

## ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフィチン酸カルシウムに係る食品健康影響評価（令和4年1月25日付け厚生労働省発生食0125第1号）については、令和4年5月18日に開催された第10回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループにおいて審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. フィチン酸カルシウムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

令和4年7月5日（火）開催の食品安全委員会（第865回会合）の翌日の令和4年7月6日（水）から令和4年8月4日（木）までの30日間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。



(案)

## 添加物評価書

# フィチン酸カルシウム

令和4年(2022年)7月

食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる  
添加物に関するワーキンググループ

## 目次

	頁
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門 委員名簿.....	3
要 約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 名称等.....	8
3. 化学式.....	8
4. 式量.....	8
5. 性状等.....	8
6. 製造方法.....	8
7. 安定性.....	9
8. 起源又は発見の経緯等.....	9
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	9
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	10
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	11
II. 一日摂取量の推計等.....	12
1. 現在の摂取量.....	12
2. 「フィチン酸カルシウム」由来の摂取量.....	15
3. 摂取量推計のまとめ.....	16
III. 安全性に係る知見の概要.....	18
1. 体内動態.....	18
2. 添加物に関する食品健康影響評価指針第1章第5ア（ア）への該当性.....	34
3. 毒性.....	36
4. ヒトにおける知見.....	43
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	46
1. 我が国における評価.....	46
2. 国際機関等における評価.....	47
V. 食品健康影響評価.....	48
1. フィチン酸.....	48
2. カルシウムイオン.....	49
3. マグネシウムイオン.....	49
<別紙：略称>.....	51
<参照>.....	52

## ○審議の経緯

- 2022年1月25日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（令和4年1月25日厚生労働省発生食0125第1号）、関係書類の接受
- 2022年2月1日 第846回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年2月24日 第8回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
- 2022年4月13日 第9回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
- 2022年4月15日 補足資料の提出依頼
- 2022年5月16日 補足資料の接受
- 2022年5月18日 第10回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
- 2022年7月5日 第865回食品安全委員会（報告）

## ○食品安全委員会委員名簿

（2021年7月1日から）

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

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

（2021年10月1日から）

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

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

- 奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター長）

瀧本 秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部長）

＜第9回、第10回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター教授）

瀧本 秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部長）

北條 仁（添加物専門調査会、器具・容器包装専門調査会及び栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員）

## 要 約

製造用剤として使用される添加物「フィチン酸カルシウム」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。「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」は、ぶどう酒中及び胃内（pH1～3）ではフィチン酸イオンとカルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離することから、フィチン酸、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンに係る評価を踏まえ、総合的に食品健康影響評価を行うこととした。

評価に用いた試験成績は、フィチン酸カルシウムのほか、フィチン酸並びにそのマグネシウム及びナトリウム塩を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

### 1. フィチン酸

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

胃内でフィチン酸イオンを生じると考えられるフィチン酸のカルシウム、マグネシウム及びナトリウム塩に係る知見も併せて、安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

体内動態について、フィチン酸ナトリウムと全粒粉パンに含まれるフィチンの消化管内代謝には差が認められず、添加物に由来するフィチン酸の体内への吸収が食品中のフィチンと同程度であると考えた。フィチン酸塩の摂取量が増えると尿中排泄量が増大するが、一定量以上は吸収されないと考えた。カルシウム摂取によりフィチン酸の吸収が抑制され、各臓器への分布が低下し、異化が抑制されると考えた。フィターゼによるフィチン酸の分解においては、内因性フィターゼよりも食事性及び腸内のフィターゼの寄与が大きいと考えた。また、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないと考えた。

本ワーキンググループは、「フィチン酸カルシウム」は「添加物に関する食品健康影響評価指針」（令和 3 年 9 月 28 日食品安全委員会決定）（以下「指針」という。）第 1 章第 5 ア（ア）に該当すると判断したことから、遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験を用いて評価を行うことを検討したが、提出された反復投与毒性試験から得られる毒性情報は限られているため、その他の毒性に係る知見も加えて

