資料２

（案）

添加物評価書

フィチン酸カルシウム

令和４年（２０２２年）４月

食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関するワーキンググループ

目次

頁

〇食品安全委員会委員名簿 2
〇食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門委員名簿 2
要　約 4
Ⅰ．評価対象品目の概要 5
　１．用途 5
　２．名称等 5
　３．化学式 5
　４．式量 6
　５．性状等 6
　６．製造方法 6
　７．安定性 6
　８．起源又は発見の経緯等 7
　９．ぶどう酒の製造における本品目の特徴 7
　１０．我が国及び諸外国等における使用状況 8
　１１．評価要請の経緯及び添加物指定の概要 9
Ⅱ．一日摂取量の推計等 11
　１．現在の摂取量 11
　２．「フィチン酸カルシウム」由来の摂取量 16
　３．摂取量推計のまとめ 19
Ⅲ．安全性に係る知見の概要 23
　１．体内動態 23
　２．毒性 52
　３．ヒトにおける知見 66
Ⅳ．我が国及び国際機関等における評価 69
　１．我が国における評価 69
　２．国際機関等における評価 70
Ⅴ．食品健康影響評価 71
　１．フィチン酸 71
　２．カルシウムイオン 72
　３．マグネシウムイオン 73
＜別紙：略称＞ 74
＜参照＞ 75

〇審議の経緯

2022 年 1 月 25 日	厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（令和 4 年 1 月 25 日厚生労働省発生食 0125 第 1 号）、関係書類の接受
2022 年 2 月 1 日	第 846 回食品安全委員会（要請事項説明）
2022 年 2 月 24 日	第 8 回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2022 年 4 月 13 日	第 9 回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ

〇食品安全委員会委員名簿

（2021年7月1日から）

山本　茂貴（委員長）
浅野　哲　（委員長代理　第一順位）
川西　徹　（委員長代理　第二順位）
脇　　昌子（委員長代理　第三順位）
香西　みどり
松永　和紀
吉田　充

〇食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門委員名簿

（2021 年 10 月 1 日から）

梅村　隆志　（座長）
石塚　真由美（座長代理）
伊藤　清美
杉山　圭一
髙須　伸二
多田　敦子
戸塚　ゆ加里
松井　徹

＜第 8 回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

奥田　徹（山梨大学大学院総合研究部附属　ワイン科学研究センター長）
瀧本　秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　国立健康・栄養研究所　栄養疫学・食育研究部長）

＜第 9 回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

奥田　徹（山梨大学大学院総合研究部附属　ワイン科学研究センター長）
瀧本　秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　国立健康・栄養研究所　栄養疫学・食育研究部長）
北條　仁（添加物専門調査会、器具・容器包装専門調査会及び栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員）

要　約

製造用剤として使用される添加物「フィチン酸カルシウム」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。

事務局より：
Ⅴ．食品健康影響評価の記載後に作成します。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

製造用剤（参照1、2）【委員会資料、概要書】

２．名称等

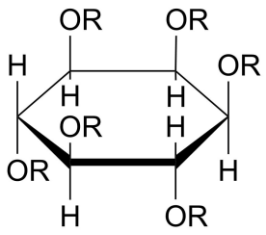
和名：フィチン酸カルシウム

英名：Calcium Phytate（参照 1、2、3）【委員会資料、概要書、3】

３．化学式

今般、厚生労働省にフィチン酸カルシウムの添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）から本品の化学式は示されていないが、本品はフィチン酸のカルシウム塩（マグネシウム塩を含みうるもの）[1]であるとされている（参照 1、2、3）【委員会資料、概要書、3】。参考としてフィチン酸（$C_6H_{18}O_{24}P_6$）の化学式を図１に示す。

図１　（参考）フィチン酸の化学式



R=PO_3H_2　　（参照4）【公定書（39）】

【第８回 WG にて確認済み】

多田専門委員：

現在記載されている化学式は、CAS 番号 3615－82－5 の化学式だと思いますので、下の脚注１の CAS 番号の記載のところへ移動するのが良いと思います。本申請物質は、CAS 番号で記載される物質の一部の場合として当てはまりますが、同じということではありません。例えば CAS 番号の物質では全てマグネシウム塩でも構わないことになりますが、本申請物質はカルシウム塩として主に存在する物質が想定されていると考えられるためです。概要書に本品の化学式は示されていませんが、定義としてはフィチン酸のカルシウム塩（マグネシウム塩を含み得る）としていることから、以下の様な書きぶりを検討してはいかがでしょうか。なお、フィチン酸の構造式については、公定書の *myo*-イノシトールの書きぶりを基に、添付の図としてはいかがと思っております。

[1] CAS 登録番号：3615－82－5（$C_6H_{18}O_{24}P_6$・xCa・xMg）（参照 2、3）

指定等要請者から本品の化学式は示されていないが、本品はフィチン酸のカルシウム塩（マグネシウム塩を含みうるもの）であるとされており、参考としてフィチン酸（$C_6H_{18}O_{24}P_6$）の化学式を下記に示す。
（フィチン酸の化学式を記載し、フィチン酸と名称を明記する。）

事務局より：
ご意見を踏まえ、修正しました。

４．式量

―（参照 2）【概要書】

５．性状等

指定等要請者によると、「フィチン酸カルシウム」[2]の成分規格案では、定義として「本品は、フィチン酸のカルシウム塩（マグネシウム塩を含みうるもの）」、性状として「本品は、白色の粉末である」とされている。（参照 2、5、3）【概要書、1、3】

６．製造方法

指定等要請者は、「フィチン酸カルシウム」の製造方法について、コメや麦など穀類の糠、種子、穀粒あるいはそれらの脱脂かす等を、無機酸又は有機酸によって抽出した後、アルカリ土類金属等を添加して沈殿させ、分離回収して精製することにより製造されると説明している。（参照 2、6、7）【概要書、35、36】

７．安定性

指定等要請者は、フィチン酸は 120 ℃まで自由水の脱離しか起こらず、その温度までは分子として安定であるとされていることから、フィチン酸カルシウムについて、通常の条件下においては安定であると説明している。（参照 2、8）【概要書、43】

【第 8 回 WG にて確認済み】
多田専門委員：
フィチン酸の語の本文での最初の記載箇所のため、分子式を後ろに記載し、フィチン酸（$C_6H_{18}O_{24}P_6$）としてはいかがでしょうか。

[2] 本評価書では、 指定添加物としてのフィチン酸カルシウムを表す際には、「フィチン酸カルシウム」と表記し、また既存添加物「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」も同様に表記した。

事務局より：
「フィチン酸」の語を最初に用いる「３.化学式」の項で（$C_6H_{18}O_{24}P_6$）を併記しました。

８．起源又は発見の経緯等

指定等要請者は、Cohee 及び Steffen（1949）が食酢に対して行ったフィチン酸塩による金属の除去効果の報告を受け、1950 年代にぶどう酒に対する除鉄効果の有効性が複数の試験によって確認されたと説明している。（参照 2、9、10、11）【概要書、5、56、9】

９．ぶどう酒の製造における本品目の特徴

Léglise & Michel（1958）では、一般的な酸性度のぶどう酒においてフィチン酸カルシウムは 8～10 g/L 溶解するとされている。（参照12）【62】

指定等要請者は、フィチン酸カルシウムについて、Grynspan & Cheryan（1983）を引用し、pH4 以下の酸性溶液で高い溶解度を示すとし【42】、また、Martin & Evans（1986）を引用し、pH4.8 以下ではフィチン酸イオンとカルシウムイオンに解離しているとしている【59】。また、フィチン酸マグネシウムについて、Cheryan ら（1983）を引用し、pH5 以下の酸性溶液で高い溶解度を示すとし【60】、また、Champagne ら（1986）を引用し、pH4.5 以下ではその大部分のマグネシウムイオンが解離した状態で存在するとしている【61】。よって、ぶどう酒の pH が通常 4 以下であることを考慮すると、「フィチン酸カルシウム」は、ぶどう酒中でフィチン酸イオンとカルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離し溶解していると考えられると説明している。【概要書】（参照 2、13、14、15、16）

除鉄機序について、指定等要請者は、フィチン酸カルシウムをぶどう酒に添加すると、式 1 のとおり、キレート作用により鉄イオンを捕捉し、フィチン酸と第二鉄（Fe^{3+}）との塩は難溶性であるため、余剰の鉄を沈殿とし、ろ過等により取り除くことができると説明し（参照 2、17、18）【概要書、7、8】、添加量については、Moreno & Peinado（2012）を引用し、反応式から化学量論的に導くと、フィチン酸カルシウム三水和物 4.22 mg で鉄 1 mg を沈殿させることができるが、実用上は、5～5.5 mg で鉄 1 mg を沈殿させることができると説明している。（参照 2、17）【概要書、8】

式 1　$Ca_6(C_6H_6O_{24})P_6 \cdot 3H_2O + 4Fe^{3+} \rightarrow C_6H_6O_{24}P_6Fe_4 + 3H_2O + 6Ca^{2+}$

奥田専門参考人：
ワインの分野での問題は特に無いと思います。

鉄の吸着剤ですが、２価と３価では吸着特性が異なるとあり、ワインへの使用には、ワインを強制酸化させ、３価にすることが推奨されています。その意味でも、実際のワイン現場で積極的に使用することは考えにくいと推察します。

１０．我が国及び諸外国等における使用状況

（１）我が国における使用状況

我が国において、フィチン酸カルシウムは添加物として指定されていない。（参照 2）【概要書】

（参考）

「フィチン酸」[3]及び「フィチン（抽出物）」[4]は、既存添加物である。（参照 2、19）【概要書、24】

【第８回 WG にて確認済み】
多田専門委員：
脚注４について、フィチン（抽出物）の定義として、業界自主規格の記載を引用するより、既存添加物名簿の（　）で示されている定義を引用する方が適切だと考えます。下記となります。
→　米ぬか又はトウモロコシの種子から得られた、イノシトールヘキサリン酸マグネシウムを主成分とするもの。

事務局より：
ご指摘を踏まえ、修正しました。

（２）諸外国等における使用状況

①　コーデックス委員会

フィチン酸カルシウムは、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA[5]）のリストに収載されていない。（参照 2、20）【概要書、10】

②　米国における使用状況

フィチン酸カルシウムは、ワインの製造に使用できる添加物として認められていないと考えられるが、欧州連合（EU）との協定により、EU でフィチン酸カルシウムを用いて生産された赤ワインについては、米国内での流通が

[3] イネ（*Oryza sativa* L.）の種子から得られた米ぬか又はトウモロコシ（*Zea mays* L.）の種子から水又は酸性水溶液で抽出し、精製して得られたイノシトールヘキサリン酸を主成分とするもの。（参照 4）【39】
[4] 米ぬか又はトウモロコシの種子から得られた、イノシトールヘキサリン酸マグネシウムを主成分とするもの。（参照 19）【24】
[5] 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。

認められている。（参照 2、21、22）【概要書、14、15】

フィチン酸は、「酸化防止剤、キレート剤、抗菌剤として、飲料・飲料ベース、乳製品、野菜加工品、野菜ジュースに 0.2%の濃度で、また、栄養補助食品のカプセルには、カプセルの溶解度の低下を抑制して強度をもたせるために 8.0%の濃度」での使用について、一般的に安全とみなされる（GRAS）とされ、GRAS Notice Inventory に掲載されている。（参照 2、23）【概要書、16】

③ EU における使用状況

EU 域内で適用される醸造規則において、フィチン酸カルシウムは、赤ワインに対して 8 g/hL（0.08 g/L）以下の量での使用が認められている。なお、使用に当たっては、ワイン製造の専門家又は専門知識のある技術者の監督下で行うこと、処理後のワインには微量の鉄が含まれていなければならないと規定されている。（参照 2、3、5）【概要書、3、1】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドで共通する加工助剤に関する規則において、フィチン酸カルシウムは、脱色剤、清澄剤、ろ過助剤及び吸着剤として適正製造規範（GMP）下で使用することが認められている。（参照 2、24）【概要書、20】

また、オーストラリアでは、ワイン醸造規則において、フィチン酸塩を加工助剤として GMP 下で使用することが認められている。（参照 2、25）【概要書、21】

ニュージーランドでは、ワイン醸造規則において、フィチン酸塩（フィチン酸、フィチン酸カルシウム及びフィチン酸マグネシウム）を加工助剤として GMP 下で使用することが認められている。（参照 2、26）【概要書、22】

１１．評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、「フィチン酸カルシウム」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）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要請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、「フィチン酸カルシウム」について、表 1 のように使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている（参照 1）【委員会資料】

1　　**表１　「フィチン酸カルシウム」の使用基準案**

添加物名	使用基準案
フィチン酸カルシウム	フィチン酸カルシウムは、ぶどう酒以外の食品に使用してはならない。フィチン酸カルシウムの使用量は、フィチン酸カルシウムとして、ぶどう酒１Ｌにつき 0.08ｇ以下でなければならない。

2

Ⅱ．一日摂取量の推計等

Ⅰ．９．のとおり、「フィチン酸カルシウム」は、ぶどう酒中でフィチン酸イオン、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離することから、フィチン酸カルシウムに加え、フィチン酸、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンの摂取量について推計を行った。

１．現在の摂取量

（１）フィチン酸カルシウム

「フィチン酸カルシウム」は、我が国では未指定である。

（２）フィチン酸

①　「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」由来~~から~~の摂取量

平成 30 年度厚生労働科学研究報告による生産量統計調査を基にした摂取量の推計では、「フィチン酸」の国内における製造量は 259,539 kg[6]、輸入量は 0 kg、「フィチン（抽出物）」の国内における製造量は 964 kg、輸入量は 0 kg であったとされ、廃棄量を 20%とした場合の一日摂取量を推計している。（参照 27、28）【110、追 1】

本ワーキンググループとしては、上記報告を踏まえ、「フィチン酸」の一日摂取量を 4.48 mg/人/日（フィチン酸として）[7]、「フィチン（抽出物）」の一日摂取量を 0.01 mg/人/日（フィチン酸として）[8]、合計 4.49 mg/人/日と推計した。

【第８回 WG と同様の記載】
多田専門委員：
脚注８について、下記のとおり修正する方が分かりやすいように思います。
×フィチン酸の分子量　→　×フィチン酸（$C_6H_{18}O_{24}P_6$）の分子量

事務局より：
ご指摘を踏まえ、修正しました。

②　食品からの摂取量

指定等要請者は、フィチン[9]は植物においてカルシウム、マグネシウム等の混

[6] 含量 50%として換算後の値
[7] 製造量（259,539 kg）×80%÷人口（1 億 2670 万人）÷365 日
[8] 製造量（964 kg）×80%÷人口（1 億 2670 万人）÷365 日÷既存添加物「フィチン（抽出物）」に 80%以上含まれるイノシトールヘキサリン酸マグネシウム（$C_6H_6O_{24}P_6Mg_4KNaCa$）の分子量（847.33）×フィチン酸（$C_6H_{18}O_{24}P_6$）の分子量（660.04）
[9] 指定等要請者は、フィチンを「食品中に天然に含まれるフィチン酸及びフィチン酸の金属塩の総称である。な

合塩として存在し、特に米ぬか、小麦胚芽、豆類、トウモロコシ種子、ナッツなどに多く含まれると説明している（参照 2、39）【概要書、64】。食品からのフィチンの摂取量について、Schelmmer ら（2009）、土屋（1953）等を踏まえ、350 mg/人/日（フィチン酸として）と説明している。

【第 8 回 WG と同様の記載】
事務局より：
フィチン酸の摂取量については、以下の 3 つの文献が提出されていますが、どの値を用いるのが適切でしょうか。なお、現時点では、主にａ．を用いた場合の[記載案]を記載しています。

ａ．Schelmmer ら（2009）【64】にて諸外国での摂取量が示されており、その中から東アジアの国々の摂取量を抜粋しました。平均で 322～1,342 mg/人/日、最高値は 1,757 mg/人/日です。

ｂ．土屋（1953）【66】では、標準的な献立におけるフィチン態リン量が示されており、フィチン酸換算で 350.9 mg/人/日になります。

ｃ．大塚製薬（2020）【106】では、具体的な推計方法は不明ですが、フィチン酸摂取量について、平均 570 mg/人/日、95 パーセンタイル値 3,453 mg/人/日と推計されています。

松井専門委員：
若い日本人女性（n 1019）の摂取エネルギー当たりのフィチン摂取量を推計した論文（Asakura ら（2009））【追 2】がありますので、情報提供します。

事務局より：
ｄ．を新設し、Asakura ら（2009）【追 2】について記載しました。Asakura ら（2009）における摂取エネルギー4184 kJ 当たり 341.6 mg に、国民健康・栄養調査におけるエネルギー摂取量（20 歳以上男女の平均 1,717 kcal）を乗じて計算しましたが、計算方法についてご確認ください。
ａ．～ｃ．の文献は、日本のデータでない（ａ.）、古い年代の献立における摂取量である（ｂ.）、又は推計方法が不明である（ｃ.）といった問題点があるため、ｄ．の推計が適切であると考えましたが、いかがでしょうか。

ａ．食品中のフィチンに関するレビュー（Schelmmer ら（2009））

各国のフィチン酸/フィチン摂取量に関する報告がレビューとしてまとめられている。表 2 には、東アジアの国々における報告を抜粋した。（参照 39）

お、一般的にはフィチン酸の金属塩を指す。」と定義している。

【64】

指定等要請者は、日本人におけるフィチン酸摂取量は、食文化等の近い中国都市部、台湾及び韓国の摂取量に近いと考えられると説明している。（参照 2、39）【概要書、64】

表 2　東アジアの国々におけるフィチン酸/フィチンの摂取量

国	調査対象	摂取量注（mg/人/日）
韓国	男性（21～70 歳）	839±400注
	女性（21～70 歳）	752±407
	女性（20～24 歳）	322±220
	女性（64～75 歳）	496±252
中国	男女	1,186（823～1,603）
	男女（都市部）	781（443～1,205）
	男女（非都市部）	1,342（970～1,757）
台湾	男性	690±189
	女性	915±330

注）平均値±標準偏差又は平均値（範囲）

b．フィチン酸に関する栄養学的研究（土屋（1953））

健康成人男性３名が普通食と高フィチン食をそれぞれ 3 日間ずつ摂取した試験において、それぞれの試験期間の献立中のフィチン態リン量が分析されており、普通食で 98.8 mg/人/日、高フィチン食で 644.3 mg/人/日であった。試験期間中の献立は、副菜[10]に加え、普通食では精白米、高フィチン食では五分搗米及びうずら豆であった。（参照29）【66】

指定等要請者は、献立中のフィチン態リン量をフィチン酸量に換算[11]すると、~~それぞれ~~普通食で 350.94 mg/人/日、~~及び~~高フィチン食で 2288.58 mg/人/日になると説明している。（参照 2）【概要書】

c．機能性関与成分としての届出資料（大塚製薬（2020））

大塚製薬（2020）は、国民健康・栄養調査の結果等から推定した日本人のフィチン酸摂取量は、平均 570 mg/人/日、95 パーセンタイル値 3,453 mg/人/日としている。（参照30）【106】

