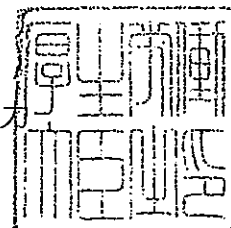


厚生労働省発食安第0607001号

平成 16 年 6 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 坂 口 力

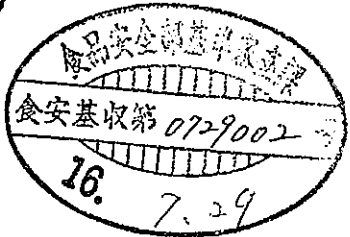
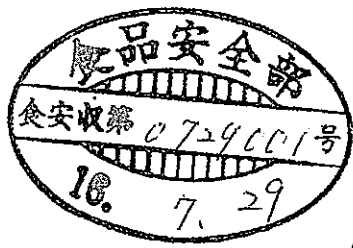


諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

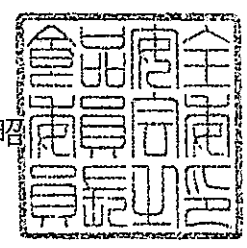
ステアリン酸カルシウムの食品添加物としての指定の可否について



府食第795号
平成16年7月29日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



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年3月4日付け厚生労働省発食安第0304001号をもって厚生労働大臣から当委員会に対して意見を求められた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は下記のとおりですので通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

ステアリン酸カルシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを設定する必要はない。

ステアリン酸カルシウムを添加物として定める ことに係る食品健康影響評価に関する審議結果

1 はじめに

「ステアリン酸カルシウム」は、ステアリン酸カルシウムとパルミチン酸カルシウムを主成分とする高級脂肪酸のカルシウム塩の混合物であり、低水溶性で、粉体の流動性向上・固結防止等の機能を有し、欧米においては 1920 年代頃から様々な用途で食品に用いられてきている¹⁾。わが国では、医薬品分野で使用されており、日本薬局方に収載されている²⁾。

米国では、ステアリン酸カルシウムは GRAS 物質（一般に安全と認められる物質（Generally Recognized as Safe））として、フレーバー付与及びその助剤、潤滑剤、離型剤、安定剤、増粘剤、固結防止剤としての使用が認められている他、食品添加物の脂肪酸塩類の一つとして、結着剤、乳化剤、固結防止剤として使用が認められている。欧州連合（EU）では、脂肪酸のナトリウム、カリウム及びカルシウム塩の一つとして、一定の食品への使用が認められている³⁾。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、脂肪酸の塩類（Salts of Fatty Acids）の一つとして評価されており、第 13 回（1969 年）⁴⁾及び第 17 回（1973 年）⁵⁾に、いずれも ADI は「制限しない（not limited）」とされ、第 29 回（1985 年）において、脂肪酸類の ADI は「特定しない（not specified）」と評価されている^{6),7)}。

2 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、① JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。これに該当するステアリン酸カルシウムについて評価資料がまとまったことから、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。（平成 16 年 3 月 4 日、関係書類を接受）

3 添加物指定の概要

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

4 名称等

名称：ステアリン酸カルシウム

英名：Calcium stearate

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

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

分子量：ステアリン酸カルシウム 324.56

パルミチン酸カルシウム 296.50

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

5 安全性に関する検討

(1) 体内動態

① 吸収・排泄

ラットへの経口投与によるカルシウム石鹼からのカルシウムの吸収を測定した結果から、ステアリン酸カルシウムは解離しにくいためにほとんど吸収されないと考えられた。ラットにカルシウム 1 mg とステアリン酸 200 mg を同時に経口投与すると、小腸内及び糞中にカルシウム石鹼が形成されることが報告されている⁸⁾。

イヌの摘出小腸を用いたカルシウムの吸収に関する胆汁及び胆汁酸の影響の研究では、ステアリン酸カルシウム単独負荷時の吸収は認められなかったが、胆汁を添加するとわずかに吸収されるようであった^{9), 10)}。

ステアリン酸に関し、概略以下の報告がある。

(ステアリン酸)

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

② 分布

ステアリン酸カルシウムについての報告は、見当たらない。ステアリン酸に関し、概略以下の報告がある。

(ステアリン酸)

¹⁴C で標識したステアリン酸を雄ラットに投与し、標識コレステロールの生成を調べたところ、投与後 24 時間内に広範囲に分布していた⁴⁾。

③ 代謝

ステアリン酸カルシウムについての報告は、見当たらない。ステアリン酸に関し、概略以下の報告がある。

(ステアリン酸)