毒性に係る検討を行うこととした。

フィチン酸には、遺伝毒性はないものと判断した。

反復投与毒性については、NOAELの判断が可能な知見は得られなかった。

発がん性は認められないと判断した。

生殖発生毒性については、ラット発生毒性試験において、母動物に対して2.5%投与群において体重増加抑制が認められたことから、母動物の一般毒性に係るNOAELを1.25%投与群から算出した750 mg/kg 体重/日、胎児に対しても2.5%投与群において骨格変異を有する胎児の出現率の有意な増加が認められたことから、胎児の発生毒性に係るNOAELを1.25%投与群から算出した750 mg/kg 体重/日と判断し、催奇形性は認められないと判断した。

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

本ワーキンググループは、

(ア) フィチン酸は食品中に含まれており、また、「フィチン酸カルシウム」からの摂取量(3.72 mg/人/日)は現在の摂取量(591 mg/人/日)と比べて少ないこと

(イ) ヒトが600~3,000 mg/人/日を摂取した試験において毒性影響が認められていないこと

(ウ) 毒性試験成績からNOAELが得られているものの、NOAELの根拠とした発生毒性試験での母動物の一般毒性所見及び胎児の発生毒性所見は、いずれも最高用量群でのみ認められた軽度の所見であり、毒性影響は重篤ではないこと

から、「フィチン酸カルシウム」が添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するフィチン酸は安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

## 2. カルシウムイオン

カルシウムイオンについては、過去に評価が行われ、Upper Level for Supplements (ULS)として2,000 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウムの推定摂取量(1.01 mg/人/日)が現在の通常の食事由来の摂取量(499 mg/人/日)と比べて少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するカルシウムは安全性に懸念がないと判断した。



### 3. マグネシウムイオン

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

上記 1. ～ 3. を踏まえ、本ワーキンググループは、「フィチン酸カルシウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

製造用剤（参照1、2）

### 2. 名称等

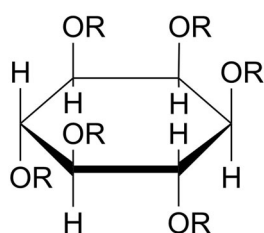
和名：フィチン酸カルシウム

英名：Calcium Phytate（参照 1、2、3）

### 3. 化学式

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

図1 （参考）フィチン酸の化学式



(参照4)

### 4. 式量

—（参照 2）

### 5. 性状等

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

### 6. 製造方法

指定等要請者は、「フィチン酸カルシウム」の製造方法について、コメや麦など

<sup>1</sup> CAS 登録番号：3615-82-5 ( $C_6H_{18}O_{24}P_6 \cdot xCa \cdot xMg$ )（参照 2、3）

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

穀類の糠、種子、穀粒あるいはそれらの脱脂かす等を、無機酸又は有機酸によって抽出した後、アルカリ土類金属等を添加して沈殿させ、分離回収して精製することにより製造されると説明している。(参照 2、6、7)

## 7. 安定性

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

## 8. 起源又は発見の経緯等

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

## 9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

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

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

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



## 10. 我が国及び諸外国等における使用状況

### (1) 我が国における使用状況

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

(参考)

「フィチン酸」<sup>3</sup>及び「フィチン (抽出物)」<sup>4</sup>は、既存添加物である。(参照 2、19)

### (2) 諸外国等における使用状況

#### ① コーデックス委員会

フィチン酸カルシウムは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA<sup>5</sup>) のリストに記載されていない。(参照 2、20)

#### ② 米国における使用状況

フィチン酸カルシウムは、ワインの製造に使用できる添加物として認められていないと考えられるが、欧州連合 (EU) との協定により、EU でフィチン酸カルシウムを用いて生産された赤ワインについては、米国内での流通が認められている。(参照 2、21、22)