[10] 朝食：味噌汁、卵、大根おろし、昼食：鮭の缶詰、ゆできゃべつ、奈良漬け、夕食：肉と野菜の煮込み、ほうれん草のお浸し、たくあん

[11] フィチン態リン量~~×~~÷（リンの原子量（30.97）×6）~~÷~~×フィチン酸の分子量（660.04）

ｄ．鉄欠乏と栄養摂取状況等に関する研究（Asakura ら（2008））

日本人女性（1019 名、18～25 歳）の鉄欠乏と栄養摂取状況等の関係を調べた試験において、被験者のフィチン酸摂取状況が報告されており、摂取エネルギー4,184 kJ（= 1,000 kcal）当たり 341.6±166.6 mg であった。（参照31）【追 2】

本ワーキンググループは、令和元年国民健康・栄養調査報告において、20 歳以上男女のエネルギー摂取量は平均 1,717 kcal と報告されていることから、日本人のフィチン酸摂取量を 587 mg/人/日[12]と推定した。

~~[記載案]~~

~~本ワーキンググループとしては、Schelmmer ら（2009）のうち、東アジアの国々の摂取量について、過大な見積もりとなる可能性はあるが、フィチンではなくフィチン酸としての数値であると仮定すると、食品からのフィチン酸の摂取量は平均で 322～1,342 mg/人/日となると考えた。また、土屋（1953）における標準的な献立における摂取量及び大塚製薬（2020）における平均の摂取量もこの範囲内であることから、日本人における平均的なフィチン酸の摂取量も 322～1,342 mg/人/日の範囲内にあると考えた。~~

本ワーキンググループとしては、Schelmmer ら（2009）には日本における摂取量が示されていないこと、土屋（1953）は古い年代の献立における情報であること、大塚製薬（2020）は具体的な計算方法が不明であることから、Asakura ら（2008）を元に算出した 587 mg/人/日を食品からのフィチン酸の摂取量と推定した。

本ワーキンググループは、①「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」由来の摂取量（4.49 mg/人/日（フィチン酸として））並びに②食品からの摂取量（~~322～1,342~~587 mg/人/日）を合計し、現在のフィチン酸の一日摂取量を ~~326～1,346~~591 mg/人/日（~~5.92～24.4~~10.7 mg/kg 体重/日）と推計した。

【第 8 回 WG と同様の記載】
多田専門委員：
下記のとおり修正してはいかがでしょうか。
並びに食品からの摂取量　→　並びに食品からのフィチン酸の摂取量

事務局より：

[12] 摂取エネルギー1,000 kcal 当たりのフィチン酸摂取量（341.6 mg）×エネルギー摂取量（1,717 kcal/人/日）

ご意見を踏まえ、①と②を合計するものであることが分かりやすいように修正しました。

（３）カルシウムイオン

指定等要請者は、令和元年国民健康・栄養調査報告を引用し、カルシウムの一日摂取量平均値は 20 歳以上の男女で 498 mg/人/日であり、この摂取量には添加物由来のカルシウムも含まれるが、2020 年に添加物「炭酸カルシウム」の成分規格が改正され、Ｌ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩を含み得る「炭酸カルシウムⅡ」が追加設定されたことを考慮し、Ｌ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩由来のカルシウムの推定一日摂取量（0.52 mg/人/日）[13]を合計し、現在のカルシウムの一日摂取量を 499 mg/人/日と推計している。（参照 2、34、32）【概要書、113、114】

また、指定等要請者は、添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版）」（2020 年 6 月食品安全委員会決定）を引用し、現在の添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量は最大 711.37 mg/人/日であると説明している。（参照 2、35）【概要書、85】

本ワーキンググループは、指定等要請者の説明を妥当と考~~踏ま~~え、現在のカルシウムの一日摂取量を 499 mg/人/日と、また、現在の添加物由来~~から~~のカルシウムの一日摂取量を最大 711~~.37~~ mg/人/日（12.9~~11~~ mg/kg 体重/日）と推計した。

多田専門委員：
0.52 mg/人/日という数値は、炭酸カルシウム（第 2 版）評価書には掲載されていないと思いますので、脚注に根拠の式を示す方が良いと思います。

事務局より：
ご指摘を踏まえ、脚注を追加いたしました。

多田専門委員：
小数点以下の桁数が 3 桁でなくても良いと思いますが、いかがでしょうか。

事務局より：
711 mg/人/日（12.9 mg/kg 体重/日）に修正いたしました。

[13] 添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版）」におけるＬ－酒石酸・リンゴ酸カルシウム複塩由来のカルシウムの推定一日摂取量（0.00951 mg/kg 体重/日）と食品健康影響評価に用いる平均体重（55.1 kg）より

（４）マグネシウムイオン

令和元年国民健康・栄養調査報告によると、マグネシウムの一日摂取量平均値は 20 歳以上の男女で 255 mg/人/日である。（参照 34）【113】

２．使用基準策定後「フィチン酸カルシウム」由来の摂取量

（１）ぶどう酒の摂取量

表 1 の使用基準案によれば、「フィチン酸カルシウム」の対象食品となるのはぶどう酒のみであることから、その摂取量について検討した。

「国税庁令和元年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2019 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,549 kL/年及び 9,723 kL/年であり、合計は 362,272 kL/年である。（参照33）【115】

果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、指定等要請者は、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積もりにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 2）【概要書】

指定等要請者の推計を踏まえ、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,272 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たり、成人 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。（参照 33）【115】

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.5%）を成人人口に乗じて計算した場合、ぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計した。（参照34）【113】

このため、本ワーキンググループは、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、46.5 mL/人/日をぶどう酒の一日摂取量とした。

（２）ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の摂取量

①　フィチン酸カルシウム

本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における最大使用量である 0.08 g/L のフィチン酸カルシウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、上記（１）で算出したぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ、ぶどう酒からのフィチン酸カルシウムの一日摂取量を 3.72 mg/人/日（6.75×10^{-2} mg/kg 体重/日）と推計した。

なお、Ⅰ．９のとおり、フィチン酸は鉄と難溶性の塩を形成し、ろ過等により除去されることも踏まえ、実際の摂取量は上述の摂取量よりも少ないと

考えた。

② フィチン酸

【第 8 回 WG と同様の記載】
事務局より：
[推計案A]
単純に「フィチン酸カルシウム」の全量がフィチン酸のカルシウム塩であると見なして計算すべきでしょうか。「フィチン酸カルシウム」は、フィチン酸のカルシウム塩（マグネシウム塩を含みうるもの）なので、この推計は過小となるおそれがあります。

[推計案B]
指定等要請者は、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」摂取量 3.72 mg/人/日の全量をフィチン酸と見なした推計をしています。過大な見積もりになりますが、「フィチン酸カルシウム」に含まれるマグネシウム塩の割合が不明であることを踏まえ、このように推計すべきでしょうか。

[推計案C]
仮に「フィチン酸カルシウム」が全てフィチン酸のマグネシウム塩であった場合、「フィチン酸カルシウム」中のフィチン酸の割合は、全量がフィチン酸のカルシウム塩であった場合より多くなります。この場合、[推計案A]のような過小推計にはならないと考えました。

多田専門委員：
指定等要請者の推計案の様に、[推計案 B]が良いのではないかと思います。フィチン酸 1 分子に対し、カルシウムやマグネシウムは最大 6 原子を想定することができますが、申請物質において、最大数のカルシウムやマグネシウムがついて塩を形成しているとは限らないためです。

[推計案A]「フィチン酸カルシウム」の全量をフィチン酸カルシウムと見なす

本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における最大使用量（0.08 g/L）のフィチン酸カルシウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からのフィチン酸の一日摂取量を 2.76 mg/人/日[14]（5.02×10^{-2} mg/kg 体重/日）と推計した。

[14] フィチン酸カルシウムの最大残存量（0.08 ~~m~~g/L）×ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）×フィチン酸の式量（660.04）÷フィチン酸カルシウムの式量（888.41）

なお、Ⅰ．９のとおり、フィチン酸は鉄と難溶性の塩を形成してろ過等により除去されることも踏まえ、実際の摂取量は上述の摂取量よりも少ないと考えた。

[推計案B]「フィチン酸カルシウム」の全量をフィチン酸と見なす

指定等要請者は、「フィチン酸カルシウム」の全量をフィチン酸と見なし、ぶどう酒からのフィチン酸の摂取量を 3.72 mg/人/日（6.75×10^{-2} mg/kg 体重/日）と推計している。

「フィチン酸カルシウム」にはマグネシウム塩が含まれる可能性があるものの、成分規格案においてマグネシウムの含有上限値が規定されていない。本ワーキンググループは、過大~~剰~~な見積もりではあるが、指定等要請者の推計を踏まえ、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸の一日摂取量を 3.72 mg/人/日（6.75×10^{-2} mg/kg 体重/日）と推計した。

[推計案C]「フィチン酸カルシウム」の全量をフィチン酸マグネシウムと見なす

「フィチン酸カルシウム」にはマグネシウム塩が含まれる可能性があるものの、成分規格案においてマグネシウムの含有上限値が規定されていない。本ワーキンググループは、「フィチン酸カルシウム」中のマグネシウム塩の割合が高くなるほど、フィチン酸の割合も高くなることから、過大な見積もりとなるが、仮に「フィチン酸カルシウム」に含まれるフィチン酸塩が全てフィチン酸マグネシウムであった場合を検討した。表 1 の使用基準案における最大使用量（0.08 g/L）のフィチン酸マグネシウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からのフィチン酸の一日摂取量を 3.09 mg/人/日[15]（5.62 mg/kg 体重/日）と推計した。

【第 8 回 WG と同様の記載】
多田専門委員：
「ぶどう酒からの一日摂取量」、「ぶどう酒からの摂取量」という記載については、「ぶどう酒に添加される「フィチン酸カルシウム」からの摂取量」等とする方が、適切だと思います。

事務局より：
２．（２）のタイトルを「ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の摂取量」に変更することでいかがでしょうか。

[15] フィチン酸カルシウムの最大残存量（0.08 ~~m~~g/L）×ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）×フィチン酸の式量（660.04）÷フィチン酸マグネシウムの式量（793.77）

なお、２．のタイトルも修正しました。

③　カルシウムイオン

本ワーキンググループは、表１の使用基準案における最大使用量（0.08 g/L）のフィチン酸カルシウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウムイオンの一日摂取量を 1.01 mg/人/日[16]（1.83×10^{-2} mg/kg 体重/日）と推計した。

④　マグネシウムイオン

「フィチン酸カルシウム」にはマグネシウム塩が含まれる可能性があるものの、成分規格案においてマグネシウムの含有上限値が規定されていない。本ワーキンググループは、過大な見積もりとなるが、仮に「フィチン酸カルシウム」に含まれるフィチン酸塩が全てフィチン酸マグネシウムであった場合を検討した。表１の使用基準案における最大使用量（0.08 g/L）のフィチン酸マグネシウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来のマグネシウムイオンの摂取量を 0.684 mg/人/日[17]（1.24×10^{-2} mg/kg 体重/日）と推計した。

３．摂取量推計のまとめ

（１）フィチン酸カルシウム

２．（２）①のとおり、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」の一日摂取量を 3.72 mg/人/日（6.75×10^{-2} mg/kg 体重/日）と推計した。

（２）フィチン酸

１．（２）において推計した現在のフィチン酸の一日摂取量（~~326～1,346~~591 mg/人/日）に、２．（２）②で算出したぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の一日摂取量（3.72~~3.09~~ mg/人/日）を合計し、使用基準策定後の一日摂取量を合計 ~~330～1,350~~595 mg/人/日（~~5.98～24.5~~10.8 mg/kg 体重/日）と推計した。なお、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定摂取量（3.72 mg/人/日）は、現在の摂取量（591 mg/人/日）の ~~0.2～0.9~~0.6%[18]である。

多田専門委員：

[16] フィチン酸カルシウムの最大残存量（0.08 ~~m~~g/L）×ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）×6×カルシウムの原子量（40.078）÷フィチン酸カルシウムの式量（888.41）

[17] フィチン酸カルシウムの最大残存量（0.08 mg/L）×ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）×6×マグネシウムの原子量（24.3050）÷フィチン酸マグネシウムの式量（793.77）

[18] ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定摂取量（3.72 mg/人/日）÷現在の摂取量（591 mg/人/日）

使用基準策定後の一日摂取量の合計（594 mg/人/日）について、値を確認してください。

事務局より：
値を 595 mg/人/日に修正いたしました。

多田専門委員：
0.5%について、値を確認してください。（本文中何カ所か同じ値が記載されている部分があります。）
また、根拠の式を脚注にお示しください。

事務局より：
値を 0.6%に修正いたしました。
また、脚注に計算式を追加いたしました。

事務局より：
ぶどう酒からの摂取量は、[推計案B~~C~~]の値を記載しています。

（３）カルシウムイオン

１．（３）において推計した「フィチン酸カルシウム」以外の添加物由来~~から~~のカルシウムの最大一日摂取量（711~~.37~~ mg/人/日）に２．（２）③で算出したぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の一日摂取量（1.01 mg/人/日）を合計し、使用基準策定後の添加物由来のカルシウムの最大一日摂取量を 712 mg/人/日（12.9 mg/kg 体重/日）と推計した。

なお、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定一日摂取量（1.01 mg/人/日）は、１．（３）の現在の摂取量（499 mg/人/日）の 0.2%[19]である。

多田専門委員：
２段落目について、「（３）カルシウムイオン」の冒頭に持っていく方がよいのではないでしょうか。

事務局より：
直近の「Ｌ－酒石酸カルシウム」の審議においては、1 段落目の ULS との比較

[19] ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定摂取量（1.01 mg/人/日）÷現在の摂取量（499 mg/人/日）

は必須であり、2 段落目は削除でも良いが参考として残したという経緯があり、2 段落目は「なお～」という記載案にしました。
　重要な点を先に記載した方がよいかと思いますので、どちらがより重要かご検討いただけますか。

（4）マグネシウムイオン

　２．（２）④で算出したぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定一日摂取量（0.684 mg/人/日）は、１．（４）の現在の摂取量（255 mg/人/日）の 0.3%[20]である。

事務局より：
　通常の食事以外からのマグネシウム摂取量の上限値が 350 mg/人/日とされていることから（清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度）」【70】）、本評価書において、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量を推計し、上限量と比較する必要はありますか。
　なお、カルシウムでは通常の食事以外からの摂取量を推計し、ULS（通常の食事以外からの摂取量の上限値）と比較しています。（添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版）」【85】）

　国民健康・栄養調査報告における摂取量（255 mg/人/日）には添加物由来の摂取量も含まれていると考えてよろしいでしょうか。含まれる場合、添加物由来の摂取量は 255 mg/人/日より少ないと考えられ、上限値（350 mg/人/日）を超えないことになります。添加物由来の摂取量は 255 mg/人/日より少ないと考えられる旨を評価書案に記載してはいかがでしょうか。

多田専門委員：
　「Ⅴ．食品健康影響評価」で 73%という値が出てきますが、どのような式で計算された値でしょうか。

事務局より：
　国民健康・栄養調査報告における摂取量（255 mg/人/日）には添加物由来の摂取量も含まれるという前提で、以下の式で計算しました。
　国民健康・栄養調査報告における摂取量（255 mg/人/日）÷通常の食事以外からのマグネシウム摂取量の上限値（350 mg/人/日）＝73%

[20] ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定摂取量（0.684 mg/人/日）÷現在の摂取量（255 mg/人/日）

一方で、255 mg/人/日のうちの多くは食品由来であると考えられることから、上限値に対する割合の具体的な数値（73%）は記載せず、「３．摂取量推計のまとめ」の「（４）マグネシウムイオン」の冒頭に以下のような記載した方が誤解がないと再考しましたが、いかがでしょうか。

３．（４）への追記案：１．（４）の国民健康・栄養調査報告における摂取量（255 mg/人/日）には添加物由来の摂取量も含まれているが、ここに２．（２）④で算出したぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の一日摂取量（0.684 mg/人/日）を合計しても、通常の食事以外からのマグネシウム摂取量の上限値（350 mg/人/日）を超えない。

1

2

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

事務局より：
「フィチン酸カルシウム」はフィチン酸イオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオンに解離することから、フィチン酸、カルシウム、マグネシウムのそれぞれについて検討することでよろしいでしょうか。
また、フィチン酸塩類の知見も併せてフィチン酸の安全性を総合的に検討する方針でよろしいでしょうか。

フィチン酸カルシウムに関する知見は限られている。~~が、~~
Ⅰ．９．のとおり、「フィチン酸カルシウム」は、ぶどう酒中（pH3.0～4.0）及び胃内でフィチン酸イオンとカルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離すると考えられる。~~ことから、~~
フィチン酸については、胃内でフィチン酸イオンを生じると考えられるフィチン酸塩類に係る知見も併せて、~~「フィチン酸カルシウム」の~~安全性に関する検討を総合的に行うこと~~は可能であると考え~~とした。（参照 14、15、12、16）【46、59、60、61】
カルシウムイオンについては、添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版）」において、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、不確実係数（UF）1.5 を用い、Upper Level for Supplements（ULS）[21]として 2,000 mg/人日とすることが適当と判断されている（参照35）【85】。その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。
マグネシウムイオンについては、清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度）」（2017 年 4 月食品安全委員会決定）において、体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、350 mg/人/日を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値とすることが適当と判断されている（参照36）【70】。その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

１．体内動態

（１）添加物に関する食品健康影響評価指針第１章第５ア（ア）への該当性

【第８回 WG と同様の記載】
事務局より：
指針第１章第５ア（ア）への該当性について、概要書の説明をもとに整理しましたので、ご確認ください。

[21] 通常の食事以外からの摂取量の上限値。

指定等要請者は、「フィチン酸カルシウム」は「添加物に関する食品健康影響評価指針」（令和 3 年 9 月 28 日食品安全委員会決定）（以下「指針」という。）第 1 章第 5 ア（ア）に該当すると説明している。

「フィチン酸カルシウムの通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合には、通常の毒性の評価が必ずしも必要ではない場合もあることから、指針第 1 章第 5 ア（ア）に該当するかどうかについて、以下のとおり整理した。

① 評価対象添加物が容易に食品内又は消化管内で分解して食品成分と同一物質になること。

指定等要請者は、胃内の一般的な pH が 1～2、ぶどう酒の pH が 3～4 であることを踏まえ、「フィチン酸カルシウム」について、Ⅰ．９．のとおり、ぶどう酒中や胃内ではフィチン酸イオンとカルシウム及びマグネシウムに解離し溶解すると説明している。（参照 2、14、15、12、16）【概要書、46、59、60、61】

また、フィチンについて、フィチン酸のカルシウム、マグネシウム等を主成分とした塩として穀類や豆類に存在し、「フィチン酸カルシウム」と同様に胃内ではフィチン酸とカルシウム及びマグネシウム等に解離すると説明している。（参照 2、37）【概要書、37】

