資料２－１

令和４年１月 21 日版

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

令和４年１月 21 日

独立行政法人酒類総合研究所

目次

目次 2
用語の定義 3
序　フィチン酸カルシウムの食品添加物指定の必要性 5
Ⅰ．添加物の概要 5
１．名称及び用途 5
２．起源又は発見の経緯 5
３．諸外国における使用状況 6
４．国際機関等における安全性評価 8
５．物理化学的性質 11
６．使用基準案 32
Ⅱ．有効性に関する知見 34
１．食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較 34
２．食品中での安定性 36
３．食品中の栄養成分に及ぼす影響 36
Ⅲ．安全性に係る知見 38
１．体内動態試験 38
２．毒性試験 60
３．ヒトにおける知見 72
４．一日摂取量の推計等 76
Ⅳ．海外添加物取り扱い社 82
Ⅴ．引用文献一覧 83

用語の定義

この概要書で用いる用語の定義は、次による。

用　　語	定　　義
酒税法	昭和 28 年法律第 6 号
ぶどう酒	酒税法第 3 条第 13 号に掲げる果実酒及び同条第 14 号に掲げる甘味果実酒のうち、ぶどうを主原料としたもの。
イノシトールリン酸	イノシトールの 6 つの水酸基にリン酸がエステル結合した物質全般を指す。リン酸基数は 1 ～ 6 あり、結合するリン酸の数及び位置の異なる異性体が存在するが、この概要書中ではそれら異性体の総称である。イノシトールヘキサリン酸は、フィチン酸を指す。
フィチン	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。なお、一般的にはフィチン酸の金属塩を指す。
醸造規則	ワイン製造に関して許される操作、使用する物品（原料、添加物、加工助剤）の種類、使用制限等を定めたもの。
AUC	Area Under the Curve：時間曲線下面積
CAS	Chemical Abstracts Service：ケミカル・アブストラクト・サービス
EC	European Commission：欧州委員会
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations：国際連合食糧農業機関
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
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
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ている
InsPx（IPx）	各種イノシトールリン酸の略語。x は結合するリン酸基の数を意味し、1～6 の数値が入ることがある。$InsP_6$ (IP_6)はフィチン酸を指す。
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD_{50}	Lethal Dose 50%：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量
OIV	Organisation Internationale de la vigne et du vin：国際ブドウ・ワイン機構
OIV 規格	OIV にて定められているフィチン酸カルシウムの規格：COEI-1-CALPHY:2000 [1]

SCF	Scientific Committee on Food：欧州食品科学委員会
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
WHO	World Health Organization：世界保健機関

序　フィチン酸カルシウムの食品添加物指定の必要性

本指定要請は、日 EU・EPA に基づき、EU においてワイン[1]の製造に使用可能な物品を我が国でも使用可能とすることを趣旨とする。EU において「フィチン酸カルシウム」[2]として定められている物品の詳細を調べたところ、CAS 登録番号[3615-82-5]に該当する物品であった。CAS 登録番号[3615-82-5]が付与された化合物は、フィチン酸カルシウム（マグネシウム塩を含みうるもの）であると判明した。また、「フィチン酸カルシウム」は、カルシウム塩等を加えて精製されるのが一般的であり、我が国において既に使用可能である既存添加物「フィチン（抽出物）」は水等で抽出し製造され、これらは一致するものではないことも明らかとなったため、本品を添加物として新規指定要請する。

この概要書により指定要請する添加物「フィチン酸カルシウム」は、その使用対象をぶどう酒とする。「フィチン酸カルシウム」は、その高いキレート作用から、使用対象中の鉄の除去に用いる清澄剤として使用できる非常に有用な物質である。過剰量の鉄がぶどう酒中に存在する場合、製品中で不溶性の混濁物質を形成し、商品価値を大きく損なう原因となる [2]。「フィチン酸カルシウム」処理により鉄イオンが低減されたぶどう酒は、鉄イオン混濁等による品質劣化の可能性が減少するため、長期間の貯蔵にも耐えうるようになり、品質の保全等消費者の利益保護に繋がることが期待される。

Ⅰ．添加物の概要

1．名称及び用途

（1）名称 ：（和名） フィチン酸カルシウム
（英名） Calcium Phytate [1] [3]

（2）CAS 登録番号：[3615-82-5] [3]

（3）用途： 製造用剤（清澄剤） [3] [4]

2．起源又は発見の経緯

添加物「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。

「フィチン酸カルシウム」のワインに対する除鉄効果については、Cohee 及び Steffen（1949 年） [5]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 年代にその有効性が複数の試験によって確認された。

欧州の規則としては、1987 年の EEC 規則 No 822/87 による EEC 規則 No 337/79 の改正によって「フィチン酸カルシウム」のワインへの使用が認められた [6]。現在も引き続き、欧州委員会委任規則（EU）2019/934 において「フィチン酸カルシウム」のワインへの使用が認められて

[1] 他国及び国際機関の規則等に記述のある“Wine”に関しては、ぶどう酒ではなくワインと訳す。

[2] 本概要書中において、添加物を指す場合は、「フィチン酸カルシウム」、「フィチン酸」、「フィチン（抽出物）」と括弧書きで表記し、一般的な物質を指す場合は、それぞれフィチン酸カルシウム、フィチン酸、フィチンと表記する。

いる [3]。また、OIV の国際的ワイン醸造規則（International Code of Oenological Practices）では、「フィチン酸カルシウム」のワインへの使用が認められている [1]。

醸造実務上においても、「フィチン酸カルシウム」は、複数のワイン醸造教本の清澄や安定化の項に掲載されており [7] [8]、フィチンが食経験の長い物質であること及び通常の食事で相当量を摂取していることから [9]、ワインの安全な除鉄剤として有効であると広く認識されている。

3．諸外国における使用状況

（1）CODEX

CODEX の GSFA（General Standard for Food Additives）や個別食品規格には、食品添加物としてのフィチン酸カルシウムの使用基準は含まれていない [10]。一方、加工助剤に関しては、現在そのリスト等は示されておらず、GMP に従い使用する等、ガイドラインに示された規定に従う必要があるのみである [11] [12]。したがって、フィチン酸カルシウムを加工助剤として用いる場合には、このガイドラインに示された規定に従うこととなる。

フィチン酸、フィチン酸塩及びフィチンに関しても、GSFA や個別食品規格には記載がなく、フィチン酸カルシウムと同様の扱いである。

（2）EU

EU 域内で使用が認められている食品添加物及びその使用基準は、欧州議会・閣僚理事会規則（EC）No 1333/2008 [13]で定められている。その中の Annex II 及び III において認可された食品添加物名と使用条件が記載されており、フィチン酸カルシウム、フィチン酸塩、フィチン及びフィチン酸の記載はないものの、加工助剤に関しては、Article 2 にて本規則の適用を除外するとされている。

ワインに使用できる加工助剤については、欧州委員会委任規則（EU）2019/934 [3]の Annex Ⅰ Part A に記述があり、この中の Table 2 に、承認されている醸造資材及びその使用条件が記載されている。「フィチン酸カルシウム」は、Table 2 中の Paragraph 6「安定化剤」の項に記載されており、参照すべき OIV Codex file として COEI-1-CALPHY:2000 が規定されている [1]。使用基準については、Table 2 の Column 7 において、赤ワインに 8 g／hL 以下の量で使用できると記載され、Appendix 4 に、「EU 加盟国の当局によって正式に承認されたエノログ（ワイン醸造技術管理士）若しくは専門技術者の監督下でのみ使用され、その責任の範囲は、必要に応じて関係する EU 加盟国によって修正されるものとする。フィチン酸カルシウムで処理した後、ワインには微量の鉄が含まれていなければならない」と記載されている。

EU 域内での食品添加物に係る規則及び「フィチン酸カルシウム」の規定は、以下のとおりである。

規格名	
規格の内容	「フィチン酸カルシウム」の規定
欧州委員会委任規則（EU）2019/934 [3]	
● 承認されたワイン醸造規則（Annex I Part A） ● ワイン添加物の規格参照先（Article 9, point 1）	● ワイン醸造に用いられる「フィチン酸カルシウム」の規格に関しては、Table 2 において CAS 番号として 3615-82-5 が、OIV Codex file として COEI-1-CALPHY:2000 が規定されている。 ● 赤ワインへの使用上限量は、8 g／hL とされている。

（3）米国

ワインに関する規制については、ワインを所管する米国酒類タバコ税貿易管理局（Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau：TTB）により、CFR Title 27「アルコール、タバコ製品及び火器」において規定されている。ワインの製造に使用できる物質は、CFR Title 27 Chapter I Subchapter A Part 24「ワイン」Subpart L「ワインの保管、処理及び仕上げ」にまとめられているが、この中に「フィチン酸カルシウム」の記載はない [14]ことから、ワイン製造への使用は認められていないと考えられる。

米国は、EU と「ワインの取引に関する欧州共同体とアメリカ合衆国間の協定（Agreement between the European Community and United States of America on trade in wine)」を 2006 年に締結しており、その第 4 条において Annex I に記載された相手国の醸造規則及び製品仕様に基づいて生産されたワインについて自国での流通を妨げないとしている [15]。同協定の Annex I に記載された EU の醸造規則には「フィチン酸カルシウム」の処理が含まれていることから、米国において「フィチン酸カルシウム」で処理した EU 産のワインの流通は認められている。

一方、フィチン酸は、GRAS Notice Inventory[3]に収載されており（GRN No. 381)、告知者（Tsuno Food Industrial Co., Ltd.）による「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、野菜加工品及び野菜ジュースに 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、フィチン酸を使用することは GRAS である」との判断に対し、FDA は疑義なし（FDA has no questions）と回答している [16]。

（4）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリアとニュージーランドは、共通の食品規格・基準を作成することで合意しており、食品全般の統一規格であるオーストラリア・ニュージーランド食品基準規約（Australia

[3] 米国では、専門家の知見及び経験、科学的データ等を基に物質の安全性が公的に証明され、GRAS Determination が行われた物質が FDA へ通知され、FDA がそれに対し異義を申し立てない場合、その物質 は GRAS 物質として GRAS Notice Inventory に掲載される。

New Zealand Food Standards Code：FSC）を整備している。その第 1 章（一般食品基準）の Standard 1.3.1 [17]において食品添加物に関する規制を、また、Standard 1.3.3 [18]において加工助剤に関する規制を定めている。更に、Standard 1.3.1 で規定する食品添加物のリストを Schedule 15 [19]に、また、Standard 1.3.3 で規定する加工助剤のリストを Schedule 18 [20]に定めている。なお、Standard 1.3.3-5 では「Schedule 18.3 に記載されている物質は、あらゆる食品の加工助剤として使用できる」とされている [18]。

フィチン酸カルシウムは、Schedule 18.3 に記載された脱色剤、清澄剤、ろ過剤、吸着剤としての目的で使用される物質のリストに、「フィチン酸塩（フィチン酸、フィチン酸マグネシウム及びフィチン酸カルシウムを含む。）」として掲載されており、GMP に従った使用が認められている [20]。

オーストラリアのワインの製造に関する規則は、FSC 第 4 章の Standard 4.5.1「ワイン製造の要件」に記載されている [21]。この第 4 項（Clause 4）に、ワイン、スパークリングワイン及び酒精強化ワインの製造に用いることができる加工助剤として、「フィチン酸塩」が含まれている。

ニュージーランドにおいては、ワイン製造に用いる食品添加物及び加工助剤については、FSC の Standard 1.3.1 及び Standard 1.3.3 が適用され、「フィチン酸塩（フィチン酸、フィチン酸マグネシウム及びフィチン酸カルシウムを含む。）」は GMP に従った使用が認められる [22]。

（5）OIV

OIV の国際的ワイン醸造規則（International Code of Oenological Practices）において、「フィチン酸カルシウム」は加工助剤の一つとして分類され [4]、ワインの鉄混濁の防止を目的として使用される [1]。使用規定として、a）効果を確認するため、予備試験と性能試験を実施する必要がある、b）ワインに添加する前に、塩酸を使用して「フィチン酸カルシウム」を溶解することは禁じる、c）使用する「フィチン酸カルシウム」は、OIV 規格に準拠するものとする、の 3 点が挙げられている [23]。

（6）日本

我が国において、フィチン酸カルシウムは、食品添加物として指定されていない。

類縁物質としては、「フィチン酸」及びイノシトールヘキサリン酸マグネシウムを主成分とした「フィチン（抽出物）」が既存添加物として掲名されている [24]。「フィチン酸」は酸味料及び製造用剤として、また、「フィチン（抽出物）」は製造用剤として使用されている。

4．国際機関等における安全性評価

（1）JECFA

フィチン酸カルシウム、フィチン酸塩及びフィチン、並びに関連物質であるフィチン酸について、いずれも JECFA における評価は確認できない [25]。

（2）EFSA 及び SCF

フィチン酸カルシウム、フィチン酸塩及びフィチン、並びに関連物質であるフィチン酸について、いずれも EFSA 及び SCF による評価は確認できない [26]。

（3）FDA

① フィチン酸カルシウム

1975 年、FDA からの委託により米国実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology：FASEB）は、特別委員会（Select Committee on GRAS Substances：SCOGS）を組織し、GRAS 物質である複数のカルシウム化合物を評価する中で、CFR Title 21 Chapter I Subchapter E「動物用薬品、飼料及び関連物質」において GRAS となっている「フィチン酸カルシウム」について、以下のとおり評価した [27]。

特別委員会の報告書では、添加物としての「フィチン酸カルシウム」の一日摂取量について、NRC（National Research Council (U.S.)）小委員会の報告（NAS, 1972、入手不可）を用い、成人及び子供の平均摂取量は、1 mg／kg／日未満であったとしている。また、「フィチン酸カルシウム」に関する発がん性又は変異原性の研究は、特別委員会では未確認としている。以上より、添加物由来の「フィチン酸カルシウム」の摂取量は、通常のフィチン酸の摂取量と比べ極めて少なく、通常に存在し、あるいは食品に添加されるカルシウム化合物の濃度を鑑みると、これらの量で不都合な効果を示唆する知見は確認できないため、現在の使用方法でヒトへの有害影響を示す合理的根拠はないと特別委員会は結論した [27]。

② フィチン酸

関連物質であるフィチン酸については、FDA は告知者（Tsuno Food Industrial Co., Ltd.）が提出した GRAS Notice に対し、以下のとおり回答している。

FDA から告知者宛に発出された 2012 年 6 月 4 日付の GRAS Notice GRN No. 381 への回答書簡によると、FDA は、「フィチン酸を酸化防止等の目的で清涼飲料水等に 0.2%まで使用すること、又はサプリメント用のカプセルの溶解性低下を抑制し、強度を与えるために 8.0%まで使用することは一般に安全とみなされる（GRAS）」との告知者の判断について、告知者の提出資料（2011 年 5 月）及び FDA で利用可能な資料に基づき、回答時点において「no questions」（告知者の判断に疑義なし）と結論付けている。ただし、FDA は、上記の使用条件における「フィチン酸」の GRAS の位置づけに関して、FDA としての決定を行うものではなく、この食品成分について安全を確保し、かつ、全ての適用される法や規制を遵守する責任は常に告知者にあるとしている [28]。

なお、告知者は、有識者からなる GRAS パネルを設置し、「フィチン酸」についてのばく露推計、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験、体内動態試験、ミネラルバイオアベイラビリティ及びヒト臨床試験の知見を基に評価を行っている。その結果、①フィチン酸はヒトでは容易に吸収されないこと、②フィチン酸は低ミネラル食の場合のみでミネラルバイオアベイラ

ビリティに影響すること、③フィチン酸はヒトで安全に摂取されることが示されたため、告知者の判断として、上記の使用方法においてフィチン酸が GRAS であると結論している [28]。

（4）FSANZ

「フィチン酸塩（フィチン酸、フィチン酸マグネシウム及びフィチン酸カルシウムを含む。)」について、FSANZ の食品基準の加工助剤のリストに収載されているが [20]、公表している資料の中にはこれらの物質の評価結果は確認できなかった [29]。

（5）食品安全委員会

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」は未評価である。

② 関連物質「フィチン酸」

関連物質であるフィチン酸については、厚生労働省が「フィチン酸」を含む既存添加物 89 品目について新たに規格基準（成分規格）を策定するにあたり、平成 28 年 6 月に食品安全委員会へ食品健康影響評価を依頼した [30]。

同月、食品安全委員会は厚生労働省からの本評価依頼に対して、『(引用開始）既存添加物 89 品目に係る成分規格（89 項目）を作成することについて既に使用の認められている添加物であり、新たに成分規格を設定する場合、設定の前と比較して、添加物の品質がより確保されることから、人の健康に悪影響を及ぼすおそれはないと考えられる（引用終わり)』との理由から、『(引用開始）食品安全基本法第 11 条第 1 項第 2 号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる（引用終わり)』との評価結果を厚生労働大臣宛に通知した [31]。

（6）厚生労働省

① 関連物質「フィチン酸」についての安全性の確認

厚生労働省では、平成 8 年度厚生科学研究報告書「既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」(主任研究者　林裕造)[32]において、国際的な評価結果、欧米での許認可状況、安全性試験成績結果等から、既存添加物の基本的な安全性について検討した結果を踏まえ、既存添加物の安全性の確認を順次実施している [33]。

林（1996 年）の報告において、「フィチン酸」は JECFA 及び欧米にて安全性評価がなされていない添加物として、反復投与毒性試験、変異原性試験成績等が収集された [34]。28 日間以上（12 週間）反復投与毒性試験からは無毒性量 300 mg／kg が推計され、変異原性試験（復帰変異試験、染色体異常試験及び小核試験）については、いずれも陰性であった [32]。これらの結果から基本的な安全性を評価することができるとした上で、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している [34]。

5．物理化学的性質

（1）製造方法

フィチン酸カルシウムは、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沈殿させ、分離回収して精製することにより製造される [35] [36]。沈殿方法はいくつかあり、図 1 のとおり①有機溶剤の添加法、②塩化鉄、硫酸マンガンなどの水溶性重金属塩を添加する方法、③水溶性アルカリ土類金属塩を添加する方法及び④アルカリの添加法に大別されている [37]。添加物「フィチン酸カルシウム」の製造方法としては、一般的に上記③の水溶性アルカリ土類金属塩を添加する方法が用いられている。現在流通している製品の 1 つである NutriScience 社製の InoPhyte®は、原料として米ぬかを用い、脱脂、抽出を経て精製したものを中和し、得られた溶液をろ過し、その沈殿を洗浄・乾燥することにより製造されている [38]。

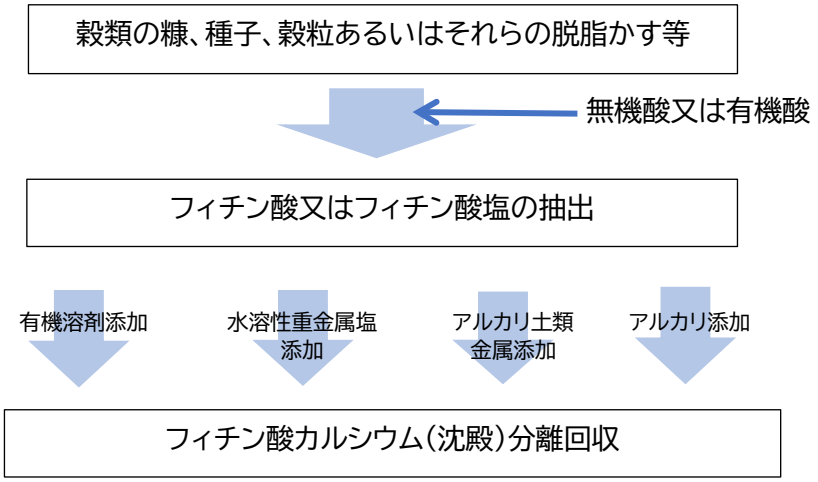


図 1　一般的な「フィチン酸カルシウム」の製造方法

（2）成分規格

①　成分規格案

項目	成分規格案	参照規格
① 名称	フィチン酸カルシウム	－
② 英名	Calcium phytate	1
③ 英名別名	－	－
日本名別名	－	－
④ 構造式	－	－
⑤ 分子式又は組成式	－	－
分子量又は式量	－	－
⑥ 化学名	－	－
⑦ CAS 登録番号	［3615－82－5］	1
⑧ 定義	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。	2, 3, 4

⑨ 含量	本品を乾燥したものは、総リン量として 15%以上を含む。	2, 3, 4
⑩ 性状	本品は、白色の粉末である。	3, 4
⑪ 確認試験	(1) 本品 1.5 g を、ケルダールフラスコ又は耐熱ガラス製のビーカー若しくはコニカルフラスコに入れ、硫酸 10 mL、硝酸 2.5 mL を加えて、硝酸の褐色煙が消え白煙が生じるまで加熱し、分解する。冷後、水 25 mL を加え、フェノールフタレイン試液 3 滴を加え、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和した液はリン酸塩（2）の反応を呈する。	2
	(2) 本品 0.1 g に酢酸（1→4）5 mL を加えて煮沸する。冷後、ろ過し、ろ液にシュウ酸アンモニウム一水和物溶液（1→30）5 mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。この沈殿を分離し、塩酸（1→4）を追加するとき、沈殿は溶ける。	2
⑫ （示性値）	－	－
⑬ 純度試験	(1) 鉛 Pb として 5 μg／g 以下（乾燥物）（乾燥したもの 0.80 g、第 3 法、比較液 鉛標準液 4.0 mL、フレーム方式）	2, 3, 4
	(2) ヒ素 As として 3 μg／g 以下（乾燥物）（乾燥したもの 0.50 g、第 3 法、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B）	2, 3, 4
	(3) 遊離無機リン 1 %以下（乾燥物） 本品を乾燥したものについて、その 0.5 g を精密に量り、水を加えてゆるやかに数回振り混ぜてろ過し、得られたろ液に更に水を加えて正確に 200 mL とする。この液 3 mL を正確に量り、L（+）－アスコルビン酸溶液（1→100）5 mL を加え、次に七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 1 g を硫酸試液（0.025 mol／L）100 mL に溶かした液 5 mL を加え、更に酢酸緩衝液（pH 4.0）を加えて正確に 50 mL とし、15 分間放置した後、検液とし、波長 750 nm における吸光度を測定する。対照には、L（+）－アスコルビン酸溶液（1→100）5 mL に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 1 g を硫酸試液（0.025 mol／	2, 4

	L）100 mL に溶かした液 5 mL を加え、更に酢酸緩衝液（pH 4.0）を加えて 50 mL とした液を用いる。別に、リン標準液 5 mL を正確に量り、水を加えて 1000 mL とする。この液 5 mL、10 mL 及び 20 mL をそれぞれ正確に量り、それぞれにL（＋）－アスコルビン酸溶液（1→100）5 mL を正確に加え、以下検液の調製と同様に操作して吸光度を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液の吸光度から、検液中の遊離無機リン濃度を求め、更に試料中の遊離無機リン量（%）を求める。	
⑭ 乾燥減量	12%以下（105℃、4 時間）	2, 3, 4
⑮ 灰分	－	－
⑯ 微生物限度	－	－
⑰ 定量法	本品を乾燥し、その約 1.5 g を精密に量り、ケルダールフラスコ又は耐熱ガラス製のビーカー若しくはコニカルフラスコに入れ、硫酸 10 mL、硝酸 2.5 mL を加えて、硝酸の褐色煙が消え白煙が生じるまで加熱し、分解する。得られた分解液に水を加えてろ過し、ろ液に水を加えて正確に 500 mL とする。このろ液 3 mL を正確に量り、100 mL メスフラスコに入れ、フェノールフタレイン試液 1 滴を加えアンモニア水（1→4）で中和した後、硝酸（1→10）を無色になるまで加えて微酸性とする。この液に、バナジン酸・モリブデン酸試液 20 mL を加え、更に水を加えて正確に 100 mL とし、よく振り混ぜて 30 分間放置した後、検液とする。波長 420 nm における検液の吸光度を測定する。別に、リン標準液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL、10 mL 及び 20 mL をそれぞれ正確に量り、100 mL メスフラスコに入れ、以下検液の調製と同様に操作して発色させた後、波長 420 nm における吸光度を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液の吸光度から、検液中の総リン濃度を求め、更に試料中の総リン量（%）を求める。	2, 3, 4