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

#### ③ EU における使用状況

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

#### ④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

---

<sup>3</sup> イネ (*Oryza sativa* L.) の種子から得られた米ぬか又はトウモロコシ (*Zea mays* L.) の種子から水又は酸性水溶液で抽出し、精製して得られたイノシトールヘキサリン酸を主成分とするもの。(参照 4)

<sup>4</sup> 米ぬか又はトウモロコシの種子から得られた、イノシトールヘキサリン酸マグネシウムを主成分とするもの。(参照 19)

<sup>5</sup> 本評価書において、本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

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

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

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

#### 1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、「フィチン酸カルシウム」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、「フィチン酸カルシウム」について、表 1 のように使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定について検討するとしている（参照 1）。

表 1 「フィチン酸カルシウム」の使用基準案

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

## II. 一日摂取量の推計等

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

### 1. 現在の摂取量

#### (1) フィチン酸カルシウム

「フィチン酸カルシウム」は、我が国では未指定である。

#### (2) フィチン酸

##### ① 「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」由来の摂取量

令和元年年度厚生労働科学研究による生産量統計調査を基にした摂取量の推計では、「フィチン酸」の国内における製造量は 259,539 kg<sup>6</sup>、輸入量は 0 kg、「フィチン（抽出物）」の国内における製造量は 964 kg、輸入量は 0 kg であったとされ、廃棄量を 20%とした場合の一日摂取量が示されている。（参照 27）

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

##### ② 食品からの摂取量

指定等要請者は、フィチン<sup>9</sup>は植物においてカルシウム、マグネシウム等の混合塩として存在し、特に米ぬか、小麦胚芽、豆類、トウモロコシ種子、ナッツなどに多く含まれると説明し（参照 51）、食品からのフィチンの摂取量について、Schlemmer ら（2009）、土屋（1953）等を踏まえ、350 mg/人/日（フィチン酸として）と説明している。（参照 2）

##### a. 食品中のフィチンに関するレビュー（Schlemmer ら（2009））

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

<sup>6</sup> 含量 50%として換算後の値

<sup>7</sup> 製造量 (259,539 kg) × 80% ÷ 人口 (1 億 2670 万人) ÷ 365 日

<sup>8</sup> 製造量 (964 kg) × 80% ÷ 人口 (1 億 2670 万人) ÷ 365 日 ÷ 既存添加物「フィチン（抽出物）」に 80%以上含まれるイノシトール六リン酸マグネシウム (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>24</sub>P<sub>6</sub>Mg<sub>4</sub>KNaCa) の分子量 (847.33) × フィチン酸 (C<sub>6</sub>H<sub>18</sub>O<sub>24</sub>P<sub>6</sub>) の分子量 (660.04)

<sup>9</sup> 指定等要請者は、フィチンを「食品中に天然に含まれるフィチン酸及びフィチン酸の金属塩の総称である。なお、一般的にはフィチン酸の金属塩を指す。」と定義している。

51)

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

(参照 2、51)

表 2 東アジアの国々におけるフィチン酸/フィチンの摂取量

国・地域	調査対象	摂取量 <sup>注</sup> (mg/人/日)
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
中国	男女	1,186 (823~1,603)
	男女 (都市部)	781 (443~1,205)
	男女 (非都市部)	1,342 (970~1,757)
台湾	男性	690±189
	女性	915±330

注) 平均値±標準偏差又は平均値 (範囲)

#### b. フィチン酸に関する栄養学的研究 (土屋 (1953))

健康成人男性 3 名が普通食と高フィチン食をそれぞれ 3 日間ずつ摂取した試験において、それぞれの試験期間中の献立中のフィチン態リン量が分析されており、普通食で 98.8 mg/人/日、高フィチン食で 644.3 mg/人/日であった。試験期間中の献立は、副菜<sup>10</sup>に加え、普通食では精白米、高フィチン食では五分つき米及びうずら豆であった。(参照28)

指定等要請者は、献立中のフィチン態リン量をフィチン酸量に換算<sup>11</sup>すると、普通食で 350.94 mg/人/日、高フィチン食で 2288.58 mg/人/日になると説明している。(参照 2)