よって、「フィチン酸カルシウム」を摂取した場合、胃内では、食品成分であるフィチンを摂取したときと同様の成分に解離すると説明している。（参照 2）【概要書】

② 食品内又は消化管での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。

指定等要請者は、Ⅰ．９．のとおり、フィチン酸カルシウムは pH4.8 以下で、フィチン酸マグネシウムは pH4.5 以下では解離することから、ぶどう酒中及び胃内では、添加物「フィチン酸カルシウム」はフィチン酸とカルシウム及びマグネシウムに解離すると説明している（参照 2、14、16）【概要書、59、61】。一方で、腸管においては pH が中性まで上昇するため、未分解のフィチン酸はカルシウムイオン及びマグネシウムイオン等と不溶性の塩を再度構成し、分解されにくくなると説明している。（参照 2、38、39）【概要書、63、64】

Reddy ら（2001）では、ヒトの大腸においてフィチン酸の分解が行われていることが紹介され、また、食事由来と大腸内微生物由来の両方のフィター

ゼ[22]がフィチン酸の分解に寄与しているとされている（参照 38）【63】。Sandberg ら（1993）では、フィターゼを含まない飼料を摂取した後のブタにおけるフィチン酸の分解率について、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないとされている（参照40）【78】。

【第 8 回 WG と同様の記載】
松井専門委員：
カルシウムイオン及びマグネシウムイオンによる不溶性を介したフィチン酸分解抑制は誤解させることが危惧されます。
【63】には上記の記述がありますが、著者は結論として消化管内のフィチン酸の分解は、食事由来または消化管内微生物由来のフィターゼによるものであり、ヒトの消化管の内因性フィターゼ活性は低く、通常の食事を摂取している場合は、内因性活性は意味がないとしています。なお、大腸での（微生物フィターゼによる）分解はカルシウムによるフィチン酸不溶化によって抑制されるとしています。
【64】でもブタ小腸では内因性フィターゼはないこと、カルシウムやマグネシウムによるフィチン酸分解抑制は大腸で見られることが記述されています。
この様に、カルシウムとマグネシウムによるフィチン酸分解抑制は大腸に限定されています。
フィチン酸の消化管内代謝を示す場合は、食事由来等のフィターゼの有無の区別が必要です。

事務局より：
上記のように、【63】と【64】を抜粋し、フィターゼの寄与及びカルシウムの影響について記載することでよろしいでしょうか。
なお、【64】の引用元である【78】も参考文献としました。

伊藤専門委員：
【64】は削除してもよいかと思いますが、いかがでしょうか？

[22] フィチン酸を、ミオーイノシトールへと加水分解する酵素。以下の式は Reddy ら（2001）を一部改変。

穀類のフィターゼ：
InsP6→DL-Ins(1,2,3,4,5,)P5 → DL-Ins(1,2,3,4)P4→Ins(1,2,3)P3 / DL-Ins(1,2,5,6)P4→Ins(1,2,6)P3 → DL-Ins(1,2)P2 → InsP2 / DL-InsP1

腸内細菌のフィターゼ：
InsP6→DL-Ins(1,2,4,5,6)P5→DL-Ins(1,2,5,6)P4 → DL-Ins(1,2,5)P3 / DL-Ins(1,2,6)P3 →DL-Ins(1,2)P2→InsP2

松井専門委員： 　同意します。
松井専門委員： 　「Reddy ら（2001）では、フィターゼを含まない食事においてもフィチン酸の分解率は変わらないことから、」この部分は理解できませんでした。ご確認ください。 　フィターゼによる反応を脚注で簡単に説明した方が良いでしょう。 事務局より： 　Reddy ら（2001）【63】P142 の図を脚注に追加しました。

③　評価対象添加物に由来する食品成分の体内への吸収が食品中の当該成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。

指定等要請者は、Shamsuddin & Yang（2018）を引用し、フィチン酸は金属に対してキレート作用を示すが、フィチン酸を大量に含み金属が乏しい食事でなければ、金属欠乏の問題はないと説明している。（参照 2、41）【概要書、65】

また、Ⅱ．のとおり、「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸の一日摂取量は、現在の一日摂取量の ~~0.2～0.9~~0.6%である。

指定等要請者は、食品から摂取するフィチン酸、マグネシウムイオン、カルシウムイオンの摂取量と比べ、「フィチン酸カルシウム」が添加されたぶどう酒からの摂取量は十分に小さいと説明している。（参照 2）【概要書】

④　摂取された評価対象添加物の未分解物又は部分分解物が大量に糞便中に排泄されず、かつ未分解物又は部分分解物が生体組織中に蓄積しないこと。

指定等要請者は、フィチン酸、カルシウム及びマグネシウムについては、代謝排泄機構により恒常性が保たれているため、通常食品から摂取する量では体内に過剰に蓄積することはないと説明している。（参照 2、42、43、44、36）【概要書、67、68、69、70】

Reddy ら（2001）では、ヒトにおいて、糞便中のフィチン酸の回収率の結果から、平均 25～35%のフィチン酸が分解されたことが紹介されている（参照 38）【63】。Sandberg ら（1993）では、ブタにおいて、フィターゼを含まない飼料を摂取した後のフィチン酸の分解率は、胃及び小腸で 35～45%、消化管全体では、カルシウム摂取量が 4.5、9.9 及び 15 g/日の群でそれぞれ 97、77 及び 42%であった（参照 39、40）【64、78】。

また、Ⅱ．のとおり、「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸の一日摂取量は、現在の一日摂取量の 0.6%である。

指定等要請者は、食品から摂取するフィチン酸、マグネシウムイオン、カルシウムイオンの摂取量と比べ、「フィチン酸カルシウム」が添加されたぶどう酒からの摂取量は十分に小さいと説明している。（参照 2）【概要書】

【第 8 回 WG と同様の記載】
松井専門委員：
「大量に糞便中に排泄されず」に関して、【63，64】を引用したらいかがですか？
【69】はカルシウムの影響を検討した ^{14}C フィチン酸のトレーサー試験です。カルシウムがフィチン酸の吸収を抑止することが前提になります。カルシウム多給は呼気中 ^{14}C を減少させる（←フィチン酸の吸収が多いと、その異化が促進）。一方、カルシウム多給は肝臓、腎臓、脳中 ^{14}C を減少させる（←フィチン酸の吸収が多いと組織での蓄積が増加する）。
なお【63】では、高フィチン酸摂取期の延長は胃と小腸内でのフィチン酸分解に影響しないことが示されています。

事務局より：
上記のように、【63】と【64】を抜粋し、消化管での分解について記載することでよろしいでしょうか。
また、【69】についても評価書本文に記載した方がよろしいでしょうか？

伊藤専門委員：
文献【64】には 45%と記載されています。原著の数値（42%）を採用し、文献番号【64】は削除することでいかがでしょうか？

松井専門委員：
同意します。

松井専門委員：
【69】に関しては、「未分解物又は部分分解物が生体組織中に蓄積しないこと。」に関する知見でしょう。これだけだと体内蓄積が問題であるといった疑念を持たれかねませんので、「食品から摂取するフィチン酸の摂取量と比べ、「フィチン酸カルシウム」が添加されたぶどう酒からの摂取量は十分に小さいと説明している。」ことも記載しましょう。

⑤　評価対象添加物を使用した食品を摂取したとき、評価対象添加物に由来する食品成分の過剰な摂取が起きないこと。

Ⅱ．のとおり、添加物「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンの一日摂取量は、現在の一日摂取量と

比べてそれぞれ ~~0.2～0.9~~0.6%、0.2%及び 0.3%である。

指定等要請者は、食品から摂取するフィチン酸、マグネシウムイオン、カルシウムイオンの摂取量と比べ、「フィチン酸カルシウム」が添加されたぶどう酒からの摂取量は十分に小さいと説明している。（参照 2）【概要書】

以上より、本ワーキンググループは、添加物「フィチン酸カルシウム」が指針第１章第５ア（ア）に該当すると判断した。

（２）体内動態

伊藤専門委員：
全体的に、ラットよりヒトの文献を先に示してもよいかと思いますが、いかがでしょうか？

事務局より：
文献の記載順がソートされていませんでしたので、修正したいと思います。同様の形式をとった評価書案「フェロシアン化カリウム」と同様に、動物種ごとにまとめ、同じ動物種内では、吸収・分布・代謝・排泄が揃っているものを優先、同じ程度の場合は年代順に並べることでいかがでしょうか。なお、前回もラットの知見を先に記載しておりましたが、どちらを先に記載するのがよろしいでしょうか。

①　吸収、分布、代謝、排泄（ラット）（Nahapetian ら（1980））

SD ラット（雄、5 匹/群）に、高カルシウム食（30.6 mmol~~M~~/100 g）又は低カルシウム食（2.9 mmol~~M~~/100 g）を 6 週間混餌投与した後、[^{14}C]－フィチン酸ナトリウム又は[^{14}C]－ミオーイノシトール~~の~~ 52.7 μmol~~M~~/~~水溶液を~~ 2 mL 単回経口投与する試験が実施されている。

投与後 48 時間の主な臓器、尿、糞便及び呼気中の残留放射能分布は表 3 のとおりである。高カルシウム食投与期間では、肝臓及び腎臓における残留放射能がそれぞれ 3 及び 0.7%、一方、低カルシウム食投与期間では、6 及び 1.3%であり、カルシウムの添加により、他の組織・臓器を含めて主要臓器に分布するフィチン酸又はその代謝産物の量が減少した。

Nahapetian ら（1980）は、糞便中排泄量は、高カルシウム食投与期間で 54%、低カルシウム投与期間で 6%であったことから、低カルシウム食ではほとんどのフィチン酸塩が吸収されるが、高カルシウム食では腸管でのフィチン酸塩の加水分解を抑制するかもしれないと考察している。一方、呼気中排泄量は、~~高カルシウム食で 20～30%、~~低カルシウム食で 50～60%であった~~ことから、低カルシウム食では多くが CO_2 に酸化されるが~~、高カルシウム食

では腸管での利用率（吸収率）の低下により、20～30%に低下したフィチン酸塩の酸化を抑制するとしている。いずれについてもミオーイノシトールでは食事中のカルシウムの含量によって、測定試料中の放射能量が変化することはなかった。（参照 44）【69】

表 3　投与後 48 時間の主な臓器、尿、糞便及び呼気中の残留放射能分布（投与放射能に対する%）

試料	フィチン酸ナトリウム		ミオーイノシトール	
	高カルシウム食（30.6 mmolM/100 g）	低カルシウム食（2.9 mmolM/100 g）	高カルシウム食（30.6 mmolM/100 g）	低カルシウム食（2.9 mmolM/100 g）
肝臓	3	6.346～7	7.858	7 注
腎臓	0.7	1.3 注	1.4	1.2
脳	0.06	0.15 注	0.17	0.12
大腿骨	0.03	0.06	0.03	0.03
血液	0.54	0.80	0.64	0.63 注
尿	2	4	4	6
糞便	54	6	4	4
呼気	2520～30	50～60	50～60	50～60

注）原著の図から読み取り（本文中に記載のない数値）

松井専門委員：
The high Ca diet dramatically decreased in vivo oxidation of phytate, mainly due to its effect on phytate utilization at the level of the intestinal tract.については、吸収が悪いので酸化量が少ないことを示していると思います。

松井専門委員：
表 3 について、原著の図から読み取ったデータがある場合には、その旨を脚注に示してください。

②　吸収、分布、代謝、排泄（ラット）（Sakamoto ら（1993））

F344 ラット（雄、9 匹）に、イノシトール骨格の 2 位の炭素に結合する水素原子を ^{3}H で標識したフィチン酸を 37 kBq 単回経口投与する試験が実施されている。

主な臓器、尿及び糞便の残留放射能分布は表 4 のとおりである。

24 時間後の吸収率はを最大に見積もると 79±10.0%[23]となった。1 時間後の総放射能[24]908.8±6.8%と 24 時間後の総放射能 [24]64.2±2.2%の差である 26.6%が消化され呼気になったとされている。吸収は速やかで、投与 1 時間後には胃壁、小腸上部、骨格筋、皮膚などに放射活性は認められた。

血漿液及び尿試料の分析では、放射能はミオーイノシトール、イノシトール 1－リン酸の形で存在が認められほとんどがミオーイノシトールであった。一方、胃及び小腸上皮には、様々なイノシトールリン酸類（InsP1-6）が含まれていた。Sakamoto ら（1993）は、フィチン酸を溶解して摂取すると、胃上皮や小腸上部で吸収され、脱リン酸化を受け、各臓器へ運ばれ、ミオーイノシトール、イノシトール 1－リン酸の形で分布するとしている。（参照45）【72】

表 4　投与後の主な臓器、尿及び糞中の残留放射能分布（投与放射能に対する%）

試料[注1]	投与後経過時間[注2]	
	1 時間	24 時間
尿	0.2±0.3	2.4±1.6[a]
糞	0	14.1±8.7
消化管内容物	60.7±9.7	6.9±2.1[b]
消化管[注3]	14.7±4.2	7.6±2.3[c]
その他の臓器[注4]	2.2±0.8	3.9±2.1
筋肉[注5]	6.5±2.6	18.1±3.4[b]
皮膚[注5]	4.0±1.5	10.1±3.3[d]
血液	0.5±0.4	1.2±0.1[c]
合計	90.8±6.8	64.2±2.2[b]

注１）放射能測定試料のイノシトールリン酸類の形態は分析せず
注２）平均値±SD、a：P<0.02、b：P<0.001、c：P<0.05、d：P<0.01（1 時間後の数値との比較）
注３）肝臓を含む
注４）腎臓、脳、脾臓、心臓、肺、胸腺、精巣
注５）筋肉及び皮膚重量は、体重のそれぞれ 40%及び 25%として推計

松井専門委員：
「総放射能」ではわかりにくいので、体内蓄積、消化管内容物、糞尿の合計であることを（ ）内又は脚注に示した方が良いでしょう。

伊藤専門委員：

[23] 投与時の放射活性（100%）－（糞便中の放射活性（14.1%）＋消化管胃内容物の放射活性（6.9%））
[24] 尿、糞便、消化管内容物、臓器（消化管、その他の臓器、筋肉、皮膚、血液）の合計

「最大に見積もると 79±10.0%」という表現はありましたでしょうか。

松井専門委員：
「～79」を以下としたのでしょう。「～（から）」は英語にはありません。これは tilde です。訳す必要はないと思います。

③ 吸収、排泄（ヒト）（Grases ら（2006））

健常人（男女各 3 名）に、異なる胃の環境下（①絶食、②絶食で重炭酸ナトリウム服用下、③満腹）で、それぞれ 400 mg のフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩を~~水に溶かして~~摂取させ、尿への排泄を調べる試験が実施されている。試験 15 日前からは低フィチン酸塩食を摂取させた。①試験初日には一晩絶食後にフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩を飲水で摂取させ、②試験 ~~43~~ 日目には、一晩絶食後にフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩及び重炭酸ナトリウムを炭酸水で飲ませて~~胃内でフィチン酸をプロトン化させ~~、③試験 ~~76~~ 日目には朝食を取らせて消化管内を通常の環境としてフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩を飲水で摂取させ、いずれも以降 2 時間おきに 8 時間まで採尿と飲水が繰り返された。

15 日間の馴化により、低フィチン酸塩食下での尿中排泄（2 時間当たり）は 50.91±15.09 μg でフィチン酸塩通常食（馴化期間以前）での 100.09±26.42 μg に比べて有意に低値となった。フィチン酸塩負荷 8 時間のフィチン酸塩総排泄量は、いずれの胃環境下でも投与量に対し 0.38～0.39%で差がなく、フィチン酸塩累積尿中排泄量の AUC にも差が見られなかった。Grases ら（2006）は、フィチン酸塩の排泄は絶食や食後といった胃の環境には影響されないことから、吸収は小腸内通過過程でなされているとしている。（参照 46）【73】

松井専門委員：
「プロトン化させ」は誤りだと思います。

松井専門委員：
給与はフィチン酸塩で良いですが、分析値はフィチン酸のデータであり、フィチン酸塩のデータではありません。重量だとフィチン酸とフィチン酸塩の値は異なります。以下の知見でも同様です。

④ 吸収、分布、代謝、排泄（ヒト）（Grases ら（2001a））

健康人（男性 3 名、女性 4 名）に、表 5 のとおり低フィチン酸塩食又は通

常食を与え、各種フィチン酸塩サプリメントを摂取させる試験が実施されている。

表 5　実験デザインとスケジュール

試験期及び食事	処置
【第 1 期】 1 日目～15 日目 ・低フィチン酸塩食（穀類及び豆類等除去食）	【7 日目】 ・フィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩 400 mg 摂取（9：00） ・採尿（9：00、 11：00、13：00、15：00、 17：00） 【11 日目】 ・フィチン酸塩 3,200 mg 及びイノシトール 880 mg 摂採取（9：00） ・採尿（9：00、11：00、13：00、15：00、 17：00） 【15 日目】 ・フィチン酸ナトリウム　1,400 mg（フィチン酸としての相当量）摂採取（9：00） ・採尿及び採血（9：00、11：00、13：00、15：00、17：00）
【第 2 期】 16 日目～31 日目 ・通常食	【18 日目からほぼ 1 日おき、31 日まで】 ・採尿（起床空腹 2 時間分のサンプル） ・採血（最終日採尿直後）

低フィチン酸塩食摂食期における血漿中フィチン酸塩濃度のベースライン（0.07±0.01 mg/L）は、通常食摂食時（0.26±0.03 mg/L）のおよそ 1/3～1/5 であった。フィチン酸ナトリウム 1,400 mg を投与後 4 時間の血中濃度は、0.12±0.02 mg/L であった。尿中フィチン酸塩最大排泄量（2 時間当たり）は低フィチン酸塩食期で 0.08 mg、通常食期で 0.12 mg であった。

なお、通常食期における経時的尿中フィチン酸塩濃度測定の結果から、Grases ら（2001a）は低フィチン酸塩食からの復帰には 10 日以上を必要とするとしている。また、サプリメント投与後の尿中フィチン酸塩量は漸増し、3 種のフィチン酸塩のいずれにおいても同様の推移を示したため、3 種の異なるフィチン酸塩サプリメントの吸収に差はなく、それ以上吸収されない最大吸収量が存在するとしている。さらに、3 種のフィチン酸塩による差がないことから、フィチン酸が胃壁においてプロトン化された状態で吸収されたと考察している。なお、血漿中フィチン酸塩濃度と尿中フィチン酸塩量には正の相関（r＝0.883）が認められた。（参照 42）【67】

松井専門委員：
（0.07±0.01 mg/L）は mean ± SE.だと思いますが、SE か SD が明らかではないならこれを示す意味はありません。
Values in the tables and figures are expressed as mean ± SE

事務局より：
明記はありませんが、Table7 のデータから計算すると SE は 0.026、SD は 0.069 になるため、SE であると考えられます。

⑤ 分布（ラット）（Grases ら（2005））

事務局より：
Grases ら（2005）【74】の総説については、【76】、【67】、【68】などが引用されており、それぞれの項目にて試験の詳細が記載されているため、【74】の総説自体は評価書に記載しないことでよろしいでしょうか。