⑱ 保存基準	－	－
参考規格 1 ：Commission Delegated Regulation (EU) 2019/934 of 12 March 2019 [3] 2 ：第 9 版　食品添加物公定書 [39] 3 ：第 5 版　既存添加物自主規格　「フィチン（抽出物）」 [40] 4 ：OIV International Oenological Codex: Products used in oenology “Calcium phytate” [1]		

② 成分規格案と既存の規格の対照表

表 1 に類似添加物の国際機関及び指定添加物に係る食品添加物公定書の規格を示す。

国際機関の規格においては、OIV の International Oenological Codex [1]を、我が国においては類似物質である「フィチン酸」及び「リン酸三カルシウム」の第 9 版食品添加物公定書 [39]において定める規格並びに「フィチン（抽出物）」の第 5 版既存添加物自主規格 [40]において定める規格を参考として記載した。

表 1　成分規格案と既存の規格の対照表

	本規格案	OIV 規格 [1]	公定書 [39]			既存添加物 自主規格 [40]
名称	和名：フィチン酸カルシウム 英名：Calcium phytate	Calcium phytate	和名：フィチン酸 英名：Phytic Acid		和名：リン酸三カルシウム 英名：Tricalcium phosphate	和名：フィチン（抽出物） 英名：Phytin (Extract)
定義	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。	フィチン酸カルシウムは、イノシトールヘキサリン酸エステル（又はイノシトヘキサリン酸あるいはフィチン酸）の塩である。	本品は、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である。本品には液体品及び粉末品があり、粉末品は、デキストリン又は還元水飴を含むことがある。		本品は、ほぼ 10CaO・3P_2O_5・H_2Oの組成をもつリン酸カルシウムである。	本品は、イネ属（Oryza）の種子より得られた米ぬか又はトウモロコシ（Zea mays L.）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である。
			（液体品）	（粉末品）		
含量	本品を乾燥したものは、総リン量として 15%以上を含む。	総リン 15%以上 （乾燥重量比）	フィチン酸（イノシトールヘキサリン酸、$C_6H_6O_{24}P_6$＝660.04）48.0～52.0%含む。	フィチン酸（イノシトールヘキサリン酸、$C_6H_6O_{24}P_6$＝660.04）27.0%以上でその表示量の 90～110%含む。	本品を乾燥したものは、リン酸三カルシウム（$Ca_3(PO_4)_2$＝310.18）として 98.0～103.0%を含む。	本品はイノシトールヘキサリン酸マグネシウム（$C_6H_6P_6O_{24}Mg_4KNaCa$＝847.28[4]）80%以上を含む。
性状	白色の粉末	白色粉末で、酸味があり水に難溶、希強酸に可溶。	無～淡黄褐色の透明なシロップ状の液体でにおいがない。	淡黄～褐色の粉末でにおいがない。	白色の粉末	白～類白色の粉末あるいは粒
確認試験	(1)　本品 1.5 g を、ケルダールフラスコ又は耐熱ガラス製のビーカ	水溶液は酸性でリトマス反応を呈し、かつカルシウムの反応を呈す	(1)本品の水溶液（1→10）は酸性である。 (2)本品の水溶液（1→	(1)本品の水溶液（1→10）は酸性である。 (2)本品の水溶液（1→	(1)本品を硝酸銀溶液（1→50）で湿らせるとき、黄色を呈する。	硝酸銀溶液（1→50）で湿らせるとき、淡黄色を呈する。

[4] 既存添加物自主規格では 847.28 と記載されているが [40]、公定書付録の原子量表 [39]から算出すると 847.33 である。

	ー若しくはコニカルフラスコに入れ、硫酸 10 mL、硝酸 2.5 mL を加えて、硝酸の褐色煙が消え白煙が生じるまで加熱し、分解する。冷後、水 25 mL を加え、フェノールフタレイン試液 3 滴を加え、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和した液はリン酸塩（2）の反応を呈する。 (2) 本品 0.1 g に酢酸（1→4）5 mL を加えて煮沸する。冷後、ろ過し、ろ液にシュウ酸アンモニウム一水和物溶液（1→30）5 mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。この沈殿を分離し、塩酸（1→4）を追加するとき、沈殿は溶ける。	る。	10）にフェノールフタレイン試液 3 滴を加え、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和し、硝酸銀溶液（1→100）を滴加するとき、白色のコロイド沈殿を生じる。 (3)本品 1 mL を 300 mL のケルダールフラスコに入れ、硫酸 3 mL を加えて、3 時間加熱して本品を分解する。冷後、水 8 mL を加え、フェノールフタレイン試液 3 滴を加え、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和した液はリン酸塩（2）の反応を呈する。 (4)本品 3 mL 及び 30%硫酸 7 mL を耐圧試験管に入れて密栓し、130℃で 5 時間加熱し、分解した後、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和し、更に水を加えて 50 mL とする。この液に、活性炭 0.5 g を加えて 10 分間かき混ぜた後、ろ過す	10）にフェノールフタレイン試液 3 滴を加え、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和し、硝酸銀溶液（1→100）を滴加するとき、白色のコロイド沈殿を生じる。 (3)本品 1.5 g を 300 mL のケルダールフラスコに入れ、硫酸 3 mL を加えて、3 時間加熱して本品を分解する。冷後、水 8 mL を加え、フェノールフタレイン試液 3 滴を加え、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和した液はリン酸塩（2）の反応を呈する。 (4)本品 3.5 g を量り、水 100 mL を加えて溶かす。この溶液を、あらかじめ弱塩基性陰イオン交換樹脂（OH 型）42 mL を充てんしたカラムに注ぎ、1 時間に 100～200 mL の速さで流す。次いで、水 200 mL で同様の速さで流して洗浄した後、硫	(2)本品 0.1 g に酢酸（1→4）5 mL を加えて煮沸する。冷後、ろ過し、ろ液にシュウ酸アンモニウム一水和物溶液（1→30）5 mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。	

			る。ろ液 30 mL をとり、塩化バリウム二水和物溶液（1→10）0.5 mL を加えて蒸発乾固するとき、残留物は薄い赤色を呈する。	酸試液（0.5 mol／L）100 mL、次いで、水 100 mL を同様の長さで流す。この溶出液 200 mL を減圧下で加温して水分を留去し、10 mL まで濃縮し、耐圧試験管に入れて密栓し、以下「液体品」の確認試験(4)を準用する。		
純度試験						
鉄	—	50 mg／kg 未満 （乾燥物）	—	—	—	—
鉛	5 μg／g 以下 （乾燥物、Pb として）	5 mg／kg 未満 （乾燥物）	2 μg／g 以下 （Pb として）	2 μg／g 以下 （Pb として）	4 μg／g 以下 （Pb として）	2 μg／g 以下 （Pb として）
水銀	—	1 mg／kg 未満 （乾燥物）	—	—	—	—
ヒ素	3 μg／g 以下 （乾燥物、As として）	3 mg／kg 未満 （乾燥物）	1.5 μg／g 以下 （As として）	1.5 μg／g 以下 （As として）	3 μg／g 以下 （As として）	3 μg／g 以下 （As として）
遊離無機リン	1％以下 （乾燥物） 本品を乾燥したものについて、その 0.5 g を精密に量り、水を加えてゆるやかに数回振り混ぜてろ過し、得られたろ液に更に水を加えて正確に 200 mL とする。この液 3 mL を正確に量り、L（+）－アスコルビン酸溶液	1％未満 （乾燥物、 リン等量にして） 0.50 g のフィチン酸カルシウムを 200 mL メスフラスコに量りとる。100 mL の蒸留水と 5 mL の濃硝酸（R)を加える。15 分間 20℃で攪拌し、蒸留水で 200 mL にメスアップする。この溶液 10 mL に、10	1.0％以下 本品 0.5 g を量り、水を加えて溶かして正確に 200 mL とする。この液 3 mL を正確に量り、L(+)-アスコルビン酸溶液（1→100）5 mL を加え、次に七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 1 g を硫酸試液（0.025 mol／L）100 mL に溶かした液 5 mL	1.0％以下 「液体品」の純度試験(5)を準用する。	—	—

	（1→100）5 mL を加え、次に七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 1 g を硫酸試液（0.025 mol／L）100 mL に溶かした液 5 mL を加え、更に酢酸緩衝液（pH 4.0）を加えて正確に 50 mL とし、15 分間放置した後、検液とし、波長 750 nm における吸光度を測定する。対照には、L（+）－アスコルビン酸溶液（1→100）5 mL に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 1 g を硫酸試液（0.025 mol／L）100 mL に溶かした液 5 mL を加え、更に酢酸緩衝液（pH 4.0）を加えて 50 mL とした液を用いる。別に、リン標準液 5 mL を正確に量り、水を加えて 1000 mL とする。この液 5 mL、10 mL 及び 20 mL をそれぞれ正確に量り、それぞれに L（+）－アスコルビン酸溶液（1	mL のニトロバナドモリブデン試薬（R)を加える。15 分間 20℃で静置する。この溶液の吸光度は、5 mL の蒸留水と 10 mL のニトロバナドモリブデン試薬を、0.05 g／L のリンを含むリン酸二水素カリウム溶液 5 mL に加えた時の値より低くなければならない。（無機リン含量は、リン等量として、1%未満）	を加え、更に酢酸緩衝液（pH 4.0)を加えて正確に 50 mL とし、15 分間放置した後、検液とし、波長 750 nm における吸光度を測定する。対照には、L(+)-アスコルビン酸溶液（1→100）5 mL に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 1 g を硫酸試液（0.025 mol／L）100 mL に溶かした液 5 mL を加え、更に酢酸緩衝液（pH 4.0）を加えて 50 mL とした液を用いる。別に、リン標準液 5 mL を正確に量り、水を加えて 1000 mL とする。この液 5 mL、10 mL 及び 20 mL をそれぞれ正確に量り、それぞれに L(+)-アスコルビン酸溶液（1→100）5 mL を正確に加え、以下検液の調製と同様に操作して吸光度を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液の吸光度から、検液中の遊離無機リン			

	→100）5 mL を正確に加え、以下検液の調製と同様に操作して吸光度を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液の吸光度から、検液中の遊離無機リン濃度を求め、更に試料中の遊離無機リン量（%）を求める。		濃度を求め、更に試料中の遊離無機リン量(%)を求める。			
塩化物	—	—	0.040%以下 （Cl として）	0.040%以下 （Cl として）	—	—
硫酸塩	—	—	0.072%以下 （SO_4 として）	0.072%以下 （SO_4 として）	—	—
デンプン	—	不可溶分がヨウ素反応を示さない。	—	—	—	—
還元糖	—	アルカリ性銅試薬で還元反応を示さない。（ショ糖転化糖問わず）	—	—	—	—
アルブミン	—	ビウレット反応で呈色しない。	—	—	—	—
グリセロリン酸	—	硫酸水素カリウム存在下でアクロレインの煙霧を発生しない。	—	—	—	—
乾燥減量	12%以下 （105℃、4 時間）	12%未満 （1 g、105℃、恒量）	—	—	10.0%以下 （200℃、3 時間）	8.0%以下 （105℃、4 時間）
灰分	—	65%以上 72%以下 （乾燥物 0.250 g、550℃）	—	—	—	—

不可溶分	—	1%未満 （105℃、乾燥物換算）	—	—	—	—
定量法	本品を乾燥し、その約1.5 gを精密に量り、ケルダールフラスコ又は耐熱ガラス製のビーカー若しくはコニカルフラスコに入れ、硫酸10 mL、硝酸2.5 mLを加えて、硝酸の褐色煙が消え白煙が生じるまで加熱し、分解する。得られた分解液に水を加えてろ過し、ろ液に水を加えて正確に500 mLとする。このろ液3 mLを正確に量り、100 mLメスフラスコに入れ、フェノールフタレイン試液1滴を加えアンモニア水（1→4）で中和した後、硝酸（1→10）を無色になるまで加えて微酸性とする。この液に、バナジン酸・モリブデン酸試液20 mLを加え、更に水を加えて正確に100 mLとし、よく振り混ぜて30分間放置した後、検	105℃での乾燥処理をした試料0.25 gを正確に量り取り、直径8 ㎜長さ1 mの還流凝縮器に接続可能な、すりあわせフラスコに入れる。濃硫酸5 mL、濃硝酸0.5 mLを加える。還流させながら約15分沸騰させる。冷後、フラスコの中身を静かに移し、1 Lまでメスアップする。凝縮器とフラスコは水で洗い、洗液をメスフラスコに加え、20℃で標線に合わせ、攪拌する。 この溶液10 mLにニトロバナドモリブデン試薬10 mLを加え、20℃水浴で15分攪拌する。発色強度は、リン濃度が0.05 g／Lであるリン酸一カリウム溶液8 mL、水2 mL及びニトロバナドモリブデン試薬10 mLを同様に処理し得た対照以上とな	本品約1.5 gを精密に量り、300 mLのケルダールフラスコに入れ、硫酸10 mL、硝酸2.5 mLを加えて、液が透明になるまで加熱し、分解する。冷後、水を加えて正確に500 mLとする。この液3 mLを正確に量り、100 mLメスフラスコに入れ、アンモニア水（1→4）で中和した後、硝酸（1→10）を加えて微酸性とする。この液に、バナジン酸・モリブデン酸試液20 mLを加え、更に水を加えて正確に100 mLとし、よく振り混ぜて30分間放置した後、検液とする。波長420 nmにおける検液の吸光度を測定する。別に、リン標準液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする。この液5 mL、10 mL及び20 mLをそれ	「液体品」の定量法を準用する。	本品を乾燥し、その約0.3 gを精密に量り、塩酸（1→4）10 mLを加えて溶かし、更に水を加えて正確に200 mLとし、検液とし、カルシウム塩定量法の第2法により定量する。 0.02 mol／Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液1 mL＝2.068 mg $Ca_3(PO_4)_2$	本品を乾燥し、その約1.0 gを精密に量り、ケルダール分解フラスコに移し、あらかじめ細かく砕いた硫酸銅（Ⅱ）及び硫酸カリウムの混合物（1：9）5 g及び硫酸20 mLを加え、最初は弱く加熱し徐々に火力を強め煮沸させる。分解液が緑色になってから更に3時間煮沸を続けた後、分解を終了させる。得られた分解液をろ過し、水を加えて正確に200 mLとする。更にこの液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、検液とする。別に、リン標準液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に10 mLとし、標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ1 mLずつ正確に量り、硫酸p-メチルアミノフェノール溶液（1

	液とする。波長 420 nm における検液の吸光度を測定する。別に、リン標準液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL、10 mL 及び 20 mL をそれぞれ正確に量り、100 mL メスフラスコに入れ、以下検液の調製と同様に操作して発色させた後、波長 420 nm における吸光度を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液の吸光度から、検液中の総リン濃度を求め、更に試料中の総リン量（%）を求める。	る。 総リン量は、波長 425 nm での吸光度を測定し、リン濃度 0.05 g／L の溶液を 4, 6, 8, 10 mL ずつ使用して検量線を得ることで、求めることもできる。	ぞれ正確に量り、100 mL メスフラスコに入れ、以下検液の調製と同様に操作して発色させた後、波長 420 nm における吸光度を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液の吸光度から、検液中の総リン濃度を求め、更に試料中の総リン量（%）を求める。次に総リン量（%）及び純度試験（5）で求めた、遊離無機リン量（%）から次式によりフィチン酸の含量を求める。 フィチン酸（イノシトールヘキサリン酸）（$C_6H_6O_{24}P_6$）の含量（%）＝（総リン量（%）－遊離無機リン量（%））×3.552			→50）40 mL 及びモリブデン酸アンモニウム溶液（1→100）・硫酸混液（25:2）40 mL を加えて混和し、37±0.5℃で 20 分間加温し、直ちに冷却した後、水を対照として、波長 750 nm における吸光度を測定し、次式により含量を求める。 イノシトールヘキサリン酸マグネシウムの含量(%)＝0.02／M_T×A_T／A_S×1,000×4.559 ただし、 M_T：資料の採取量（g） A_T：資料溶液の吸光度 A_S：標準液の吸光度
保存基準	—	乾燥した場所で、気密容器に保管する。	—	—	—	—

③　成分規格案の設定根拠

本指定要請の背景において、EU 域内において使用できる物品の利用を想定していることから、EU の成分規格が含まれるよう設定することとした。EU での「フィチン酸カルシウム」の規格は OIV の成分規格に準ずるため [3]、OIV 規格 [1]を参考とした。確認試験及び純度試験等一部の項目については、既に我が国において既存添加物として認められている類似物質の「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物)」の規格を参照した。

イ　含量

OIV 規格 [1]では、フィチン酸塩の含量や純度は規定されていないが、総リン量として、「フィチン酸カルシウムは 105℃乾燥物に対し、リン含量 15%以上である」とされている。

本要請の趣旨を鑑みると、EU においてワインの製造に使用可能な物品を我が国においてもぶどう酒製造に利用できるようにすることを想定していることから、「本品を乾燥したものは、総リン量として 15%以上を含む。」とした。

ロ　性状

OIV 規格 [1]では、「白色粉末で酸味を呈し、水にはほとんど解けず、希強酸に溶け、ワインには難溶である」と記載がある。実製品の試験においては、全てのロットにおいて白色粉末であったことから、性状の規格は「白色の粉末である」とした。

ハ　確認試験

OIV 規格 [1]では確認試験の項はない。したがって、我が国における類似の添加物の記載方法にならい、フィチン酸塩の定性反応は「B　一般試験法　27.　定性反応試験法　リン酸塩（２)」、「フィチン酸　確認試験（３)」及び「フィチン酸　定量法」を参考に、「本品 1.5 g を、ケルダールフラスコ又は耐熱ガラス製のビーカー若しくはコニカルフラスコに入れ、硫酸 10 mL、硝酸 2.5 mL を加えて、硝酸の褐色煙が消え白煙が生じるまで加熱し、分解する。冷後、水 25 mL を加え、フェノールフタレイン試液 3 滴を加え、水酸化ナトリウム溶液（１→10）を加えて中和した液はリン酸塩（2）の反応を呈する。」とした [39]。

なお、「フィチン酸　確認試験（３)」を参考とし、操作の簡便さを考慮して水を 25 mL 加える方法を採用することとした。

カルシウムの定性反応は「B　一般試験法　27.　定性反応試験法　カルシウム塩（２)」及び「リン酸三カルシウム　確認試験（２)」を参考に、「本品 0.1 g に酢酸（１→４）5 mL を加えて煮沸する。冷後、ろ過し、ろ液にシュウ酸アンモニウム一水和物溶液（１→30）5 mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。この沈殿を分離し、塩酸（1→4）を追加するとき、沈殿は溶ける。」 [39]と設定した。

ニ　純度試験

次のとおり成分規格及び試験法を採用する。

(ｲ)　溶状

OIV 規格 [1]では、規格が設定されていないことから、定めないこととした。

(ﾛ)　灰分

OIV 規格 [1]において成分規格が設定されているものの、我が国における類似の「フィチン酸」 [39]及び「フィチン（抽出物）」 [40]では、いずれも設定されていないことから、定めないこととした。

(ﾊ)　鉄

OIV 規格 [1]において成分規格が設定されているものの、我が国では類似の「フィチン酸」 [39]及び「フィチン（抽出物）」 [40]のいずれにおいても本項目は設定されていない。「Ⅱ．有効性に関する知見」に詳述するとおり、本添加物は除鉄を目的とし、添加後ぶどう酒中に過剰に存在していた鉄は沈殿しろ過で除去され、仮に添加物中に鉄が含有されたとしても、同様の作用により最終製品では大部分が除去されると考えられることから、規格を設定しないこととした。

(ﾆ)　鉛

OIV 規格 [1]では、乾燥重量に対し 5 mg／kg（＝ 5 μg／ g ）未満と定められている。一方、我が国では類似の既存添加物である「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」のいずれにおいても 2 μg／g 以下に設定されている [39][40]。本要請の趣旨を鑑みると、輸入ぶどう酒で使用されている物品を包括する規格を採用すべきであるから、OIV 規格を採用し 5 μg／ g 以下（乾燥物）とした。

また、試験法については「フィチン酸」粉末品で採用している食品添加物公定書に定める方法「第 3 法、比較液　鉛標準液 4.0 mL、フレーム方式」 [39]によることとした。

(ﾎ)　水銀

OIV 規格 [1]において成分規格が設定されているものの、我が国では類似の「フィチン酸」 [39]及び「フィチン（抽出物）」 [40]にいずれも設定されていない。水銀は、フィチン酸カルシウムの製造工程 [37]（図 1 ）において使用されておらず、混入のリスクがないことから、本規格案では設定しないこととした。

(ﾍ)　ヒ素

OIV 規格 [1]では、乾燥重量に対し 3 mg／kg（＝ 3 μg／ g ）未満と定められている。一方、我が国では既存添加物「フィチン（抽出物）」においては As として 3 μg／ g 以

下に設定されている [40]。我が国の既存添加物にて使用している規格が OIV における規格を包含するため、既存添加物「フィチン（抽出物）」における規格を採用し As として 3 μg／ g 以下（乾燥物）とした。

また、試験法については、「フィチン（抽出物）」で採用している食品添加物公定書に定める方法「第 3 法、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B」 [39][40]によることとした。

(ト) 遊離無機リン

OIV 規格では、無機リン酸塩の定量法においてその要件も定められており、リン当量にして 1 %未満を要件としている [1]。一方、我が国では、既存添加物「フィチン（抽出物）」には定めがないものの [40]、既存添加物「フィチン酸」には食品添加物公定書にその規格と分析法が定められており、1.0%以下としている [39]。既存添加物「フィチン酸」の規格で OIV における規格も包含することから、既存添加物「フィチン酸」における規格を採用し、OIV における有効数字を考慮して遊離無機リン量として 1 %以下とした。

なお、OIV 規格と既存添加物「フィチン酸」ともにその分析法についても定めている。OIV 規格では、バナドモリブデン酸法によって「フィチン酸カルシウム」溶液のリン酸量を定量している [1]。一方、既存添加物「フィチン酸」では、モリブデンブルー法により「フィチン酸」溶液のリン酸量を定量している [39]。前述のとおり確認試験及び純度試験等の一部の項目は、我が国の既存添加物にて使用している規格を参照するため、既存添加物「フィチン酸」で採用している食品添加物公定書に定められた方法（モリブデンブルー法）を準用し、溶液調製は水との混合後ろ過したろ液を使用することとした。

(チ) デンプン

OIV 規格ではデンプンの定性反応試験が設定されているが、本項目は公定書の「フィチン酸」規格でも設定されておらず、また、「フィチン酸カルシウム」の有効性及び安全性に影響を与えるものではないことから、本規格案では設定しないこととした。

(リ) 還元糖

OIV 規格では還元糖の定性反応試験が設定されているが、本項目は公定書の「フィチン酸」規格でも設定されておらず、また、「フィチン酸カルシウム」の有効性及び安全性に影響を与えるものではないことから、本規格案では設定しないこととした。

(ヌ) アルブミン

OIV 規格ではアルブミンの定性反応試験が設定されているが、本項目は公定書の「フィチン酸」規格でも設定されておらず、また、「フィチン酸カルシウム」の有効性及び安全性に影響を与えるものではないことから、本規格案では設定しないこととした。

(ル)　グリセロリン酸

OIV規格ではグリセロリン酸の定性反応試験が設定されているが、本項目は公定書の「フィチン酸」規格でも設定されておらず、また、「フィチン酸カルシウム」の有効性及び安全性に影響を与えるものではないことから、本規格案では設定しないこととした。