#### c. 機能性関与成分としての届出資料 (大塚製薬 (2020))

大塚製薬 (2020) は、国民健康・栄養調査の結果等から推定した日本人のフィチン酸摂取量は、平均 570 mg/人/日、95 パーセンタイル値 3,453 mg/人/日としている。(参照29)

#### d. 鉄欠乏と栄養摂取状況等に関する研究 (Asakura ら (2008))

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

<sup>11</sup> フィチン態リン量 ÷ (リンの原子量 (30.97) × 6) × フィチン酸の分子量 (660.04)

日本人女性（1,019名、18～25歳）の鉄欠乏と栄養摂取状況等の関係を調べた試験において、被験者のフィチン酸摂取状況が報告されており、摂取エネルギー4,184 kJ (= 1,000 kcal) 当たり 341.6±166.6 mgであった。

(参照30)

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

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

本ワーキンググループは、上記①（「フィチン酸」及び「フィチン（抽出物）」由来の摂取量（4.49 mg/人/日（フィチン酸として））は、上記②（食品からの摂取量（587 mg/人/日））には含まれていないものと仮定し、両者を合計して、現在のフィチン酸の一日摂取量を 591 mg/人/日（10.7 mg/kg 体重/日）と推計した。

### （3）カルシウムイオン

指定等要請者は、令和元年国民健康・栄養調査報告（20歳以上で 498 mg/人/日）を引用し、これに酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のカルシウムの推定一日摂取量（0.52 mg/人/日）<sup>13</sup>を合計し、現在のカルシウムの一日摂取量を 499 mg/人/日と推計している。（参照 2、31、33）

なお、添加物評価書「炭酸カルシウム（第2版）」（2020年6月食品安全委員会決定）では、現在の添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量<sup>14</sup>を最大 711.37 mg/人/日としている。（参照 37）

本ワーキンググループは、指定等要請者の説明を妥当と考え、現在の通常の食事由来のカルシウムの一日摂取量を 499 mg/人/日と推計した。

### （4）マグネシウムイオン

令和元年国民健康・栄養調査報告によると、マグネシウムの一日摂取量は 20歳以上の男女で 255 mg/人/日である。（参照 33）

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

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

<sup>14</sup> 栄養強化剤又は製造用剤としての用途のある添加物で、サプリメント等を使用され通常の食事以外に由来する可能性のあるカルシウム塩の摂取量について、生産量統計調査の結果等を用いて推計されている。



本ワーキンググループは、現在の食事由来のマグネシウムの一日本摂取量を 255 mg/人/日と推計した。

## 2. 「フィチン酸カルシウム」由来の摂取量

### (1) ぶどう酒の摂取量

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

「国税庁令和元年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2019 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,549 kL/年及び 9,723 kL/年であり、合計は 362,272 kL/年である。（参照32）

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

指定等要請者の推計を踏まえ、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,272 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たり、成人 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。（参照 32）

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に3日以上、飲酒日1日当たり清酒換算で1合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.5%）を成人人口に乗じて計算した場合、ぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計した。（参照33）

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

### (2) ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の摂取量

#### ① フィチン酸カルシウム

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

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

## ② フィチン酸

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

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

## ③ カルシウムイオン

本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における最大使用量 (0.08 g/L) のフィチン酸カルシウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウムイオンの一日摂取量を 1.01 mg/人/日<sup>15</sup> ( $1.83 \times 10^{-2}$  mg/kg 体重/日) と推計した。

## ④ マグネシウムイオン

「フィチン酸カルシウム」にはマグネシウム塩が含まれる可能性があるものの、成分規格案においてマグネシウムの含有上限値が規定されていない。本ワーキンググループは、過大な見積もりとなるが、仮に「フィチン酸カルシウム」に含まれるフィチン酸塩が全てフィチン酸マグネシウムであった場合を検討した。表 1 の使用基準案における最大使用量 (0.08 g/L) のフィチン酸マグネシウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来のマグネシウムイオンの摂取量を 0.684 mg/人/日<sup>16</sup> ( $1.24 \times 10^{-2}$  mg/kg 体重/日) と推計した。

