリン酸及びマグネシウムは、いずれも食事から摂取される栄養成分で十分な食経験があり、ステアリン酸及び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量に比べて相当低い量である。

以上より、ステアリン酸マグネシウムが添加物として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 を特定する必要はないと判断した。

³³ 通常の食品以外からの摂取量の UL

³⁴ 体重を 55.1kg とした。

<別紙：略称>

略称	名称等
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ChE	コリンエステラーゼ
CHL/IU 細胞	チャイニーズ・ハムスター雌肺由来線維芽細胞
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
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
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
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
MCH	平均赤血球血色素量
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
TRP	Transient receptor potential：一過性受容体電位陽イオンチャンネル
TRPM6、TRPM7	Transient receptor potential melastatin：TRP のホモログ
TAL	Thick ascending limb：ヘンレループの太い上行脚
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限摂取量

< 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（2016）年 5 月 31 日）
- 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
- 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
- 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（2007）年 3 月末現在）
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/syokuten/dl/8e03.pdf
- 5 In FAO (ed.). JECFA Monographs 17, FAO/WHO Compendium of Food Additive Specifications. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 80th meeting, 2015, 27-30
- 6 557-04-0. PubChem, NIH, U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11177>（2016 年 7 月 22 日アクセス）
- 7 Magnesium Palmitate. PubChem, NIH, U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9850060>（2016 年 7 月 22 日アクセス）
- 8 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）
- 9 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）
- 10 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）
- 11 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
- 12 上代淑人（監訳）：ハーパー・生化学，原書 25 版，生理的に重要な脂質、脂肪酸の酸化、脂質の輸送と蓄積、丸善，2001；173-4，257-68，289-307

-
- ^{1 3} 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 (2014) 年 3 月, 262-5, 284
- ^{1 4} 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
- ^{1 5} Food and Drug Administration: Magnesium stearate. In US FDA GRASS Substance (SCOGS) Database, Report Number: 60 (1979)
- ^{1 6} 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
- ^{1 7} Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration: An overview of the regulation of complementary medicines in Australia, 2013: 1
- ^{1 8} Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration: Substances that may be used in listed medicines in Australia. December, 2007: 169
- ^{1 9} New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: Dietary Supplements, Dietary Supplements Regulations, 1985: 1
- ^{2 0} New Zealand Ministry of Health: Dietary Supplements Regulations (SR 1985/208). 10
- ^{2 1} New Zealand Ministry for Primary Industries: Identifying Food Additives in New Zealand. New Zealand. October, 2014: 8
- ^{2 2} 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>
- ^{2 3} 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)
- ^{2 4} 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
- ^{2 5} 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, 1969
- ^{2 6} Salt of Myristic, Palmitic and 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
- ^{2 7} Salt of Myristic, Palmitic and 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
- ^{2 8} 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
- ^{2 9} Magnesium Stearate. In WHO(ed.), Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Food Additives Series 71. Prepared by the eightieth meeting of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 16-25 June 2015. WHO Geneva, 2016: 37-51
- ^{3 0} 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
- ^{3 1} 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）
- ^{3 2} 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
- ^{3 3} 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
- ^{3 4} Shi Y and Burn P: Lipid metabolic enzymes: Emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3: 695-710
- ^{3 5} Gacs GG and Barltrop D: Significance of Ca-soap formation for calcium absorption in the rat. *Gut*, 1977; 18: 64-8

-
- ^{3 6} 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
- ^{3 7} 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
- ^{3 8} 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)
- ^{3 9} Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. 2001
- ^{4 0} 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
- ^{4 1} Durlach J: Magnesium in clinical practice. Translated by David Wilson. John Libbey EUROTEXT. 1988: 1-39
- ^{4 2} Altura BM: Basic Biochemistry and Physiology of Magnesium: A Brief Review. *Magnesium and Trace Elements*. 1991-92; 10: 167-71
- ^{4 3} Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N and Lee DBN: Magnesium Absorption: Mechanisms and the Influence of Vitamin D, Calcium and Phosphate. *J Nutr*, 1991; 121: 13-23
- ^{4 4} 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
- ^{4 5} 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
- ^{4 6} Firoz M and Graber M: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium Research*, 2002; 14(4): 257-62
- ^{4 7} 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 Elements*, 1990; 9: 272-8
- ^{4 8} Benech H and Grognet JM: Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. *Magnesium Research*, 1995; 8 (3): 277-84