ホ　乾燥減量

OIV 規格では、乾燥減量を「12%未満（1 g、105 ℃、恒量)」としている [1]。一方、我が国では、「フィチン（抽出物)」において乾燥減量を「8.0%以下（105 ℃、4 時間)」としている [40]。本要請の趣旨を鑑みると、輸入ぶどう酒で使用されている物品を包括する規格を採用するべきであるから、OIV 規格を満たすよう有効数字を考慮して、基準値を「12%以下」とした。また、乾燥条件については我が国の「フィチン（抽出物)」で採用されている条件を準用し、「105℃、4 時間」とした。

ヘ　定量法

OIV 規格での定量法は、総リンを湿式灰化の後バナドモリブデン酸法で測定するものである [1]。一方、我が国の既存添加物にて使用している分析法は、湿式灰化の後、「フィチン酸」はバナドモリブデン酸法 [39]、「フィチン（抽出物)」はモリブデンブルー法 [40]により総リンを測定するものである。バナドモリブデン酸法とモリブデンブルー法の差異の一つは、試液のリン酸濃度の測定可能範囲であり [41]、試料の採取量とその希釈濃度を適切に設定する場合は、本添加物にはともに適用可能と考えられる。ただし、試液調製において高含量の方が希釈等の操作における誤差が低減され、バナドモリブデン酸法の方が不純物の影響を受けにくく発色が安定していると言われている [41]。したがって、本規格案では、バナドモリブデン酸法を採用することとし、食品添加物公定書において「フィチン酸」に定められた測定法を主として準用した。ただし、「フィチン酸」の定量法は、求めた総リン量と純度試験で求めた遊離無機リン量からフィチン酸の含量を求めるものであるが、本品では「イ　含量」のとおり、総リン量として含量を規定することから、総リン量の測定以降は準用しないこととした。

なお、分解液のろ過操作について、試験法の検証では分解液を 500 mL に定容してからろ過したが、ろ過後に定容する方が適切であると考えられるため、規格案ではろ過後に定容する方法を採用することとした。

ト　保存基準

我が国の類似の添加物「フィチン酸」 [39]及び「フィチン（抽出物)」 [40]には定められていない。一方、OIV 規格 [1]では「乾燥した場所で、気密容器に保管する」とされている。フィチン酸カルシウムは、水に難溶 [42]、120 ℃までは熱に対して安定 [43]であることから、指定等要請者は、「フィチン酸カルシウム」が室内保存条件下で安定していると考え、保存基準を設ける必要はないと判断した。

④　試験法の検証データ及び試験成績

イ　試験法の検証データ

本規格案において採用した試験法は、「フィチン酸カルシウム」の類似物質で、既に指定されている添加物「フィチン酸」、「フィチン（抽出物）」及び「リン酸三カルシウム」並びに OIV 規格において採用されているものであることから、本項目における試験法の検証データの記述は省略する。添加回収率は「ロ　試験成績」に記載した。

ロ　試験成績

本規格案において記載した試験法により、Haihang Industry 社（中）の「フィチン酸カルシウム」2 ロット（以下「Lot:20201120、Lot:20201216」という。）及び NutriScience Innovations 社（米）の「InoPhyte®」3 ロット（以下「Lot:F03498、Lot:F03499、Lot:F03500」という。）に対し試験を実施した。その結果、全てのロットにおいて本規格案に適合することが確認できた。それぞれの試験結果は、以下のとおりであった。

(ｲ)　含量

試験結果は、表 2 のとおりであった。平均値及び相対標準偏差は、実測値を用いて求めた。

表 2　含量試験結果

	実測値（%）			平均値（%）	相対標準偏差（%）
	1 回目	2 回目	3 回目		
Lot:20201120	17.0	16.5	17.0	17	1.7
Lot:20201216	16.4	16.3	16.2	16	0.6
Lot:F03498	19.9	19.9	19.9	20	0.0
Lot:F03499	18.1	18.2	18.1	18	0.3
Lot:F03500	19.8	19.7	19.0	20	2.2

(ﾛ)　性状

全てのロットにおいて、白色の粉末であった。

(ﾊ)　確認試験

a.　フィチン酸塩

全てのロットにおいて、検体に硫酸及び硝酸を加え加熱して分解し、水及び水酸化ナトリウム溶液（1→10）を加えて中和した液はリン酸塩（2）の反応を呈した。

b.　カルシウム塩

全てのロットにおいて、ろ液にシュウ酸アンモニウム一水和物溶液（1→30）5

mL を加えるとき、白色の沈殿を生じた。この沈殿を分離し、塩酸（1 → 4）を追加するとき、沈殿は溶けた。

(ニ) 純度試験

a. 鉛

試験結果は、表 3 のとおりであった。試薬には鉛標準液（メーカー：富士フイルム和光純薬株式会社、グレード：金属測定用）を、測定機器には原子吸光光度計 ZA-3300（株式会社日立ハイテクサイエンス）を使用した。

表 3　鉛試験結果

		報告値	添加回収率（%）
Lot:20201120	1 回目	5 μg／g 以下（0.6 μg／g）	84
	2 回目	5 μg／g 以下（0.5 μg／g）	92
	3 回目	5 μg／g 以下（0.7 μg／g）	82
Lot:20201216	1 回目	5 μg／g 以下（0.9 μg／g）	－
	2 回目	5 μg／g 以下（0.7 μg／g）	－
	3 回目	5 μg／g 以下（0.8 μg／g）	－
Lot:F03498	1 回目	5 μg／g 以下（0.5 μg／g）	92
	2 回目	5 μg／g 以下（0.7 μg／g）	84
	3 回目	5 μg／g 以下（0.7 μg／g）	81
Lot:F03499	1 回目	5 μg／g 以下（0.6 μg／g）	－
	2 回目	5 μg／g 以下（0.6 μg／g）	－
	3 回目	5 μg／g 以下（0.7 μg／g）	－
Lot:F03500	1 回目	5 μg／g 以下（0.5 μg／g）	－
	2 回目	5 μg／g 以下（0.5 μg／g）	－
	3 回目	5 μg／g 以下（0.5 μg／g）	－

b. ヒ素

試験結果は、表 4 のとおりであった。試薬にはヒ素標準液（メーカー：関東化学株式会社、グレード：化学分析用）、N,N-ジエチルジチオカルバミド酸銀（メーカー：株式会社同仁化学研究所、グレード：試験研究用）を、測定機器には分光光度計 V-730（日本分光株式会社）を使用した。

表 4　ヒ素試験結果

		報告値	添加回収率（%）
Lot:20201120	1 回目	3 μg／g 以下（0.5 μg／g）	84
	2 回目	3 μg／g 以下（0.6 μg／g）	88
	3 回目	3 μg／g 以下（0.8 μg／g）	82
Lot:20201216	1 回目	3 μg／g 以下（0.9 μg／g）	－
	2 回目	3 μg／g 以下（0.9 μg／g）	－
	3 回目	3 μg／g 以下（0.9 μg／g）	－
Lot:F03498	1 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	77
	2 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	82
	3 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	78
Lot:F03499	1 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	－
	2 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	－
	3 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	－
Lot:F03500	1 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	－
	2 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	－
	3 回目	3 μg／g 以下（0 μg／g）	－

c.　遊離無機リン

試験結果は、表 5 のとおりであった。測定機器には分光光度計 UV-2600（株式会社島津製作所）を使用した。

表 5　遊離無機リン試験結果

		報告値	添加回収率（%）
Lot:20201120	1 回目	0.5%以下（0.30%）	116
	2 回目	0.5%以下（0.29%）	114
	3 回目	0.5%以下（0.26%）	119
Lot:20201216	1 回目	0.5%以下（0.29%）	－
	2 回目	0.5%以下（0.27%）	－
	3 回目	0.5%以下（0.28%）	－
Lot:F03498	1 回目	0.5%以下（0.09%）	99
	2 回目	0.5%以下（0.05%）	100
	3 回目	0.5%以下（0.05%）	101
Lot:F03499	1 回目	0.5%以下（0.05%）	－
	2 回目	0.5%以下（0.05%）	－
	3 回目	0.5%以下（0.04%）	－
Lot:F03500	1 回目	0.5%以下（0.05%）	－
	2 回目	0.5%以下（0.05%）	－
	3 回目	0.5%以下（0.04%）	－

(ホ)　乾燥減量

試験結果は、表 6 のとおりであった。Lot: 20201120 及び 20201216 は 3 時間、Lot:F03498～F03500 は 1 時間で恒量を確認することができた。平均値及び相対標準偏差は、実測値を用いて求めた。測定器には恒温乾燥機 DNE401（ヤマト科学株式会社）を使用した。

表 6　乾燥減量試験結果

		実測値（%）	報告値（%）	平均値（%）	相対標準偏差（%）
Lot:20201120	1 回目	12.2	12	12	1.0
	2 回目	12.2	12		
	3 回目	12.0	12		
Lot:20201216	1 回目	6.8	7	7	0.9
	2 回目	6.7	7		
	3 回目	6.8	7		
Lot:F03498	1 回目	0.48	0.5	0.5	5.0
	2 回目	0.50	0.5		
	3 回目	0.53	0.5		
Lot:F03499	1 回目	0.77	0.8	0.7	13.9
	2 回目	0.59	0.6		
	3 回目	0.64	0.6		
Lot:F03500	1 回目	0.50	0.5	0.5	3.0
	2 回目	0.53	0.5		
	3 回目	0.52	0.5		

（3）食品添加物の安定性

Grynspan 及び Cheryan（1983 年）[42]によると、pH 4 以下ではフィチン酸カルシウム（濃度～1.6×10^{-3} M）はほぼ完全に溶解し、pH が 5 ～ 6 に上昇すると急激に溶解度を低下させることが示されている。また、Daneluti 及び Matos（2013 年）[43]によると、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。したがって、添加物「フィチン酸カルシウム」は、水溶液の状態において 100℃を超える状況は想定されず、フィチン酸分子が分解することはないため、通常の条件下においては安定であると考えられる。

（4）食品中の食品添加物の分析法

添加物「フィチン酸カルシウム」は、ぶどう酒に対して使用することを使用基準としている。「食品中での安定性」で後述するとおり、ぶどう酒の pH が通常 4 以下であることを考慮すると、添加物「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。

① フィチン酸

ぶどう酒中のフィチン酸イオンの分析法については、国税庁所定分析法 [44]には定められておらず、OIV においても定められていない [45]。

添加物指定後のぶどう酒では、添加物「フィチン酸カルシウム」の濃度が最大で 0.08 g ／

L となる一方、総リン量が 30〜1,000 mg／L（リン酸イオン換算)、また核酸やイノシトールも含むことから [2]、適用する分析法としては、無機リン酸や核酸を分別可能かつ 0.08 g／L 以下の低濃度を対象とした分析法が適切であると考えられる。

このことから、指定等要請者は、食品中のフィチン酸分析はその含量や測定範囲（包含する低級イノシトールリン酸）及び分析者の保有する機器等により選択する分析法が異なるが [46]、ぶどう酒中のフィチン酸イオン分析は夾雑物と濃度の点から選択性と感度を一定水準に保つ必要があるため、HPLC や、イオンクロマトグラフィー等によりぶどう酒中の成分を分離し、検出法については一般的なサプレッサー式電気伝導度検出法を適用できると考えた。過去の知見では、Sandberg 及び Ahderinne （1986 年） [47]が高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によるイノシトール 3、4 、5 及び 6 リン酸塩の分析方法を報告している。当該手法では、食品あるいは腸管内容物等の試料より塩酸を用いて得られた粗抽出物から、陰イオン交換樹脂を用いたクロマトグラフィーでイノシトールリン酸塩類を分離する。各イノシトールリン酸塩は、移動相にギ酸／メタノールとテトラブチルアンモニウムヒドロキシドを用いた C18 カラムによるイオンペア逆相 HPLC により分離された後、その加水分解物（リン酸とイノシトール）を水素炎イオン化検出器付きのガスクロマトグラフを用いて分析することで同定される（定量限界は明記されていないが、定量している最低値は IP_4 の 0.5±0.06 μmol／g)。

また、Skoglund ら（1997 年） [48]は、高感度な高速イオンクロマトグラフィー（HPIC）を用いた食品及び腸管内容物中のイノシトール 1〜 6 リン酸塩（IP_1〜IP_6）の分析法を報告している。当該手法では、試料調製（塩酸による粗抽出及び陰イオン交換クロマトグラフィーによる粗抽出物からのイノシトールリン酸塩類の分離）法は、Sandberg 及び Ahderinne （1986 年） [47]とほぼ共通している。その後、「第 1 システム」において、IP_2〜IP_6 の分析及び IP_4、IP_5 の異性体の同定を行う。「第 1 システム」では、陰イオン交換カラムを用いた HPIC で、塩酸（0.5 M）を 5〜98%（水／2-プロパノール）に変化させてグラジエント溶離し、硝酸鉄(III)を用いたポストカラム反応後に UV 検出器で検出する（定量限界は IP_6 で 5 nmol／mL)。「第 1 システム」における IP_1〜IP_3 を含む画分は、「第 2 システム」において各異性体の同定を行う。「第 2 システム」では、陰イオン交換カラムを用いた HPIC で、50%水酸化ナトリウムを 8〜65%（水／2-プロパノール）に変化させてグラジエント溶離し、陰イオン用マイクロメンブレンサプレッサー（AMMS）を備えた伝導度検出器で検出する。

② カルシウム

ぶどう酒中のカルシウムイオンの分析法については、国税庁所定分析法には定められていない [44]。OIV では、ぶどう酒中のカルシウムイオンを測定する方法として、ぶどう酒にイオン化抑制剤として塩化ランタンを添加し原子吸光光度法で測定する方法が規定されている [49]。カルシウムイオンは、ぶどう酒中の常在成分としても存在しており [2]、添加した添加物「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウムイオンを区別して分析することは極めて困難である。

③ マグネシウム

ぶどう酒中のマグネシウムイオンの分析法については、国税庁所定分析法には定められていない [44]。OIV では、ぶどう酒中のマグネシウムイオンを測定する方法として、原子吸光光度法が規定されている [50]。マグネシウムイオンは、ぶどう酒中の常在成分としても存在しており [2]、添加した添加物「フィチン酸カルシウム」由来のマグネシウムイオンを区別して分析することは極めて困難である。

6．使用基準案

（1）使用基準案

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1 Lにつき 0.08 g以下でなければならない。

（2）使用基準案の設定根拠

本概要書では、ぶどう酒中の鉄による混濁や香味劣化を防止するために「フィチン酸カルシウム」を使用することを想定している。

EU では、安定化剤（Stabilizing agent）として掲名され、その使用量は 8 g／hL（＝0.08 g／L）以下と定められている [3]。本指定要請においては、これに基づき使用量上限を 0.08 g／L と想定した。

「III. 安全性に係る知見」で詳述するが、添加物指定前のフィチン酸の摂取量は 352 mg／人／日であると推計される。また、添加物指定後のぶどう酒由来のフィチン酸カルシウムの摂取量は 3.72 mg／人／日と推計されるが、その全量をフィチン酸と見なしたとき、添加物指定後のフィチン酸の摂取増加量 3.72 mg／人／日は、添加物指定前の摂取量 352 mg／人／日に対して 1%と極めて少なく、健康被害のリスクは低いと考えられる。

以上から、EU 規則の添加量上限 8 g／hL から算出した添加量上限 0.08 g／L は、本添加物の除鉄効果を得られ、かつ健康被害をもたらさない適切な設定値であると考えられるため、本使用基準案では、添加量を 1 Lにつき 0.08 g 以下に設定した。

なお、欧州委員会委任規則（EU）2019/934 においては、「フィチン酸カルシウムで処理した後、ワインには微量の鉄が含まれていなければならない」と記載されているが [3]、「II. 3．食品中の栄養成分に及ぼす影響」において後述するとおり、本使用基準案の添加量の 2 倍以上の「フィチン酸カルシウム」（200 mg／L）を添加したとしても鉄は残存することが示されていること [9]から、我が国においてはこの規定を設ける必要はないと指定等要請者は考えた。

また、OIV 規則においては、「効果を確認するため、予備試験と性能試験を実施する必要がある」と記載されているが [23]、この規定は、「フィチン酸カルシウム」の効果を確認するためのものであり [23]、安全上設けられている規定ではないこと、添加物の処理の際には予備試験を行いその効果を確認することがぶどう酒の醸造においては通例であり、「フィチン酸カルシウム」の過剰な使用は、ぶどう酒の香味のバランスを崩すことになるため、そもそも過剰な

使用が想定されないことから、我が国においてはこの規定を設ける必要はないと指定等要請者は考えた。

加えて、「ワインに添加する前に、塩酸を使用してフィチン酸カルシウムを溶解することは禁じる」と記載されているが、我が国では酒税関係法令上、ぶどう酒の製造において使用できる物品として塩酸が掲名されていないこと [51] [52]、また「フィチン酸カルシウム」は水又はクエン酸溶液で懸濁又は溶解して添加することが常法であること [7]から、この規定を設ける必要はないと指定等要請者は考えた。

Ⅱ．有効性に関する知見

１．食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

ぶどう酒の製品品質において、混濁は商品特性を大きく損なうことから、避けるべき問題である。混濁の原因としては複数存在するが、鉄イオンが原因となり発生する場合がある。一般に、鉄イオンはぶどう酒中に１～10 mg／L 程度含まれており、高濃度になると混濁物質を形成する原因となる [53] [54]。混濁を形成しないと考えられる鉄イオンの最大濃度は 5 mg／L 程度と見積もられており、5～10 mg／L 以上になると混濁のリスクが高くなると考えられている [53] [54] [55]。

諸外国では、フィチン酸カルシウムがワイン中の鉄イオンの除去に用いられており、フィチン酸カルシウムをワインに添加すると、キレート作用により鉄イオンを捕捉する。特に、フィチン酸と Fe^{3+}との塩は難溶性であるため、フィチン酸カルシウム処理により余剰の鉄を沈澱として取り除くことができる。理論的には、以下の反応式で示される [8]。

$$Ca_6(C_6H_6O_{24}P_6)\cdot 3H_2O + 4Fe^{3+} \rightarrow C_6H_6O_{24}P_6Fe_4{}^{5} + 3H_2O + 6Ca^{2+}$$

通常の操作としては、フィチン酸カルシウムの添加前に、エアレーションにより好気的な環境下で第一鉄（Fe^{2+}）の第二鉄（Fe^{3+}）への酸化を促す [8]。その後、水やクエン酸等の酸性溶液にフィチン酸カルシウムを懸濁又は溶解させ添加する。沈殿した第二鉄のフィチン酸塩は、滓引き、ろ過等によって除去される [7]。添加量については、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１ mg の鉄を沈殿させることができる。実用上は、フィチン酸カルシウム５～5.5 mg で１ mg の鉄を沈殿させることができるとされている [8]。

上記有効性は、ワインや飲料に除鉄剤としてフィチン酸カルシウムを添加した試験から確認されたものである。

飲料中の金属（鉄及び銅）除去においてフィチン酸カルシウムが有効であることを初めて示したのは、Cohee 及び Steffen（1949 年） [5]である。その後、山田及び森（1950 年） [56]が酸敗ぶどう酒におけるフィチンの除鉄効果を定性的に報告しているが、現在一般的なフィチン酸カルシウムによる除鉄方法を確立したのは、Cordonnier（1952 年） [9]の報告である。同報告においては、エアレーション後の白ワイン（鉄含量 13 mg／L[6]）にフィチン酸カルシウムを段階的に添加し、表７のとおり除鉄効果を確認している。この結果から、フィチン酸カルシウムを４～５ mg 添加することで鉄を 1 mg 除去できること、除鉄の際にはエアレーションで第一鉄を第二鉄に酸化する必要があることが示された。

[5] 参照した文献 [8]に基づき$C_6H_6O_{24}P_6Fe_4$と記載しているが、正しくは$Fe_4(C_6H_6O_{24}P_6)$である。

[6] 原著では、単位として「mgr./l」で記載されているが、体積はリットルであり質量だけヤードポンド法であるのは不自然なこと等から、mgr はミリグレーンではなくミリグラムを指すものと推測される。

表 7　フィチン酸カルシウム添加による鉄含量の変化 [9]

フィチン酸カルシウム添加量（mg／L）	鉄含量（mg／L）			除去率(%)
	3 日後	10 日後	20 日後	
50	7.5	5.0	1.5	88.4
100	5.0	3.0	1.0	92.3
200	2.5	2.5	0.8	93.8

現在ぶどう酒の鉄除去に効果的な方法として、フィチン酸が使用可能である。フィチン酸カルシウムによる除鉄は、フィチン酸のキレート能の効果であるため、フィチン酸単独の使用でも除鉄効果が得られると考えられる。他方、Joslyn 及び Lukton（1953 年） [57]はフィチン酸単独とフィチン酸カルシウムの添加を表 8 のとおり試験し、フィチン酸は除鉄に必要量を超えて添加したとしても、フィチン酸カルシウムを超える除鉄効果を得られないとしている。このことから、「フィチン酸カルシウム」は、現在我が国で鉄除去に使用可能な「フィチン酸」に比べ、鉄イオンが原因となる鉄混濁の防止に有効な手段であると指定等要請者は考えた。

表 8　フィチン酸とフィチン酸カルシウムによる除鉄効果の比較（抜粋） [57]

200 mL のワインに対する処理	経過時間（時間）	鉄含量(ppm)
40%フィチン酸　0.1 mL	0	12.8
	3	3.2
	18	2.3
	72	2.3
フィチン酸カルシウム　0.1 g	0	12.8
	3	1.8
	18	2.0
	72	2.0

また、その他の除鉄方法としては、EU においてフェロシアン化カリウムが使用されている。Garino-Canina 及び Sudario（1954） [58]は、フェロシアン化カリウムとフィチン酸カルシウムを処理したワインへの影響を試験しており、結果は表 9 のとおりである。この結果から、フィチン酸カルシウムによる処理はフェロシアン化カリウムと比較して、除鉄能が緩やかであることが明らかとなった。したがって、ワイン中の鉄を強力に除去したい場合は「フェロシアン化カリウム」を、緩やかに除去したい場合は「フィチン酸カルシウム」を使用することが適切であると考える。

表 9　フェロシアン化カリウム又はフィチン酸カルシウム処理後 96 時間経過後の鉄含量 [58]

	処理前	フェロシアン化カリウム処理後	フィチン酸カルシウム処理後
鉄含量（mg／L[7]）	35	痕跡量	8.8

2．食品中での安定性

フィチン酸カルシウムは、pH 4 以下の酸性溶液で高い溶解度を示すと報告されており [42]、pH 4.8 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報告されている [59]。フィチン酸マグネシウムは、pH 5 以下の酸性溶液で高い溶解度を示すと報告されており [60]、pH 4.5 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していると報告されている [61]。したがって、ぶどう酒が通常 pH 4 以下であることから、「フィチン酸カルシウム」はぶどう酒中に溶解し、そのほとんどがフィチン酸イオン、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離していると指定等要請者は考えた。

具体的には、ワインにはフィチン酸カルシウムが 8 ～10 g ／L 溶解する [62]と報告されている。

温度の影響については、Daneluti 及び Matos（2013 年） [43]の試験結果から 120℃程度まではフィチン酸は自由水が脱離するのみで、分解までは至らないとされている。今回使用基準に設定しているぶどう酒に対する使用において、120℃に達することはないので、フィチン酸の塩である「フィチン酸カルシウム」はぶどう酒中では温度に対して安定と考えられる。

3．食品中の栄養成分に及ぼす影響

添加物「フィチン酸カルシウム」の使用によりぶどう酒中の鉄イオンが減少するが、これは過剰な鉄イオンを減少させることを目的とするため、ぶどう酒中の栄養成分に及ぼす影響は無視できると指定等要請者は考えた。

なお、Cordonnier（1952 年） [9]の知見によれば、適量の 4 倍を添加してもそれに比例して除鉄されることはなく、1.0 mg／L 前後は残存するため、仮に意図した量を超えて添加しても除去能は逓減し過剰な除去は発生しないと考えられる。