## 3. 摂取量推計のまとめ

### (1) フィチン酸カルシウム

ぶどう酒からのフィチン酸カルシウムの一日摂取量を 3.72 mg/人/日 ( $6.75 \times 10^{-2}$  mg/kg 体重/日) と推計した。

### (2) フィチン酸

現在の一日摂取量を 591 mg/人/日、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」

<sup>15</sup> フィチン酸カルシウムの最大残存量 (0.08 g/L) ×ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) ×6×カルシウムの原子量 (40.078) ÷フィチン酸カルシウムの式量 (888.41)

<sup>16</sup> フィチン酸カルシウムの最大残存量 (0.08 mg/L) ×ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) ×6×マグネシウムの原子量 (24.3050) ÷フィチン酸マグネシウムの式量 (793.77)

由来の一日摂取量を 3.72 mg/人/日と推計した。

### (3) カルシウムイオン

現在の一日摂取量を 499 mg/人/日、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定一日摂取量を 1.01 mg/人/日と推計した。

なお、「フィチン酸カルシウム」の使用対象食品がぶどう酒のみとされており、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の増加に寄与しないと考えた。

### (4) マグネシウムイオン

現在の一日摂取量を 255 mg/人/日、ぶどう酒からの「フィチン酸カルシウム」由来の推定一日摂取量を 0.684 mg/人/日と推計した。

### Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

フィチン酸カルシウムに関する知見は限られている。

I. 9. のとおり、「フィチン酸カルシウム」は、ぶどう酒中 (pH3.0~4.0) 及び胃内でフィチン酸イオンとカルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離すると考えられる。(参照 14、16)

指定等要請者は、毒性に係る知見として提出したフィチン酸ナトリウムを被験物質とした毒性試験に関し、Barréら (1954) 及び Isbrandt ら (1980) を引用し、各報告において pKa は 1.84 及び 1~2 とされていることから、胃内ではフィチン酸ナトリウムはほとんどが解離していると説明している (参照34、35、36)。そこでフィチン酸については、胃内でフィチン酸イオンを生じると考えられるフィチン酸のカルシウム、マグネシウム及びナトリウム塩に係る知見も併せて、安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

カルシウムイオンについては、添加物評価書「炭酸カルシウム (第2版)」において、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、不確実係数 (UF) 1.5 を用い、ULS<sup>17</sup>として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断されている (参照37)。その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

マグネシウムイオンについては、清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等 (硬度)」(2017年4月食品安全委員会決定)において、体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、350 mg/人/日を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値とすることが適当と判断されている (参照38)。その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

#### 1. 体内動態

##### (1) 化学結合 (Martin 及び Evans (1986))

フィチン酸と  $\text{Ca}^{2+}$  の相互作用について、電位差滴定及びイオン選択性電極を使用した遊離  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の測定によって試験した。測定は 25.0°C の条件で、0.20 M 塩化カリウムを溶媒とし、フィチン酸濃度 1 mM、塩化カルシウム濃度 1~10 mM、pH2.4~11 の範囲で行われた。

その結果、いずれの  $\text{Ca}^{2+}$  濃度においても pH4.8 未満ではフィチン酸との結合は起こらなかった。 $\text{Ca}^{2+}$ /フィチン酸モル比が 1~6 のとき、pH5.0 まで結合は起こらなかった。フィチン酸 1 mol 当たりに結合する  $\text{Ca}^{2+}$  は、 $\text{Ca}^{2+}$ /フィチン酸モル比が 6 のときに最大になり、pH8~10.5 において 1 mol のフィチン酸に 4.5~4.8 mol の  $\text{Ca}^{2+}$  が結合した。 $\text{Ca}^{2+}$ /フィチン酸モル比が 8~10 では、フィ