-
- ^{4 9} Magnesium Hydroxide. In the National Academy of Sciences (ed.), National Research Council; Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals, 2000: 131-48
- ^{5 0} Verhas M, de La Gueronniere V, Grognet JM, Paternot J, Paternot J, Hermanne A et al: Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. Eur J Clin Nutr, 2002; 56: 442-7
- ^{5 1} Elin RJ: Assessment of Magnesium Status. Clinical Chemistry 33/11, 1987: 1965-70
- ^{5 2} Gunther T: Mechanisms and Regulation of Mg²⁺ Efflux and Mg²⁺ Influx, Miner Electrolyte Metab, 1993; 19: 259-65
- ^{5 3} Romani A, Marfella C and Scarpa A: Cell Magnesium Transport and Homeostasis: Role of Intracellular Compartments. Miner Electrolyte Metabo, 1993; 19: 282-9
- ^{5 4} 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)
- ^{5 5} Benech H, Pruvost A, Batel A, Bourguignon M, Thomas JL and Grognet JM: 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
- ^{5 6} 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
- ^{5 7} 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
- ^{5 8} 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)
- ^{5 9} Dreosti IE: マグネシウムの状態と健康. 微量栄養素. 1996: 33-9
- ^{6 0} Fine KD, Santa Ana CA and Fordtran JS: Diagnosis of Magnesium-induced Diarrhea. N Engl J Med, 1991; 324: 1012-7
- ^{6 1} Blaine J, Chonchol M, and Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1257-1272
- ^{6 2} 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)

-
- 6³ 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ほ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)
- 6⁴ 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)
- 6⁵ Sondergaard D, Meyer O and Wurtzen G: Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study: *Toxicology* (1980) 17: 51-5
- 6⁶ Knudsen I and Meyer OA: Note on the use of a semisynthetic diet for SPF rodents in toxicological experiments. *Toxicology* 1975; 4: 203-6
- 6⁷ 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)
- 6⁸ Gottschewski VGHM: Kann die Tragersubstanz von Wirkstoffen in Dragees eine teratogene Wirkung haben ?; *Arzneim Forsch*, 1967; 17: 1100-3
- 6⁹ 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
- 7⁰ Stingeni L, Caraffini S, Bellini V, Neve D and Lisi P: Anaphylaxis to magnesium stearate excipient: Case report: *Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale*, 2012; 66(3): 148-50
- 7¹ 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
- 7² 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
- 7³ 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
- 7⁴ 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
- 7⁵ 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
- 7⁶ 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

- 77 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
- 78 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，廣川書店, 2007;1232-8
- 79 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）
- 80 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
- 81 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）
- 82 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）
- 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，22,70-7
- 84 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
- 85 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

ステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 28 年 9 月 7 日～平成 28 年 10 月 6 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2 通
4. 頂いた意見・情報及び専門調査会の回答

	頂いた意見・情報*	専門調査会の回答
1	<p>今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 ステアリン酸マグネシウム」(以下、評価書案と表記します。) に関して、以下のコメントを提出いたします。</p> <p>1. 摂取量推計が過小にならないよう、適切な推計手法を検討すべきです ステアリン酸マグネシウムを錠菓に使用するにあたり、評価書案では錠菓の喫食量が推定されています。推定の根拠とされたのは平成 24 年の国民健康・栄養調査結果におけるキャンディー類の喫食量 0.3 g (総数の平均値) であり、脚注には 1～6 歳の平均値 1.5 g が記載されています。しかし、菓子のように小児の喫食量が多い場合に総数の平均値を用いるのは適切とは思えません。少なくとも 1～6 歳の平均値を用いた摂取量推計も行うべきです。一般に、小児の体重当たり食品摂取量は成人の 2 倍程度と考えられることから、このようなケースでの添加物の摂取量推計に際しては、小児における検討も必要と考えます。</p> <p>また、錠菓のように嗜好性の強い食品では、喫食量に個人差が相当存在することが予想されます。貴委員会の評価指針[1]では「推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意する。原則として、使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定す</p>	<p>1 及び 2 について 本専門調査会としては、錠菓への使用に係る添加物「ステアリン酸マグネシウム」の摂取量を推計するにあたり、添加物の使用量については、添加する量（要請者による）の最大値である 2.0 %を用いて推計しました。また、錠菓の喫食量として用いたキャンディー類の 0.3 g には、錠菓のほか、キャラメル、ゼリーキャンディー、ゼリービーンズ等の喫食量も含まれています。</p> <p>添加物「ステアリン酸マグネシウム」は使用基準改正案において、キャンディー類に分類された菓子類のうち、錠菓についてのみ使用が拡大されることとされており、キャラメル、ゼリーキャンディー、ゼリービーンズ等には使用できません。</p> <p>以上より、錠菓への使用に係る添加物「ステアリン酸マグネシウム」の摂取量推計について妥当であると考えております。</p> <p>ご指摘の、推計の精度及び透明性の向上等については、リスク管理機関と相談の上、引き続き努力したいと考えます。</p>