おって、添加物「フィチン酸カルシウム」処理により沈殿した第二鉄のフィチン酸塩は、滓引き、ろ過等の工程 [7]を経てぶどう酒から除去される。

添加物「フィチン酸カルシウム」に含まれるカルシウム及びマグネシウムは、処理後のぶどう酒に残存しうるため、その含有量を増加させる可能性がある。ぶどう酒中には元来カルシウムが 10～210 mg／L、マグネシウムが 50～240 mg／L 程度含まれている [2]。使用基準における添加最大量 0.08 g／L に含まれる金属種がカルシウム及びマグネシウムそれぞれのみであったと仮定した場合、処理後のぶどう酒に最大量残存するとカルシウムは 21.65 mg／L、マグネシウムは 14.96 mg／L 濃度が上昇する [8]。したがって、通常ぶどう酒中に含まれるカルシウム及びマグネ

[7] 原著では、単位として「mgr./l」で記載されているが、体積はリットルであり質量だけヤードポンド法であるのは不自然なこと等から、mgr はミリグレーンではなくミリグラムを指すものと推測される。

[8] カルシウム及びマグネシウムの含有量は、フィチン酸にそれぞれ最大限結合したと仮定すると、前者が 0.08 g ／L × 240.47／888.41 = 21.654 mg／L 、後者が 0.08 g ／L × 145.83／793.77 = 14.967 mg／L となる。

シウムを著しく増加させるには至らず、本添加物による含有量の増加によって有意な影響はないと考えられる。

Ⅲ．安全性に係る知見

上記「II. 2．食品中での安定性」で述べたとおり、最終製品のぶどう酒に残存した「フィチン酸カルシウム」は、そのほとんどがフィチン酸イオン、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離していると指定等要請者は考えた。また、胃内では一般に pH が１～２であるため、ぶどう酒中と同様に溶解してフィチン酸イオン、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離していると考えられる。フィチン酸カルシウムを被験物質とした知見が少なかったことから、本概要書では必要に応じ、フィチン酸カルシウムの知見とともに、解離により「フィチン酸カルシウム」と共通した性質を示すと考えられるフィチン酸塩類（フィチン酸含む）とカルシウム塩類及びマグネシウム塩類の知見を以て、本添加物の安全性を検討することとした。

１．体内動態試験

添加物「フィチン酸カルシウム」は、食品成分と同一物質になる可能性があることから、「添加物に関する食品健康影響評価指針第１章第５のア（ア)」に該当するかを、下記（１）「食品成分」のとおり検討した上で、体内動態についても下記（２）に記載する。

（１）食品成分

添加物「フィチン酸カルシウム」が「添加物に関する食品健康影響評価指針第１章第５のア(ア)」に該当するかについて、以下のとおり検討した。

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。

フィチンは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するため [37]、食品成分である。

「フィチン酸カルシウム」は、pH ４以下で溶解して [42]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 [59] [61]。胃内が一般に pH １～２であることを考慮すると、「フィチン酸カルシウム」は胃内で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して存在すると考えられる。一方、フィチンは、フィチン酸のカルシウム、マグネシウム等の塩であり、「フィチン酸カルシウム」と同様に胃内で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等に解離すると考えられる。したがって、「フィチン酸カルシウム」が胃内に溶解すると、フィチンが胃内で溶解した際の成分と同一成分になると考えられる。

以上から、添加物「フィチン酸カルシウム」は、胃内で食品成分と同一になると考えられる。

② 食品内又は消化管内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。

「Ⅱ．２．食品中での安定性」で述べたとおり、添加物「フィチン酸カルシウム」は、ぶどう酒中において pH が３～４であるため、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ていると考えられる。

胃内の強酸性下（pH 1～2）においても同様に、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。一方、腸管においては、pH が中性まで上昇するので、未分解のフィチン酸は再度不溶性の塩をカルシウムイオン及びマグネシウムイオン等と構成し分解されにくくなると考えられている [63] [64]。

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。

フィチン酸は、金属に対してキレート作用を示すものの、フィチン酸を大量に含みかつ金属が乏しい食事でなければ、金属欠乏の問題はないとされている [65]。

後述する摂取量推計において、我が国のフィチン酸摂取量を 350 mg／人／日として推計しており、本添加物のぶどう酒への添加による摂取量を最大で 3.72 mg／人／日と推計している。したがって、添加物「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸量（3.72 mg／人／日）は通常の食品から摂取するフィチン酸量（350 mg／人／日）と比べ十分に小さい（1%）。カルシウム摂取量は、添加物「フィチン酸カルシウム」由来で最大 1.01 mg／人／日と推計しており、これは通常食品から摂取するカルシウム量（498.52 mg／人／日）と比べ十分に小さい（0.2%）。マグネシウム摂取量は、添加物「フィチン酸カルシウム」由来で最大 0.68 mg／人／日と推計しており、これは通常食品から摂取するマグネシウム量（255 mg／人／日）と比べ十分に小さい（0.3%）。

以上から、添加物「フィチン酸カルシウム」は、ぶどう酒へ適正に使用する場合には、他の栄養成分の吸収を阻害するものではないと考えられる。

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。

通常食品から摂取するフィチンは、腸管において不溶性の塩を形成するため、未吸収分は未加水分解物又は部分加水分解物（低級イノシトールリン酸）として糞便中に排泄される。その排泄率は同時に摂取する金属等に影響され変動するが、土屋（1953 年） [66]の報告によると、日本人 3 人を対象に日本の普通食を摂取させた期間において平均して 28.9%であることを踏まえ、3 割程度であると指定等要請者は考えた。

一方、糞便中に排泄されたもの以外のフィチンは、一部フィチン酸とカルシウム又はマグネシウムとして体内に吸収されるが、フィチン酸を含むイノシトールリン酸は体内にも存在しリン脂質や神経伝達物質として機能しており、通常の経路で代謝可能であると指定等要請者は考えた [65]。また、Grases ら（2001 年 a）が報告しているとおり、IP_6 摂取量に依存して血漿中 IP_6 濃度が上昇するほか、尿中 IP_6 濃度も上昇する [67]。また、ラットにおいて高フィチン食を摂取した際 20.9 mg／kg／日の摂取までは、用量依存的に尿から排泄されるという知見がある [68]。更に、Nahapetian 及び Young（1980 年）が報告しているとおり、代謝されたイノシトール骨格の炭素は二酸化炭素として呼気からも排出される [69]。

これらの知見を考慮すると、哺乳類においては、消化管から吸収したフィチンに対して、吸収量に応じた代謝排泄機構が機能し、恒常性が保たれていると考えられる。したがって、通常食品から摂取する量でフィチンが生体内に過剰に蓄積することはないと考えられる。加えて、③で述べたとおり、本添加物の推計摂取量は通常食品から摂取する量の 1%であるため、3 割程度排泄された糞便中のフィチンのうち、本添加物由来のイノシトールリン酸の割合も 1%で十分小さいと考えられる。

胃内において添加物「フィチン酸カルシウム」から解離したカルシウムイオン及びマグネシウムイオンは、その一部が通常の食品成分と区別なく腸管から吸収される。吸収されたカルシウムは、大部分が骨及び歯に分布し、8～10 g／人／日のカルシウムが糸球体でろ過され、その 98%が尿細管から再吸収されると言われており、カルシウムの恒常性を維持する代謝排泄機構が存在すると考えられる。また、吸収されたマグネシウムは、大部分が細胞内（主に骨・軟組織）に分布し、腎臓で 2,000～2,400 mg／日のマグネシウムがろ過され、その約 96%は尿細管で再吸収されると言われており、マグネシウムの恒常性を維持する代謝排泄機構が存在すると考えられる [70]。加えて、本添加物由来のカルシウム及びマグネシウムは、最大でも通常の摂取量に対し、それぞれ 0.2%及び 0.3%と十分小さい。

以上から、本添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されたり、生体組織中に蓄積したりすることはないと考えられる。

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。

③及び④で述べたとおり、本添加物の推計摂取量は、フィチン酸、カルシウム、マグネシウムについて、それぞれ最大でも通常食品から摂取する量の 1%、0.2%、0.3%と十分小さいため、本添加物に由来する食品成分の過剰摂取の問題は起きないと考えられる。

以上の検討結果を踏まえ、指定等要請者は、添加物「フィチン酸カルシウム」が「添加物に関する食品健康影響評価指針第 1 章第 5 のア（ア)」に該当すると考えた。

（2）体内動態

（2）－1　フィチン酸カルシウム

フィチン酸カルシウムを被験物質とした体内動態に関する知見は確認できなかった [71]。

（2）－2　フィチン酸及びその他のフィチン酸塩類

①　吸収

a.　吸収（ラット）　Nahapetian 及び Young （1980 年） [69]

Nahapetian 及び Young（1980 年）は、^{14}C 標識フィチン酸塩を用いて、フィチン酸及びミオ－イノシトール代謝へのカルシウム摂取の影響を評価した。30 日齢の雄性 SD ラット 20 匹を 2 群に分け、3%炭酸カルシウムを含有した飼料（高カルシウム：30.6 mM／100 g 飼料）

あるいは炭酸カルシウムを含まない飼料（低カルシウム：2.9 mM／100 g 飼料)をそれぞれ 6 週間自由に摂取させた後、更に、両群の動物を各々2 群（各群 5 匹）に分けて代謝ケージに収容した。一晩絶食させた後、基礎飼料に ^{14}C-フィチン酸塩又は ^{14}C-ミオ－イノシトールを 52.7 µmol になるよう混合した飼料を摂取させ、48 時間、呼気、糞、尿中の放射活性を測定した。高カルシウムフィチン酸投与群では、^{14}C-フィチン酸塩投与後、糞への放射活性の排泄が増加（用量の 54%）した。^{14}C-ミオ－イノシトールの排泄にカルシウムの用量は影響がなかった。これらの結果を踏まえ、著者らは、低カルシウム摂取条件（Ca／P モル比 0.21）ではフィチン酸塩の糞中への排泄は投与量の 6%で、94%（100%－糞中 6 %)が吸収されたのに対し、高カルシウム摂取条件（Ca／P モル比 2.24）では 46%（100%－糞中 54%)の吸収に留まり、フィチン酸塩の吸収が高カルシウム摂取により阻害されたとしている。また、著者らは、飼料による微量のフィチン酸塩の生物学的利用率は、フィチン酸塩の吸収や利用を変化させる過剰のカルシウムを含む要因に依存するとしている。

b. 吸収（ラット） Sakamoto ら（1993 年）[72]

Sakamoto ら（1993 年）は、イノシトール骨格の 2 位の水素原子を ^{3}H で標識したフィチン酸を、F344 雄性ラットへ麻酔下で 0.275 µg／kg[9]強制経口投与した後、尿と糞便の放射活性は 1、3、6、12、18、24 時間後、血中及び各臓器等の放射活性は 1 時間後と 24 時間後に測定した。試験動物のうち 6 匹は 1 時間後、3 匹は 24 時間後に剖検している。摂取後 1 時間では総量にして 90.8±6.8%が検出され、大部分の 14.7±4.2%が消化管（特に上部消化管）にて検出された。24 時間後では総量にして 64.2±2.2％まで低減し、14.1±8.7％が糞中、6.9±2.1%が消化管内容物から検出された。以上の結果から著者らは、$InsP_6$ の吸収は腸管上部から速やかに行われ、約 79%（＝100－14.1－6.9%）が吸収されたと結論している。

c. 吸収（ヒト） Grases ら（2001 年 a）[67]

Grases ら（2001 年 a）は、フィチン酸又はフィチン酸塩の経口吸収等について、次のとおり報告している。試験設計は、表 10 のとおりであり、第一期にて低 IP_6 食を基礎食とし各種 IP_6 サプリメントの経口摂取後、尿中又は血中 IP_6 の増減を GC-MS により測定し、IP_6 濃度の経時変化を確認している。続く第二期では、基礎食を低 IP_6 食から通常食とし、尿中又は血中 IP_6 の増減を測定し、欠乏状態からの復帰日数を確認している。なお、各基礎食中の IP_6 濃度は明らかにされていない。

第一期における血漿中 IP_6 濃度のベース濃度は 0.07±0.01 mg／L であり、第二期では 0.26±0.03 mg／L であった。15 日目に IP_6 ナトリウム塩 1,400 mg を投与後血中濃度の推移を測定したところ、4 時間目に 0.12±0.02 mg／L でピークを迎えた。なお、第二期における血漿

[9] 原著では、444 GBq／mmol の標識試薬を、37 MBq／L に希釈し、37 kBq を体重 200 g の試験動物に投与している。したがって、$37／(444\times10^{3})=8.3\times10^{-5}$ mmol／L＝8.3×10^{-8} mol／L の標識試薬を $37／37\times10^{-3}=1\times10^{-3}$ L 投与しているため、$8.3\times10^{-8}\times1\times10^{-3}\times660=5.5\times10^{-8}$ g 投与したこととなる。ラットの体重が 200 g なので $5.5\times10^{-8}／0.2=2.75\times10^{-7}$ g ／kg＝0.275 µg／kg 投与したこととなる。

中 IP_6 濃度復帰には 10 日以上を必要とするとされている。また、尿中 IP_6 量は低 IP_6 期で 0.08 mg であった一方、通常食期で 0.12 mg であった。摂取後の尿中 IP_6 量は逓増し、3 種の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 IP_6 サプリメント吸収に差はなく、それ以上吸収されない最大吸収量が存在すると考察している。更に、塩による差がないことから、胃壁においてフィチン酸が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 IP_6 濃度と尿中 IP_6 量には正の相関（r＝0.883）があった。

表 10　IP_6 吸収試験設計 [67]

被験者	成人 7 名（男性 3 名、女性 4 名、21～54 歳）
第一期 （1 日目～15 日目） 低 IP_6 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 400 mg →採尿 ・11 日目　IP_6（フィチンとして）3,200 mg 及びイノシトール 880 mg →採尿 ・15 日目　フィチン酸ナトリウム　1,400 mg →採尿及び採血
第二期 （16 日目～31 日目） 通常食	・18 日目よりおよそ一日おきに採尿。最終日採血。

d.　吸収（ヒト）　Grases ら（2006 年）[73]

Grases ら（2006 年）は、6 名の健常人に、フィチン酸低含量食を 15 日間以上摂取させた後、絶食後に 400 mg のフィチン酸カルシウム・マグネシウム混合塩を経口摂取させ、摂取後 8 時間のフィチン酸の尿中排泄を測定することにより、フィチン酸の吸収を評価した。フィチン酸カルシウム・マグネシウム混合塩摂取に際しては、空腹、空腹で酸中和剤（炭酸水他）同時摂取及びフィチン酸不含食事同時摂取の 3 つの胃環境下について調べるため、3 日間（フィチン酸低含量食継続）ずつ間隔を空けて、各々の胃環境下（6 名同一条件下）で実施した。15 日間のフィチン酸低含量食摂取後のフィチン酸の尿中排泄は 50.91±15.09 μg でフィチン酸通常含量食を摂取していた試験開始直前に測定した 100.09±26.42 μg より低値を示した。フィチン酸カルシウム・マグネシウム混合塩を経口摂取させた後 8 時間の排泄について、AUC は、いずれの胃環境下でも同様の経過を示し、8 時間の総排泄量はいずれの胃環境下でも 1.1～1.2 mg で投与量に対し 0.38～0.39%であったことから、フィチン酸の吸収は食事中や食後の胃の環境には影響されず、小腸内通過過程で吸収されていることが示唆された。

e.　吸収まとめ

Grases ら（2001 年 a）[67]の知見から、フィチン酸の摂取に応じ血中濃度は上昇するものの、4 時間で血中濃度はピークを迎え逓減することが示された。また、低フィチン酸食から

通常食へ転換した場合、復帰に 10 日程度要するとされている。更に、異なるフィチン酸塩間で吸収（尿排泄）に差がないことから、フィチン酸は胃壁でプロトン化され吸収されると考えられ、最大吸収量も存在すると考察されている。Sakamoto ら（1993 年）[72]は、^{3}H で標識したフィチン酸は腸管上部から吸収され、24 時間で最大で 79%が吸収されたとしている。Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]は、^{14}C の挙動をもとに、フィチン酸は体内に吸収された上で代謝・排泄されたとしている。

以上から、指定等要請者は、Grases ら（2001 年 a）[67]の知見に基づくと、フィチン酸のヒトへの吸収と排泄の機構は緩慢ではあるが機能し体内濃度が調節されていることから、過剰量が体内に吸収される可能性は低いと考えた。加えて、低 IP_6 食かつフィチン酸ナトリウム投与という限定的状況ながら、フィチン酸の最高血中濃度及びその所要時間が Cmax＝0.12±0.02 mg／L、Tmax＝4 hr と算出できると考えた。また、Sakamoto ら（1993 年）[72]の知見から、上部消化管から摂取量の 8 割程度の吸収が起こると考えた。更に、Grases ら（2001 年 a）[67]の考察のとおり、吸収はフィチン酸の塩の種類に依らず、胃壁でプロトン化されたフィチン酸が吸収されると指定等要請者は考えた。

（参考）

f. 吸収（ラット） Grases ら（2005 年）[74]

Grases ら（2005 年）は、Grases ら（2000 年）[68]の報告を引用し、ラット（Wistar 系）でフィチン酸吸収の最大吸収可能量が、消費されるフィチン酸塩の種類とは無関係に 20.9 mg／kg 体重／日であると考えられることから、70 kg のヒトに外挿し、最大吸収を得るための最小摂取量は一日当たりフィチン酸 1,463 mg／日と計算されるとしている。

② 分布

a. 分布（ラット） Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]

Nahapetian 及び Young（1980 年）は、^{14}C 標識フィチン酸塩を用いて、フィチン酸及びミオ－イノシトール代謝へのカルシウム摂取の影響を評価した。30 日齢の雄性 SD ラット 20 匹を 2 群に分け、3%炭酸カルシウムを含有した飼料（高カルシウム：30.6 mM／100 g 飼料）あるいは炭酸カルシウムを含まない飼料（低カルシウム：2.9 mM／100 g 飼料)をそれぞれ 6 週間自由に摂取させた後、更に、両群の動物を各々2 群（各群 5 匹）に分けて代謝ケージに収容した。一晩絶食させた後、基礎飼料に ^{14}C-フィチン酸塩又は ^{14}C-ミオ－イノシトールを 52.7 µmol になるよう混合した飼料を摂取させ、48 時間、呼気、糞、尿中の放射活性を測定した。その後、ラットを剖検し、脳、肝臓、腎臓、血液及び大腿の放射活性を測定した。結果は表 11 のとおりである。高カルシウムフィチン酸投与群では、^{14}C-フィチン酸塩投与後、体組織（肝臓、腎臓、脳、血液、大腿骨)での ^{14}C 分布が低カルシウムフィチン酸投与群より少なかった。

表 11　投与 48 時間後の各組織等における ^{14}C 回収率(%) [69]

	フィチン酸（各 n＝5）		ミオ－イノシトール（各 n＝5）	
検出組織等	高カルシウム食	低カルシウム食	高カルシウム食	低カルシウム食
糞	54	6	4	4
呼気	20～30	50～60	50～60	50～60
肝臓	3	6	8	7
腎臓	0.7	1.3	1.4	1.2
脳	0.06	0.15	0.17	0.12
血中	0.54	0.80	0.64	0.63
大腿骨	0.03	0.06	0.03	0.03
尿中	2	4	4	6

b.　分布（ラット）　Sakamoto ら（1993 年）[72]

Sakamoto ら（1993 年）は、フィチン酸吸収後の体内分布について、以下のように報告している。イノシトール骨格の 2 位の水素原子を ^{3}H で標識したフィチン酸を、F344 雄性ラットへ麻酔下で 0.275 μg／kg 強制経口投与し、投与後は自由に喫食させた。投与後、尿と糞便の放射活性は 1 、 3 、 6 、12、18、24 時間後、血中及び各臓器等の放射活性は 1 時間後と 24 時間後に測定した。試験動物のうち 6 匹は 1 時間後、 3 匹は 24 時間後に剖検している。各臓器及び組織の分布は、表 12 のとおりである。摂取後 1 時間では総量にして 90.8±6.8%が検出され、大部分の 14.7±4.2%が消化管（特に上部消化管）にて検出された。24 時間後では総量にして 64.2±2.2%まで低減した。骨格筋に多く分布することは、骨格筋がイノシトールの貯蔵組織である事実と符合すると著者らは述べている。血漿の分析では、投与 1 時間後の血漿中放射活性物質は 50%以上がイノシトールであり、$InsP_1$ が準ずるほか、それ以上の高級イノシトールリン酸の放射活性はほとんど検出されなかった。投与 1 時間後の胃上皮細胞では、$InsP_3$ が最も高い放射活性であり、低級イノシトールリン酸が一定量検出されたほか、高級イノシトールリン酸も放射活性を持っていた [72]。

表 12　^{3}H 標識イノシトールヘキサリン酸投与後の放射活性比率（%、総投与量に対して）[72]

組織等	投与後経過時間	
	1 時間後（n＝6）	24 時間後（n＝3）
尿中	0.2±0.3	2.4±1.6[a]
糞中	0	14.1±8.7
消化管内容物	60.7±9.7	6.9±2.1[b]
消化管（肝臓含む）	14.7±4.2	7.6±2.3[c]
その他	2.2±0.8	3.9±2.1
骨格筋	6.5±2.6	18.1±3.4[b]
皮膚	4.0±1.5	10.1±3.3[d]
血中	0.5±0.4	1.2±0.1[c]
計	90.8±6.8	64.2±2.2[b]

※a：$p<0.02$、b：$p<0.001$、c：$p<0.05$、d：$p<0.01$

※その他は腎臓、脳、脾臓、心臓、肺、胸腺、精巣

c.　分布（ラット）　Grases ら（2001 年 b）[75]

Grases ら（2001 年 b）は、10 g／kg フィチン酸ドデカナトリウムを混合した飼料、無添加対照飼料、通常飼料で雌性 21 日齢 Wistar ラット（3 群、12 匹／群）を 12 週間飼育し、各組織への分布を GC-MS にて定量した。結果は表 13 のとおりである。投与飼料間では、通常飼料投与群においてフィチン酸濃度がいずれの部位でも最も高く、脳で最も高濃度が認められた。フィチン酸添加群は、通常飼料に準ずるものの、いずれの部位でも同様の傾向を示した [10]。無添加対照群では、脳、腎臓、肝臓でも非常に低く、一部の個体では、骨では検出できなかった。フィチン酸投与により脳中フィチン酸が増加することから、フィチン酸は血液脳関門を通過できると著者らは結論している。飼料由来のフィチン酸により臓器でのフィチン酸濃度が増大することから、フィチン酸は体内での生合成に由来するものではないことが示されたとしている。

表 13　各組織におけるフィチン酸濃度 [75]

組織等	通常飼料（mg／g DM※）	無添加対照飼料（mg／g DM※）
脳	$5.89\times10^{-2}\pm5.7\times10^{-3}$	9.0×10^{-4}
腎臓	$1.96\times10^{-3}\pm0.20\times10^{-3}$	3.8×10^{-5}
肝臓	$3.11\times10^{-3}\pm0.24\times10^{-3}$	1.4×10^{-5}
骨	$1.77\times10^{-3}\pm0.17\times10^{-3}$	ND

※ DM = dry matter（乾物）

[10] 原著では、測定値は与えられていないものの、投与 3 群を比較した図表にて示されている。

d. 分布（ラット） Grases ら（2001 年 c）[76]