<sup>17</sup> サプリメントとしての耐容上限摂取量。通常の食事以外からの摂取量の上限値。

チン酸 1 mol 当りに結合する  $\text{Ca}^{2+}$  は幾分減少した。(参照 14)

本ワーキンググループは、胃内 (pH1~3) では、カルシウムはフィチン酸塩からほぼ解離していると判断した。

## (2) 化学結合 (Champagne ら (1986))

米ぬかからフィチン酸マグネシウム及びフィチン酸カリウムをサイズ排除クロマトグラフィーにより分離し、誘導結合プラズマ分光法で同定した。

単離された可溶性フィチン酸マグネシウム及びフィチン酸カリウムは、フィチン酸塩 1 分子当りに結合する金属の比率が低く、内因性 pH (7.1) では可溶性フィチン酸 1 分子当たりマグネシウムイオン 2.0 個、カリウムイオン 1.1 個であった。これらの可溶性フィチン酸金属塩の組成は、pH の低下とともに減少し、pH4.5 ではマグネシウムイオン 1.4 個、カリウムイオン 0.5 個、pH2.7 では、マグネシウムイオン 0.7 個、カリウムイオン 0.0 個であった。(参照 16)

本ワーキンググループは、胃内 (pH1~3) では、マグネシウムはフィチン酸塩からほぼ解離していると判断した。

## (3) 化学結合 (Barré ら (1954) ; 木村 (1967) にて引用)

中和滴定曲線と溶液の導電率を用いたフィチン酸の構造研究の中で、フィチン酸塩の pKa が報告されている。フィチン酸ナトリウムに塩酸を滴下する方法、フィチン酸バリウムに硫酸を滴下する方法、純フィチン酸水溶液に水酸化カリウムを滴下する方法などで滴定曲線を作成した。

その結果、フィチン酸は、3 段解離基を有することを認め、pK1.84 近辺の強酸基が 6 個、pK6.3 近辺の中程度酸基が 2 個、pK9.7 近辺の最弱酸基が 4 個、計 12 個有するとされている。アルカリで滴定した場合、フィチン酸の pK1.84 近辺の第 1 解離基の強酸基は pH4.5~5.0、pK6.3 の第 2 解離基の中酸基は pH7.5~8.0 付近、pK9.7 の第 3 解離基は pH10~11 で完全に塩となったとされている。(参照 35、39)

本ワーキンググループは、胃内 (pH1~3) では、ナトリウムはフィチン酸塩からほぼ解離していると判断した。

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

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

投与後 48 時間の主な臓器、尿、糞便及び呼気中の残留放射能分布は表 3 のとおりである。高カルシウム食投与期間では、肝臓及び腎臓における残留放射能

がそれぞれ 3 及び 0.7%、一方、低カルシウム食投与期間では、6.34 及び 1.3% であり、カルシウムの添加により、他の組織・臓器を含めて主要臓器に分布するフィチン酸又はその代謝産物の量が減少した。

Nahapetian ら (1980) は、糞便中排泄量は、高カルシウム食投与期間で 54%、低カルシウム投与期間で 6%であったことから、低カルシウム食ではほとんどのフィチン酸塩が吸収されるが、高カルシウム食では腸管でのフィチン酸塩の加水分解を抑制するかもしれないと考察している。一方、呼気中排泄量は、低カルシウム食で 50~60%であったが、高カルシウム食では腸管での利用率 (吸収率) の低下により、20~30%に低下した。いずれについてもミオーイノシトールでは食事時のカルシウムの含量によって、測定試料中の放射エネルギーが変化することはなかった。(参照 56)

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

試料	フィチン酸ナトリウム		ミオーイノシトール	
	高カルシウム食 (30.6 mmol/100 g)	低カルシウム食 (2.9 mmol/100 g)	高カルシウム食 (30.6 mmol/100 g)	低カルシウム食 (2.9 mmol/100 g)
肝臓	3	6.34	7.85	7 注
腎臓	0.7	1.3 注	1.4	1.2
脳	0.06	0.15 注	0.17	0.12
大腿骨	0.03	0.06	0.03	0.03
血液	0.54	0.80	0.64	0.63 注
尿	2	4	4	6
糞便	54	6	4	4
呼気	25	50~60	50~60	50~60