伊藤専門委員：
よろしいと思います。

松井専門委員：
同意します。

⑥ 分布（ラット）（Grases ら（2001b））

Wistaer ラット（雌、12 匹/群）に標準飼料（フィチン酸として 9.0 g/kg 含有）、精製飼料（フィチン酸非検出）又は精製飼料にフィチン酸ナトリウム 10 g/kg ~~を 0、9.0 又は 11.6 g/kg 含む~~添加した飼料（フィチン酸として 11.6 g/kg 含有）を 12 週間混餌投与する試験が実施されている。

~~フィチン酸塩含有飼料投与群では、12 週間後に腎臓、肝臓及び骨にフィチン酸塩が認められたが、~~最も高濃度でフィチン酸が認められた臓器は脳であり、腎臓、肝臓や骨等~~にはそ~~の 10 倍の濃度で認められた。~~フィチン酸塩非含有~~精製飼料群では、主要臓器におけるフィチン酸濃度が他の 2 群それぞれ~~対照群~~と比べて有意に少なく、骨では未検出であった。~~臓器のミネラル含量を測定した結果、フィチン酸塩含有飼料投与群では、対照群と比べて腎臓のカルシウム、マグネシウム及びリン並びに肝臓のリンが有意に少なかった。~~飼料中のフィチン酸塩含量を増減させると臓器及び組織中のフィチン酸塩量がそれに応じて増減したことから、Grases ら（2001b）は、臓器及び組織で見られるフィチン酸塩は生合成ではなく、食餌由来であ~~り、~~るとしている。また、フィチン酸塩投与により脳中フィチン酸濃度が増加したことから、血液

脳関門をフィチン酸塩が通過していると考察している。~~また、食餌環境の変化でも臓器及び組織のミネラル・ホメオスタシスにほとんど変化がなかった。~~精製飼料にフィチン酸ナトリウムを添加した飼料を投与した群では、標準飼料と同等のフィチン酸が含まれているにも関わらず、主要臓器におけるフィチン酸濃度が低かった。（参照47）【75】

松井専門委員：
フィチン酸を 9.0 g/kg を含む飼料はフィチン酸ナトリウムを添加していません。この知見は、添加したフィチン酸と食品マトリックス中のフィチン酸を比較していることが特徴です。
組織中ミネラル含量は動態で示す必要なしです。これら知見が重要ならば毒性で示すべきです。
全体的に修文をしてください。

伊藤専門委員：
本知見は、タイトルとして「吸収」も含まれるのではないでしょうか。

松井専門委員：
吸収量の差の結果に起因した変化でしょうが、分布で良いのではないでしょうか。

⑦ **分布（ラット）**（Grases ら（2001c））

Wistar ラット（雌、3 匹/群）にフィチン酸ナトリウムを混餌（0 及び 1%）して 12 週間投与する試験が実施されている。投与終了日の各臓器、尿及び血漿中のイノシトールリン酸塩類（IP4～6）の含量は表 6 のとおりである。

表 6　臓器、尿及び血漿における ~~Ins~~Px 濃度

試料	フィチン酸ナトリウム無添加食			フィチン酸ナトリウム 1 %添加食		
	IP4	IP5	IP6	IP4	IP5	IP6
脳 （μg/g）	2.28 （0.30）	2.34 （0.55*）	2.55 （0.37*）	2.44 （0.28）	4.29 （0.64）	24.89 （1.14）
腎臓 （μg/g）	0.35 （0.03*）	0.26 （0.02*）	0.048 （0.005*）	0.51 （0.02）	0.67 （0.03）	1.71 （0.06）
大腿骨 （μg/g）	0.041 （0.013）	0.041 （0.020）	ND	0.056 （0.01）	0.057 （0.02）	1.79 （0.06）

尿 （mg/L）	0.02 （0.03*）	0.04 （0.02*）	0.06 （0.04*）	0.15 （0.02）	0.35 （0.03）	3.20 （0.06）
血漿 （mg/L）	0.010 （0.002）	0.007 （0.003）	0.021 （0.004*）	0.011 （0.003）	0.010 （0.003）	0.22 （0.01）

カッコ内は標準誤差。

*：フィチン酸 1%添加食との比較で有意差あり（$p<0.05$）。

ND：検出限界未満

無添加食群において各臓器のフィチン酸塩（IP6）は激減した一方、イノシトール 5－リン酸塩（IP5）は半減し、イノシトール 4－リン酸塩（IP4）では著しい影響は受けなかった。添加食群と比べ無添加食群の血漿中では、フィチン酸塩が 1/10 に減少した。この結果から、Grases ら（2001c）は、体内の大部分のフィチン酸塩は食餌に由来し、生合成の寄与は低いとしている。また、IP5 の減少が半分程度に収まったことから、ラットにおける IP5 の生合成の可能性がある一方、フィチン酸塩の脱リン酸化によっても生成している可能性があるとしている。さらに、IP4 が食餌中のフィチン酸塩量の影響を受けにくいのは、いくつかの IP4 ~~自身~~がセカンドメッセンジャーとして機能しており、生合成によってその濃度が調節されている可能性があるとしている。（参照48）【76】

松井専門委員：
IP4 については異性体があり、ここで指しているのは IP4 すべてのことではありません。いくつかの IP4 とした方が良いでしょう。
several InsP4 have cellular functions as secondary messagers

伊藤専門委員：
本知見は、タイトルとして「吸収・排泄」も含まれるのではないでしょうか。

松井専門委員：
吸収量に起因している変化でしょうが、データは分布のみですので、分布で良いと思います。

⑧ ~~総説代謝、排泄（ヒト）~~（Reddy ら（2001）~~にて引用~~）

英国において健常人 6 名（性別不明）に~~フィチン酸ナトリウムを添加した~~ 3 種類のパン（白色パン、褐色パン及び全粒粉パン）をそれぞれ 24 日間ずつ摂取させ、ミネラル吸収への影響を調べる試験が実施されている。全てのパンの摂取期間でフィチン酸摂取量が一定になるように、白色及び褐色パンには

フィチン酸ナトリウムが添加された。試験中のカルシウム添加量は 30～40 mmol/日 ~~M~~と高値であった。糞便中からのフィチン酸の回収率は表 7 のとおりであり、分解率は 25～35%であった（Andersson ら（1983）より引用）。

後述⑪及び⑫のとおり、イレオストミー造設をしたヒトで食事性及び腸内フィターゼの働きが検討され、フィチン酸の回収率は表 8 のとおりであった（Sandberg ら（1987）、Sandberg & Andersson（1988）より引用）。

Reddy ら（2001）は、~~食事にはフィターゼ活性がないので、この結果は~~、フィチン酸の分解がヒトの大腸内で起こったことが示唆され~~を示すとしており~~、大腸内でのフィターゼ活性は、高いカルシウム濃度によって阻害されたとしている。また、穀類~~シリアル~~のフィターゼ及び腸内細菌叢がフィチン酸の分解に関与するとしている。~~白色パンを摂取した後の糞便中からは、ほぼ同量の DL－イノシトール（1,2,3,4,5）－リン酸と DL－イノシトール（1,2,4,5,6）－リン酸が得られたとしている。~~（参照 38）【63】

表 7　糞便中からのフィチン酸塩の回収率（%）

被験者	フィチン酸ナトリウム添加白色パン~~（g）~~	フィチン酸ナトリウム添加褐色パン~~（g）~~	全粒粉パン~~（g）~~
1	102	87	81
2	60	73	79
3	82	71	64
4	82	48	52
5	93	73	63
6	42	53	46
平均値±標準偏差	76.8±20	67.5±13	64.2±13

表 8　イレオストミーからの食事中フィチン酸の回収率（%）

食事	被験者数（人）	フィチン酸回収率（%）
ふすま含有食	7	42±12
押出成型処理食	7	95±9.8
フィターゼ不活化ふすま食	8	95±8.8

松井専門委員：
総説であることがわかるように記述してください。

松井専門委員：

全粒パンにはフィチン酸は添加されていません。この試験の方法のポイントは以下の点です。
The phytate content was held constant during three periods by addition of sodium phytate to the diet in periods with brown and white bread to the same level as in whole-meal bread.

松井専門委員：
最後の文章について、Reddy らが引用している[65]を確認しました。穀類フィターゼ（EC 3.1.3.26、6-フィターゼ（別名 4-フィターゼ））微生物フィターゼ(EC 3.1.3.8、3-フィターゼ）があり、I(1,2,3,4,5)P5 はサワー種（sourdough）による白色パン製造中にフィチン酸が分解されたためであり、I(1,2,4,5,6)P5 は消化管微生物由来のフィターゼによることを示しています。したがってここで記述する意味はありません。
Reddy らは TABLE 9.1. Recovery of Dietary Phytate in Ileostomy Content[61&62]も引用しており、 表 7[74]とあわせ「穀類のフィターゼ及び腸内細菌叢がフィチン酸の分解に関与するとしている。」が示唆されます。なお、どちらの表も引用ですので、この点も明示する必要があるでしょう。念のため[65,74]を提供します。[61]、[62]はお送りいただいています。

⑨ **代謝（ラット~~ヒト~~）**（Wise & Gilbert（1982））

無菌又は通常飼育の WAG/Rij ラット（雌雄、3 匹/群）に、高カルシウム飼料（カルシウム含量 13.0～13.1 g、フィチン酸塩態リン含量 3.9～4.9 g）又は通常飼料（カルシウム含量 6.0～7.0 g、フィチン酸塩態リン含量 4.1 g）を摂取させる試験が実施されている。

無菌ラットでは、糞便中のフィチン酸塩態リンの回収率は飼料中のカルシウム濃度に大きく左右されることなく、高カルシウム飼料摂取で 93～105%、低カルシウム飼料摂取で 91～94%であった。一方で通常飼育ラットでは、食餌由来のフィチン酸塩の加水分解率は高カルシウム飼料摂取食で 19～24%、低カルシウム飼料摂取で 35～75%であった。

Wise & Gilbert（1982）は、食餌から摂取したフィチン酸塩の加水分解について、腸内細菌由来のフィターゼが関係し、内因性の酵素の活性は無視できるとしている。（参照49）【77】

⑩ **代謝（ブタ）**（Sandberg ら（1993））

ランドレース種とヨークシャー種の交配ブタ（雌、合計 15 匹）にイレオストミー（回腸ストーマ）を造設し、フィチン酸塩が豊富でフィターゼを含まないとされるナタネ油を 400 g/kg 添加した飼料を実験群（12 匹）に、内因性

フィターゼを含む大麦・小麦・大豆から成る参照飼料を対照群（3 匹）に摂取させる試験が実施されている。実験群の飼料には炭酸カルシウムを 0、9.20 又は 18.50 g/kg、対照群の参照飼料には炭酸カルシウムを 8 g/kg、リン酸水素カルシウムを 12 g/kg 添加した。

回腸及び糞便中におけるフィチン酸塩の回収率が表 9 のとおりである。飼料~~食事~~中のカルシウム濃度を~~変えても~~増加させても回腸~~及び糞便~~中のフィチン酸~~塩~~量は変わらなかったが、糞便中のフィチン酸量は増加した。回腸のフィチン酸~~塩~~回収率は、実験群で 54.9～64.6%、対照群で 33.9%であったことから、Sandberg ら（1993）は、フィチン酸の胃及び小腸での分解率について、実験群で 35～45%、対照群で 66%であるとしている。飼料中の炭酸カルシウム含量を 0、9.20、18.50 g/kg に増加させると糞便中のフィチン酸の回収率は、3.1、23.1、57.7%へと増加した。Sandberg ら（1993）は、経口摂取されてから糞便に至るまでのフィチン酸~~塩~~の分解率について、実験群で 97、77 及び 42%、対照群で 72%としている。以上より、カルシウム摂取により、大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないと結論付けられている。（参照 40）【78】

表 9　回腸及び糞便中からのフィチン酸~~塩~~回収率（%）

試料	群（飼料）	サンプル数（匹）	フィチン酸塩摂取量（mmol~~M~~/日 ~~d~~）	フィチン酸回収率~~塩~~（%）
回腸	実験群（ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 0 g/kg）	4	15.58[a]	54.9[a]
	実験群（ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 9.20 g/kg）	3	17.95[a]	64.6[a]
	実験群（ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 18.50 g/kg）	4	14.79[a]	54.9[a]
糞便	実験群（ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 0 g/kg）	4	0.90[c]	3.1[c]
	実験群（ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 9.20 g/kg）	3	6.39	23.1[b]
	実験群（ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 18.50 g/kg）	4	15.12[a]	57.7[a]
回腸	対照群（参照~~精製~~飼料、炭酸カルシウム 8 g/kg リン酸水素カルシウムを 12 g/kg、）	3	4.90[b]	33.9

糞便	対照群（参照精製飼料、炭酸カルシウム 8 g/kg、リン酸水素カルシウムを 12 g/kg）	3	3.8-9	28.0

a、b、c：異なる記号の付されている群間で有意差あり（P<0.05）

松井専門委員：
対照群の飼料について、カルシウムに着目するならリン酸水素カルシウム含量についても示した方が良いです。

伊藤専門委員：
カルシウム量の変化により、糞便中のフィチン酸量は変化しています。

伊藤専門委員：
この論文の結論（炭酸カルシウムにより胃・小腸での分解は変化しないが colon での分解が抑制される）を記載してもよいのではないでしょうか。

松井専門委員：
同意します。

松井専門委員：
「食餌」又は「飼料」のどちらかに統一した方が良いでしょう。

⑪ **代謝（ヒト）**（Sandberg ら（1987））

スウェーデンにおいて、イレオストミー（回腸ストーマ）造設をしたヒトボランティア 7 名（男性 4 人、女性 3 人）に対して、4 日間、低食物繊維食に加えて、ふすまーグルテンーデンプン食（期間 A）又は当該押出成型処理食（期間 B）を 54 g/日摂取させる試験が実施されている。

押出成型処理により、フィチン酸の 25%が IP5 又は IP4 に分解された。同時にふすまに含まれるフィターゼの活性も失われた。押出成型処理の食事に対して、胃及び小腸でのフィチン酸塩の分解はほとんど起こらず、摂食したフィチン酸塩の 95±9.8%が胃及び小腸を通過した後に回収された。一方、押出成型未処理の食事を摂取した場合の回収率は、42±12%であった。

Sandberg ら（1987）は、押出成型処理によるフィチン酸塩の分解抑制は、フィターゼの失活とともに、不消化性のフィチン酸塩複合体が形成されたためとしている。（参照50）【79】

⑫　代謝（ヒト）（Sandberg & Andersson（1988））

スウェーデンにおいて、イレオストミー（回腸ストーマ）造設をしたヒトボランティア 9 名（男性 8 人、女性 1 人）に対して、4 日間を 1 期間として、低食物繊維食を摂取する期間（期間 1）及び低食物繊維食及びふすま 16 g/日を摂取する期間（期間 2）を設け、期間 2 におけるふすまは、4 人の被験者にはフィターゼ不活化ふすま、1 人の被験者には無処理ふすま、1 人の被験者には初めに無処理ふすま、その後フィターゼ不活化ふすま、他の 3~~1~~人の被験者には 10 日間連続で低食物繊維食を与えて回腸~~消化管通過後~~のフィチン酸塩及びその分解物が分析された。

フィターゼ不活性化ふすま食群は摂取したフィチン酸塩のうち 95±8.8%が回収された。一方、無処理ふすま食群では二人の被験~~検~~者からそれぞれ 37%及び 44%のフィチン酸塩が回収され~~、イノシトール 3－リン酸塩（IP3）又は IP4 の量はふすま中と比べて増加していた~~。

Sandberg & Andersson（1988）は、Sandberg ら（1987）の結果も踏まえ、ヒトの胃及び小腸におけるフィチン酸の分解には、内因性フィターゼより食事性フィターゼの方が重要であると結論付けている。（参照51）【80】

表 10　各試験食期における回腸内容物中の IPx 含有量（μmol/日）

試験食		IP_3	IP_4	IP_5	IP_6
低食物繊維食（期間 1）		43±7.1	37±7.1	36±14	116±43
低食物繊維食及びフィターゼ不活性化ふすま（期間 2）		44±5.1	40±8.9	69±14	604±50
差（期間 2－期間 1）		1±8.1	3±9.7	33±13 注	488±46 注
	被験者番号				
低食物繊維食（期間 1）	4	52	35	31	95
	9	58	37	32	107
低食物繊維食及び無処理ふすま（期間 2）	4	101	194	119	369
	9	119	179	106	433
差（期間 2－期間 1）	4	49	159	88	274
	9	61	142	74	326

注）期間 1 と期間 2 の間で有意差あり（$P < 0.001$）

伊藤専門委員：
「消化管通過後の」について、回腸も消化管なので、「回腸の」などが良いでしょうか。

松井専門委員：
同意します。

松井専門委員：
IP3 と IP4 について、ふすま中と比較する必要はありません。

伊藤専門委員：
表中の「差（期間 2－期間 1）」に有意差の記載は必要ないでしょうか。

松井専門委員：
同意します。

⑬ 代謝（ヒト、ラット）（Iqbal（1991））

松井専門委員：
フィターゼ活性は μmolP/mg タンパク質/min ですが、アルカリホスファターゼ活性の測定法は示されていないと思います。小腸粘膜で高発現しているアルカリホスファターゼよりフィターゼの活性は著しく低いでしょうが、フィチン酸を分解する能力は、非常に限られているとしているとは言えないと思います。この知見は選択しなくても良いと思います。

小腸フィターゼ及びアルカリホスファターゼの酵素活性と分布について、Wistar ラット（雄 2 匹）を比較対照とし、移植ドナー2 名から得られたヒト小腸標本の粘膜ホモジネートで比較した。

表 11 ラット及びヒトの腸粘膜細胞ホモジネートにおける酵素活性

試料		フィターゼ（P）（μmolP/mg/min）	アルカリホスファターゼ（AP）（μmolP/mg/min）	比（AP/P）
ラット小腸		（270±4.8） ×10^{-4}	2.75±0.02	102
ヒト十二指腸	ドナー1	（9.33±0.8） ×10^{-4}	0.966±0.07	1,083
	ドナー2	（6.50±0.19） ×10^{-4}	0.203±0.01	363
ヒト空腸	ドナー1	（3.67±0.5） ×10^{-4}	0.614±0.02	1,702
	ドナー2	（4.50±0.12） ×10^{-4}	0.647±0.01	1,526
ヒト回腸	ドナー1	（3.83±0.4） ×10^{-4}	1.11±0.02	2,938
	ドナー2	（3.00±0.6） ×10^{-4}	1.75±0.01	6,089