Grases ら（2001 年 c）は、Grases ら（2001 年 b）[75]と同様の試験設計でラットの各組織等における $InsP_4$～$InsP_6$ の分布を試験し、表 14 のとおり報告している。$InsP_6$ は無添加食において激減した一方、$InsP_5$ は半減し、$InsP_4$ は著しい影響を受けなかった。添加食群と比べ無添加食群の血漿中では、$InsP_6$ が 10 分の 1 に減少した。この結果から、体内の大部分の $InsP_6$ は食餌に由来し、生合成の寄与は低いと著者らは結論している。また、著者らは、$InsP_5$ の減少が半分程度に収まったことから、ラットにおける $InsP_5$ の生合成の可能性がある一方、$InsP_6$ の脱リン酸化によっても生成している可能性があることを指摘した。$InsP_4$ については、食餌中の $InsP_6$ 量の影響を受けにくく、それ自体がセカンドメッセンジャーとして機能していることから、生合成によって濃度の調節がされている可能性があると指摘した。

表 14 各組織等における InsPx 濃度 [76]

	フィチン酸無添加食			フィチン酸 1 %添加食		
	$InsP_4$	$InsP_5$	$InsP_6$	$InsP_4$	$InsP_5$	$InsP_6$
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

*：フィチン酸 1%添加食との比較で有意差あり（$p<0.05$）

e 分布まとめ

Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]の知見から、カルシウム摂取量による吸収の影響があるものの、吸収されたフィチン酸（中の標識炭素、すなわち代謝物も含む）は肝臓に最も多く分布し、次いで腎臓が多く、血中、脳及び大腿骨に分布することが示された。Sakamoto ら（1993 年）[72]の知見から、フィチン酸（中の標識水素、すなわち代謝物も含む）は、吸収直後に主として消化管に分布した後、24 時間後には全身、特に骨格筋に多く分布することが示されている。また、Grases ら（2001 年 b）[75]及び Grases ら（2001 年 c）[76]の一連の知見では、吸収したフィチン酸分子それ自体とは限らないものの、摂取後特に脳、腎臓及び肝臓で濃度上昇があり、摂取に応じた濃度上昇がみられたことから、食事由来のフィチン酸がこれらの臓器に分布していると考えられている。

指定等要請者は、Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]と Sakamoto ら（1993 年）[72]の間で、分布の傾向が異なること及び排泄物からの標識物質の検出もあることから、この傾向の差はフィチン酸が代謝されたために、標識炭素と水素がそれぞれ異なる分布を示したことによると考えた。すなわち、フィチン酸は一部が代謝されその代謝物の形態で各組織に分布すると考えた。また、Grases ら（2001 年 b）[75]の知見では、フィチン酸投与により、フィチン酸濃度は脳で最も高くなっており、Grases ら（2001 年 c）[76]では、$InsP_6$ は同様の傾向を示しフィチン酸投与に大きく影響された一方、フィチン酸の分解物である $InsP_4$ や $InsP_5$ はフィチン酸摂取に大きく影響されない濃度であったことから、吸収されたフィチン酸は代謝され低級イノシトールリン酸等として分布していると考えた。$InsP_6$ が脳で最も高く Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]と Sakamoto ら（1993 年）[72]の知見と異なることも、分布の形態が異なり検出物が異なることが要因であると考えた。

③ 代謝

a. 代謝（ラット） Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]

Nahapetian 及び Young（1980 年）は、^{14}C 標識フィチン酸塩を用いて、フィチン酸及びミオ－イノシトール代謝へのカルシウム摂取の影響を評価した。30 日齢の雄性 SD ラット 20 匹を 2 群に分け、3 %炭酸カルシウムを含有した飼料（高カルシウム：30.6 mM／100 g 飼料）あるいは炭酸カルシウムを含まない飼料（低カルシウム：2.9 mM／100 g 飼料)をそれぞれ 6 週間自由に摂取させた後、更に、両群の動物を各々2 群（各群 5 匹）に分けて代謝ケージに収容した。一晩絶食させた後、基礎飼料に ^{14}C-フィチン酸塩又は ^{14}C-ミオ－イノシトールを 52.7 μmol になるよう混合した飼料を摂取させ、48 時間、呼気、糞、尿中の放射活性を測定した。呼気での ^{14}C の検出は高カルシウムフィチン酸投与群において 20～30%であった一方、低カルシウムフィチン酸投与群及びミオ－イノシトール量投与群では 50～60%であった。このことから、著者らは、吸収されたフィチン酸及びその代謝物は生体内で代謝されて強く酸化され、二酸化炭素として呼気から排出されるとしている。

b. 代謝（ラット） Wise 及び Gilbert（1982 年）[77]

Wise 及び Gilbert（1982 年）は、カルシウム含有量が異なる 2 つの飼料を与えられた無菌 WAG ラット及び無菌状態から移動し通常化した WAG ラット（40～60 日齢）を用いて外因性と内因性フィターゼによるフィチン酸塩分解に及ぼすカルシウムの影響を検討し、表 15 及び表 16 のとおり報告している。フィチン酸塩の加水分解は無菌ラットではほとんど見られなかったが、高カルシウムと低カルシウムの飼料を与えられた通常化ラットではそれぞれフィチン酸塩の 22%と 56%が分解された。著者らは、腸内細菌がこれらの飼料中のフィチン酸塩の加水分解の原因であり、内因性酵素の活性は無視できると結論付けた。

表 15　フィチン態リン回収率(%)※ [77]

	高カルシウム食	低カルシウム食
無菌ラット（n＝6）	100 (93～105)	－
無菌ラット（n＝2）	104 (104)	－
無菌ラット（n＝2）	－	92.5 (91～94)

※糞便中のフィチン態リン量に基づいて算出

表 16　フィチン態リン加水分解率(%)※ [77]

	高カルシウム食	低カルシウム食
通常化ラット（n＝6）	22 (19～24)	－
通常化ラット（n＝6）	－	56 (35～75)

※糞便中のフィチン態リン量に基づいて算出

c. 代謝（ラット）　Sakamoto ら（1993 年）[72]

Sakamoto ら（1993 年）は、フィチン酸吸収後の挙動について、以下のように報告している。イノシトール骨格の 2 位の水素原子を ^{3}H で標識したフィチン酸を、F344 雄性ラットへ麻酔下で 0.275 μg／kg 強制経口投与し、投与後は自由に喫食させた。投与後、尿と糞便の放射活性は 1 、 3 、 6 、12、18、24 時間後、血中及び各臓器等の放射活性は 1 時間後と 24 時間後に測定した。試験動物のうち 6 匹は 1 時間後、 3 匹は 24 時間後に剖検している。摂取後 1 時間では総量にして 90.8±6.8%が全対象部位から検出され、24 時間後では総量にして 64.2±2.2%まで低減し、その差 26.6%は分解され二酸化炭素として代謝されたと著者らは考察している。血漿と尿の分析では、投与 1 時間後の血漿中放射活性物質は 50%以上がイノシトールであり、$InsP_1$ が準ずるほか、それ以上の高級イノシトールリン酸の放射活性はほとんど検出されなかった。投与 1 時間後の胃上皮細胞では、$InsP_3$ が最も高い放射活性であり、低級イノシトールリン酸が一定量検出されたほか、高級イノシトールリン酸も放射活性を持っていた。また著者らは、投与 1 時間後に胃上皮細胞で存在していた高級イノシトールリン酸が血漿中で激減することから、イノシトールリン酸の脱リン酸化も速やかに行われるとしている。

d. 代謝（ブタ）　Sandberg ら（1993 年）[78]

Sandberg ら（1993 年）は、イレオストミー造設 [11]（胃、十二指腸、回腸まで T-カニューラを挿入）をした 15 匹の雌性ブタに対し、12 匹にはナタネ飼料を、3 匹には対照飼料を与え、胃と小腸でのフィチン酸の分解を比較した。ナタネ飼料には炭酸カルシウムを 0 （対照)、9.2 及び 18.5 g／kg の 3 つのレベルで添加し、飼料、回腸消化物及び糞中のフィチン酸とその加水分解物の塩酸粗抽出物をイオン交換クロマトグラフィー及び逆相 HPLC で分画し、

[11] イレオストミー（ileostomy）造設：回腸（ileum）に人工肛門（=回腸ストーマ）を造設する外科術のこと。

IP_3～IP_6 の含量を示差屈折率検出器により測定した。胃及び小腸でのフィチン酸の加水分解は、カルシウム添加とは関係なくナタネ飼料を与えられたブタで 35～45%、対照飼料を与えられたブタで 66%であった。ナタネ飼料を与えられたブタのフィチン酸の全消化管（糞便中）での分解は、カルシウム摂取量が 4.5、9.9、15 g／日の場合、それぞれ 97、77、42%（P <0.001）であった。対照飼料を与えられたブタでは、全消化管での分解が 72%であった。この結果から、ブタにおいては、炭酸カルシウムの添加は胃及び小腸でのフィチン酸分解に影響を及ぼさず、大腸における分解に影響すると結論している。

e. 代謝（ヒト） Sandberg ら（1987 年）[79]

Sandberg ら（1987 年）は、イレオストミー造設をした 7 人（男性 4 人、女性 3 人）の被験者に対し非処理ブラン含有食品又は加熱・押出成形をした当該加工食品を与え、胃から小腸にかけてのフィチン酸の分解能について試験をしている。試験では、7 人の被験者に対し 4 日間を 1 期間とする試験を 2 回（期間 A、B）行い、その間に一定の低食物繊維食に加えて、期間 A では 54 g／日のブラン－グルテン－デンプン混合物を、期間 B ではその加熱・押出成形加工品を摂取させ、回腸内容物を HPLC により分析した。試験食には、IP_6 だけではなく、その部分分解物である低級イノシトールリン酸も含まれており、IP_3 から IP_6 までを検出している。期間 A においては 42±12%の IP_6 が検出されたのに対して、期間 B においては 95±9.8%の IP_6 が検出された。このことから、著者らは、加熱・押出成形加工によって食品中のフィターゼ活性が失われたことにより、IP_6 分解がほとんど起こらなかったとしている。

f. 代謝（ヒト） Sandberg 及び Anderson（1988 年）[80]

Sandberg 及び Anderson（1988 年）は、イレオストミー造設をした被験者 9 人（男性 8 人、女性 1 人）に対し非処理ブラン含有食とフィターゼ不活性化食を与える試験を実施している。試験では、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）、低食物繊維食及びブランを摂取する期間（期間 2）を設け、期間 2 におけるブランは 4 人の被験者にはフィターゼ不活性化ブラン、1 人の被験者には非処理ブラン（被験者番号：9）を与えた。また、1 人の被験者（被験者番号：4）に対してはこの一連の試験を二度行い、一度目は期間 2 のブランとして非処理ブランを、二度目は期間 2 のブランとしてフィターゼ不活性化ブランを与えた（したがって、フィターゼ不活性化ブランの被験者は合計 5 人、非処理ブランの被験者は合計 2 人となる）。更に別の 3 人の被験者には、連続 10 日間の期間として低食物繊維食を摂取させ、5、6 及び 7 日目にフィターゼ不活性化ブランを追加した。その後、被験者の回腸内容物を各期間別に回収し、HPLC により分析した。フィターゼ不活性化ブラン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、非処理ブラン食群では 40%のフィチン酸塩が回収された。回腸内容物の各 IPx の含有量は表 17 のとおりである。これらの結果から、著者らは小腸粘膜フィターゼとアルカリホスファターゼはフィチン分解にほとんど寄与せず、食品中のフィターゼがフィチンの加水分解に寄与していると結論している。

表 17　各試験食期における回腸内容物中の IPx 含有量（μmol／日）[80]

		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＋フィターゼ不活性化ブラン（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	488±46
	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＋非処理ブラン（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

g.　代謝（ヒト及びラット）　Iqbal ら（1994 年）[81]

Iqbal ら（1994 年）は、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、2 匹の雄性 Wistar ラットを比較対照とし、移植ドナー（くも膜下出血死 50 歳女性、事故死 40 歳男性）から得られた 2 つのヒト小腸標本の粘膜をホモジネートし *in vitro* で測定した。酵素活性は表 18 のとおりである。

ヒトの小腸のフィターゼ活性は、ラットの 30 分の 1 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 1,000 分の 1 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。ヒトのフィチン酸塩を消化する能力は、非常に限られていると著者らは結論している。

表 18　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 [81]

		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）
ラット十二指腸		270(4.8) $\times 10^{-4}$	2.75(0.02)	102
ヒト十二指腸	被験者 1	9.33(0.8) $\times 10^{-4}$	0.966(0.07)	1,083
	被験者 2	6.50(0.19) $\times 10^{-4}$	0.203(0.01)	363
ヒト空腸	被験者 1	3.67(0.5) $\times 10^{-4}$	0.614(0.02)	1,702
	被験者 2	4.50(0.12) $\times 10^{-4}$	0.647(0.01)	1,526
ヒト回腸	被験者 1	3.83(0.4) $\times 10^{-4}$	1.11(0.02)	2,938
	被験者 2	3.00(0.6) $\times 10^{-4}$	1.75(0.01)	6,089

※値は各 6 サンプルの平均値（標準偏差）で表示

h. 代謝（ヒト） Reddy ら（2001 年）[63]

Reddy ら（2001 年）は、糞便中のイノシトールリン酸含量を分析した結果を、表 19 のとおり報告している。この結果から、被験者間に差異はあるものの、$InsP_6$ は平均して 25～35%加水分解されたと著者らは論じている。なお、本試験における試験食はフィターゼ活性を失っているため、このフィチン酸塩の分解はヒト大腸においてなされたと考察されている。

表 19 糞便中からのフィチン酸塩回収率(%) [63]

被験者	フィチン酸塩添加白色パン	フィチン酸塩添加褐色パン	全粒粉パン
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

i. 代謝まとめ

Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]の知見から、フィチン酸を構成する炭素の一部が呼気から検出され、体内において炭素骨格が酸化されていることが示唆されている。Sakamoto ら（1993 年）[72]は、摂取されたフィチン酸のうち 1 時間後と 24 時間後での検出量の差 26.6%は、分解され二酸化炭素として代謝されたものであると考察している。

消化管内での分解については、Iqbal ら（1994 年）[81]では、ヒト腸粘膜細胞フィターゼ活性がラットの 30 分の 1 以下であったことから、腸粘膜の固有のフィターゼによって分解がなされていないと考えられている。また、Sandberg ら（1987 年）[79]並びに Sandberg 及び Anderson（1988 年）[80]の一連の研究から、フィターゼ活性を失った食事を摂取した被験者ではフィチン酸分解能が低減したため、食品中の植物由来のフィターゼがヒトのフィチン酸分解に一定の寄与をしていることが示唆された。更に、Wise 及び Gilbert（1982 年）[77]の知見において無菌ラットではフィチン酸分解能が見られなかったこと、また Reddy ら（2001 年）[63]の知見においてフィターゼ活性を失った食事を摂取した際に糞便中フィチン酸に分解が見られたことから、腸内細菌によってもフィチン酸は分解されると考えられている。

指定等要請者は、標識物質の分布を試験した Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]の知見を支持し、代謝されたフィチン酸が呼気から二酸化炭素として排出されると考えた。一方、吸収されたフィチン酸の 26.6%が二酸化炭素として排出されたという Sakamoto ら（1993 年）[72]の考察は、標識物質が水素であるため二酸化炭素として排出されたことを直接示すデータではないと思われるものの、フィチン酸が酸化された場合は水として呼気や汗等から排出されたと推測されるため、吸収されたフィチン酸の少なくとも 26.6%が分解・排出されたと

指定等要請者は考えた。また、消化管での代謝については、ヒト固有のフィターゼはフィチン酸分解にほとんど寄与しないという Iqbal ら（1994 年）[81]の結論、主として食品中のフィターゼが消化管での分解において寄与するという Sandberg ら（1987 年）[79]並びに Sandberg 及び Anderson（1988 年）[80]の結論、大腸でも腸内細菌による分解を受け糞便中に排泄され、腸内細菌叢や食事内容によって分解能は大きく変化するという Reddy ら（2001 年）[63]の結論を指定等要請者として支持する。

④ 排泄

a. 排泄（ラット） Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]

Nahapetian 及び Young（1980 年）は、^{14}C 標識フィチン酸塩を用いて、フィチン酸及びミオ－イノシトール代謝へのカルシウム摂取の影響を評価した。30 日齢の雄性 SD ラット 20 匹を 2 群に分け、3 %炭酸カルシウムを含有した飼料（高カルシウム：30.6 mM／100 g 飼料）あるいは炭酸カルシウムを含まない飼料（低カルシウム：2.9 mM／100 g 飼料）をそれぞれ 6 週間自由に摂取させた後、更に、両群の動物を各々 2 群（各群 5 匹）に分けて代謝ケージに収容した。一晩絶食させた後、基礎飼料に ^{14}C-フィチン酸塩又は ^{14}C-ミオ－イノシトールを 52.7 µmol になるよう混合した飼料を摂取させ、48 時間、呼気、糞、尿中の放射活性を測定した。高カルシウムフィチン酸投与群では、^{14}C-フィチン酸塩投与後、糞への放射活性の排泄が増加（用量の 54%）し、呼気への排出（用量の 25%）及び尿への排泄（用量の 2 %）が減少した。低カルシウムフィチン酸投与群及びミオ－イノシトール量投与群では、糞への排泄は用量の 4 ～ 6 %、呼気への排泄は用量の 50～60%、尿への排泄は用量の 4 ～ 6 %であった。

b. 排泄（ラット） Sakamoto ら（1993 年）[72]

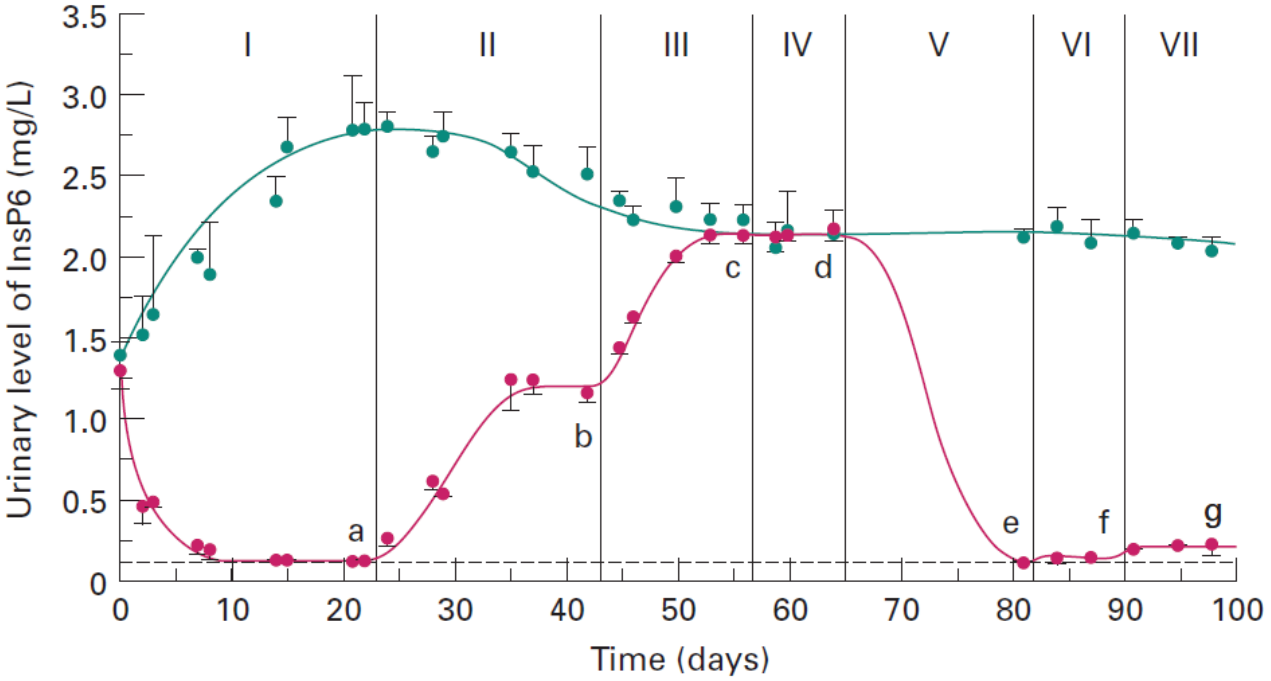
Sakamoto ら（1993 年）は、フィチン酸の排泄について以下のように報告している。イノシトール骨格の 2 位の水素原子を ^{3}H で標識したフィチン酸を、F344 雄性ラットへ麻酔下で 0.275 µg／kg 強制経口投与し、投与後は自由に喫食させた。投与後、尿と糞便の放射活性を 1 、 3 、 6 、12、18、24 時間後に測定した。試験動物のうち 6 匹は 1 時間後、 3 匹は 24 時間後に剖検している。摂取後 1 時間では総量にして 90.8±6.8%が検出され、24 時間後では総量にして 64.2±2.2%まで低減し、その差 26.6%は分解され二酸化炭素として排出されたと著者らは考察している。尿中には 1 時間後に投与量の 0.2±0.3%が検出され、24 時間後には 2.4±1.6%が検出された。糞中には 24 時間後に投与量の 14.1±8.7%が検出された。投与 12 時間後の尿中放射活性物質は 50%以上がイノシトールであり、$InsP_1$ が準ずるほか、それ以上の高級イノシトールリン酸の放射活性はほとんど検出されなかった。

c. 排泄（ラット） Grases ら（2000 年）[68]

Grases ら（2000 年）は、フィチン酸の経口摂取とその尿中排泄における影響について試験を行った。 2 群の雄性 Wistar ラット（22 日齢、各 6 匹）を対象とし、一方の群には飲料水

と固形飼料を与え（対照群）、もう一方の群にはフィチン酸非含有の液体食に尿中フィチン酸排泄が安定次第、61、182、425 mg／L の 3 段階で濃度を上げフィチン酸を摂取させて（処置群）、24 時間採尿した。処置群においては、425 mg／L での尿中排泄が安定した後、再度フィチン酸非含有食のみを与え尿中排泄が安定したところで、イノシトールを 1 、 2 g ／L と段階的に投与し、同様に尿中フィチン酸濃度を測定した。結果は図 2 のとおりである。

処置群の尿中フィチン酸濃度は、液体飼料のフィチン酸含有量を増加させるにつれ、尿中排泄は約 10 日後に増加した。フィチン酸 61 mg／L の用量での尿中排泄量は 1.24 mg／L（摂取量の 2 %）で最大となり、182 mg／L の用量で最大排泄量となった。また、425 mg／L では、尿中排泄の更なる増加は認められなかった。液体飼料に切り替えて 22 日後に尿中では検出レベル以下となった。また、液体飼料へのイノシトールの添加は、添加量が多くてもフィチン酸（$InsP_6$）の尿中排泄にわずかな増加があるのみであった。これについて著者らは、わずかではあるがラットにおいてイノシトールからフィチン酸が合成されうる可能性、あるいは、用いた分析法の特性から、リン酸化レベルの低いイノシトールリン酸（$InsP_5$ や $InsP_4$ など）をフィチン酸として検出した可能性があると考察している。また、正常な尿中濃度を達成するためには、食事によりフィチン酸を摂取する必要があり、フィチン酸がイノシトールから合成されるとしてもその寄与はわずかであると結論している。



●対照群　●処置群

I：処置群フィチン酸無添加　II: フィチン酸 61 mg／L 添加　III: フィチン酸 182 mg／L 添加

IV：フィチン酸 425 mg／L 添加　V：フィチン酸無添加　VI：イノシトール 1 g ／L 添加

VII：イノシトール 2 g ／L 添加

図 2　フィチン酸の尿中排泄量の変化 [68]

d. 排泄（ヒト） Grases ら（2006 年）[73]

Grases ら（2006 年）は、6 名の健常人に、異なる胃の環境下（空腹絶食、空腹絶食でアルカリ剤投与環境、飽食）での尿中排泄を評価した。試験では、15 日間のフィチン酸欠乏食による馴化の後、400 mg のカルシウム塩又はマグネシウム塩を単独、アルカリ剤添加、通常食のいずれかの状態で経口摂取させ、尿中排泄を測定した。また、ベンチマークとして、一晩絶食後の尿を採取した。フィチン酸欠乏食のベンチマーク尿中排泄量は 50.91±15.09 μg であり、フィチン酸通常含量食でのベンチマーク尿中排泄量 100.09±26.42 μg より低値を示した。3 つの異なる胃環境下における 8 時間の排泄の AUC は、図 3 及び表 20 のとおりであり、排泄総量及び経時変化ともに異なる胃の条件での差は認められなかった。