注) 原著の図から読み取ったもの (本文中に記載のない数値)

#### (5) 吸収、分布、代謝、排泄 (ラット) (Sakamoto ら (1993))

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

主な臓器、尿及び糞便の残留放射能分布は表 4 のとおりである。

24 時間後の吸収率は  $79 \pm 10.0\%$ <sup>18</sup> となった。1 時間後の総放射能<sup>19</sup> $90.8 \pm 6.8\%$  と 24 時間後の総放射能  $1964.2 \pm 2.2\%$  の差である 26.6% が代謝され呼気中に排泄されている。吸収は速やかで、投与 1 時間後には胃壁、小腸上部、骨格筋、皮

<sup>18</sup> 投与時の放射活性 (100%) — (糞便中の放射活性 (14.1%) + 消化管内容物の放射活性 (6.9%))

<sup>19</sup> 尿、糞便、消化管内容物、臓器 (消化管、その他の臓器、筋肉、皮膚、血液) の合計

膚などに放射活性は認められた。

血漿及び尿試料の分析では、放射能はミオーイノシトール、イノシトールリン酸の形で存在が認められほとんどがミオーイノシトールであった。一方、胃上皮には、様々なイノシトールリン酸類（IP1～IP6）が含まれていた。Sakamoto ら（1993）は、フィチン酸を溶解して摂取すると、胃や小腸上部で吸収され、上皮で脱リン酸化を受けた後に、各臓器へ運ばれ、ミオーイノシトール、イノシトールリン酸の形で分布するとしている。（参照40）

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

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

注1）放射能測定試料のイノシトールリン酸類の形態は分析せず

注2）平均値±標準偏差、a：P<0.02、b：P<0.001、c：P<0.05、d：P<0.01（1時間後の数値との比較）

注3）肝臓を含む

注4）腎臓、脳、脾臓、心臓、肺、胸腺、精巣

注5）筋肉及び皮膚重量は、それぞれ体重の40%及び25%として推計

#### （6）分布、排泄（ラット）（Grases ら（2001a））

Wistar ラット（雌、3匹/群）にフィチン酸ナトリウムを混餌（0及び1%）して12週間投与する試験が実施されている。投与終了日の各臓器、尿及び血漿中のイノシトールリン酸類（IP4～IP6）の含量は表5のとおりである。

表5 臓器、尿及び血漿におけるイノシトールリン酸類の濃度<sup>注1</sup>

試料	フィチン酸ナトリウム無添加食 <sup>注2</sup>			フィチン酸ナトリウム1%添加食		
	IP4	IP5	IP6	IP4	IP5	IP6
脳 ( $\mu\text{g/g}$ )	2.28 $\pm$ 0.30	2.34 $\pm$ 0.55*	2.55 $\pm$ 0.37*	2.44 $\pm$ 0.28	4.29 $\pm$ 0.64	24.89 $\pm$ 1.14
腎臓 ( $\mu\text{g/g}$ )	0.35 $\pm$ 0.03*	0.26 $\pm$ 0.02*	0.048 $\pm$ 0.005*	0.51 $\pm$ 0.02	0.67 $\pm$ 0.03	1.71 $\pm$ 0.06
大腿骨 ( $\mu\text{g/g}$ )	0.041 $\pm$ 0.013	0.041 $\pm$ 0.020	ND	0.056 $\pm$ 0.01	0.057 $\pm$ 0.02	1.79 $\pm$ 0.06
尿 ( $\text{mg/L}$ )	0.02 $\pm$ 0.03*	0.04 $\pm$ 0.02*	0.06 $\pm$ 0.04*	0.15 $\pm$ 0.02	0.35 $\pm$ 0.03	3.20 $\pm$ 0.06
血漿 ( $\text{mg/L}$ )	0.010 $\pm$ 0.002	0.007 $\pm$ 0.003	0.021 $\pm$ 0.004*	0.011 $\pm$ 0.003	0.010 $\pm$ 0.003	0.22 $\pm$ 0.01