平均値±標準偏差

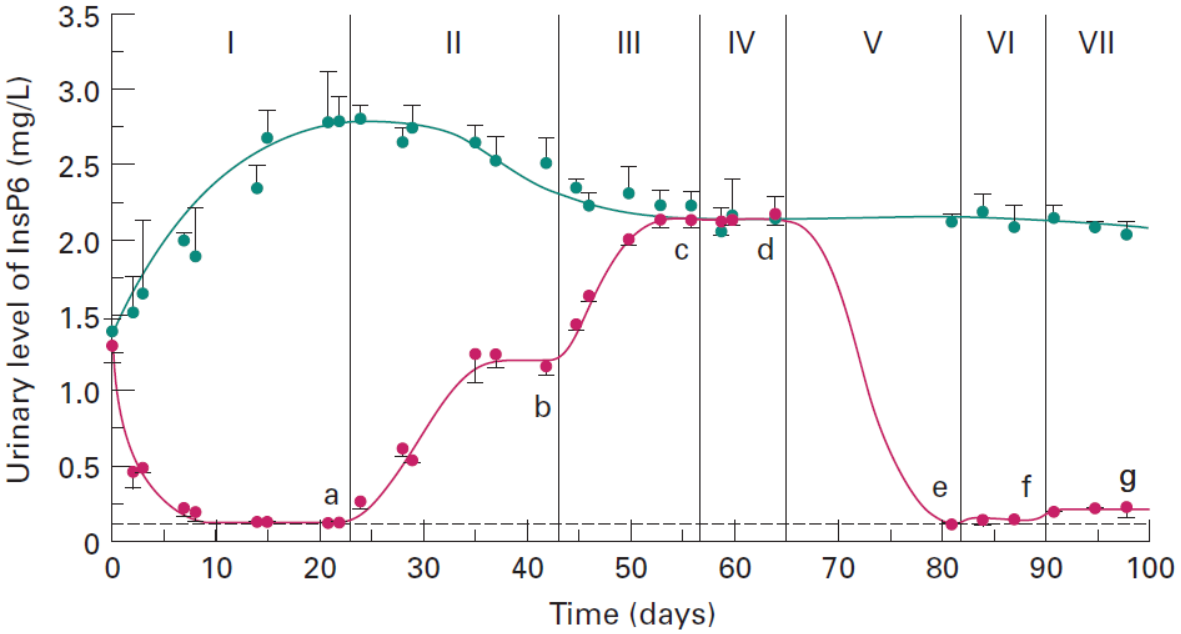
ヒトの小腸のフィターゼ活性は、ラットの 1/30 以下であり、同部位のヒトアルカリホスファターゼ活性の 1/1000 以下であった。ヒトのフィターゼ活性は十二指腸から下るにつれ逓減した。Iqbal（1991）は、ヒトにおいてフィチン酸塩を分解する能力は、非常に限られているとしている。（参照52）【81】

⑭ **排泄（ラット）**（Grases ら（2000））

Wistar ラット（雄、6 匹/群）をフィチン酸塩非含有の液体食で飼育し、尿中フィチン酸塩濃度が最低血中濃度の定常状態に達した状態から、尿中フィチン酸塩濃度が最高血中濃度の定常状態になるまで段階的な量（61、182、425 mg/L）のフィチン酸塩を液体食に加え、次に、同一のラットに、尿中フィチン酸塩濃度が最低血中濃度の定常状態に達した状態から、段階的な量（1 及び 2 g/L）のイノシトールを液体食に加え、尿中フィチン酸塩濃度を測定する試験が実施されている。なお、対照群は固形食と水道水を自由に摂取させた。

尿中フィチン酸塩濃度の変化は、図 2 のとおりである。

図 2　尿中フィチン酸濃度の変化



●対照群　●処置群

I：液体食にフィチン酸塩無添加、II：フィチン酸塩 61 mg/L 添加、III：：フィチン酸塩 182 mg/L 添加、IV：フィチン酸塩 425 mg/L 添加、V：フィチン酸塩無添加、VI：イノシトール 1 g /L 添加、VII：イノシトール 2 g/L 添加

a：P<0.05（22 days vs 0 day）、b：P<0.05（42 days vs 22 days）、c：P<0.05（56 days vs 42 days）、d：n.s.（64 days vs 42 days）、e：P<0.05（81 days vs 64 days）、f：n.s.（87 days vs 81 days）、g：n.s.（98 days vs 87 days）

注）n.s.：not significant

試験開始 22 日後に尿中では検出限界~~レベル~~以下となった（期間Ⅰ）。フィチン酸塩 61 mg/L 投与での尿中排泄濃度は 1.24 mg/L（摂取量の 2%）[25]で定常状態に達し（期間Ⅱ）、用量を上げフィチン酸塩 182 mg/L 投与では定常状態の濃度が最大となった（期間Ⅲ）。この時の尿中フィチン酸塩濃度は、対照ラットと同じであった。さらにフィチン酸塩投与量を 425 mg/L に増やしても、尿中濃度の増加は認められなかった（期間Ⅳ）。また、飼料へのイノシトールの添加は、イノシトール 6 リン酸の尿中排泄にわずかな増加があるのみであった（期間Ⅵ及びⅦ）。

Grases ら（2000）は、182 mg/L の用量で 20.9 mg/kg のフィチン酸塩を摂取することになり、最大の尿中排泄を与えるとしている。それ以上のフィチン酸塩を投与しても尿中排泄が増えないことについて、プロトン化されたフィチン酸が胃から吸収されることから、少なくとも~~おそらく~~胃粘膜面積により~~一部制限された~~最大吸収量が規定されており、これに相当する量しか排泄されないと考察している。なお、20.9 mg/kg のフィチン酸塩は、通常の飼料~~食事~~により容易に摂取されるとしている。また、イノシトールを大量に投与した際に尿中フィチン酸排泄がわずかに増加したことは、ラットにおいてイノシトールからフィチン酸塩への生合成は限定的ではあるが行われている可能性があることをが示唆し~~され~~ているとしている。

Grases ら（2000）は、尿中のフィチン酸塩レベルがフィチン酸塩の経口摂取と明らかに結びついているとしている。（参照 43）【68】

伊藤専門委員：
本知見のタイトルについて、「吸収」も含むのではないでしょうか。

松井専門委員：
データは排泄ですので、吸収は示さなくても良いのではないでしょうか。

伊藤専門委員：
対照群は通常の固形食ではないでしょうか。

松井専門委員：
同意します。

松井専門委員：

[25] ラットの平均体重を 279 g、一日の液体摂取量を 38 mL/日/ラットとして計算している。

わかりにくいため、以下のような文章に修正ください。
「プロトン化されたフィチン酸が胃から吸収されることから、少なくとも胃粘膜面積により最大吸収量が規定されており、これに相当する量しか排泄されないと考察している。」

⑮ 排泄（ヒト）（Prieto ら（2010））

スペインにおける~~他の~~臨床試験の参加者のうち 81 人（男性：~~40 人、~~55～80 歳、女性：~~41 人、~~60～80 歳）の被験者を 2 群に分け、低フィチン酸塩食群（40 人）には通常スペインで食されている地中海式の食事を、高フィチン酸塩食群（41 人）にはフィチン酸塩豊富な食品（ナッツ等）をさらに加えた地中海式の食事を 1 年間摂取さ~~せ、フィチン酸塩の摂取量と尿中排泄に関す~~る試験が実施されている。フィチン酸塩摂取量は、食物摂取頻度質問票（FFQ）で推定し、一夜絶食起床後に採取した尿サンプルからフィチン酸塩の尿中排泄量を測定した。

高フィチン酸塩食群（672±50 mg/日）のフィチン酸塩尿排泄量は 1,016±70 μg/L であり、低フィチン酸塩食（422±34 mg/日）群の 659±45 μg/L と比べて~~、~~54%増加しており、統計的有意差が認められた。この結果は、食事性フィチン酸塩が 250 mg/日増加したことによる尿中フィチン酸排泄量 0.3 mg/L の増加を示しており、過去の研究と整合するとされている。（参照53）【82】

伊藤専門委員：
本知見のタイトルについて、「吸収」も含むのではないでしょうか。

松井専門委員：
データは排泄ですので、吸収は示さなくても良いのではないでしょうか。

松井専門委員：
（672±50 mg/日）について、表の脚注に Data are expressed as mean (SE)となっているので SE が表記されているとは思います。

松井専門委員：
以下の点を記載してはいかがでしょうか。
The results of the present study are consistent with previous studies, as the data indicated an average increase of 250 mg of dietary phytate/day and an increase of 0.3 mg/L in urinary phytate.

⑯ 吸収、排泄（ヒト）（土屋（1953））

日本において男性 3 人にフィチン含量の異なる食事を摂取させ糞便中のフィチン酸排泄量が測定された。通常量（フィチン態リンとして 98.8 mg/日）のフィチン酸を含んだ食事を摂取する期間（普通食期）又は高度にフィチン酸を含有する食事（フィチン態リンとして 644.3 mg/日）を摂取する期間（高フィチン酸食期）それぞれ 3 日ずつ合計 6 日間連続して設定し、糞便を回収し、フィチン態リン含量を測定した。試験期間中の献立は、副菜[10]に加え、普通食では精白米 500g、高フィチン食では五分搗米 450g 及びうずら豆 70g をフィチン酸源として使用した。結果は、表 12 及び表 13 のとおりである。

表 12　1 日当たりのフィチン態リンの摂取と排泄の関係

期別	被験者	フィチン態リン摂取量（mg）	糞便中フィチン態リン量（mg）	排泄率（%）
普通食期	1	98.8	25.7	26.0
	2		37.3	37.7
	3		22.9	23.1
高フィチン食期	1	644.3	159.2	24.7
	2		207.6	32.2
	3		178.9	27.7

表 13　高フィチン酸食期におけるフィチン態リンの摂取と排泄の関係

被験者	フィチン態~~Ins~~P 摂取量（mg）	無機 P 摂取量（mg）	糞便中無機 P 量（mg）	普通食期無機 P 排泄率（%）	推計無機 P 排泄量[注1]（mg）	推計 IP 由来無機 P 排泄量[注2]（mg）	IP 態 P 排泄量[注3]（mg）	総 IP 由来 P 排泄量（mg）	IP 由来 P 総排泄率[注4]（%）
1	644.3	1,009.7	542.8	24.2	244.3	298.5	159.2	457.7	71.1
2		1,009.7	537.0	21.4	216.1	320.9	207.6	528.5	82.1
3		1,009.7	534.2	26.1	263.5	270.7	178.9	449.6	69.8

フィチン態リン：IP、P：リン

注 1）（高フィチン食期の摂取量）×（普通食期の排泄率）により推計

注 2）IP として摂取された後、分解され無機 P として糞便中に排泄された量

注 3）分解されずに IP として排泄された量

注 4）IP 摂取量のうち、分解されずに IP として排泄された量及び分解され無機 P として排泄された量の合計

表 12 のとおり、両試験期において分解されずにフィチン態リンとして排泄された量は、約 30%であった。また、高フィチン酸食期においてフィチン態リンが腸管で分解され無機リンとして排泄された量について、推定総リン排泄量を用いて推計した結果、摂取したフィチン態リンの 42.0%～49.8%が分解され無機リンとして排泄された。よって、土屋（1953）は、フィチン由来のリンの総排泄は表 13 の通り、70%～82%としている。（参照 29）【66】

伊藤専門委員：
本知見のタイトルについて、「吸収」も含むのではないでしょうか。

松井専門委員：
同意します。

松井専門委員：
献立について、「普通食期では主食として毎日精白米 500g を使用した。高フィチン食期では,主食として精白米の代りに，毎日五分 搗米 450g 及びうずら豆 70g をフィチン酸源として使用した。」くらいは示した方が良いでしょう。

伊藤専門委員：
１つ目の表について、「1 日あたり」との情報を記載してはいかがでしょうか。

松井専門委員：
同意します。

⑰ **排泄（ヒト）（Joung ら（2007））**

ソウル近郊在住の若年女性（19～24 歳、15 名）と高齢女性（64～75 歳、14 名）を対象に、高フィチン酸塩食を 10 日間摂取、その後 10 日間空けて低フィチン酸塩食を 10 日間摂取させ、食事性フィチンと糞便中フィチン酸塩及び糞便中ミネラルの関係を調べる試験が実施されている。高フィチン酸塩食の献立は、玄米及び大豆製品から成る食事、低フィチン酸塩食の献立は、玄米の代わりに白米とし、大豆料理はフィターゼで処理したものであった。排便の回数、時間及び状況が記録され、5 終日目から~~全ての~~排便サンプルが採取された。結果は表 14 のとおりである。

高フィチン酸塩食摂取期間の若年女性の糞便中フィチン酸塩排泄量（313 mg/日）は、低フィチン酸塩食摂取期間の排泄量（176 mg/日）より有意に高

かったが、高齢女性では、糞便中フィチン酸塩排泄量は食事中のフィチン酸塩含量によって変化しなかった。リンの排泄は、食事中のフィチン酸塩量によって影響を受けたが、年齢による影響は受けなかった。Joung ら（2007）は、高齢者においてフィチン酸塩分解能が高いことは長期的なフィチン酸塩摂取経験による可能性があるとしている。（参照54）【83】

表 14　被験者間及び試験食間のフィチン酸塩排泄

	若年女性		高齢女性	
	高フィチン酸塩食	低フィチン酸塩食	高フィチン酸塩食	低フィチン酸塩食
フィチン酸塩摂取量（mg/日）	1,587±115	682±49	1,723±0	782±0
フィチン酸塩排泄量（mg/日）	313±196[a]	176±86[b]	121±97[b]	148±80[b]
フィチン酸塩分解率（%）	81±12[a]	74±12[a]	93±6[b]	81±10[a]

[a]、[b]：異なる記号の付されている群間で有意差あり（P<0.05）

伊藤専門委員：
「ソウル近郊在住の」という情報は必要でしょうか。

松井専門委員：
地域少なくとも国を入れた方が良いでしょう。
これより前のヒト試験すべても同様です。

松井専門委員：
献立について記載した方が良いでしょう。
Menus during the high phytate diet included dishes made with brown rice and soybean products and the low phytate diet was prepared by substituting brown rice with white rice and by treating the soybean dishes with phytase

伊藤専門委員：
表の若年女性・高フィチン酸塩食群のフィチン酸排泄量について、記号「b」が必要ではないでしょうか。

松井専門委員：
「a」ではないかと思います。(313mg/d, vs. 176mg/d (p<0.05, Table 4)

⑱　排泄（ヒト）（Kim ら（2009））

松井専門委員：
　この知見は、あまりにも Joung ら（2007）と類似しています。同じグループからの論文で、同じ経費で行われています。被験者の年齢、食事内容も同じだと思います。若年女性の数が 1 名少ないくらいです。フィチン酸関連のデータ自体もほぼ同じです。こちらは他のミネラルとの関連も検討されていますが、体内動態とは関連ありません。Joung ら（2007）のみで良いでしょう。

　ソウル在住の若年女性（19～24 歳、14 名）と高齢女性（64～75 歳、14 名）を対象に、高フィチン酸塩食を 10 日間、その後 10 日間空けて低フィチン酸塩食を 10 日間摂取させ、食事性フィチン酸塩と糞便中フィチン酸塩及び糞便中ミネラルの関係を調べる試験が実施されている。~~各期間で、5～6 日間~~5 日目からの食事サンプルと糞便サンプルが収集された。

　結果は表 15 のとおりである。

　食事性フィチン酸塩の分解率は、若年女性群においては、両試験食期平均で約 77%であり、高齢女性群の平均 86%よりも有意に低かった。一方、食事中フィチン酸塩と糞便中ミネラルの関係については、若年女性群においてのみ、カルシウム、リン、鉄及び亜鉛との間に有意な正の相関が認められた。Kim ら（2009）は、若年女性では摂取したフィチン酸塩の 10～20%が消化管で分解されずミネラル吸収阻害しており、フィチン酸塩のミネラル吸収阻害効果は食事と年齢の両方に影響を受けるとしている。（参照55）【84】

表 15　被験者間及び試験食間のフィチン酸塩排泄

	若年女性		高齢女性	
	高フィチン酸塩食	低フィチン酸塩食	高フィチン酸塩食	低フィチン酸塩食
フィチン酸塩摂取量（mg/日）	1,584	681	1,723	782
フィチン酸塩排泄量（mg/日）	319±202	177±89	161±153	153±80
フィチン酸塩分解率（%）	80±12	74±12	91±9	80±10

⑲　体内動態のまとめ

事務局より：

「２．毒性」では、フィチン酸カルシウムを被験物質とした知見は提出されておらず、フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムを被験物質とした知見が提出されています。そこで、「体内動態のまとめ」の最後の段落の「本ワーキンググループは～」以降の文章で、フィチン酸カルシウムとフィチン酸及びフィチン酸ナトリウムの体内動態の差異について考察し、フィチン酸等の知見をもってフィチン酸カルシウムの評価が可能であることを記載することはできますでしょうか。

伊藤専門委員：
考察できるような情報がありますでしょうか？

松井専門委員：
１）フィチン酸カルシウム・マグネシウム塩と他のフィチン酸塩（ナトリウム塩やカリウム塩）や食品中フィチンの同等性を示す論文があれば良い。〈食品中フィチンとの同等性は「添加物に由来する食品成分の体内への吸収が食品中の当該成分と同程度」を担保〉
⑥　分布（ラット）（Grases ら（2001b））
　　飼料中フィチンとフィチン酸ナトリウムの比較（少し用量は異なる）
⑧　代謝、排泄（ヒト）（Reddy ら（2001）にて引用）
　　全粒パン中フィチンとフィチン酸ナトリウムの比較
　　フィチン酸カルシウム・マグネシウム塩との比較試験は無し

２）胃内でフィチン酸塩はすべて解離することを示す論文はない。
低 pH による溶解性で代用せざるを得ない。
【61】には、フィチン酸カリウムのデータが有ります。
フィチン酸ナトリウムからの解離を示す知見を探してください。
これらをどのように記載するかですが、体内動態で示しても良いと思います。

フィチン酸カルシウムについて、Grynspan & Cheryan（1983）を引用し、pH4 以下の酸性溶液で高い溶解度を示すとし【42】、また、Martin & Evans（1986）を引用し、pH4.8 以下ではフィチン酸イオンとカルシウムイオンに解離しているとしている【59】。また、フィチン酸マグネシウムについて、Cheryan ら（1983）を引用し、pH5 以下の酸性溶液で高い溶解度を示すとし【60】、また、Champagne ら（1986）を引用し、pH4.5 以下ではその大部分のマグネシウムイオンが解離した状態で存在するとしている【61】。

ラットにおけるフィチン酸塩の吸収について、Nahapetian ら（1980）は、高カルシウム食摂取時には吸収が抑制され、各臓器への分布が低下するし、

~~CO_2への酸化が抑制される~~とし【69】、Sakamoto ら（1993）は、投与 24 時間の吸収率が~~最大~~79%とされ、26.6%が消化され呼気になったとし【72】、また、Grases ら（2000）は、20.9 mg/kg 以上のフィチン酸塩を摂取したときに尿中排泄が最大となるとしている。【68】

ヒトにおけるフィチン酸塩の吸収について、Grases ら（2006）では、小腸通過過程で行われているとされ【73】、Grases ら（2001a）では、プロトン化した状態で吸収され、最大吸収量が存在するとされている。【67】

Grases ら（2001b）及び Grases ら（2001c）では、体内のフィチン酸塩は生合成ではなく食餌由来であり、血液脳関門をフィチン酸塩が通過しているとされている【75、76】。