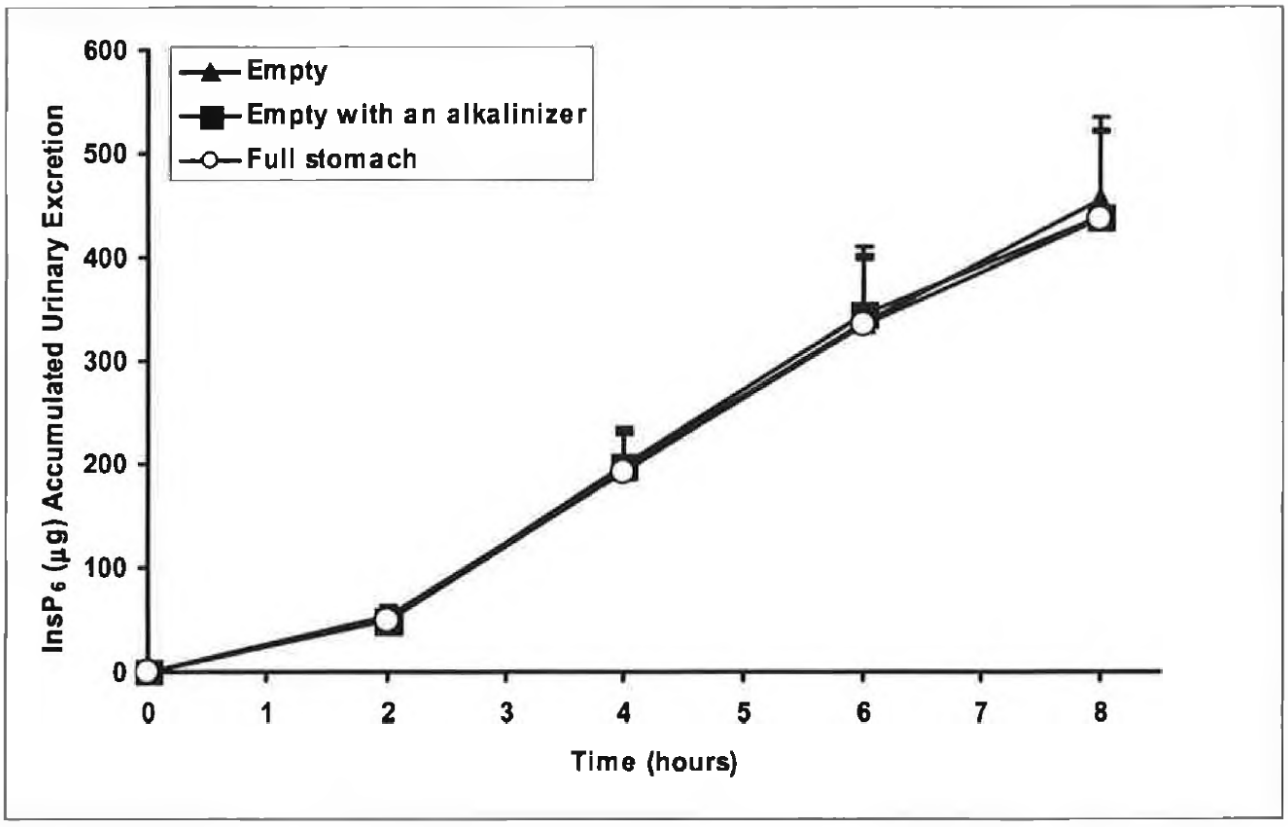


図 3　摂取 8 時間後尿中フィチン酸排泄量 [73]

表 20　摂取 8 時間後累積尿中フィチン酸排泄 [73]

胃の状態	AUC(μg hour)	回収率(%)
空腹絶食	1,209±183	0.39±0.02
空腹絶食アルカリ剤投与環境	1,198±96	0.39±0.03
飽食	1,117±123	0.38±0.04

e. 排泄（ヒト） Prieto ら（2010 年）[82]

Prieto ら（2010 年）は、フィチン含有量の異なる食事を摂取しているヒトのフィチン酸の尿中排泄を報告している。試験では、81 人（55～80 歳男性 40 人、60～80 歳女性 41 人）の

被験者を 2 群に分け、低フィチン食群（40 人）は通常の地中海式の食事を、高フィチン食群（41 人）は特定食品を多く含む地中海式食事を 1 年間摂取した。フィチン摂取量は、食事内容から推定するとともに、一夜絶食起床後に採取した尿サンプルを用いてフィチン酸尿中排泄量を測定した。高フィチン食（672±50 mg）群のフィチン酸尿中排泄量は 1,016±70 μg／L であり、低フィチン食（422±34 mg）群では 659±45 μg／L となり、有意に差があった。

f. 排泄（ヒト） Reddy ら（2001 年）[63]

Reddy ら（2001 年）は、表 21 のとおり糞便中のイノシトールリン酸含量を分析した結果を報告している。食事及び被験者によって大きく差があるが、平均では 65～75%程度のフィチン酸塩が糞便中に排泄された。なお、本試験における試験食はフィターゼ活性を失っているため、このフィチン酸塩の分解はヒト大腸においてなされたと著者らは考察している。

表 21 糞便中からのフィチン酸塩回収率(%) [63]

被験者	フィチン酸塩添加白色パン	フィチン酸塩添加褐色パン	全粒粉パン
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

g. 排泄（ヒト） 土屋（1953 年）[66]

土屋（1953 年）は、25～30 歳の 3 人の男性被験者にフィチン含量が異なる食事を摂取させる試験を行っている。通常量（フィチン態リンにして 98.8 mg／日）のフィチンを含んだ食事期間（普通食期）と、多量（同 644.3 mg／日）のフィチンを含んだ食事期間（高フィチン食期）を、両期間 3 日ずつ合計 6 日間連続して設定し、糞便を回収しそのフィチン態リン含量を測定した。表 22 に示したとおり、両試験期において分解されずに糞便中に排泄されたフィチンは、平均して 3 割程度であった。また、高フィチン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糞便中に排泄された量について、著者が普通食期の総リン排泄率から算出された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糞便中に排泄されたことから、フィチン由来のリンの総排泄は表 23 のとおり、70～82%と考察している。

表 22　フィチン態リンの摂取と糞便中排泄の関係 [66]

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	98.8	37.3	37.7
	3	98.8	22.9	23.1
高フィチン食期	1	644.3	159.2	24.7
	2	644.3	207.6	32.2
	3	644.3	178.9	27.7

表 23　高フィチン食期におけるフィチン態リンの摂取と糞便中排泄の関係 [66]

被験者	高フィチン食期リン摂取量(mg)	糞便中無機リン量(mg)	普通食期無機リン排泄率(%)	推計無機リン排泄量(mg)	推計フィチン由来無機リン排泄量(mg)	フィチン態リン排泄量(mg)	総フィチン由来リン排泄量(mg)	排泄率(%)
1	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

h.　排泄（ヒト）　Joung ら（2007 年） [83]

Joung ら（2007 年）は、高及び低フィチン食を消費する若年（19～24 歳）及び高齢（64～75 歳）の女性のグループにおけるフィチン及びリンの糞便中排泄を調査した。15 人の若年女性と 14 人の高齢女性に、それぞれ 10 日間、高フィチン食及び低フィチン食の 2 つの実験食を与え、2 つの食餌期間の間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。2 つの異なるメニューから各々採取した食事サンプルと各食事期間 5 日目からの糞便サンプルを収集し、フィチン（IP_6及びIP_5）とリンの含有量を分析した。結果は表 24 のとおりである。高フィチン摂取の若年女性の糞便中フィチン排泄量（313 mg／日）は、低フィチン摂取の排泄量（176 mg／日）より有意に高かったが、高齢女性の糞便中フィチン排泄量は食事からのフィチン摂取量によって変化しなかった（高フィチン摂取では 121 mg／日、低フィチン摂取では 148 mg／日）。リンの排泄は、食事からのフィチン摂取量によって影響を受けたが、女性被験者の年齢による影響は受けなかった。著者らは、高齢者においてフィチン分解能が高いことは長期的なフィチン摂取経験による可能性があると考察している。

表 24　被験者間及び試験食間のフィチン排泄比較 [83]

	若年女性		高齢女性	
	高フィチン食	低フィチン食	高フィチン食	低フィチン食
フィチン摂取量(mg／日)	1,587±115	682±49	1,723±0	782±0
フィチン排泄量(mg／日)	313±196	176±86	121±97	148±80
フィチン分解率（%）	81±12	74±12	93±6	81±10

i. 排泄（ヒト）　Kim ら（2009 年） [84]

Kim ら（2009 年）は、14 人の若年女性（19～24 歳）と 14 人の高齢女性（64～75 歳）を対象に 2 つの代謝期間を設定し、糞便中フィチンと糞便中ミネラル排泄の間の関係に及ぼす食事性フィチンと年齢の関係を調査した。被験者は各代謝期間で高フィチンの食事を 10 日間摂取し、各期間で、5～6 日間の食事サンプルと糞便サンプルを収集した。結果は表 25 のとおりである。

食事性フィチンの分解率は、両試験食期平均で若年群において約 77%であり、高齢女性群の分解率 86%よりも有意に低かった（$p < 0.05$）。

著者らは、若年女性において、糞便中のフィチン排泄量とミネラル排泄量との間には正の相関があり、未分解のフィチン（約 10～20%）はミネラル吸収に負の影響を与えること、また、フィチンのミネラル吸収阻害作用は、食事性フィチンと年齢の両方の影響を受けることが示されたとした。

表 25　被験者間及び試験食間のフィチン排泄比較 [84]

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

j. 排泄まとめ

Nahapetian 及び Young（1980 年） [69]の知見から、代謝されたフィチン酸は二酸化炭素として排出されることが示唆された。また、Sakamoto ら（1993 年） [72]の知見から、代謝された水素も排出されることが示唆された。更に、両知見において糞中及び尿中に標識物質が検出されたことから、摂取したフィチン酸が両経路により排泄されることが示された。

Grases ら（2000 年） [68]によれば、ラットにおいてフィチン酸摂取量に応じ尿中フィチン酸量も増加し、182 mg／L の用量で最大排泄量となった。指定等要請者は、182 mg／L の用量で尿中排泄量が上昇しなくなったことについて糞便として未吸収のまま排泄されたものや呼気での排出等を考慮する必要があるものと考えた。一方、本知見から摂取量 20.9 mg／

kg までは用量依存的に尿中排泄量が増加していると考えられるので、一定の摂取量までは用量依存的に尿からフィチン酸が排泄されると考えた。

Grases ら（2006 年）[73]の知見から、フィチン酸の摂取状況（塩の種類及び胃の状態）はその排泄に影響を及ぼさず、尿排泄は経時的に進んでいくことが示された。

Reddy ら（2001 年）[63]、土屋（1953 年 ）[66]、Joung ら（2007 年）[83]及び Kim ら（2009 年）[84]の知見により、食品から摂取したフィチン酸塩はその一部が分解を受けずに糞便として排泄されることが示された。一方、排泄率は一様ではなく、指定等要請者は個人の代謝能力や食事内容に大きく左右されると考えた。更に、試験条件下では試験食がコントロールされているが、通常個人が摂食する際には、種々の原料及び調理法が選択されることから、食品中のフィターゼが失活している場合、より多量に排泄される可能性があると考えた。

（２）－３　カルシウム塩類

添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版)」(2020 年）によると [85]、以下のとおりまとめられている。

（引用開始）

『（４）体内動態のまとめ

炭酸カルシウムは、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられる。カルシウムの過不足に応じて分泌が調節される PTH、CT、カルシトリオール等のカルシウム代謝調節ホルモンにより、腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収（尿中カルシウム排泄）及び骨におけるカルシウム出納が調節され、その結果、血清中カルシウム濃度は狭い生理学的範囲に維持される。カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例し、炭酸カルシウムとして摂取したカルシウムの吸収率もその摂取量の増加に伴い減少する。また、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の 50%程度となる場合もあり、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってカルシウムの経皮的損失量は増加する。本委員会は、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。』

（引用終わり）

また、2020 年に添加物評価書 「炭酸カルシウム（第 2 版)」(2020 年）が公表されて以降、カルシウム塩類の体内動態の評価に影響を与える知見は確認できなかった [86]。

（２）－４　マグネシウム塩類

清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度)」(2017 年）によると [70]、以下のとおりまとめられている。

（引用開始）

『（５）体内動態のまとめ

通常の食事から摂取されたマグネシウムは、空腸及び回腸から吸収される。

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。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。

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、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。』

（引用終わり）

また、2017 年に清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度)」（2017 年）が公表されて以降、マグネシウム塩類の体内動態の評価に影響を与える知見は確認できなかった[87]。

（２）－５　体内動態のまとめ

フィチン酸カルシウムを被験物質とした体内動態試験の報告は確認できなかったため、指定等要請者はその構成物質であるフィチン酸、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンについて検討し、総合的に添加物「フィチン酸カルシウム」の体内動態に関する検討を行うこととした。

Grases ら（2001 年 a）[67]の知見では、フィチン酸の摂取に応じ血中濃度は上昇するものの、４時間で血中濃度はピークを迎え逓減することが示された。Sakamoto ら（1993 年）[72]によれば、^{3}H で標識したフィチン酸は腸管上部から吸収され、24 時間で最大で 79%が吸収され、全身、特に骨格筋に多く分布することが示されている。Nahapetian 及び Young（1980 年）[69]の知見では、カルシウム摂取量による吸収の影響があるものの、吸収されたフィチン酸は肝臓に最も多く分布し、次いで腎臓が多く、血中、脳及び大腿骨に分布し、呼気から二酸化炭素として排出された。Grases ら（2001 年 b）[75]及び Grases ら（2001 年 c）[76]の一連の知見では、摂取後特に脳、腎臓及び肝臓で濃度上昇があり、食事由来のフィチン酸がこれらの臓器に分布していると考えられている。Iqbal（1994 年）[81]は、ヒト腸粘膜細胞フィターゼ活性がラットの 30 分の 1 以下であったことから、腸粘膜の固有のフィターゼによって分解がなされていないとしている。また、Sandberg ら（1987 年）[79]並びに Sandberg 及び Anderson（1988 年）[80]の報告では、フィターゼ活性を失った食事を摂取した被験者ではフィチン酸分解能が低減したことから、食品中の植物由来のフィターゼがヒトのフィチン酸分解に一定の寄与をしていることが示唆された。更に、Wise 及び Gilbert（1982 年）[77]の知見において無菌ラットではフィチン酸分解能が見られなかったこと、Reddy ら（2001 年）[63]の知見においてフィターゼ活性を失った食事を摂取した際に糞便中フィチン酸に分解が見られたことから、腸内細菌によってもフィチン酸は分解されると考えられている。Grases ら（2000 年）[68]の知見から、ラットにおいてフィチン酸摂取量に応じ尿中フィチン酸量も増加することが示され

た。Reddy ら（2001 年）[63]、土屋（1953 年）[66]、Joung ら（2007 年） [83]及び Kim ら（2009 年）[84]の知見により、食品から摂取したフィチン酸塩はその一部が分解を受けずに糞便として排泄されることが示された。

上記のフィチン酸及びフィチン酸塩の報告を踏まえ、指定等要請者は、フィチン酸は腸管で一部代謝されつつ吸収され、吸収されなかったものは糞便として、吸収されたものは尿又は呼気として排泄されると考えた。したがって、通常食品から摂取される範囲において、物質収支を保つ機構が存在し、恒常性の維持がなされていると考えた。

カルシウムに関して、炭酸カルシウムと同様に胃内において解離したカルシウムイオンは、カルシウムの過不足に応じて分泌が調節される PTH、CT、カルシトリオール等のカルシウム代謝調節ホルモンにより、腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収（尿中カルシウム排泄）及び骨におけるカルシウム出納が調節され、その結果、血清中カルシウム濃度は狭い生理学的範囲に維持されると指定等要請者は考えた。また、「フィチン酸カルシウム」においても炭酸カルシウムと同様にカルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。

マグネシウムに関して、通常の食事から摂取されたマグネシウムと同様に「フィチン酸カルシウム」から解離してマグネシウムイオンが吸収され、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、血清中のマグネシウム濃度は正常な濃度に維持されると指定等要請者は考えた。

2．毒性試験

上記「1（1）食品成分」に記載したとおり、「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第 1 章第 5 のア（ア）に該当する添加物」となり、人体で恒常性が維持される成分になることが科学的に明らかである。したがって、「平成 8 年厚生省指針」に準じ急性毒性試験、反復毒性試験及び遺伝毒性試験を記載し、その他の毒性試験については参考として下記（6）に記載した。

（1）フィチン酸カルシウム

フィチン酸カルシウムを被験物質とした毒性試験に関する報告は確認できなかった [71]。

（2）フィチン酸及びその他のフィチン酸塩類

① 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

1）急性毒性試験

a. 経口投与急性毒性試験（ラット） 市川ら（1987 年） [88]：林（1996 年） [32]にて引用

市川ら（1987 年）の報告によると、F344／Ducrj 系ラットにフィチン酸及びフィチン酸ナトリウムをそれぞれ経口投与した場合の LD_{50} は、フィチン酸で雄：0.405 g／kg 体重、雌：0.480 g／kg 体重、フィチン酸ナトリウムで雄：1.03 g／kg 体重、雌：1.20 g／kg 体重であった。

フィチン酸ナトリウムにおいて、フィチン酸より LD_{50} が高くなっていることについて、著者らは「フィチン酸は構造上リン酸基が 12 ケあり強力な酸性を示すのに対し、フィチン酸ナトリウムは、その酸性が中和されているため毒性が弱くなったものと考えられる」としている [88]。

b. 経口投与急性毒性試験（マウス） 藤谷ら（1987 年）[89]：林（1996 年）[32]にて引用

藤谷ら（1987 年）の報告によると、ICR マウスにフィチン酸及びフィチン酸ナトリウムをそれぞれ経口投与した場合の LD_{50} は、フィチン酸で雄：900 mg／kg 体重、雌：1,150 mg／kg 体重、フィチン酸ナトリウムで雄：1,030 mg／kg 体重、雌：2,750 mg／kg 体重であったとしている。

c. 経口投与急性毒性試験（マウス） 小縣ら（1987 年）[90]

小縣ら（1987 年）の報告によると、妊娠 ICR マウスにフィチン酸を経口投与した場合の LD_{50} は 550 mg／kg 体重、LD_1 は 210 mg／kg 体重と算出されたとしている。

フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムを被験物質とし、LD_{50} を算定した急性毒性試験成績は表 26 のとおり。

表 26 フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムの単回経口投与試験における LD_{50}

動物種	被験物質	LD_{50}（mg／kg 体重）[12]	参照
F344 系ラット（雌雄）	フィチン酸	雄：405 雌：480	市川ら(1987 年) [88]
F344 系ラット（雌雄）	フィチン酸ナトリウム	雄：1.03×10^3 雌：1.20×10^3	市川ら(1987 年) [88]
ICR マウス（雌雄）	フィチン酸	雄：900 雌：1,150	藤谷ら(1987 年) [89]
ICR マウス（雌雄）	フィチン酸ナトリウム	雄：1,030 雌：2,750	藤谷ら(1987 年) [89]
ICR マウス（雌、妊娠）	フィチン酸	雌：550 （LD_1：210）	小縣ら(1987 年) [90]

[12] 市川ら(1987 年) [88]が報告しているフィチン酸ナトリウムの LD_{50} は、有効数字 3 桁であるため指数表示で記載した。

d. 経口投与急性毒性試験（ウサギ） Starkenstein（1914 年）[91]

Starkenstein（1914 年）の報告によると、ウサギに対しフィチン酸ナトリウムを含むリン酸系ナトリウム塩について急性毒性試験を実施した。規定溶液にして 25 cc／kg（＝1.9 g／kg[13]）の投与では、いずれのリン酸系ナトリウム塩においても毒性症状は皆無又は短時間で回復できる程度であった。26 cc／kg（＝2.0 g／kg）の投与では、24 時間後に横臥等毒性症状が現れたが、回復も認められる程度であった。27 cc／kg（＝2.1 g／kg）の投与では、投与後数時間で前述の毒性症状を伴って、全て死亡した。39 cc／kg（＝3.0 g／kg）の高用量投与では、数分で死亡した。これらに基づき、著者はフィチン酸含むリン酸化合物では 26～27 cc／kg を致死量としている。

また、カルシウム沈澱化合物の経口投与の前後、その解毒のため塩化カルシウムを皮下注射した試験が実施され、表 27 のとおり報告されている。この結果から、観察された症状は、カルシウムイオンが捕捉され沈殿してしまうことにあり、カルシウムやマグネシウム等が追加される環境下では毒性は低減されると著者は考察している。

表 27 ウサギに対するフィチン酸ナトリウム経口投与試験概要 [91]

対象	投与量	観察された症状
ウサギ 1,520 g	（経口）フィチン酸ナトリウム 3.3 g／30 cc(＝2.2 g／kg)	活動性低下・横臥・不喫食 ２、３日後徐々に回復
ウサギ 1,740 g	（経口）フィチン酸ナトリウム 5.5 g／50 cc(＝3.2 g／kg)	10 分後痙攣し直ちに死亡
ウサギ 1,570 g	（経口）フィチン酸ナトリウム 3.9 g／35 cc(＝2.4 g／kg)	麻痺・興奮・痙攣・呼吸増加・下痢
	（皮下）塩化カルシウム 0.5 g／5 cc	５時間で完全に回復
ウサギ 2,440 g	（皮下）塩化カルシウム 0.8 g／8 cc	（速やかにフィチン酸ナトリウム摂取させたので症状不観察）
	（経口）フィチン酸ナトリウム 5.4 g／45 cc(＝2.2 g／kg)	正常 外観上異常はないが喫食せず
ウサギ 2,590 g	（経口）フィチン酸ナトリウム 5.4 g／45 cc(＝2.1 g／kg)	窒息・過呼吸症状 活動性低下・横臥・麻痺 翌日死亡

２）反復投与毒性試験

フィチン酸を被験物質とした知見は、Hiasa ら（1992 年）[92]の試験が確認された。Hiasa ら（1992 年）[92]の試験においては、飼料からフィチン酸塩を除去していると明言されておらず、

[13] 使用したフィチン酸ナトリウムの組成は不明だが、フィチン酸十二ナトリウム（＝923.817）と仮定すると、価数 12 であることから規定溶液の濃度は 923.817／12＝76.985 g／L となる。したがって、25、26、27、39 cc の投与は、その濃度を乗じて、それぞれ 1.9、2.0、2.1、3.0 g 投与したこととなる。

食品も含めたフィチン酸塩摂取総量はより高い可能性がある上、フィチン酸単独を飲水投与するという限定的な状況であり、食品添加物の通常の使用条件として適用した場合、毒性の過大評価となる懸念がある。また、当該知見をもとに林（1996 年） [32]は NOAEL が 300 mg／kg 体重／日と算出しているが、Hiasa ら（1992 年） [92]の報告文献中からは当該 NOAEL を算出するための根拠が確認できなかった。以上から、指定等要請者は当該知見から NOAEL を判断できないと考え、当該知見は参考として記載した。

また、Hirose ら（1991 年） [93]、Takaba ら（1993 年） [94]及び Takaba ら（1997 年） [95]については、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で行われた反復投与試験であるが、フィチン酸塩類を単独で投与した知見が含まれているため、参考として記載した。

更に、Szkudelski（2005 年） [96]については、ラットに対するフィチン酸反復投与試験ではあるが、投与期間が一般に反復投与毒性の評価に必要とされる 90 日間と比較して 20 日間と短く、また、フィチン酸の投与飼料中濃度が判明しているのみで体重当たりの摂取量が不明であることから、反復投与毒性試験の知見としては不十分と考え、参考として記載した。