ステアリン酸は肝ホモジェネート画分におけるアセチル CoA の脂肪酸への取り込みを減少させた¹²⁾。

(2) 毒性

①急性毒性

マウス及びラットにステアリン酸カルシウム（最高用量：5,000 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、投与後3週間に投与に起因する中毒症状の発現は認められなかったと報告されている¹³⁾。また、マウス及びラットにステアリン酸カルシウム（最高用量：10,000 mg/kg 体重）を単回経口投与した別の報告では、LD₅₀は10,000 mg/kg 体重以上とされている¹⁴⁾。

マウスへのステアリン酸カルシウム（最高用量：10,000 mg/kg 体重/日）単回腹腔内投与で異常は認められておらず、LD₅₀は10,000 mg/kg 体重/日以上とされている¹⁴⁾。

②反復投与毒性

ラットにステアリン酸カルシウム（250及び1,000 mg/kg 体重/日）を9ヶ月間、合計で201回経口投与したところ、血液学的検査及び血清学的肝機能検査では明らかな変化は認められず、また肉眼的及び病理組織学的検査においても投与に関係した変化は認められていないと報告されている¹³⁾。なお、体重増加率の上昇が認められ、特に250 mg/kg 体重/日投与群では著しい上昇が認められたとも報告されているが、その詳細は不明である。病理組織学的検査結果等から無毒性量（NOAEL）は1,000 mg/kg 体重/日と考えられる。

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

Wistar ラット（各群雌雄各20匹）に0、5、10及び20%のステアリン酸マグネシウムを90日間混餌投与したところ、20%投与群の雄の体重は8週間で顕著に減少し、行動は緩慢となり、1匹に尿失禁がみられた。20%投与群の雄4匹は2ヶ月以内に死亡し、4匹全例に尿路結石がみられ、これが死因と考えられた。器官重量測定では、全投与群の雌で相対腎重量の減少がみられ、相対肝重量は、雄10%及び20%投与群で有意に減少した。対照群の雌では全てに腎の石灰沈着がみられ、13匹は重度であったが、20%投与群では軽度あるいは中等度であり、これが相対腎重量の変化に影響していると考えられている。相対肝重量の減少を毒性とすると、ステアリン酸マグネシウムのNOAELは5%投与群の2,500 mg/kg 体重/日とされている¹⁵⁾。

(ステアリン酸)

ラット（各群雌雄各5匹）に0.3%のステアリン酸を209日間混餌投与

したところ、食欲不振、著しい肺感染症や高い死亡率が認められた。平均生存期間は雄で 107 日、雌で 127 日であった。ステアリン酸投与によると考えられる肉眼的あるいは組織学的病変は認められなかった。肺の感染症は同じ試験でオクタデシルアミンを投与した群でも観察され、肺の感染症や高頻度の死亡はステアリン酸の影響とは考えられておらず、NOAEL は 0.3%投与群と考えられ、雄で 45 mg/ラット/日、雌で 41 mg/ラット/日とされている¹⁶⁾。

若いラットへの飼料の半分をステアリン酸（約 50 g/kg 体重）とし、カゼイン、グルコース、セルロース、塩とビタミンを混合して与えた結果、雄は平均で 8.2 日、雌は 10.2 日で死亡した。ステアリン酸の含量を当初の 10 分の 3 に減少すると、動物の死亡時期は延長した。また、飼料に 5%の割合でコーン油を添加した時、ステアリン酸高濃度群で観察された有害作用は著しく減少した¹⁷⁾。

③発がん性

ステアリン酸カルシウムの発がん性に関する試験報告はないが、ラットへのステアリン酸カルシウム（250 及び 1,000 mg/kg 体重）9 ヶ月間投与試験の病理組織学的検査で投与に起因した変化は認められていないと報告されている¹³⁾。

また、ステアリン酸に関し、概略以下の報告がある。

（ステアリン酸）

BALB/c 雌マウスへのステアリン酸の皮下投与（0.05 mg を週 2 回、合計 114 回）により、10 匹中 4 匹の注射部位に肉腫の発生が認められた^{18), 19)}が、同一プロトコールで 2 つの研究グループ（それぞれ、ICR/Ha Swiss Millerton 系雌マウス、CFW(Swiss Webster)雌マウスを使用）によるマウス皮下投与試験では、いずれも肉腫の発生は認められていない²⁰⁾。

ステアリン酸を 0.3%混ぜた飼料で 209 日間飼育した 10 匹のラットに腫瘍の発生は認められていない¹⁶⁾。

④生殖発生毒性

ステアリン酸カルシウムの繁殖試験や催奇形性試験についての報告は見当たらない。ステアリン酸マグネシウムを含む混合物の投与による催奇形性試験として、概略以下の報告がある。

（ステアリン酸マグネシウム）

ウサギの妊娠 70 時間（受精卵の分裂期：着床前）あるいは 192 時間（器官形成期：特に四肢）にステアリン酸マグネシウム 5.5%、ポリエチレングリコール 4000、デンプン、タルカム及びシリカゲルを含む錠剤（ステアリン酸マグネシウムとして 0.14、1.4 及び 14 mg/kg 体重相当）を単回経