る。」とされています。一方、コーデックス[2]、EU[3]、米国[4]のガイダンス文書のいずれにおいても、摂取量推計においては食品摂取量の平均値のみを用いればよいとはされておらず、特にEUのガイダンス文書では高摂取群を考慮して95パーセントイル値の提出を求めています。今後の課題として、国際機関や諸外国の状況について調査し、高摂取群の存在も考慮した適切な推計手法を検討すべきであると考えます。

今回のステアリン酸マグネシウムの場合、錠菓からの摂取量はサプリメントからの摂取量に比べて少なく、ステアリン酸マグネシウムの総摂取量にはそれほど影響しないと考えられることから、貴委員会のリスク評価の結論に影響するものではありません。しかし、このようなケースばかりではありませんので、摂取量推計は小児等のサブグループや高摂取群の存在も考慮したものであるべきと考えます。

2. 推計の精度や透明性の向上のために食品摂取量のデータベースの整備を検討すべきです

多くの場合、食品の一日摂取量の根拠として国民健康・栄養調査の結果が用いられていますが、申請者がこれを用いる場合には、食品群別の摂取量の平均値しか利用できません。

添加物専門調査会の審議でも、国民健康・栄養調査の結果を用いる理由として他に適切な数値がないことや前例を踏襲する旨が述べられており、専門委員も現状の方法が必ずしも最善ではないとの認識だと思えます。

高摂取群における摂取量推計を可能にするためには、より詳細で、申請者も利用可能な食品摂取量のデータベースが必要と考えます。こうしたデータベースが利用できれば、推計の精度や、添加物専門調査会での審議の透明性を高めることが可能です。

	<p style="text-align: right;">以上</p> <p>参考文献</p> <p>[1] 食品安全委員会, 添加物に関する食品健康影響評価指針 (2010年5月). https://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/tenkabutu-hyouka-shishin.pdf</p> <p>[2] Codex Alimentarius Commission, Guidelines for the simple evaluation of dietary exposure to food additives. CAC/GL 3-1989 (adopted 1989; revision 2014). http://www.fao.org/input/download/standards/6/cxg_003e.pdf</p> <p>[3] EFSA, Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA J., 10: 2760- (2012). http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2760</p> <p>[4] US FDA, Guidance for industry: Estimating dietary intake of substances in food (2006). http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm074725.htm</p>	
2	<p>1) 本評価対象の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から構成される混合物かと思いますが、後者の評価が行われていないのではないのでしょうか。</p> <p>2) マグネシウムの腎臓での再吸収について詳しく述べられていますが、腸での分子</p>	<p>1) について ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性試験において、5%投与群で毒性影響が認められなかったと評価しています。この試験で用いられた被験物質は、北欧薬局方に準拠したステアリン酸マグネシウムとされており、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あると考えられます。 したがって、ステアリン酸マグネシウムとして評価をすることで、パルミチン酸マグネシウムを含めた評価が可能と判断しました。</p> <p>2) について 腸の吸収については、Blaineら (2015)</p>

<p>生物学的な記述がないのはなぜでしょうか？</p> <p>3) 脂肪酸についての腸での分子生物学的な記述がないのはなぜでしょうか？</p> <p>4) 新生児では腸での吸収機構が異なり、非特異的なエンドサイトーシスで行われると思いますが、成人と区別して評価はしないのでしょうか？</p> <p>5) 腎臓での再吸収は、トランスポーターの事を全面にだしていますが、細胞間壁経路が主で、トランスポーター経路は少ないのではないのでしょうか？</p> <p>良くわかるように、よろしくご検討ください。</p>	<p>の報告を参照し、イオンチャネル等の分子生物学的な観点からも評価書へ記載しております。</p> <p>3) について 脂肪酸については、Shi (2004) 及びハーパー・生化学第 25 版を参照し、吸収、輸送、蓄積及び代謝について評価に関連すると考えられる事項を記載しています。なお、脂肪酸やモノアシルグリセロールの吸収については分子生物学的に不明な点が多いため記載しませんでした。</p> <p>4) について 使用基準改正案によれば、添加物「ステアリン酸マグネシウム」は、カプセル及び錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠菓に使用することとされており、新生児が摂取する可能性は低いものと考えられます。したがって、今回の食品健康影響評価において、新生児に着目した評価はしませんでした。</p> <p>5) について マグネシウムの腎臓での再吸収については、Blaine ら (2015) の報告を参照し、細胞間隙通過経路について記載しています。</p>
--	---

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

「ステアリン酸マグネシウム」評価書の変更点

※ 修正箇所は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第629回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
23 ページ 9 行目	<u>意識消失</u>	記憶喪失