（参考）

a. 12 週間反復投与毒性試験（ラット） Hiasa ら（1992 年）[92]：林（1996 年） [32]にて引用

Hiasa ら（1992 年）の報告によると、発がん性試験の用量設定試験として、7 週齢 F344 ラット（各群雌雄各 10 匹）にフィチン酸を表 28 の用量で 12 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 28 用量設定（ラット） [92]

用量設定(%)	0 、0.6、1.25、2.5、5.0、10.0
推定用量設定（mg／kg 体重／日）[14]	0 、300、625、1,250、2,500、5,000

その結果、10%が投与された雌雄の全てのラット及び５％が投与された全ての雄及び雌の１匹が試験終了前に死亡した。1.25 あるいは 2.5%が投与された群では、対照群と比べて体重の減少が 10%未満であったため、これらの用量が後続の発がん性試験の投与用量として選択されたと著者らは述べているが [92]、本試験の無毒性量（NOAEL）については言及されていない。なお、林（1996 年） [32]は、Hiasa ら（1992 年)の報告を以てフィチン酸の NOAEL は 0.6%投与群の 300 mg／kg と考えられるとしている。

b. 32 週間反復投与試験（ラット） Hirose ら（1991 年） [93]

Hirose ら（1991 年）の報告によると、各群 10 匹の雄性 F 344 ラット（５週齢）にフィチン酸を０％（対照群）及び２％の用量で 32 週間混餌投与する試験が実施されている。その結

[14] 林(1996 年) [32] において、0.6%投与群が 300 mg／kg と評価されていることから推計した値。

果、２％投与群で試験終了時の最終体重が対照群に比べ有意に低値を示した。また、肝相対重量が２％投与群で有意に減少したが、腎相対重量には差は認められなかった。

c. 32 週間反復投与試験（ラット） Takaba ら（1993 年）[94]

Takaba ら（1993 年）の報告によると、各群８～10 匹の雄性 F344 ラットにフィチン酸、フィチン酸ドデカナトリウム、フィチン酸ドデカカリウム、フィチン酸ヘキサマグネシウム含水物を基礎飼料に２％混入して 32 週間投与した試験が実施されている。喫食量はそれぞれ 15.5、14.9、14.3、13.7 g／匹／日であった。その結果、体重はフィチン酸投与群において低値の傾向があったが統計的に有意ではなく、肝相対重量及び腎相対重量において投与による影響は観察されなかった。また、膀胱における乳頭状又は結節性過形成、乳頭腫及び癌腫は全試験動物で観察されなかった。

d. 4 週間投与後 32 週間基礎飼料投与試験（ラット） Takaba ら（1997 年）[95]

Takaba ら（1997 年）の報告によると、各群 10 匹の雄性 F344 ラットにフィチン酸を０％（対照群）及び１％の用量で 4 週間混餌投与後、36 週まで基礎飼料で飼育した試験が実施されている。その結果、体重、肝相対重量及び腎相対重量においてフィチン酸投与による影響は観察されなかった。

e. 20 日間反復投与試験（ラット） Szkudelski（2005 年）[96]

Szkudelski（2005 年）の報告によると、Wistar 系雄性ラット（８週齢、平均体重 160± 5 g）を 8 匹ずつ 5 群（投与量昇順にグループ I～V）に分け、フィチン酸を各々０、0.1、0.2、0.3、1%追加した餌を 20 日間投与した試験が実施されている。その結果、いずれのフィチン酸投与群においても体重増加、肝臓、腎臓、副腎、下垂体及び精巣の重量について投与の影響は認められなかった。また、血清中甲状腺ホルモンについて、トリヨードチロニン（T3）は全ての投与群で対照群に対し 30%程度有意に減少した（p≦0.01）一方、チロキシン（T4）は全ての投与群で減少傾向にあるものの、グループ III においてのみ有意であった（p≦0.05）。T3／T4 比はグループ IV 及び V において有意に減少した。血糖値については、グループ III、IV 及び V において有意に増加した（p≦0.05）。血清中脂肪酸については、グループ II 及び III において有意に減少し（p≦0.05）、血清鉄はグループⅤでのみ有意に減少した（p≦0.05）。肝臓と筋肉のグリコーゲン貯蔵量の増加及び肝臓のトリグリセリドの減少については、全ての投与群において有意に観察された。血中インスリン、血清トリグリセリド、血清カルシウム及び血清マグネシウムについては、全ての投与群で変化は認められなかった。

高投与群における T3／T4 比の減少については、フィチン酸による一部のミネラル減少が T4 から T3 への甲状腺外変換を阻害していることによるもの、また、本試験で観察された変化については、フィチン酸のミネラル吸収阻害効果、消化管内でのフィチン酸の他栄養素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リン酸の効果によるものと、著者は考察している。

表 29　用量設定（ラット） [96]

用量設定(%)	0 、0.1、0.2、0.3、1
推定用量設定（mg／kg 体重／日）[15]	0 、150、300、450、1,500

② 遺伝毒性試験

a. 復帰突然変異試験（*Salmonella typhimurium*）　石館ら（1981 年） [97]：林（1996 年） [32]にて引用

石館ら（1981 年）の報告によると、細菌（*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）を用いた Ames 法によるフィチン酸（50%水溶液）の復帰突然変異試験（用量 6 段階、最高用量 10,000 μg／plate）では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。

b. Rec-assay（枯草菌）　石﨑ら（1985 年） [98]

石﨑ら（1985 年）の報告によると、枯草菌（*Bacillus subtilis* H17、M45）を用いたフィチン酸（50%水溶液）についての Rec-assay では、胞子法を用いて非代謝活性化系で最高用量 40 μL／disk、代謝活性化系で最高用量 30 μL／disk で試験が行われ、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。

c. 遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ細胞）　Whittaker ら（2001 年） [99]

Whittaker ら（2001 年）の報告によると、マウスリンフォーマ（L5178Y）細胞を用いたフィチン酸ナトリウムについての遺伝子（*tk*）突然変異試験（用量：1,000、2,000、3,000、4,000、5,000 μg／mL）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。

d. 染色体異常試験（チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞）　石館ら（1981 年） [97]：林（1996 年） [32]にて引用

石館ら（1981 年）の報告によると、チャイニーズ・ハムスター由来の細胞株（CHL）を用いたフィチン酸（50%水溶液）についての染色体異常試験（最高用量 2,000 μg／mL、24 及び 48 時間処理）では、非代謝活性化系において陰性の結果が得られている。

e. 小核試験（マウス）　石館ら（1988 年） [100]：林（1996 年） [32]にて引用

石館ら（1988 年）の報告によると、ddY マウスの骨髄を用いたフィチン酸についての *in vivo* 小核試験では、一つは 60 mg／kg を単回腹腔内投与後 18 時間に標本作製し、もう一方では 30 mg／kg を 4 日間連続腹腔内投与後 24 時間に標本作製し、いずれも陰性の結果が得られている。

[15] 文献中に摂餌量の記載がなかったため、2007 年実験動物データ集[119]を参考とし、Wistar 系雄性ラットの 8 週齢における一日当たり摂餌量を 24 g と仮定して、用量（%）×24 g ／体重 160 g により mg／kg 体重／日に換算した。

表 30　遺伝毒性試験のまとめ

指標	試験種類	試験対象	試験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*Salmonella 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 年）[97]
	Rec-assay（胞子法、*in vitro*）	枯草菌（*Bacillus 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 年）[98]
	マウスリンフォーマ TK 試験（*in vitro*）	マウスリンフォーマ（L5178Y）細胞	フィチン酸 12 ナトリウム	1,000 2,000 3,000 4,000 5,000 μg／mL	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	Whittaker ら（2001 年）[99]
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）	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（非代謝活性化系）	石館ら（1981 年）[97]
	小核試験（*in vivo*）	ddY マウス骨髄	フィチン酸	60 mg／kg を単回腹腔内投与後 18 時間に標本作製	陰性	石館ら（1988 年）[100]

				30 mg／kg を 4 日間連続腹腔内投与後 24 時間に標本作製	陰性	

f. 遺伝毒性のまとめ

フィチン酸カルシウムを被験物質とした遺伝毒性試験の報告は確認できなかった [71]が、フィチン酸あるいはフィチン酸ナトリウムで復帰突然変異試験 [97]、Rec-assay [98]、マウスリンフォーマ試験 [99]、染色体異常試験 [97]及び小核試験 [100]が行われており、これらの試験から遺伝毒性を示す結果は見出されなかった。以上のことから、指定等要請者は、フィチン酸及びフィチン酸ナトリ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考えた。

（3）カルシウム塩類

カルシウム塩類の毒性に関しては、2013 年の添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」 [101]や 2020 年の添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版)」 [85]にまとめられている。2020 年の添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版)」では、カルシウム塩類の毒性知見について、以下のとおりまとめられている。

(引用開始)

『本委員会は、添加物「炭酸カルシウム」は、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

さらに、評価に当たっては添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)を参照することとした。

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、本委員会は、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。

本委員会としては、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩について遺伝毒性、急性毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

また、反復投与毒性について試験成績を検討した結果、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。しかし、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下及び各種ミネラルの体内レベルへの影響が

複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行うことができないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは、生体に対して体重、摂餌、ミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。』

（引用終わり）

また、2020 年に添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版)」(2020 年）が公表されて以降、カルシウム塩類の毒性を示す新たな知見は確認できなかった [102]。

（4）マグネシウム塩類

清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度)」(2017 年）において [70]、以下のとおりまとめられている。

（引用開始）

『(6）実験動物等における影響のまとめ

マグネシウムの急性毒性については、ステアリン酸マグネシウム及び塩化マグネシウムを経口投与した試験において、LD_{50} はマウスで 268 mg Mg/kg 体重、ラットで 247～715 mg Mg/kg 体重であった。

反復投与毒性については、最も低い投与量でみられた毒性所見は、塩化マグネシウム・六水和物をラットに混餌投与した試験における雄の体重増加抑制であった。

発がん性については、塩化マグネシウム・六水和物をマウスに混餌投与した試験において、発がん性の懸念はないと判断した。

生殖毒性については、マグネシウムの生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。発生毒性については、塩化マグネシウム・六水和物をラットに強制経口した試験において催奇形性は認められないと判断した。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスに強制経口投与した小核試験において陰性であり、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。』

（引用終わり）

なお、清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度)」(2017 年）の実験動物等における影響において、反復投与毒性（90 日間）の毒性所見を与えた最も低い投与量は、塩化マグネシウム・六水和物をラット（雄）に混餌投与した際の 308 mg／kg 体重／日（マグネシウムとして 37 mg／kg 体重／日）であった。

また、2017 年に清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度)」(2017 年）が公表されて以降、マグネシウム塩類の毒性を示す新たな知見は確認できなかった [103]。

（5）毒性試験のまとめ

フィチン酸カルシウムの安全性に関する試験成績を確認することはできなかった。よって、フィチン酸塩類、カルシウム塩及びマグネシウム塩についての急性毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験から検討することとした。

フィチン酸及びフィチン酸塩類の急性毒性のLD_{50}については、ラット（雄）にフィチン酸を経口投与した試験では 0.405 g／kg 体重 [88]、マウス（雌、妊娠）にフィチン酸を経口投与した試験では 550 mg／kg 体重 [90]であった。また、ラット（雄）にフィチン酸ナトリウムを経口投与した試験では 1.03 g／kg 体重 [88]、マウス（雄）にフィチン酸ナトリウムを経口投与した試験では 1,030 mg／kg 体重 [89]であった。なお、Starkenstein（1914 年） [91]はウサギにおけるフィチン酸及びフィチン酸塩の毒性がカルシウム等の追加により低減される可能性について報告している。

また、遺伝毒性の項目で述べたとおり、フィチン酸塩類は生体にとって特段問題となる遺伝毒性の知見は認められなかった。

カルシウム塩類の毒性に関しては、2013 年の添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」[101]や 2020 年の添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版）」[85]にまとめられているように、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩について遺伝毒性、急性毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと食品安全委員会によって判断されている。

更に、マグネシウム塩類の毒性に関しては、2017 年の清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度）」にまとめられているように [70]、マグネシウム塩の急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性の試験成績を評価した結果、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性はないと食品安全委員会によって判断されている。

以上より、指定等要請者は、「フィチン酸カルシウム」の安全性に関しても生体にとって特段問題となる毒性の懸念はないものと考えた。

（6）参考

フィチン酸カルシウムについての知見は確認されなかったが [71]、フィチン酸及びその他フィチン酸塩類の知見について、以下に記載する。

① 発がん性試験

a. 108 週間反復投与発がん性試験（ラット） Hiasa ら（1992 年） [92]：林（1996 年） [32]にて引用

Hiasa ら（1992 年）の報告によると、各群雌雄各 60 匹の F344 ラットにフィチン酸を表 31 のとおりの用量で 100～108 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 31　用量設定（ラット） [92]

用量設定(%)	0 、1.25、2.5
推定用量設定（mg／kg 体重／日）[16]	0 、625、1,250

その結果、統計学的に有意な体重増加抑制及び尿の潜血反応が 1.25%及び 2.5%の両投与群で認められているが、その他の尿検査データでは対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められず、血液学的及び生化学的検査、あるいは群平均臓器重量においても有意差は認められていない。病理組織学的検査で腎盂の過形成が雌雄の両投与群で観察され、雄で統計学的に有意に増加し、また、腎乳頭の壊死及び石灰化が雌雄の両群で観察され、雌で統計学的に有意に増加した。更に、腎盂乳頭腫が投与群の少数例（雄 2.5%群 3／57 匹、雌 2.5%群 4／55 匹、雌 1.25%群 3／58 匹）に認められ、本試験において腎盂の乳頭腫が認められた動物の一部では、腎に石灰沈着あるいは乳頭壊死が観察されている。他の臓器には被験物質投与に起因する病理組織学的変化は認められていない。 [92]

② 1 年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験

フィチン酸及びその他のフィチン酸塩を被験物質とした 1 年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験の試験報告は確認できなかった [104]。

③ 生殖毒性試験

フィチン酸及びその他のフィチン酸塩を被験物質とした生殖毒性試験の試験報告は確認できなかった [104]。

④ 出生前発生毒性試験

a. 催奇形性試験（ラット）　松本ら（1988 年） [105]：林（1996 年） [32]にて引用

松本ら（1988 年）は、交尾が確認された雌性 Crj:CD（SD）ラット（各群 22～23 匹）にフィチン酸を表 32 のとおり投与群を設定して妊娠 7 日～17 日まで混餌投与し、妊娠 20 日に母動物を帝王切開して胎児を検査する試験を実施した。

表 32　用量設定 [105]

用量設定（w／w%、飼料）	0 （対照群)、0.625、1.25、2.5
推定用量設定（mg／kg 体重／日）[17]	0 （対照群)、375、750、1,500

[16] 林(1996 年) [32]において、0.6%投与群が 300 mg／kg と評価されていることから推計した値。

[17] 松本ら(1988 年) [105]では、「妊娠動物は、20 g ／day 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 BW 以上となるので、最高投与量として適当であると予測された。」として用量設定が行われている。妊娠初日のラットの体重は「230～303 g 」とされており、体重 303 g のラットがフィチン酸 2.5%含む飼料を 20 g ／日摂取したとした場合、摂取量は 1,650 mg／kg 体重／日となり松本ら(1988 年)の設定と合致する。したがって、松本ら(1988 年)の意図は、最高用量 2.5 w／w%が 1,500 mg／kg／day となる用量設定と考えられることから、指定等要請者の推定として表 32 のとおり mg／kg 体重／日に換算した。

その結果、2.5%群の母動物で被験物質投与期間中に体重増加量が統計学的に有意に低値を示したが、被験物質投与に起因すると考えられるその他の毒性所見は観察されなかった。また、母動物を帝王切開した結果、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各群間で差は認められなかった。生存胎児の外表及び内臓奇形も対照群と比べて差はみられなかった。骨格検査では、対照群も含め胎児の椎骨数が増加した変異の発生頻度が増加し、2.5%群ではその発生率が 12.8%と対照群に比べ統計学的に有意に増加した。また、2.5%群で仙椎・胸椎、中手骨及び骨盤で化骨遅延の傾向がみられたが、統計学的に対照群との間に有意差はみられなかった。

なお、著者らは、2.5%群で観察された骨格変異の発生頻度の増加について、被験物質の投与が母体に対して例えば塩類（Ca、Zn)、窒素出納が負となるという二次的な影響によるものと考察している。以上のことから、著者らは、母動物に対する最大無影響量は 750 mg／kg／日で、胎児に催奇形性は認められず、催奇形性に対する最大無影響量は 1,500 mg／kg／日としている [105]。

b. 催奇形性試験（ラット） 小縣ら（1987 年） [90]

小縣ら（1987 年）の報告によると、交尾が確認された Jcl:ICR マウス（各群 21-24 匹）にフィチン酸（０％（対照群)、1.6%、3.1%、6.3%水溶液、表 33 のとおりの用量）を 10 mL／kg 体重の用量で妊娠 7 日より 15 日まで毎日 1 回経口投与し、妊娠 18 日に屠殺、剖検した。

表 33 用量設定 [90]

用量設定（mg／kg 体重／日）	0 （対照群)、160、310、630

その結果、母動物の体重増加率にフィチン酸投与群と対照群との間に統計学的有意差は認められなかったが、6.3%及び 3.1%群で体重に増加抑制傾向がみられ、妊娠 18 日までに母動物が 6.3%群で 15 匹死亡し、また、3.1%群では 2 匹が死亡した。一般状態では、6.3%群で投与期間を通して立毛が観察された。妊娠 18 日に屠殺、剖検したが、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。妊娠が確認された母動物は、6.3%群で 9 ／ 9 匹、3.1%群で 18／20 匹、1.6%群で 21／22 匹、対照群で 17／21 匹であった。各投与群とも妊娠黄体数、着床数、生児数及び性比に差は認められず、用量に伴う変動傾向も認められなかった。フィチン酸投与群の生児体重は、雄では全ての投与群で用量に相関して統計学的に有意な低下が認められた。雌でも全ての投与群で減少傾向が認められ、3.1%群では統計学的に有意であった。観察された外表奇形及び異常はどれも自然発生としてよくみられるものであった。骨格奇形の発現頻度は対照群と差はなく、用量に関連した変動もみられなかった。ただし、化骨進行度では、いずれの指標においても用量に依存した化骨遅延の傾向がみられた。

以上より、著者らは、本試験条件下では外表・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している [90]。

⑤ アレルゲン性試験

フィチン酸及びその他のフィチン酸塩を被験物質とした経口投与によるアレルゲン性についての試験報告は確認できなかった [104]。

⑥ 一般薬理試験

フィチン酸及びその他のフィチン酸塩を被験物質とした一般薬理についての試験報告は確認できなかった [104]。

3．ヒトにおける知見

（1）フィチン酸カルシウム

フィチン酸カルシウムのヒトにおける知見は確認できなかった [71]。

（2）フィチン酸及びその他のフィチン酸塩類

企業が機能性食品の届出において提出した資料において、フィチン酸を 1 本当たり 600 mg 含有する食品について 2 件の安全性試験（過剰摂取試験、長期摂取試験）を行い、その結果を記述している（詳細は入手不可）[106]。過剰摂取試験の概要は、表 34 のとおりである。

本試験期間中に消化器症状（軟便若しくは下痢）が見られたが、全て一過性で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の検査項目で認められたが、いずれも基準値内の変動若しくは軽微な変動であり、臨床上問題ないと試験責任医師が確認したとしている。以上から、フィチン酸の過剰摂取試験では安全性に問題はないと当該資料では結論している。

表 34　過剰摂取試験概要 [106]

試験デザイン	非盲検単群試験
摂取開始日	2017 年 2 月 7 日又は 2017 年 2 月 8 日
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。）
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）
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

また、長期摂取試験の概要は表 35 のとおりであり、本試験結果の概要は池永ら（2019 年）によっても報告されている [107]。

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、1,25OHD[18]、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品群で有意に低値を示したが、当該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いとされた。また、被験食品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、試験食品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ため、当該届出食品 12 週間の継続摂取は安全性に問題ないと当該資料では結論している。

[18] 原著 [107]では”1.25OHD”と記載されているが、趣旨を鑑みると“1,25OHD（1,25-ジヒドロキシビタミン D）”を指すと考えられる。

表 35　長期摂取試験概要 [106]

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
摂取開始日	2017 年 2 月 18 日
摂取期間	12 週間
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）
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

（3）カルシウム塩類

ヒトにおけるカルシウム塩類の知見に関しては、2013 年の添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」 [101]や 2020 年の添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版）」 [85]にまとめられている。

特に、添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版）」 [85]では、ヒトにおけるカルシウム塩の知見について、以下のとおりまとめられている。

（引用開始）

『食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、以下のとおり評価している。

「カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAEL を得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAEL を得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。

以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。（引用終わり）」 [101]

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書は、ミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg／日以上の摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健康障害発現量を 3,000 mg／日としている。また、Bolland ら（2008、2010）による、カルシウムサプリメントの使用により心血管疾患のリスクが上昇するとする報告に対して、Spence & Weaver（2013）を引用し、様々な議論があるとしている。 [108]

本委員会としては、次のように考えた。

カルシウムの過剰摂取との関連が報告されている疾患として、ミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患が挙げられる。

カルシウム摂取と前立腺癌又は循環器疾患の関係については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群については因果関係があるものと判断し、またカルシウム摂取と腎結石についても、Burtis ら（1994）及び Jackson ら（2006）の 2 つの介入研究から、因果関係があるものと判断した。ただし、Burtis ら（1994）は被験者が腎結石の患者であり、Jackson ら（2006）は被験者がカルシウムの吸収を高めるビタミン D を併用していることから、NOAEL 又は LOAEL を設定するのは難しいと判断した。

ミルクアルカリ症候群については、1997 年の IOM では、LOAEL を 5,000mg／人／日、UF を 2 とし、UL を 2,500 mg／人／日と設定している。2011 年の IOM も一部の年齢層を除き、この値を採用しているが、近年発表されたミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg／人／日のカルシウム摂取で高カルシウム血症がみられている。「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書は、この値を LOAEL として採用、UF を 1.2 として、UL を 2,500 mg／人／日としている。

以上から、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討し、その結果、表 36 において、比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち、Nabhan ら（2004）や Caruso ら（2007）の症例ではビタミン D を併用している期間があること、Kaklamanos & Perros（2007）の症例では患者が胃粘膜びらんによる消化不良の病歴があること、Irtiza-Ali ら（2008）の症例 2 では腎疾患の病歴があること、AlMusawi ら（2012）の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴があること、Kashouty ら（2011）の症例では胃酸逆流といった病歴があること、Stoney & Bagchi（2017）では患者が消化不良の病歴があり、チアジド系薬剤を摂取していることから、これらを LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Gordon ら（2005）の症例は妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約 3,000 mg／人／日のカルシウムを 1 か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦における LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。また、本委員会は、上西ら（2003）及び Bailey ら（2008）の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら（2005）の報告は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、同症例を一般の集団における LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、LOAEL を 3,000 mg／人／日とした。』

（引用終わり）

また、2020 年に添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版）」（2020 年）が公表されて以降、ヒトにおけるカルシウム塩類の評価に影響を与えるような知見は確認できなかった [109]。

（4）マグネシウム塩類

ヒトにおけるマグネシウム塩類の知見に関しては、2017 年の清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度)」に、以下のとおりまとめられている [70]。

（引用開始）

『（3）ヒトにおける影響のまとめ

ヒトに食事以外にマグネシウム塩を経口摂取させた試験に関する複数の報告において、共通して下痢の症状が認められた。このため、本ワーキンググループとしては、下痢をエンドポイントとして用いることとした。