口投与したところ、妊娠 70 時間後投与で妊娠 11 日の胚の大きさに影響があったが、妊娠 11、17 及び 30 日の着床率、生存胚/胎児数及び奇形の発生率等において有意な増加は認められていない²¹⁾。

⑤変異原性

ステアリン酸カルシウムの変異原性についての報告は見当たらない。ステアリン酸マグネシウムの変異原性試験として、概略以下の報告がある。

(ステアリン酸マグネシウム)

微生物 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA1535, TA1537, *Escherichia coli* WP2uvrA 等) を用いた復帰突然変異試験において、ステアリン酸マグネシウムは 5、15、50、150、500、1,500 及び 5,000 µg/プレートの用量及び 156、313、625、1,250、2,500 及び 5,000 µg/プレートの用量で、代謝活性系の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった²²⁾。

ほ乳類培養細胞 (CHL/TU 細胞) を用いた染色体異常試験において、ステアリン酸マグネシウムは短時間処理法の代謝活性化法によらない場合で 1.56、3.12、6.25、12.5、25 及び 50 µg/ml、代謝活性化法による場合で 31.3、62.5、125、250、500 及び 1,000 µg/ml、連続処理法の 24 時間処理試験で 0.313、0.625、1.25、2.5、5 及び 10 µg/ml、48 時間処理試験で 0.156、0.313、0.625、1.25、2.5 及び 5 µg/ml の各 6 用量で、代謝活性の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった²³⁾。

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

⑥その他

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

ステアリン酸カルシウムは皮膚や眼粘膜に刺激作用を誘発せず、感作性も示さなかったことが報告されている^{13)、14)}。

6 海外における使用量

米国の 1970 年における食品向け使用量は 280 トンであり¹⁷⁾、これは人口を 2 億 5 百万人として平均 4 mg/ヒト/日に相当する。なお、当時の米国での食品への使用量から、ステアリン酸カルシウムが対象食品全てに含まれると仮定した推計において、2 歳以上の摂取量は 1,500 mg に相当する等の値が示されたが、これは過大な推計であり、4 mg/ヒト/日がより現実的な値とされている¹⁷⁾。

また、別の資料では、1970 年における米国での使用量は 134.5 トン、1987 年の使用量は 59.76 トンとなっており²⁵⁾、これは当時の人口をそれぞれ 2 億 500 万人及

び2億4千万人とすると、平均1.8及び0.7 mg/ ヒト/日に相当する。

7 JECFAにおける評価

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

1969年には、ミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸が動物性脂肪及び植物性脂肪の天然構成成分であり、脂肪に由来する通常の代謝物であって、その体内における動態も既知であるという立場で評価されている。その結果、これら脂肪酸を塩類として用いる場合、その陽イオン部分の量が生体に対して重大な負荷にならない限り、生体に有害影響を及ぼすことはないという観点から、「ADIを制限しない(ADI not limited)」と評価され⁴⁾、1973年の会合においてもこの評価が受け入れられている⁵⁾。1985年の会合においては、評価の用語を「ADIを特定しない(ADI not specified)」*に変更している⁷⁾。

* JECFAにおける「ADIを特定しない」の定義の概略は以下のとおり。

入手可能な試験データ等に基づき、非常に毒性の低い物質に対して適用される用語。適正に使用される範囲においては健康に危害を示さないものであり、数値の形で表現されるADIの設定の必要はないと考えられる。この基準に適合する添加物は、技術的に効果があるものでなければならず、かつ、この効果を達成するのに必要最小限の濃度で使用され、食品の劣悪な品質や粗悪品を隠したり、栄養上のアンバランスを生じるようなことがあってはならない²⁶⁾。

8 評価結果

ステアリン酸カルシウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、この脂肪酸塩は体内においてほとんど解離せず吸収されないと考えられ、反復投与毒性試験等の結果からは、安全性を懸念するような特段の毒性影響は認められていない。また、反復投与毒性試験の結果から得られたNOAELと既に使用が認められている海外(米国)における使用量との乖離も比較的大きい。

なお、本物質は、わが国において医薬品分野で使用経験があり、これまでに安全性に関して特段問題となる報告もないとのことである。また、ステアリン酸及びステアリン酸の塩類の一つであるステアリン酸マグネシウムの毒性試験成績にも特段の問題は見当たらず、食品分野では、ステアリン酸マグネシウムについて、平成16年にADIは設定せず食品添加物に指定されている。

JECFAでは、ステアリン酸カルシウムは脂肪酸の塩類の一つとして評価されており、1985年に脂肪酸類のADIは「特定しない」と評価している。

以上から、ステアリン酸カルシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを設定する必要はないと評価した。