フィターゼによるフィチン酸塩の分解について、Wise & Gilbert（1982）は、無菌ラットと通常飼育ラットにおける糞便中回収率の結果から、腸内細菌由来のフィターゼが関係し、内因性の酵素の活性は無視できるとし【77】、Sandberg ら（1993）は、ブタにおいて、フィターゼを含まない飼料を摂取した後のフィチン酸の分解率は、胃及び小腸で 35～45%、消化管全体では、カルシウム摂取量が 4.5、9.9 及び 15 g/日の群でそれぞれ 97、77 及び 42%であり、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないとし【78】、Sandberg & Andersson（1988）は、Sandberg ら（1987）【79】の結果も踏まえ、ヒトの胃及び小腸におけるフィチン酸塩の分解には、内因性フィターゼよりも食事性フィターゼの方が重要であるとしている。【79、80】~~、また、Iqbal（1991）では、ヒトの小腸のフィターゼ活性は、ラットの 1/30 以下であり、同部位のヒトアルカリホスファターゼ活性の 1/1000 以下であった。【81】~~

ヒトにおけるフィチン酸塩の排泄について、土屋（1953）では、摂取したフィチン態リンの 42.0%～49.8%が分解され無機リンとして排泄され、フィチン由来のリンの総排泄は 70%～82%であり【66】、Reddy ら（2001）では、糞便中のフィチン酸の回収率の結果から、平均 25～35%のフィチン酸が分解されており【63】、Prieto ら（2010）では、高フィチン酸塩摂取群では尿中排泄量が増大しており【82】、Joung ら（2007）では、若年女性では高フィチン酸塩食摂取により糞便中排泄が増加したが、高齢女性では変化しなかった。~~せず~~【83】~~、Kim ら（2009）では、若年女性では高齢女性と比べてフィチン酸塩の分解率が低かった。【84】~~

本ワーキンググループは、フィチン酸塩摂取量が増えると尿中排泄量が増大するが、一定量以上は吸収されないと考えた。カルシウム摂取によりフィチン酸塩の吸収が抑制され、各臓器への分布が低下すると~~、異化が抑制され~~ると考えた。フィターゼによるフィチン酸塩の分解においては、内因性フィターゼよりも食事性及び腸内のフィターゼの寄与が大きいと考えた。また、カ

ルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないと考えた。

1　**２．毒性**

【第 8 回 WG と同様の記載】

事務局より：

毒性試験として、指定等要請者からは、遺伝毒性試験、急性毒性試験、反復投与毒性試験に加え、参考資料として、発がん性試験及び生殖発生毒性試験が提出されています。(【概要書】P60～)

指針第 1 章第 5 ア（ア）に該当すると判断した場合、試験の一部を省略することができるか判断することとされており、前例（添加物評価書「炭酸水素カリウム」(2021）では以下のとおり評価している。）を参考にすると、遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験を評価することが考えられます。当該試験が毒性を評価するのに十分な試験であるか【概要書】にてご確認いただき、評価に用いる資料の範囲についてご検討ください。

[前例：添加物評価書「炭酸水素カリウム」(2021）より]

毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

髙須専門委員：

該当すると判断された場合は指針に従い省略することでよろしいかと思います。しかしながら、概要書を拝見したところ反復投与毒性試験で内容の詳細が確認できないものがあり、取り扱いについては整理が必要に思われます。

事務局より：

① 反復投与試験として提出されている試験は、以下 5 つですが、これらの試験から毒性情報は十分得られるでしょうか。

- 発がん性試験の用量設定試験：Hiasa ら（1992）【92】
- 発がん物質処置したラットにおけるフィチン酸の作用を検討する目的の試験：Hirose ら（1991）【93】、Takaba ら（1993、1997）【94、95】
- 20 日間という比較的短期間の試験：Szkudelski（2005）【96】

髙須専門委員：

何れの試験も情報は得られますが下記のような理由で NOAEL の判断は難しいと思います。

- 発がん性試験の用量設定試験：Hiasa ら（1992）【92】　→　体重以外の項目が解析されていない。

・発がん物質処置したラットにおけるフィチン酸の作用を検討する目的の試験：Hirose ら（1991）【93】、Takaba ら（1993、1997）【94、95】　→　単用量の実験群、解析項目も限定
・20 日間という比較的短期間の試験：Szkudelski（2005）【96】　→　病理組織学的な解析が行われていない。

石塚専門委員：
高須先生に賛同致します。いずれもそのままでは 13 週の毒性試験を満たすことができないと判断します。確かに 12 週試験（Hiasa ら（1992）【92】）については 0.6%投与のデータの詳細な記載がなく NOAEL の根拠にはできないと判断しました。13 週にこだわらず他の反復投与試験も含めて検討する必要があると思います。

事務局より：
②　上記①の反復投与試験では十分でない場合
発がん性試験として、108 週間反復投与発がん性試験（Hiasa ら（1992））【92】（概要書 P69～）も提出されています。腫瘍性病変がメインであるため、反復投与試験としては一般毒性の情報が不十分かと思いますが、これを評価資料として扱い、情報を補うことが可能でしょうか。

髙須専門委員：
腫瘍性病変以外の情報がほとんどないので難しいと思います。

石塚専門委員：
発がん性試験も項目が限定されており、一般毒性を判断するのは難しいと思いました。

事務局より：
③　②の 108 週間試験を加えても十分でない場合
指針第 1 章第 5 ア（ア）に該当すると判断された場合であっても、毒性試験は省略せず、生殖発生毒性や急性毒性も含めて評価すべきでしょうか。

髙須専門委員：
個人的には、指針に則って評価が行われるのがよろしいかと思いますので、食品常在成分と判断される場合は反復投与毒性試験に省略することは可能であるが、提出された試験では十分な毒性情報が得られないため、生殖発生毒性や急性

毒性も含めて評価を行う、というような手順はいかがでしょうか。
事務局より： 本品は、指針第１章第５ア（ア）に該当すると考えるが、一部の試験について省略することはできない旨を記載しました。

本ワーキンググループは、本品は、１.（１）のとおり、指針第１章第５ア（ア）に該当すると判断したが、提出された反復投与毒性試験から得られる毒性情報は限られているため、提出された全ての毒性に係る知見も併せて、総合的に「フィチン酸カルシウム」の毒性に係る検討を行うこととした。

フィチン酸カルシウムに関する毒性試験の結果~~知見~~は提出されていない。

（１）遺伝毒性

フィチン酸塩類を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 16 のとおりである。

表 16　フィチン酸塩類に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
DNA 損傷	DNA 修復試験（spore rec-assay）（*in vitro*）	枯草菌（*B. subtilis* H17、M45）	フィチン酸（50%水溶液）	最高用量 40 μL／disk（非代謝活性化系） 30 μL／disk（代謝活性化系）	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	石﨑ら（1985）（参照56）【98】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）	フィチン酸（50%水溶液）	最高用量 10,000 μg／plate	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	石館ら（1981）【97】；林（1996）にて引用（参照57、58）【32】
	マウスリンフォーマ TK 試験（in vitro）	マウスリンフォーマ細胞（L5178Y $TK^{+/-}$）	フィチン酸十二ナトリウム	最高用量 5,000 μg/mL	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	Whittaker ら（2001）（参照59）【99】

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
染色体異常	染色体異常試験 (*in vitro*)	チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞（CHL 細胞）	フィチン酸（50%水溶液）	最高用量 2,000 μg／mL、24 及び 48 時間処理	陰性（代謝活性化系非存在下）	石館ら（1981）；林（1996）にて引用（参照 57、58）【97】【32】
	小核試験(*in vivo*)	ddY マウス骨髄	フィチン酸	60 及び 30 mg/kg 体重 (単回又は 4 回連続経口投与) (処理 18 及び 24 時間後に標本作製)	陰性	石館ら（1988）（参照60）【100】

フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムを被験物質とした復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 小核試験の結果がいずれも陰性であることから、本ワーキンググループは、フィチン酸には、遺伝毒性はないものと判断した。

（２）急性毒性

フィチン酸塩類を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 17 のとおりである。

表 17　フィチン酸塩類に関する急性毒性の試験成績

動物種（系統、性別）	被験物質	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照文献
ラット（F344、雌雄）	フィチン酸	雄　405 雌　480	市川ら（1987）（参照61）【88】
ラット（F344、雌雄）	フィチン酸ナトリウム	雄　1,030 雌　1,200	
マウス（ICR、雌雄）	フィチン酸	雄　900 雌　1,150	藤谷ら（1987）（参照62）【89】
マウス（ICR、雌雄）	フィチン酸ナトリウム	雄　1,030 雌　2,750	
マウス（ICR、妊娠	フィチン酸	雌　550	小縣ら

雌）			（1987）（参照63）【90】
ウサギ（系統・性別不明）	フィチン酸ナトリウム	致死量 2.0～2.1 g/kg	Starkenstein（1914）（参照64）【91】

（３）反復投与毒性

参考資料

以下の知見については、検査項目がホルモン及び生化学的パラメータに限定した試験であり、認められた所見の生物学的意義の判断が難しいこと又は発がん性試験の用量設定のために行われた試験であり、死亡及び体重減少以外の結果が不明であることから、参考資料として記載した。

①　ラット 20 日反復投与試験（Szkudelski（2005））

Wistaer ラット（雄、各群 8 匹）に、フィチン酸を表 18 のとおり投与群を設定して、20 日間混餌投与[26]し、ホルモン及び生化学的パラメータへの影響を調べる試験が実施されている。

表 18　投与群の設定

用量設定（%）	0（対照群）	0.1	0.2	0.3	1.0
~~mg/kg 体重/日に換算~~[注]（mg/kg 体重/日）[注]	0	100	200	300	1,000

注）JECFA で用いられている EHC240 を参照し、ラット体重 0.10 kg、摂餌量 10 g/日として換算

その結果、以下の所見が認められた。

- 全てのフィチン酸投与群で対照群と比べてトリヨードチロニン（T_3）の有意な減少
- 1.0%投与群で対照群と比べてトリヨードチロニン（T_3）/チロキシン（T_4）比の有意な減少
- 1.0%投与群で対照群と比べて血清鉄の有意な減少
- 全てのフィチン酸投与群で対照群と比べて肝臓及び筋肉中のグリコーゲンの有意な増加
- 全てのフィチン酸投与群で対照群と比べてトリグリセリドの有意な減少

[26] 本試験に用いた対照群の飼料が分析され、フィチン酸が 0.47%含まれていることが確認されている。

Szkudelski（2005）は、1.0%投与群における T_3/T_4 比の減少について、フィチン酸がミネラルの吸収を阻害することにより、T_4 から T_3 への変換を阻害したと考察している。また、本試験で認められた変化は、フィチン酸によるミネラル吸収阻害、消化管における栄養及び酵素との相互作用並びに細胞レベルでのイノシトール又はイノシトールリン酸類の作用によるものであると考察している。（参照65）【96】

~~本ワーキンググループは、ホルモン及び生化学的パラメータ以外への影響が不明であることから NOAEL を得ることはできないと判断した。~~

事務局より①：

箇条書きにした所見については、適応性変化又は二次的な変化と捉え、毒性所見ではないと考えてよろしいでしょうか。

高須専門委員：

この試験はフィチン酸がホルモンや生化学的パラメータに与える影響を検討するために実施されており、検査項目が限定されています。そのため、得られた所見が生物学的に意義のある変化であるかの判断は難しいと思います。その意味では一般的な反復投与毒性試験としてデザインされていない特殊な試験であるので、参考資料のほうがいいと思います。所見については、そのまま得られた所見として記載するというのがよろしいかと存じます。

事務局より：

参考資料とした理由について、本試験の直前に記載していますので、ご確認ください。

事務局より②：

ホルモン・生化学的パラメータに着目した試験のため、NOAEL は得られないという判断でよろしいでしょうか。

高須専門委員：

判断としては異論ありません。

事務局より：

参考資料に変更したため、NOAEL の判断は削除しています。

~~**参考資料**~~

~~以下の知見については、発がん性試験の用量設定のために行われた試験で~~

~~あり、死亡及び体重減少以外の結果が不明であることから、参考資料として記載した。~~

② ラット 12 週間反復投与試験（Hiasa ら（1992）；林（1996）にて引用）

F344 ラット（雌雄、各群 10 匹）に、フィチン酸を 0、0.6、1.25、2.5、5.0 及び 10.0%（0、300、625、1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重/日に相当）投与群を設定して、12 週間飲水投与[27]する試験が実施されている。

その結果、10%投与群の全例並びに 5%投与群の雄全例及び雌 1 例が死亡した。また、1.25 及び 2.5%投与群では、対照群と比べて体重減少が 10%未満であったことから、これらの投与量が後述の発がん性試験の用量として設定された。（参照66）【92】

林（1996）は、本試験の NOAEL を 0.6%投与群としている。（参照 58）【32】

事務局より：

ラット 12 週間反復投与試験（Hiasa ら（1992））【92】については、同文献に記載の発がん性試験の用量設定のために行われた試験であり、死亡及び体重減少以外の結果が不明であることから、参考資料することよろしいでしょうか。

髙須専門委員：

参考資料でよろしいと思います。

（４）発がん性試験

① ラット 108 週間発がん性試験（Hiasa ら（1992）；林（1996）にて引用）

F344 ラット（雌雄、各群 60 匹）に、フィチン酸を表 19 のとおり投与群を設定して、100～108 週間[28]飲水投与[27]する試験が実施されている。

表 19 投与群の設定

用量設定（%）	0（対照群）	1.25	2.5
~~mg/kg 体重/日に換算~~[注] （mg/kg 体重/日）[注]	0	625	1,250

注）林ら（1996)において、0.6%投与群が 300 mg/kg とされていることから、本ワーキンググループにおいて換算。

[27] 基礎飼料中のフィチン酸量は不明。

[28] 1,250 ppm 投与群の雌は 77%が 100 週間、その他の群は 65%以上が 107 週間生存した。

腫瘍性病変については、フィチン酸投与群で精巣、前立腺、子宮、下垂体、甲状腺、副腎（雄）、膵臓、外皮筋骨格系、肺、腎臓、腹膜及び造血系（白血病）に腫瘍が認められたが、~~腎臓以外では~~対照群と比べて有意差はなかった。

非腫瘍性病変については、各投与群で認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

表 20　毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
1.25%~~625ppm~~ 以上	・腎盂上皮の過形成	・腎乳頭の壊死 ・腎乳頭の石灰化 ・腎盂以外の石灰化
	・最終体重の低値 ・尿の潜血反応	

そのほか、以下の所見が認められた。

・フィチン酸投与群で体重増加が抑制されたが、対照群と比べて有意差はなかった。

~~・フィチン酸投与群で精巣、前立腺、子宮、下垂体、甲状腺、副腎（雄）、膵臓、外皮筋骨格系、肺、腎臓、腹膜及び造血系（白血病）に腫瘍が認められたが、腎臓以外では対照群と比べて有意差はなかった。~~

なお、血液生化学及び血液学的検査に異常はなく、腫瘍発生率は対照群と比べて有意差はなかった。（参照 66）【92】

本ワーキンググループは、本試験における条件下でフィチン酸のラットにおける発がん性は認められないと判断した。

髙須専門委員：

「そのほか、以下の所見が認められた」の２点目について、腫瘍性病変の発生率に関しては腎臓も統計学的な有意差は認められていないように思います。この記載はおそらく過形成などの増殖性病変を含めた結果の記載だと推測します。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

事務局より①：

発がん性は認められないという判断でよろしいでしょうか。

髙須専門委員：
著者らの記述にもありますが、投与群において腎盂の乳頭腫が低頻度ですが発生しています。腎盂の腫瘍は自然発生が稀であることに加えて、腎乳頭の壊死や腎盂上皮の過形成が投与群で認められていることを考慮すると、投与に起因した変化である可能性も考えられると思います。著者らも傷害やカルシウム沈着が乳頭腫の発生と関連している可能性を考察しています。
私の判断としては、最終的な腫瘍性病変の発生率に統計学的な有意差は認められておらず、癌の発生はなく、雌雄の差はありますが腎乳頭の病変と腎盂の過形成および乳頭腫の発生の相関が弱いことから、発がん性があるとは判断できず、発がん性は認められないとのことでいいのではと考えましたが、他の先生方のご意見を伺えればと思います。

事務局より②：
625 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた腎臓の病理所見等について、本 WG の考察として言及するべき点はありますか。

② 参考資料

以下の知見は、発がん物質を投与したラットを用いてフィチン酸の発がん抑制作用を検討した試験であることから参考資料として記載した。

事務局より：
Hirose ら（1991）【93】、Takaba ら（1994）【94】、Takaba ら（1994）【95】については、発がん物質を投与したラットを用いてフィチン酸の発がん抑制作用を検討した試験であることから、参考資料とすることでよろしいでしょうか。

髙須専門委員：
参考資料でよいと思います。

ａ．ラット 32 週間発がん抑制性試験（Hirose ら（1991））

F344 ラット（雄、各群 15 匹）に、抗酸化物質の発がん抑制作用を検討する目的で、発がん物質を 3 週間ばく露した後、フィチン酸（0 及び 2%）を 32 週間混餌投与[27]し、各臓器における腫瘍の発生を観察する試験が実施されている。

発がん物質無処理ラットにおいて、体重及び肝臓比重量が対照群と比べてフィチン酸投与群で少なかった。

発がん物質処理ラットへのフィチン酸投与によって膀胱腎盂の乳頭腫が有意に増加したが、癌腫についてはこれを反映する結果にはならなかった。

Hirose ら（1991）は、フィチン酸は統計的に有意ではないが膵臓及び肝臓において腫瘍性病変の発生を抑制したと結論付けている。（参照67）【93】

ｂ．ラット 32 週間発がん抑制性試験（Takaba ら（1994））

F344 ラットに、発がん抑制作用を検討する目的で、ニトロソアミン系発がん物質に 4 週間ばく露させた後（雄、各群 15～16 匹）又は発がん物質にばく露させず（雄、各群 8～10 匹）、フィチン酸並びにそのナトリウム塩、カリウム塩及びマグネシウム塩（0 及び 2%）を 32 週間混餌投与[27]し、各臓器における腫瘍の発生を観察する試験が実施されている。

発がん物質無処理ラットでは、いずれの群においても体重、肝臓及び腎臓の比重量に影響は認められなかった。なお、発がん物質処理ラットでは、フィチン酸群及びフィチン酸ナトリウム群の体重は対照群に比べて有意に低かった。また、フィチン酸ナトリウム群において、肝臓と腎臓の比重量は対照群に比べて有意に大きかった。

発がん物質無処理ラットでは、いずれの群においても膀胱の結節性過形成、乳頭腫又は癌腫の発生は認められなかった。なお、発がん物質処理ラットでは、フィチン酸ナトリウム群では対照群に比べて有意に結節性過形成、乳頭腫及び癌腫の発生頻度が高かった。また、肝臓及び腎臓では腫瘍性病変は見られなかった。

Takaba ら（1994）は、フィチン酸ナトリウム群での結果の原因について、飼料摂取 36 週目の尿サンプルの分析から、pH の上昇とナトリウムイオンの影響によるものとして、フィチン酸そのものには腫瘍増殖活性は認められなかったと結論付けている。（参照68）【94】