下痢が認められた報告のうち最も低い摂取量で影響が認められたのは Ricci ら（1991）及び Bashir ら（1993）の報告であった。Ricci ら（1991）の報告については、マグネシウム塩の経口摂取の前に高用量の硫酸マグネシウムを静脈内投与していることから、LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Bashir ら（1993）の報告はうっ血性心不全を有する患者を対象としているが、マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢は浸透圧によるものであると考えられることから、この報告を LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。

以上から、本ワーキンググループとしては、ヒトにおける知見の LOAEL を、成人について、通常の食事以外からのマグネシウムとして、Bashir ら（1993）の報告から得られた 384 mg/人/日と判断した。

なお、小児及び乳児については、十分な知見が認められないと考えた。』

（引用終わり）

また、2017 年に清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度)」（2017 年）が公表されて以降、ヒトにおけるマグネシウム塩類の評価に影響を与える知見は確認できなかった [103]。

（5）ヒトにおける知見のまとめ

ヒトにおける知見においてフィチン酸塩類の知見は得られたものの、毒性試験から得られた知見に影響を与えるものは確認できなかった。

4．一日摂取量の推計等

（1）現状におけるフィチン酸カルシウムの摂取量の推計

① 「フィチン酸カルシウム」

添加物「フィチン酸カルシウム」は我が国では未指定であるため、摂取量のデータはない。

② 既存添加物「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」

既存添加物「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」は、添加物「フィチン酸カルシウム」に類する物質で、既に国内にて流通実績がある。佐藤らの平成30年度厚生労働科学研究報告では、平成 29 年度における「フィチン酸」の国内における製造量は 259,539 kg で輸入はない [110]。また、「フィチン（抽出物）」の平成29年度における国内での製造量は964 kg で輸入はない [110]。本概要書では、佐藤らの平成28年度厚生労働科学研究報告 [111]における摂取量推計と同様の方法[19]で、これらの値から一人当たり一日摂取量を推計した。推計結果は、「フィチン酸」が 2.2 mg／人／日[20]、「フィチン（抽出物）」が 0.017 mg／人／日[21]となる。両者の合計であるフィチン酸類の一人当たり一日摂取量の推計値は、フィチン酸として 2.3 mg／人／日[22]となる。

③ 食品中のフィチン

フィチンは植物における主要なリンの貯蔵形態であり、カルシウム、マグネシウム等の混合塩として存在する。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 [64]。そのため、食品中にはこれらの植物由来でフィチンが存在しヒトに摂取される。Schelmmer ら（2009 年） [64]によれば、表 36 に示すように、食品由来のフィチンの推定摂取量は、国や集団の嗜好により 10 倍以上の差があった。

表 36　各国・地域のフィチンの一日推定摂取量（抜粋） [64]

国	調査対象	摂取量（mg／日）
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	女性	690±189
	男性	915±330
韓国	男性（21～70 歳）	839±400
	女性（21～70 歳）	752±407
	女性（20～24 歳）	322±220
	女性（64～75 歳）	496±252

[19] 算出方法は、廃棄量（食品ロス）を 20%とした場合の 1 年間に国民が摂取した総量を摂取量とし、人口を 1 億 2 千 670 万人（平成 29 年度時点）、1 年を 365 日としてこの数値を割ったものである。

[20] 「フィチン酸」はフィチン酸を 50%含む水溶液であり、佐藤らの推計も 50%水溶液で製造量を算出しているので [110]、純フィチン酸量としては 259,539 kg×50%×80%／(1 億 2 千 670 万人×365 日)＝2.24 mg／人／日となる。

[21] 964 kg×80%／(1 億 2 千 670 万人×365 日)＝0.0166 mg／人／日。

[22] 「フィチン（抽出物）」は分子量が 847.33 [40]、「フィチン酸」の分子量は 660.04 [39]であるから、「フィチン（抽出物）」0.0166 mg／人／日のフィチン酸換算量は、0.0166 × 660.04／847.33＝0.0129 mg／人／日となる。
よって、「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」の、フィチン酸換算量とした摂取量合計値は 2.24＋0.0129＝2.25 mg／人／日となる。

我が国におけるフィチンの摂取量については、企業が機能性食品の届出において提出した資料 [106]において、国民健康・栄養調査の結果等からフィチン酸摂取量の近似値を推計している。当該資料では平均で 570 mg／人／日、95 パーセンタイル値で 3,453 mg／人／日としているが、具体的な推計方法については明らかにされていない。それ以外には摂取量に直接言及した知見は確認できなかった [112]。我が国におけるフィチンの摂取量は、Schelmmer ら [64]が報告している国々のうち、食文化的かつ人種的に近縁である中国都市部、台湾及び韓国の摂取量に近いと考えられる。したがって、指定等要請者は、我が国におけるフィチンの摂取量が、フィチン酸として平均値 300～850 mg／人／日程度、範囲 100～1,200 mg／人／日程度にあると推測した。また、土屋（1953 年） [66]が普通食と高フィチン食の代謝を比較した報告において、普通食と高フィチン食を具体的な献立を示しつつ設定し、そのフィチン態リン量をそれぞれ 98.8 mg／日、644.3 mg／日としており、これはフィチン酸（$C_6H_{18}O_{24}P_6$＝660.04）に換算すると、それぞれ 350.94 mg／人／日、2,288.58 mg／人／日である [23]。当該普通食は、日本人の食事として一般的な献立であり、当時から幾分か食生活が変容していたとしても、大きく逸脱することはないと考えられる。以上から、指定等要請者は、現在の日本人の一般的なフィチン摂取量を 350 mg／人／日（フィチン酸として）と仮定しても差し支えないと考えた。

④ カルシウム

令和元年国民健康・栄養調査によると [113]、カルシウムの一日摂取量平均値は、20 歳以上では 498 mg／人／日であるとされている。この値は、4,927 人を対象にした調査の一人一日当たり平均値であり、添加物由来のカルシウムも含めた値である [113]。

添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版)」(2020） [85]では、飲酒習慣のある者が果実酒及び甘味果実酒の全てをぶどう酒として摂取したと仮定した場合の 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は 0.00951 mg／kg 体重／日と推計している。この値に食品安全委員会が定める食品健康影響評価に用いる平均体重である 55.1 kgを乗ずると [114]、0.52 mg／人／日となる。

以上を合計し、飲酒習慣のある者が果実酒及び甘味果実酒の全てをぶどう酒として摂取したと仮定した場合の現在のカルシウム摂取量は 498.52 mg／人／日と考えられる。

なお、添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版)」(2020 年）[85] では、我が国における添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量は、栄養強化剤として最大 72.10 mg／人／日、製造用剤として最大 639.27 mg／人／日であることから、合計で最大 711.37 mg／人／日と推計している。

---

[23] フィチン酸分子量（$C_6H_{18}O_{24}P_6$＝660.04）及びリン原子量（P＝30.97）より、

フィチン酸量＝フィチン態リン量 98.8 mg×フィチン酸分子量 660.04／（リン原子量 30.97×6）

＝350.94 mg

高フィチン食も同様に算出し 2,288.58 mg／日となる。

⑤　マグネシウム

令和元年国民健康・栄養調査 [113]によると、マグネシウムの一日摂取量平均値は、20 歳以上では 255 mg／人／日であるとされている。この値は 4,927 人を対象にした調査の一人一日当たり平均値であり、添加物由来のマグネシウムも含めた値である。令和元年国民健康・栄養調査以降、マグネシウム摂取量に変動を与える添加物の新規指定等はないことから、255 mg／人／日が現在のマグネシウム摂取量であると考えた。

（2）添加物指定後のぶどう酒由来の「フィチン酸カルシウム」の摂取量推計

①　「フィチン酸カルシウム」のぶどう酒中の残存量

本指定要請において、「フィチン酸カルシウム」の使用基準として「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 1 L につき 0.08 g 以下でなければならない」を提案している。したがって、摂取量の推計においては、使用基準上限値 0.08 g／L の「フィチン酸カルシウム」がそのまま最終製品に残留すると仮定して算出を行った。

②　我が国におけるぶどう酒摂取量

国税庁より発行されている令和元年の酒類販売（消費）数量によると [115]、我が国において 1 年間で果実酒 352,549 kL、甘味果実酒 9,723 kL、合計 362,272 kL が販売、消費されている。ここでは、果実酒及び甘味果実酒が全てぶどうを主原料として作られているものと仮定し、362,272 kL をぶどう酒の消費量として考える。

令和元年国民健康・栄養調査によると [113]、飲酒習慣のある者（週に 3 度以上、飲酒日一日当たり清酒換算で 1 合以上すると回答した者）の割合は、成人人口の 20.5%である。国税庁より発行されている令和元年の酒類販売（消費）数量において、成人人口は、104,013 千人と記載されている [115]。ぶどう酒が特定の集団で好んで摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、飲酒習慣のある者が全てのぶどう酒を摂取したと仮定した場合、1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は 46.5 mL／人／日（362,272 kL ÷（104,013 千人×20.5%）÷365 日≒ 46.5 mL／人／日）と推計される。

③　添加物指定後のぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」の摂取量推計

最大溶存量として 0.08 g／L の「フィチン酸カルシウム」がぶどう酒に残存していると仮定した場合、ぶどう酒由来の「フィチン酸カルシウム」の推定一日摂取量は 3.72 mg／人／日（0.08 g／L×46.5 mL／人／日）と推測される。

（3）添加物指定後の「フィチン酸カルシウム」の摂取量推計

①　フィチン酸

上記（1）②に記載のとおり、現在の既存添加物由来のフィチン酸類推定一日摂取量はフィチン酸として 2.3 mg／人／日である。また、上記（1）③に記載のとおり、通常食品から摂取

するフィチン酸は平均で 350 mg／人／日と推計している。したがって、添加物指定前のフィチン酸の摂取量は 352 mg／人／日であると推計される。

一方、添加物指定後は上記（２）③に記載のとおり、ぶどう酒由来のフィチン酸カルシウムが 3.72 mg／人／日摂取されると推計される。この全量をフィチン酸と見なせば、ぶどう酒由来のフィチン酸の摂取量 3.72 mg／人／日は、添加物指定前の摂取量 352 mg／人／日に対して 1%と極めて少ないことから、フィチン酸の総摂取量に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。

以上から、指定等要請者は、添加物「フィチン酸カルシウム」の指定によるフィチン酸摂取量の増加は、安全性に懸念はないと考えた。

② カルシウム

上記（１）④「カルシウム」に記載のとおり、現在のカルシウムの推定一日摂取量は、498.52 mg／人／日である [85] [113] [114]。一方、「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウムの推定一日摂取量は、保守的に推計し、上記（２）③に述べた「フィチン酸カルシウム」摂取量 3.72 mg／人／日のうち、フィチン酸に最大量カルシウムが結合した場合のカルシウム摂取量 1.01 mg／人／日[24]とした。したがって、添加物指定後のカルシウムの推定一日摂取量は、現在のカルシウムの推定一日摂取量に、添加物「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウム推定一日摂取量を加え、カルシウムとして 499.53 mg／人／日（498.52 mg／人／日＋1.01 mg／人／日）となる。この値は、2020 年の日本人の食事摂取量基準に記載された [116]、成人・高齢者におけるカルシウムの耐容上限量 2,500 mg／人／日の 4 分の 1 以下である。

なお、添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量として最大 711.37 mg／人／日を加算した場合、添加物指定後のカルシウムの推定一日摂取量は、1,210.9 mg／人／日（498.52 mg／人／日＋711.37 mg／人／日＋1.01 mg／人／日）となり、カルシウムの耐容上限量 2,500 mg／人／日の半分以下となる。

以上のことから、指定等要請者は、添加物「フィチン酸カルシウム」の指定によるカルシウムの摂取量について安全性に懸念はないと考えた。

③ マグネシウム

上記（１）⑤「マグネシウム」に記載のとおり、現在のマグネシウムの推定一日摂取量は、255 mg／人／日である。一方、「フィチン酸カルシウム」由来のマグネシウムの一日推定摂取量は、保守的に推計し、上記（２）③に述べた「フィチン酸カルシウム」摂取量 3.72 mg／人／日のうち、フィチン酸に最大量マグネシウムが結合した場合のマグネシウム摂取量 0.68 mg／人／日 [25]とした。したがって、「フィチン酸カルシウム」由来のマグネシウムの摂取量 0.68

---

[24] フィチン酸ヘキサカルシウムの分子量 888.41 及びそのうちの 6 つのカルシウムの量 240.47 より、
3.72 × 240.47／888.41 =1.007 mg／人／日

[25] フィチン酸ヘキサマグネシウムの分子量 793.77 及びそのうちの 6 つのマグネシウムの量 145.83 より、3.72 × 145.83 ／793.77 =0.683 mg／人／日

mg／人／日は、添加物指定前の摂取量 255 mg／人／日に対して、最大でも 0.3%と極めて少ない。

以上のことから、指定等要請者は、添加物「フィチン酸カルシウム」の指定によるマグネシウムの摂取量について安全性に懸念はないと考えた。

なお、20 歳未満の者については、飲酒が禁止されているので、今回指定要請している使用基準で添加物指定がされてもフィチン酸やカルシウムの摂取量に影響は与えない。

IV. 海外添加物取り扱い社

1. Calcium Phytate. HAIHANG INDUSTRY CO., LTD. 7／F, SANQING FENGRUN BUILDING, NO. 100 SOUTH GONGYE ROAD, JINAN CITY, SHANDONG PROVINCE, CHINA. P.C.: 250100 [117]

2. InoPhyte® (Calcium Magnesium Phytate／ IP6). NutriScience Innovations, LLC. 2450 Reservoir Avenue, Trumbull, CT 06611 [118]

Ⅴ．引用文献一覧

[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]
[2]	日本醸造協会：醸造物の成分．東京都：新日本印刷株式会社，1999：290-362
[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]	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]
[5]	Cohee RH Jr., and Steffen G: Takes Heavy Metals Out of Acid Foods. *FOOD INDUSTRIES*, 1949; 21(12): 50-2, 199
[6]	EU (European Union): COUNCIL REGULATION (EEC) No 822 / 87. Official Journal of the European Communities, 1987; L 84 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31987R0822&from=en [アクセス日: 2021.6.10]
[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
[8]	Moreno J, and Peinado R: Enological chemistry. 2012: 364-73
[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
[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]
[11]	CAC (Codex Alimentarius Commission): GUIDELINES ON SUBSTANCES USED AS PROCESSING AIDS, CAC/GL 75-2010. 2010

	https://ipa.cfsa.net.cn/download/CXG_075e.pdf　[アクセス日: 2020.10]
[12]	FAO/WHO：加工助剤として使用される物質に関するガイドライン CAC/GL 75-2010. 2010 https://www.mhlw.go.jp/topics/idenshi/codex/06/dl/cac_gl75.pdf [アクセス日: 2020.10]
[13]	EU (European Union): REGULATION (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Official Journal of the European Union, 2008; L 354 http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/2020-10-28 [アクセス日: 2020.10.28]
[14]	FDA (US Food and Drug Administration): 27CFR (Code of Federal Regulation title 27) Chapter 1, Subchapter A, Part 24 Wine. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?node=pt27.1.24&rgn=div5#sp27.1.24.l [アクセス日: 2020.12.3]
[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
[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]
[17]	FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standard Code Standard 1.3.1 Food Additives, F2019C00125. 2019 https://www.legislation.gov.au/Details/F2019C00125 [アクセス日: 2020.10.20]
[18]	FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.3 Processing aids, F2016C00166. 2016 https://www.legislation.gov.au/Details/F2016C00166 [アクセス日: 2020.10.20]
[19]	FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15 Food Additives, F2020C00203. 2020 https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00203 [アクセス日: 2021.1.5]
[20]	FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889. 2020 https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00889 [アクセス日: 2020.10.20]
[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]
[22]	New Zealand Government: New Zealand Winegrowers Wine Standards Management Plan Code of Practice Grape Wine. 2011

[23]	OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): INTERNATIONAL CODE OF OENOLOGICAL PRACTICES. 2021 https://www.oiv.int/en/technical-standards-and-documents/oenological-practices/international-code-of-oenological-practices [アクセス日: 2021.9.9]
[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]
[25]	独立行政法人酒類総合研究所：JECFA 安全性評価検索結果 フィチン酸カルシウム. https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx [アクセス日: 2021.6.14]
[26]	独立行政法人酒類総合研究所：EFSA 安全性評価検索結果 フィチン酸塩. https://www.efsa.europa.eu/en/search?s=phytate [アクセス日: 2021.6.14]
[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]
[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]
[29]	独立行政法人酒類総合研究所：FSANZ 安全性評価検索結果 フィチン酸塩. https://www.foodstandards.gov.au/Search/Pages/results.aspx?k=phytate [アクセス日: 2021.10.20]
[30]	厚生労働省：厚生労働省発生食 0606 第 5 号 厚生労働省評価依頼. 2016 http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20160614fsc&fileId=210 [アクセス日: 2021.1.7]
[31]	厚生労働省：食品健康影響評価の結果の通知について (回答). 府食第 385 号. 2016 https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000135360.pdf [アクセス日: 2021.1.4]
[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]
[33]	厚生労働省：既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuten/kizon/index.html [アクセス日: 2021.1.6]

[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］
[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
[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
[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]	NutriScience: INOPHYTE® Calcium Magnesium Phytate/IP6 Manufacturing Process Flow Chart. 2021
[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
[40]	日本食品添加物協会：第 5 版既存添加物自主規格．2021
[41]	松原 三徳：リン酸の比色定量用発色試薬について．分析化学，1958；7(8)：505-9
[42]	Grynspan F, and Cheryan M: Calcium Phytate: Effect of pH and Molar Ratio on in vitro Solubility. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1983; 60(10): 1761-4
[43]	Daneluti ALM, and Matos JR: Study of thermal behavior of phytic acid. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013; 49(2): 1761-4
[44]	国税庁：国税庁所定分析法．2007
[45]	OIV (Organisation Internationale de la vigne et du vin): Compendium of International Methods of Wines and Musts Analysis. 2021
[46]	Marolt G, and Kolar M: Analytical Methods for Determination of Phytic Acid and Other Inositol Phosphates: A Review. Molecules, 2020; 26(1): 174
[47]	Sandberg AS, and Ahderinne R: HPLC Method for Determination of Inositol Tri-, Tetra-, Penta-, and Hexaphosphates in Foods and Intestinal Contents. Journal of Food Science, 1986; 51(3): 547-50
[48]	Skoglund E, Carlsson NG, and Sandberg AS: Determination of Isomers of Inositol Mono- to Hexaphosphates in Selected Foods and Intestinal Contents Using High-Performance Ion Chromatography. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1997; 45(2): 431-6
[49]	OIV (Organisation Internationale de la vigne et du vin): Method OIV-MA-AS322-04 Calcium. 2009 http://www.oiv.int/public/medias/2566/oiv-ma-as322-04.pdf [アクセス日: 2021.01]
[50]	OIV (Organisation Internationale de la vigne et du vin): Method OIV-MA-AS322-07 Magnesium. https://www.oiv.int/public/medias/2570/oiv-ma-as322-07.pdf [アクセス日: 2021.10.19]
[51]	国税庁：酒類保存のため酒類に混和することができる物品の指定告示の制定について．https://www.nta.go.jp/law/tsutatsu/kobetsu/kansetsu/970423/01.htm [アクセス日: 2022.1.13]

[52]	国税庁：酒税法及び酒類行政関係法令等解釈通達　第 3 条　その他の用語の定義. https://www.nta.go.jp/law/tsutatsu/kihon/sake/2-02.htm [アクセス日: 2022.1.13]
[53]	田村 隆幸：料理とワインの相性からの製造技術へのアプローチ．生物工学会誌，2012；90(5)：231-4
[54]	Margalit Y: Concepts in wine chemistry. Board and Bench Publishing, 2012: 52-3
[55]	工藤 雅義：ワインの品質劣化．新ワイン学，株式会社ガイアブックス，2018：p 249
[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
[57]	Joslyn M, and Lukton A: Prevention of copper and iron turbidities in wine. Hilgardia, 1953; 2214: 451-533
[58]	Garino Canina E, and Sudario E: Fitinati nella tecnica enologica come deferrizzanti. 1953
[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
[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
[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
[62]	Léglise M, and Michel A: LE DÉFERRAGE PARTIEL DES VINS BLANCS PAR LE PHYTATE DE CALCIUM. ANNALES DE TECHNOLOGIE, 1958; 4: 433-9
[63]	Reddy NR, and Sathe SK: Food Phytate. 2001
[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
[65]	Shamsuddin AKM, and Yang GY: Inositol & its Phosphates. 2015
[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)
[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
[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
[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
[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
[71]	独立行政法人酒類総合研究所：体内動態検索結果 フィチン酸カルシウム.

	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term="calcium phytate"&sort=pubdate 1 [アクセス日: 2021.6.18]
[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
[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
[74]	Grases F, Costa-Bauza A, and Prieto RM: Intracellular and extracellular myo-inositol hexakisphosphate (InsP6), from rats to humans. Anticancer Res, 2005; 25(3c): 2593-7
[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
[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
[77]	Wise A, and Gilburt DJ: Phytate hydrolysis by germfree and conventional rats. Appl Environ Microbial, 1982; 43(4): 753-6
[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
[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
[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
[81]	Iqbal TH, Lewis KO, and Cooper BT: Phytase activity in the human and rat small intestine. Gut, 1994; 35(9): 1233-6
[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
[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
[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
[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]

[86]	独立行政法人酒類総合研究所：体内動態文献検索結果 カルシウムイオン（Pubmed）. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ [アクセス日: 2021.06.25]
[87]	独立行政法人酒類総合研究所：体内動態文献検索結果 マグネシウムイオン（PubMed）. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/ [アクセス日: 2021.1.14]
[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,
[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
[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
[91]	Starkenstein E: Über die pharmakologische Wirkung kalziumfällender Säuren und der Magnesiumsalze. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1914; 77: 45-82
[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
[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
[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
[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
[96]	Szkudelski T: Phytic acid-induced metabolic changes in the rat. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2005; 89(11-12): 397-402
[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
[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

[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
[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
[101]	食品安全委員会：添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」．2013 http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110426022 [アクセス日: 2021.9.13]
[102]	独立行政法人酒類総合研究所：毒性知見検索結果 カルシウム塩類（PubMed）. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/ [アクセス日: 2020.06.25]
[103]	独立行政法人酒類総合研究所：毒性知見検索結果 マグネシウム塩類. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ [アクセス日: 2021.07.24]
[104]	独立行政法人酒類総合研究所：毒性知見検索結果 フィチン酸．2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/ [アクセス日: 2021.6.17]
[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
[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]
[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
[108]	厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2015 年版）．2014 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html [アクセス日: 2020.1.13]
[109]	独立行政法人酒類総合研究所：ヒト知見検索結果 カルシウム塩類（PubMed）. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/ [アクセス日: 2021.06.25]
[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]
[111]	佐藤 恭子，西島 基弘，上田 要一：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 その 2 既存添加物品目(第 6 回最終報告)．平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)，2017：1-4,10,17,表 6,表 7,
[112]	独立行政法人酒類総合研究所：摂取量関連文献検索結果 フィチン. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=phytate AND Japan AND intake&sort=pubdate [アクセス日: 20201.6.18]
[113]	厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告．厚生労働省, 2021
[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]
[115]	国税庁：酒税・酒類行政資料集．令和 3 年 3 月：112，113
[116]	「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020 年版）．2020
[117]	Haihang Industry Co., Ltd.: SAFETY DATA SHEETS Calcium phytate. 2019
[118]	NutriScience Innovations, LLC: InoPhyte® Calcium Magnesium Phytate | NutriScience Innovations, LLC https://nutriscienceusa.com/product/inophyte/ [アクセス日: 2021.1.18]
[119]	日本エスエルシー株式会社：2007 年 実験動物データ集 Slc:Wistar．2007 http://www.jslc.co.jp/pdf/data/2007/wistar2007.pdf [アクセス日: 2022.1.20]