【引用文献】

- 1) Compiled by university of california sustainable agriculture research and education program (UC SAREP) for the USDA national organic program, calcium stearate processing, national organic standards board technical advisory panel (TAP) review.
- 2) 第 14 改正「日本薬局方解説書」 D570-D573
- 3) European parliament and council directive No.95/2/EC of 20 February 1995 on Food additives other than colours and sweeteners, 1995L0002-EN-24.02.2001-002.001-2.
- 4) The content of this document is the result of the deliberations of the JECFA which met in Rome, 27 May-4 June 1969, Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agents and certain other substances, FAO nutrition meetings report series No.46A WHO/Food ADD/70.36.
- 5) 17th Report of the JECFA, Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications, World Health Organization Technical Report Series No.539.
- 6) JECFA [Current through 1997, 49th meeting], Summary of evaluation performed by the JECFA, ILSI Press.
- 7) 29th Report of the JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants, World Health Organization Technical Report Series No.733.
- 8) Gacs G, Barltrop D. Significance of Ca-soap formation for calcium absorption in the rat. *Gut.* (1977) 18: 64-68.
- 9) Final report of the safety assessment of lithium stearate, aluminium distearate, stearate, sodium stearate, and zinc stearate. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1982) 1: 143-177.
- 10) 山田 新太郎. 難溶性 Ca の吸収に及ぼす、胆汁、胆汁酸の影響について. *栄養と食糧* (1960) 12: 391-403.
- 11) Carroll KK, Richards JF. Factors affecting digestibility of fatty acid in the rat. *J. Nutr.* (1958) 64: 411-424.
- 12) Korchak HM, Masoro EJ. Free fatty acids as lipogenic inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta.* (1964) 84: 750-753.
- 13) КОМАРОВА ЕН. Токсические свойства некоторых Добавок к пластическим массам, ЧДК 678.04 : 541.697 (1976).
(和訳) Komarova EN. いくつかのプラスチック付加物の毒性について, 十進法図書分類 678.04 : 541.697
- 14) Дейиека СЕ, Проданчук НГ, Петруник ИО, Давыденко ИС, Синченко ВГ, Шелифост АВ. Институт Медико-Экологическх проблем Черновцы, Цитотоксическое Действие Стеаратов Металлов и Его Корреляция с Токсичностью Для Животных, Гигиена труда No.4 (1992).
(和訳) Denjneka SE, Prodanchuk NG, Petrunik IO, Davydenko IS, Sinchenko VG,

- Shelifost AV. ステアリン酸金属の細胞毒作用と動物に対する毒性との相関について, 著作家団体 1992年 十進法図書分類 613.632:547.25-092.9-07
- 15) Sondergaard D, Meyer O, Wurtzen G. Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study. *Toxicology*. (1980) 17: 51-55
 - 16) Deichmann WB, Radomski JL, Macdonald WE, Kascht RL, Erdmann RL. The chronic toxicity of octadecylamine. *A.M.A. Arch. Ind. Health*. (1958) 18: 483-487.
 - 17) Life sciences research office federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), Evaluation of the health aspects of tallow, hydrogenated tallow, stearic acid, and calcium stearate as food ingredients, SCOGS-54, Contract No. FDA 223-75-2004, (1975).
 - 18) Swern D, Wieder R, McDonough M, Meranze DR, Shimkin MB. Investigation of fatty acids and derivatives for carcinogenic activity. *Cancer Res*. (1970) 30: 1037-1046.
 - 19) Final report of the safety assessment of oleic acid, lauric acid, palmitic acid, myristic acid, and stearic acid. *J. Am. Coll. Toxicol*. (1987) 6: 321-401.
 - 20) Van Duuren BL, Katz C. Replication of low-level carcinogenic activity bioassays. *Cancer Res*. (1972) 32: 880-881.
 - 21) Gottschewski GHM. Kann die tragersubstanz von wirkstoffen in dragees eine teratogene wirkung haben? (Can carriers of active ingredients in coated tablets have teratogenic effects?). *Arzneim. Forsch*. (1967) 17: 1100-1103.
(和訳) Gottschewski GHM. コーティング錠に含まれる有効成分の担体は催奇性を示すか, Mac-Planck 免疫研究所 Gottschewski 研究グループ
 - 22) ステアリン酸マグネシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験 (試験番号 SBL71-03), (株)新日本科学 安全性研究所 (最終報告書 2001.5.15)
 - 23) ステアリン酸マグネシウムのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (試験番号 SBL71-04), (株)新日本科学 安全性研究所 (最終報告書 2001.5.15)
 - 24) ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験 (試験番号 SBL71-05), (株)新日本科学安全性研究所 (最終報告書 2001.5.15)
 - 25) NTIS Technical Report. 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food (PB91-127266). National Academy of Science, National Research Council, Washington DC, USA Dec, 1989. (Prepared for: Food and Drug Administration, Washington DC, USA).
 - 26) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).