ｃ．ラット 36 週間発がん抑制性試験（Takaba ら（1994））

F344 ラット（雄、各群 15 匹）に、発がん抑制作用を検討する目的で、複数の発がん物質に 3 週間ばく露し、発がん物質ばく露中及びばく露後 1 週間（合計 4 週間）フィチン酸（0 及び 2 %）を混餌投与[27]し、その後 32 週間基礎飼料で飼育し、各臓器における腫瘍の発生を観察する試験が実施されている。

発がん物質無処理ラットでは、対照群と比べてフィチン酸投与群で体重に有意差はなかった。なお、発がん物質処理ラットでは、フィチン酸群で対照群に比べて有意に体重が重かった。

発がん物質処理ラットにおいて、腎臓の前腫瘍性及び腫瘍性病変は、フィチン酸の摂取によって発生頻度の変化は認められなかった。その他の臓

器においてもフィチン酸投与による腫瘍性の抑制及び促進の影響は認められなかった。（参照69）【95】

（５）生殖発生毒性試験

①　ラット発生毒性試験（松本ら（1988）；林（1996）にて引用）

~~交尾が確認された雌性~~ SD ラット（妊娠雌、各群 22～23 匹）に、表 21 の用量を設定してフィチン酸を妊娠 7～17 日に混餌投与し、母動物~~胎児~~及び胎児~~新生児~~に対する影響を調べる試験が実施されている。

表 21　投与群の設定

用量設定（%）	0（対照群）	0.625	1.25	2.5
~~mg/kg 体重/日に換算~~[注)] （mg/kg 体重/日）[注]	0	375	750	1,500

注）原著において、妊娠動物は 20 g/日以上の飼料を摂取するので、フィチン酸を 2.5%含む飼料を与えた場合、投与量は 1,500 mg/kg 体重/日以上となるとされている。本ワーキンググループでは、2.5%を 1,500 mg/kg 体重/日として計算した。

母動物及び胎児で認められた毒性所見は、表 22 のとおりである。

表 22　毒性所見

投与群	母動物~~毒性所見~~	胎児
2.5%	体重増加抑制（妊娠 7～18 日）	胸椎１椎骨過剰、頸椎肋骨又は腰椎肋骨のいずれかの変異を有する胎児の出発現率（12.8%；同腹平均値）が対照群に比べて有意に増加

~~胎児では、以下の所見が認められた。~~

~~・2.5%投与群で、頸椎肋骨又は腰椎肋骨の変異の発現率（12.8%）が対照群に比べて有意に増加した。松本ら（1988）は、被験物質が母動物に対して塩類（Ca、Zn）の体内平衡を負に傾かせ、窒素出納が負となることによる胎児の骨格変異であり、二次的な影響によるものと考察している。~~

なお、着床数、死胚数及び死亡胎児数、並びに生存胎児数及び生存胎児体重には群間で差は見られなかった。生存胎児の外表及び内臓奇形の出~~発~~現率についても対照群と~~の間で~~差は~~認められ~~なかった。

松本ら（1988）は、被験物質が母動物に対して塩類（Ca、Zn）の体内平衡を負に傾かせ、窒素出納が負となることによる胎児の骨格変異であり、二次的な影響によるものと考察している。また~~松本ら（1988）は~~、母動物に対す

るNOELを750 mg/kg 体重/日、胎児の催奇形性に係るNOELを1,500 mg/kg 体重/日としている。（参照70）【105】

本ワーキンググループは、母動物に対して 2.5%投与群において体重増加抑制が認められたことから、母動物の一般毒性に係る NOAEL を 1.25%投与群から算出した 750 mg/kg 体重/日と判断した。胎児に対しては、2.5%投与群で、胸椎 1 椎骨過剰、頸椎肋骨又は腰椎肋骨のいずれかの変異を有する胎児の出現率の有意な増加~~頸椎肋骨又は腰椎肋骨の変異~~は~~二次的な~~投与の影響と考え、胎児の発生毒性に係る NOAEL を~~本試験の最高用量である~~ 1.25~~2.5~~%投与群から算出した 750~~1,500~~ mg/kg 体重/日と判断した。また、ラットにおいて催奇形性は認められないと判断した。

事務局より①：
母動物への影響について、2.5%投与群における体重増加抑制を毒性と考え、NOAEL を 1.25%とすることでよろしいでしょうか。

北條専門参考人：
母体毒性の NOAEL を 1.25%とすることに同意します。

事務局より②：
胎児への影響について、頸椎肋骨又は腰椎肋骨の変異の発現率の増加について、著者は二次的な影響と考察しています。当該所見を毒性とは考えず、NOAELを最高用量（2.5%）とすることでよろしいでしょうか。

北條専門参考人：
椎骨数の増加（本試験の「胸椎数１個過剰」）、頸椎や腰椎の過剰肋骨（本試験の「頸椎肋骨、腰椎肋骨」）は、ラット発生毒性試験で化合物投与の影響として胎児の骨格検査でしばしば観察される所見であり、被験物質が胎児に直接影響を及ぼしている可能性もあることから、高用量群の出現率の有意な増加は毒性影響とするのが適切と思われます。

事務局より③：
本試験において催奇形性は認められていないと判断してよろしいでしょうか。

北條専門参考人：
投与群で奇形の出現率に有意な増加がみられないことから、催奇形性は認められないとの判断でよろしいと思います。

② 参考資料

以下の知見については、試験方法で胎児の内臓検査が実施されていない問題があり、発生毒性に係る NOAEL は判断できないので、参考資料として記載する。

北條専門参考人： 胎児の内臓検査が実施されておらず、試験方法に問題があるので、参考資料とするのが適切と思います。従って、発生毒性に係る NOAEL は判断できないと思われます。

マウス発生毒性試験（小縣ら（1987））

~~交尾が確認された雌性~~ ICR マウス（妊娠雌、各群 21～24 匹）の妊娠 7～15 日にフィチン酸を表 23 の用量で強制経口投与し、母動物~~胎児~~及び胎児~~新生児~~に対する影響を調べる試験が実施された。

表 23 投与群の設定

用量設定（%）	0（対照群）	1.6	3.1	6.3
~~mg/kg 体重/日に換算~~ （mg/kg 体重/日）	0	160	310	630

注）溶媒：蒸留水

母動物及び胎児で認められた毒性所見は表 24 のとおりである。

表 24 毒性所見

投与群	母動物	胎児
6.3%	死亡（15 匹）、立毛	生存胎児の体重低下~~減少~~（雄）
3.1%	死亡（2 匹）	
1.6%	所見なし	

そのほか、以下の所見が認められた。

＜母動物＞

・6.3%投与群で、投与初期（妊娠 8、9、10 日）に有意差は認められないものの体重の増加抑制の傾向が認められた。

＜胎児＞

~~・有意ではないが、用量依存的に化骨遅延の傾向が認められた。~~

・後期死亡児頻度は、1.6%投与群で有意に高かった。3.1%及び 6.3%投与

群では有意差〜~~で~~はなかったが、自然発生の後期死亡児発生率と比べてやや高かった。

・生存胎児の体重は、雌では 3.1%投与群のみ有意な低下であったが、そのほかのフィチン酸投与群でも低下傾向が認められた。

・有意差〜~~で~~は見られないが、用量依存的に化骨遅延の傾向が認められた。

なお、各投与群とも妊娠黄体数、着床数及び生存胎児数に有意差は認められず、妊娠 18 日の剖検では、いずれの投与群においても特記する変化は認められなかった。奇形について、観察された外表奇形及び異常はいずれも自然発生としてよく見られるものであった。骨格奇形の発現は、1.6%群及び 3.1%投与群で腰椎弓の癒着が 1 例ずつであり、変異の発現頻度には対照群と比較して有意差はなかった。

小縣ら（1987）は、外表・骨格奇形共にフィチン酸投与によると思われる明確な結果は得られなかったと結論づけている。また、後期死亡児の増加及び生存胎児の体重低下~~減少~~については、母動物への毒性に起因すると考察している。（参照 63）【90】

~~本ワーキンググループは、母動物に対して、3.1%以上の投与群において死亡が認められたことから、母動物の一般毒性に係る NOAEL を 1.6%投与群から算出した 160 mg/kg 体重/日と判断した。胎児に対して、1.6%以上の投与群において生存胎児体重減少が認められたことから、胎児の発生毒性に係る LOAEL を 1.6%投与群から算出した 160 mg/kg 体重/日と判断した。マウスにおいて催奇形性は認められないと判断した。~~

事務局より①：

母動物への影響について、3.1%以上の投与群において死亡が認められたことから、NOAEL を 1.6%とすることでよろしいでしょうか。

北條専門参考人：

本試験は参考資料として記載するのが適切と思われましたので、本ワーキンググループによる NOAEL の判断の記載は削除しました。

事務局より②：

胎児への影響について、1.6%以上の投与群において生存胎児体重減少が認められたことから、LOAEL を 1.6%とすることでよろしいでしょうか。

北條専門参考人：

本試験は参考資料として記載するのが適切と思われましたので、本ワーキンググループによる発生毒性の LOAEL の判断の記載は削除しました。

事務局より③：
本試験において催奇形性は認められていないと判断してよろしいでしょうか。

北條専門参考人：
本試験は参考資料として記載するのが適切と思われましたので、本ワーキンググループによる発生毒性の LOAEL および催奇形性の判断の記載は削除しました。

（６）毒性のまとめ

フィチン酸には、遺伝毒性はないものと判断した。

反復投与毒性については、NOAEL の判断が可能な知見は得られなかった。

フィチン酸の発がん性は認められないと判断した。

フィチン酸の生殖発生毒性については、ラット発生毒性試験（松本ら（1988））において、母動物に対して 2.5%投与群において体重増加抑制が認められたことから、母動物の一般毒性に係る NOAEL を 1.25%投与群から算出した 750 mg/kg 体重/日、胎児に対しても 2.5%投与群において骨格変異を有する胎児の出現率の有意な増加が認められたことから、胎児の発生毒性に係る NOAEL を~~最高用量である~~ 1.25~~2.5~~%投与群から算出した 750~~1,500~~ mg/kg 体重/日と判断した~~。また、マウス発生毒性試験（小縣ら（1987））において、母動物に対して 3.1%以上の投与群において死亡が認められたことから、母動物の一般毒性に係る NOAEL を 1.6%投与群から算出した 160 mg/kg 体重/日と判断し、胎児に対して 1.6%以上の投与群において生存胎児体重減少が認められたことから、胎児の発生毒性に係る LOAEL を 1.6%投与群から算出した 160 mg/kg 体重/日と判断した。~~催奇形性は認められないと判断した。

３．ヒトにおける知見

フィチン酸カルシウムをヒトに摂取させた知見は提出されていない。

機能性表示食品の届出において届出者が提出した資料において、フィチン酸を１本当たり 600 mg 含有する製品について２件の安全性試験（~~①~~過剰摂取試験（下記（１））、~~②~~長期摂取試験（下記（２））の結果が記載されている。

（１）機能性表示食品の過剰摂取試験（大塚製薬（2020））

試験方法は表 25 のとおりである。

表 25　過剰摂取試験の概要

試験デザイン	非盲検単群試験
参加者	20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男女 48 名（男性 17 名、閉経前女性 17 名、閉経後女性 14 名） ※認容期間中 2 名が脱落し、本試験参加者 46 名中一日当たり 3 本以上当該届出製品を摂取したのは 44 名
試験食	当該届出製品 3 本以上、上限 5 本（一日摂取目安量 600 mg の 3～5 倍量）
摂取期間	4 週間（ただし、摂取期間 1 週間を認容期間とし、一日当たり 1 本から日ごとに 1 本ずつ 5 本まで増量し、各被験者が本試験期間に摂取する量を定めることとした。）
評価項目	理学検査、血液学検査、生化学検査、尿検査及び有害事象
評価時期	摂取前、過剰摂取開始後 2 週目、4 週目

本試験期間中に見られた消化器症状（軟便又は下痢）は、全て一過性であり、試験責任医師により臨床上問題ないと判断された。また、試験食品の摂取に伴う統計学的に有意な変動が一部で認められたが、いずれも検査の基準値内の変動であり、臨床上問題ないと試験責任医師が確認した。以上より、大塚製薬（2020）は、本過剰摂取試験の結果、安全上問題がないとしている。（参照71）【106】

本ワーキンググループは、ヒトがフィチン酸 1,800～3,000 mg/人/日を 4 週間摂取しても毒性影響は認められなかったと判断した。

（２）機能性表示食品の長期摂取試験（大塚製薬（2020）；池永ら（2019）にて引用）

試験方法は表 26 のとおりである。

表 26　長期摂取試験概要

試験デザイン	無作為化単盲検プラセボ対照並行群間試験
参加者	20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男女 51 名 ・被験食群：39 名（男性、閉経前女性、閉経後女性各 13 名） ・プラセボ群：12 名（男性、閉経前女性、閉経後女性各 4 名）
試験食	当該届出製品 1 本（一日摂取目安量、フィチン酸として 600 mg/日又はプラセボ 1 本）
摂取期間	12 週間
評価項目	理学検査、血液学検査、生化学検査、尿検査及び有害事象
評価時期	摂取前、摂取後 4 週目、8 週目、12 週目

本試験の結果、副作用が発現した症例はなかった。血液及び尿中の鉄、カルシウム、マグネシウム、亜鉛の各ミネラルに加え、血中フェリチン、トランスフェリチン、1,25-ジヒドロキシビタミンD、PTH-インタクト等の各ミネラルに関連する 15 項目を評価し、7 項目で当該届出製品摂取前と摂取後に有意な変動を認めたが、プラセボ群でも同様の変動が認められた。また、尿中カルシウムはプラセボ群に比べ被験食群で有意に低値を示したが、当該届出製品摂取前と摂取後に有意な変動を認めなかった。いずれも日常で起こりえる範囲内であり、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、被験食群及びプラセボ群の群間比較において、身体測定・理学検査、尿検査、末梢血液検査による所見に有意差はなく、試験食との因果関係が認められる有害事象はないと試験責任医師により判断された。以上より、大塚製薬（2020）は、当該届出食品 12 週間の継続摂取で安全性に問題ないとしている。（参照 71、72）【106、107】

本ワーキンググループは、ヒトがフィチン酸 600 mg/人/日を 12 週間摂取しても毒性影響は認められなかったと判断した。

（３）ヒトにおける知見のまとめ

ヒトがフィチン酸 1,800～3,000 mg/人/日を 4 週間摂取した試験及び 600 mg/人/日を 12 週間摂取した試験のいずれにおいても、毒性影響は認められないと判断した。

Ⅳ. 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

（１）フィチン酸カルシウム

食品安全委員会において、「フィチン酸カルシウム」の評価はなされていない。

（２）フィチン酸

既存添加物の安全性評価に関する調査研究（平成 8 年度調査）において、「フィチン酸」は、「現時点において、直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められていないことから、新たな安全性試験を早急に実施する必要はないもの」とされている。（参照73）【34】

（３）カルシウムイオン

「フィチン酸カルシウム」の構成イオンであるカルシウムイオンについては、食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版）」において、以下のように評価している。（参照 35）【85】

「本委員会としては、炭酸カルシウム及びそれに含まれるＬ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩それぞれの検討を踏まえ、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、UF 1.5 を用い、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。また、添加物「炭酸カルシウム」（規格：Ｌ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの追加）が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。」

（４）マグネシウムイオン

「フィチン酸カルシウム」に含まれうるマグネシウムイオンについては、食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度）」において、以下のように評価している。（参照 36）【70】

「本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究の LOAEL 384 mg/人/日（マグネシウムとして）の根拠所見である下痢については頻度が低く、一般的にマグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢は軽度かつ一過性であること、SCF（2001）及び EFSA（2006）はマグネシウムのサプリメント摂取による下痢の有無に関する複数の報告に基づいてマグネシウムの NOAEL を 250 mg/人/日としていること、並びに日本人の食事摂取基準（2015 年版）及び IOM（1997）において、通常の食品以外からのマグネシウム摂取量の耐容上限量は成人の場合 350 mg/人/日とされていることを踏まえると、成人について、350 mg/人/日を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値とすることが適当と判断した。」

２．国際機関等における評価

【第８回 WG にて確認済み】

多田専門委員：

フィチン酸カルシウムについてのみでなく、フィチン酸についての評価状況も記載しなくてよいでしょうか。

事務局より：

米国におけるフィチン酸の評価について追記しました。

（１）JECFA における評価

FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）によるフィチン酸カルシウムの安全性評価は確認できなかった。

（２）米国における評価

1975 年、米国実験生物学会連合（FASEB）の組織した GRAS 物質に関する科学者委員会（SCOGS）は、フィチン酸カルシウムについて評価した結果、現在の使用又は今後想定される使用において公衆へのハザードが疑われるような根拠は示されていないとしている。（参照74）【27】

2012 年、米国食品医薬品局（FDA）は、フィチン酸について評価した結果、酸化防止剤、キレート剤及び抗菌剤として飲料、乳製品、加工野菜等に 0.2%まで使用する条件において、GRAS とすることに問題はないとしている。（参照75）【28】

（３）欧州における評価

欧州食品安全機関（EFSA）によるフィチン酸カルシウムの安全性評価は確認できなかった。

（４）オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）によるフィチン酸カルシウムの安全性評価は確認できなかった。

Ⅴ．食品健康影響評価

事務局より：

「１．フィチン酸」については、以下の点を踏まえて評価してはいかがでしょうか。

① ヒトにおける知見で、フィチン酸 1,800～3,000 mg/人/日を 4 週間摂取した試験及び 600 mg/人/日を 12 週間摂取した試験のいずれにおいても、毒性影響は認められないこと

② フィチン酸は食品中に含まれており、「フィチン酸カルシウム」からのフィチン酸の摂取量は現在のフィチン酸摂取量と比べて非常に少ない（0.~~5~~6%）こと

「フィチン酸カルシウム」は、フィチン酸のカルシウム塩（マグネシウム塩を含みうるもの）である。ぶどう酒に添加すると溶解し、フィチン酸イオンとカルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離することから、フィチン酸、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンに係る評価を踏まえ、総合的に食品健康影響評価を行うこととした。

１．フィチン酸

現在のフィチン酸の一日摂取量を 10.7 mg/kg 体重/日と推計した。また、使用基準案における最大使用量（0.08 g/L）のフィチン酸カルシウムが全量ぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」の一日摂取量を 6.75×10^{-2} mg/kg 体重/日と推計した。過大な見積もりではあるが、「フィチン酸カルシウム」の全量をフィチン酸と見なし、ぶどう酒からのフィチン酸の一日摂取量を 6.75×10^{-2} mg/kg 体重/日と推計した。使用基準策定後のフィチン酸の一日摂取量を 10.8 mg/kg 体重/日と推計した。

体内動態について、フィチン酸塩の摂取量が増えると尿中排泄量が増大するが、一定量以上は吸収されないと考えた。カルシウム摂取によりフィチン酸塩の吸収が抑制され、各臓器への分布が低下し、異化が抑制されると考えた。フィターゼによるフィチン酸塩の分解においては、内因性フィターゼよりも食事性及び腸内のフィターゼの寄与が大きいと考えた。また、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないと考えた。

本ワーキンググループは、指針第１章第５ア（ア）に該当すると判断し、遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験を用いて評価を行うことを検討したが、提出された反復投与毒性試験から得られる毒性情報は限られているため、その他の毒性に係る知見も加えて、「フィチン酸カルシウム」の毒性に係る検討を行うこととした。

フィチン酸には、遺伝毒性はないものと判断した。

反復投与毒性については、NOAEL の判断が可能な知見は得られなかった。

発がん性は認められないと判断した。

生殖発生毒性については、ラット発生毒性試験（松本ら（1988））において、母動物に対して 2.5%投与群において体重増加抑制が認められたことから、母動物の一般毒性に係る NOAEL を 1.25%投与群から算出した 750 mg/kg 体重/日、胎児に対しても 2.5%投与群において骨格変異を有する胎児の出現率の有意な増加が認められたことから、胎児の発生毒性に係る NOAEL を 1.25 ~~最高用量である 2.5~~%投与群から算出した 750~~1,500~~ mg/kg 体重/日と判断した。~~また、マウス発生毒性試験（小縣ら（1987））において、母動物に対して 3.1%以上の投与群において死亡が認められたことから、母動物の一般毒性に係る NOAEL を 1.6%投与群から算出した 160 mg/kg 体重/日と判断し、胎児に対して 1.6%以上の投与群において生存胎児体重減少が認められたことから、胎児の発生毒性に係る LOAEL を 1.6%投与群から算出した 160 mg/kg 体重/日と判断した。~~

ヒトがフィチン酸 1,800～3,000 mg/人/日を 4 週間摂取した試験及び 600 mg/人/日を 12 週間摂取した試験のいずれにおいても、毒性影響は認められないと判断した。

本ワーキンググループは、フィチン酸が食品中に含まれ、「フィチン酸カルシウム」からの摂取量は現在の摂取量の 0.6~~5~~%であること及びヒトが 600～3,000 mg/人/日を摂取した試験において毒性影響が認められていないことを踏まえ、「フィチン酸カルシウム」が添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するフィチン酸は安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

２．カルシウムイオン

カルシウムイオンについては、過去に評価が行われ、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、「フィチン酸カルシウム」を含む添加物由来のカルシウムの推定最大一日摂取量（712 mg/人/日）~~は~~が ULS の 36%であり、~~ること~~また、「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウムの推定摂取量（1.01 mg/人/日）が現在の摂取量（499 mg/人/日）の 0.2%であっ~~を評価し~~た。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するカルシウムは安全性に懸念がないと判断した。

多田専門委員：
「２．カルシウムイオン」と「３．マグネシウムイオン」について、「１．フィチン酸」と同様に、現在の摂取量に対し、ぶどう酒への「フィチン酸カルシウム」の使用が認められることで、増加が推定される摂取量の割合等について、記

載する必要はないでしょうか。

事務局より：
ご指摘を踏まえ、「Ⅱ．３．摂取量推計のまとめ」の内容を追記しました。

３．マグネシウムイオン

マグネシウムイオンについては、過去に評価が行われ、成人について、~~350 mg/人/日を~~通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値を 350 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、「フィチン酸カルシウム」~~のマグネシウム~~を含む通常の食事以外からの推定摂取量は、~~が~~上限値を超えないと考え~~の 73%であることを評価した~~、また、「フィチン酸カルシウム」由来のマグネシウムの推定摂取量（0.684 mg/人/日）が現在の摂取量（255 mg/人/日）の 0.3%であった。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するマグネシウムは安全性に懸念がないと判断した。

上記１．～３．を踏まえ、本ワーキンググループは、「フィチン酸カルシウム」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 を特定する必要はないと判断した。

1　＜別紙：略称＞

略称	名称等
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
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
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
IP	Inositol Phosohate：イノシトールリン酸
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
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
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
ULS	Upper Level for Supplements

2

1　＜参照＞

[1] 厚生労働省：「フィチン酸カルシウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 846 回食品安全委員会，2022

[2] 独立行政法人酒類総合研究所：フィチン酸カルシウムの食品添加物新規指定のための概要書，2022

[3] 【3】EU (European Union): COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2019/934 of 12 March 2019 supplementing Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council as regards wine-growing areas where the alcoholic strength may be increased, authorised oenological practices and restrictions applicable to the production and conservation of grapevine products, the minimum percentage of alcohol for by-products and their disposal, and publication of OIV files. Official Journal of the European Union, 2019; L149 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02019R0934-20190627&from=EN [アクセス日: 2020.11.24]

[4] 【39】厚生労働省，消費者庁：第 9 版 食品添加物公定書．2018：D-895-6, 1015，1075

[5] 【1】OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): INTERNATIONAL ŒNOLOGICAL CODEX　Calcium Phytate COEI-1-CALPHY. 2000 http://www.oiv.int/public/medias/4057/e-coei-1-calphy.pdf [アクセス日: 2020.12.24]

[6] 【35】木村 午朗：アルカリ土類金属フィチンの製造法．日本 特許番号：昭 47-3990，1972

[7] 【36】王子コーンスターチ株式会社：フィチン、フィチン酸、イノシトールモノリン酸及びイノシトールの製造方法．日本 特許番号：特開平 10-59986，1998.3.3

[8] 【43】Daneluti ALM, and Matos JR: Study of thermal behavior of phytic acid. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013; 49(2): 1761-4

[9] 【5】Cohee RH Jr., and Steffen G: Takes Heavy Metals Out of Acid Foods. FOOD INDUSTRIES, 1949; 21(12): 50-2, 199

[10] 【56】山田 正一，森 孝三：酸敗葡萄酒の一清澄法．日本醸造協會雑誌，1950；45(9)：58-9

[11] 【9】CORDONNIER R: ETUDE DE L'ELIMINATION DU FER DES VINS BLANCS PAR LE PHYTATE DE CALCIUM. Annales des Falsifications et des Fraudes, 1952; 45: 415-26

[12] 【62】Léglise M, and Michel A: LE DÉFERRAGE PARTIEL DES VINS BLANCS PAR LE PHYTATE DE CALCIUM. ANNALES DE TECHNOLOGIE, 1958; 4: 433-9

[13] 【4】OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): LIST OF OIV ADMITTED COMPOUNDS AND THEIR STATUS AS ADDITIVES AND PROCESSING AIDS AND THE USE LEVELS OR RESIDUAL LIMITS. 2018 https://www.oiv.int/public/medias/5523/list-of-oiv-admitted-compounds.pdf [アクセス日: 2021.7.6]

[14] 【59】Martin C J, and Evans W J: Phytic Acid-Metal Ion Interactions. Ⅱ. The Effect of pH on Ca(Ⅱ) Binding. J Inorg Biochem, 1986; 27(1): 17-30

[15] 【60】Cheryan M, Anderson FW, and Grynspan F: MAGNESIUM-PHYTATE COMPLEXES : EFFECT OF PH AND MOLAR RATIO ON SOLUBILITY

CHARACTERISTICS. Cereal Chemistry, 1983; 60(3): 235-7

[16] 【61】Champagne ET, Rao RM, Liuzzo JA, Robinson JW, Gale RJ, and Miller F: Isolation and Identification of Soluble Magnesium and Potassium Phytates from Rice Bran. Cereal Chemistry, 1986; 63(2): 160-3

[17] 【7】Ribéreau-Gayon P, Glories Y, Maujean A, and Dubourdieu D: HANDBOOK OF ENOLOGY Volume 2 The Chemistry of Wine Stabilization and Treatments. Wiley, 2006

[18] 【8】Moreno J, and Peinado R: Enological chemistry. 2012: 364-73

[19] 【24】厚生労働省：既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日　厚生省告示第 120 号）. 1996
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=78332210&dataType=0&pageNo=1 [アクセス日: 2021.9.9]

[20] 【10】CAC (Codex Alimentarius Commission): GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995. 1995
http://www.fao.org/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf [アクセス日: 2020.11]

[21] 【14】TTB (US Alcohol and Tabacco Tax and Trade Bureau): 27CFR (Code of Federal Regulations title 27) Part 24, §24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, e-CFR data is current as of August 5, 2020

[22] 【15】EU (European Union): Agreement between the European Community and the United States of America on trade in wine. Official Journal of the European Union, 2012; 87

[23] 【16】FDA (US Food and Drug Administration): GRAS Notice.
https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=381 [アクセス日: 2021.1.7]

[24] 【20】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889, 2020

[25] 【21】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia only), F2020C00202. 2020
https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202 [アクセス日: 2020.10.20]

[26] 【22】New Zealand Government: New Zealand Winegrowers Wine Standards Management Plan Code of Practice Grape Wine. 2011

[27] 【110】佐藤 恭子，西島 基弘，上田 要一：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究. 2020
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/193031/201924017A_upload/201924017A0010.pdf [アクセス日: 2021.9.13]

[28] 【追 1】佐藤 恭子ら，令和元年度厚生労働科学研究

[29] 【66】土屋 重義：フィチン酸に關する榮養學的研究　第 I 報　本邦健康成人に於ける高フィチン酸食實驗. 栄養と食料，1953；6(3)：120-6 (30-6)

[30] 【106】消費者庁：届出食品の科学的根拠等に関する基本情報（一般消費者向け）.
https://www.fld.caa.go.jp/caaks/cssc02/?recordSeq=42008040150201 [アクセス日: 2021.1.7]

[31] 【追 2】Asakura et al 2009

[32] 【114】食品安全委員会：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について.

2014
https://www.fsc.go.jp/iinkai/heikintaijyu_260331.pdf [アクセス日: 2021.7.20]

[33] 【115】国税庁：第６表　酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）．令和元年度分　酒税課税関係等状況表，2019
https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm （アクセス日：2021/5/13）

[34] 【113】厚生労働省：第３部生活習慣調査の結果．令和元年国民健康・栄養調査報告，2020

[35] 【85】食品安全委員会：添加物評価書「炭酸カルシウム(第２版)」．2020
http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20160304520 [アクセス日: 2021.9.13]

[36] 【70】食品安全委員会、清涼飲料水等に関するワーキンググループ：清涼飲料水評価書　カルシウム・マグネシウム等（硬度）．2017

[37] 【37】木村 午朗：フィチン酸について．有機合成化学，1967；25(2)：167-79

[38] 【63】Reddy NR, and Sathe SK: Food Phytate. 2001

[39] 【64】Schlemmer U, Frølich W, Prieto RM, and Grases F: Phytate in foods and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. Mol Nutr Food Res, 2009; 53(Suppl 2): S330-75

[40] 【78】Sandberg AS, Larsen T, and Sandström B: High Dietary Calcium Level Decrease Colonic Phytate Degradation in Pigs Fed a Rapeseed Diet. American Institute of Nutrition, 1992; 123(3): 559-66

[41] 【65】Shamsuddin AKM, and Yang GY: Inositol & its Phosphates. 2015

[42] 【67】Grases F, Simonet BM, Vucenik I, Prieto RM, Costa-Bauzá A, March JG, et al.: Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP6 or phytate) in humans. Biofactors, 2001; 15(1): 53-61

[43] 【68】Grases F, Simonet BM, March JG, and Prieto RM: Inositol hexakisphosphate in urine: the relationship between oral intake and urinary excretion. BJU Int, 2000; 85(1): 138-42

[44] 【69】Nahapetian A, and Young VR: Metabolism of 14C-phytate in rats: Effect of low and high dietary calcium intakes. J Nutr, 1980; 110(7): 1458-72

[45] 【72】Sakamoto K, Vucenik I, and Shamsuddin AM: [3H]Phytic acid (inositol hexaphosphate) is absorbed and distributed to various tissues in rats. J Nutr, 1993; 123(4): 713-20

[46] 【73】Grases F, Costa-Bauza A, Perelló J, Isern B, Vucenik I, Valiente M, et al.: Influence of concomitant food intake on the excretion of orally administered myo-inositol hexaphosphate in humans. J Med Food, 2006; 9(1): 72-6

[47] 【75】Grases F, Simonet BM, Prieto RM, and March JG: Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. Br J Nutr, 2001; 86(2): 225-31

[48] 【76】Grases F, Simonet BM, Prieto RM, and March JG: Variation of InsP4, InsP5 and InsP6 levels in tissues and biological fluids depending on dietary phytate. the Journal of nutritional biochemistry, 2001; 12(10): 595-601

[49] 【77】Wise A, and Gilburt DJ: Phytate hydrolysis by germfree and conventional rats. Appl Environ Microbial, 1982; 43(4): 753-6

[50] 【79】Sandberg AS, Andersson H, Carlsson NG, and Sandström B: Degradation products of bran phytate formed during digestion in the human small intestine: effect of extrusion cooking on digestibility. The Journal of

Nutrition, 1987; 117(12): 2061-5

[51] 【80】Sandberg AS, and Andersson H: Effect of dietary phytase on the digestion of phytate in the stomach and small intestine of humans. J Nutr, 1988; 118(4): 469-73

[52] 【81】Iqbal TH, Lewis KO, and Cooper BT: Phytase activity in the human and rat small intestine. Gut, 1994; 35(9): 1233-6

[53] 【82】Prieto RM, Fiol M, Perello J, Estruch R, Ros E, Sanchis P, et al.: Effects of Mediterranean diets with low and high proportions of phytate-rich foods on the urinary phytate excretion. European Journal of Nutrition, 2010; 49(6): 321-6

[54] 【83】Joung H, Jeun BY, Li SJ, Kim J, Woodhouse LR, King JC, et al.: Fecal phytate excretion varies with dietary phytate and age in women. J Am Coll Nutr, 2007; 26(3): 295-302

[55] 【84】Kim J, Woodhouse LR, King JC, Welch RM, Li SJ, Paik HY et al.: Relationships between faecal phytate and mineral excretion depend on dietary phytate and age. Br J Nutr, 2009; 102(6): 835-41

[56] 【98】石崎 睦雄，上野 清一，小山田 則孝，久保田 かほる，野田 正男：天然食品添加物の DNA 損傷活性（その 3）．食品衛生学雑誌，1985；26(5)：523-7

[57] 【97】石館 基，祖父尼 俊雄，吉川 邦衛：食品添加物の変異原性試験成績（その 2）昭和 55 年度厚生省試験研究費による第 1 次スクリーニングデータ．変異原性と毒性，1981；4(6)：80-9

[58] 【32】厚生労働省：既存添加物の安全性評価に関する調査研究 （平成 8 年度調査)_別添 1_林班報告書_フィチン酸．2001 https://www.ffcr.or.jp/houdou/2001/05/7DB23E5C8A68DA0F49256A46001D4C37.html [アクセス日: 2021.1.5]

[59] 【99】Whittaker P, Seifried HE, San RH, Clarke JJ, and Dunkel VC: Genotoxicity of iron chelators in L5178Y mouse lymphoma cells. Environ Mol Mutagen, 2001; 38(4): 347-56

[60] 【100】石館 基，滝澤 行雄，坂部 美雄，石崎 睦雄，渡辺 重信，館 正知，他：Ⅰ．食品添加物の変異原性試験成績（その 9）昭和 62 年度厚生省試験研究費による．トキシコロジーフォーラム，1988；10(3)：663-9

[61] 【88】市川 久次，大石 真之，高橋 省，小林 博義，湯沢 勝広，細川 奈津子，橋本 常生：フィチン酸ならびにフィチン酸ナトリウムのラットにおける経口急性毒性．東京都立衛生研究所研究年報，1987；38：371-6,

[62] 【89】藤谷 知子，米山 允子，樺島 順一郎，細川 奈津子，市川 久次：フィチン酸およびフィチン酸ナトリウムのマウスに対する急性毒性．東京都立衛生研究所研究年報，1987；38：368-70

[63] 【90】小縣 昭夫，安藤 弘，久保 喜一，佐々木 美枝子，細川 奈津子：マウスを用いたフィチン酸の催奇形性試験．東京都立衛生研究所研究年報，1987；38：377-81

[64] 【91】Starkenstein E: Über die pharmakologische Wirkung kalziumfällender Säuren und der Magnesiumsalze. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1914; 77: 45-82

[65] 【96】Szkudelski T: Phytic acid-induced metabolic changes in the rat. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2005; 89(11-12): 397-402

[66] 【92】Hiasa Y, Kitahori Y, Morimoto J, Konishi N, Nakaoka S, and Nishioka H: Carcinogenicity study in rats of phytic acid 'Daiichi', a natural food additive.

Food Chem Toxicol, 1992; 30(2): 117-25

[67] 【93】Hirose M, Ozaki K, Takaba K, Fukushima S, Shirai T, and Ito N: Modifying effects of the naturally occurring antioxidants γ-oryzanol, phytic acid, tannic acid and n-tritriacontane-16,18-dione in a rat wide-spectrum organ carcinogenesis model. Carcinogenesis, 1991; 1210: 1917-21

[68] 【94】Takaba K, Hirose M, Ogawa K, Hakoi K, and Fukushima S: Modification of Butyl-N-(4-Hydroxybutyl)Nirosamine-Initiated Urinary Bladder Carcinogenesis in Rats by Phytic Acid and Its Salts. Food Chem Toxicol, 1993; 32(6): 499-503

[69] 【95】Takaba K, Hirose M, Yoshida Y, Kimura J, Ito N, and Shirai T: Effects of n-tritriacontane-16,18-dione, curcumin, chlorphyllin, dihydroguaiaretic acid, tannic acid and phytic acid on the initiation stage in a rat multi-organ carcinogenesis model. Cancer Lett, 1997; 113(1-2): 39-46

[70] 【105】松本 信雄，中塚 敏夫，豊永 和：フィチン酸の催奇形性に関する研究. 1988

[71] 【106】消費者庁：届出食品の科学的根拠等に関する基本情報（一般消費者向け）.
https://www.fld.caa.go.jp/caaks/cssc02/?recordSeq=42008040150201 [アクセス日: 2021.1.7]

[72] 【107】池永 武， 戸羽 正道，坪内 美樹，甲田 哲之，吉田 宗弘：フィチン酸飲料の安全性評価. 痛風と尿酸・核酸，2019；43(1)：128

[73] 【34】厚生労働省生活衛生局食品化学課：既存添加物の安全性評価に関する調査研究（平成 8 年度調査）. 1998
https://www.ffcr.or.jp/houdou/1998/04/9C1A85A276A3290749256A4600080A21.html?OpenDocument [アクセス日: 2021.1.4]

[74] 【27】FDA (US Food and Drug Administration): EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF CERTAIN CALCIUM SALTS AS FOOD INGREDIENTS. 1975
https://faseb.org/Portals/2/PDFs/LSRO_Legacy_Reports/1975_SCOGS-45%20Calcium%20Salts.pdf [アクセス日: 2020.12]

[75] 【28】FDA (US Food and Drug Administration): Agency response letter GRAS Notice No. GRN 000381. 2012
https://wayback.archive-it.org/7993/20171031000421/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ ucm313045 . htm [アクセス日: 2021.1.4]