注1) 数値は平均値 $\pm$ 標準誤差。

注2) 「\*」付きの値は、フィチン酸ナトリウム1%添加食との有意差あり ( $p < 0.05$ )。

ND: 検出限界未満

無添加食群において各臓器のフィチン酸 (IP6) は激減した一方、イノシトール五リン酸 (IP5) は半減し、イノシトール四リン酸 (IP4) では著しい影響は受けなかった。添加食群と比べ無添加食群の血漿中では、フィチン酸塩が 1/10 に減少した。この結果から、Grases ら (2001a) は、体内の大部分のフィチン酸は飼料に由来し、生合成の寄与は低いとしている。また、IP5 の減少が半分程度に収まったことから、ラットにおける IP5 の生合成の可能性がある一方、フィチン酸の脱リン酸化によっても生成している可能性があるとしている。さらに、IP4 が飼料中のフィチン酸塩量の影響を受けにくいのは、いくつかの IP4 がセカンドメッセンジャーとして機能しており、生合成によってその濃度が調節されている可能性があるとしている。(参照41)

#### (7) 分布 (ラット) (Grases ら (2001b))

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

最も高濃度でフィチン酸が認められた臓器は脳であり、腎臓、肝臓や骨等の 10 倍の濃度で認められた。精製飼料群では、主要臓器におけるフィチン酸濃度が他の 2 群それぞれと比べて有意に少なく、骨では未検出であった。飼料中のフィチン酸塩含量を増減させると臓器及び組織中のフィチン酸量がそれに応じて増減したことから、Grases ら (2001b) は、臓器及び組織で見られるフィチン酸は生合成ではなく、飼料由来であるとしている。また、フィチン酸塩投与により脳中フィチン酸濃度が増加したことから、血液脳関門をフィチン酸が通



過していると考えしている。精製飼料にフィチン酸ナトリウムを添加した飼料を投与した群では、標準飼料と同等のフィチン酸が含まれているにも関わらず、主要臓器におけるフィチン酸濃度が低かった。(参照42)

#### (8) 代謝 (ラット) (Wise 及び Gilbert (1982))

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

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

Wise 及び Gilbert (1982) は、飼料から摂取したフィチン酸塩の加水分解について、腸内細菌由来のフィターゼが関係し、内因性の酵素の活性は無視できるとしている。(参照43)

#### (9) 代謝 (ヒト、ラット) (Iqbal (1991))

小腸フィターゼの酵素活性と分布について、Wistar ラット (雄 2 匹) を比較対照とし、移植ドナー2名から得られたヒト小腸標本の粘膜ホモジネートで比較した (表 6)。

表 6 ラット及びヒトの腸粘膜細胞ホモジネートにおけるフィターゼ活性

試料	フィターゼ ( $\mu\text{molP}/\text{mg}/\text{min}$ )
ラット小腸	$(270 \pm 4.8) \times 10^{-4}$
ヒト十二指腸	ドナー1 $(9.33 \pm 0.8) \times 10^{-4}$
	ドナー2 $(6.50 \pm 0.19) \times 10^{-4}$
ヒト空腸	ドナー1 $(3.67 \pm 0.5) \times 10^{-4}$
	ドナー2 $(4.50 \pm 0.12) \times 10^{-4}$
ヒト回腸	ドナー1 $(3.83 \pm 0.4) \times 10^{-4}$
	ドナー2 $(3.00 \pm 0.6) \times 10^{-4}$

平均値±標準偏差

ヒトの小腸のフィターゼ活性は、ラットの 1/30 以下であり、十二指腸から下につれ遞減した。Iqbal (1991) は、ヒトにおいてフィチン酸を分解する能力

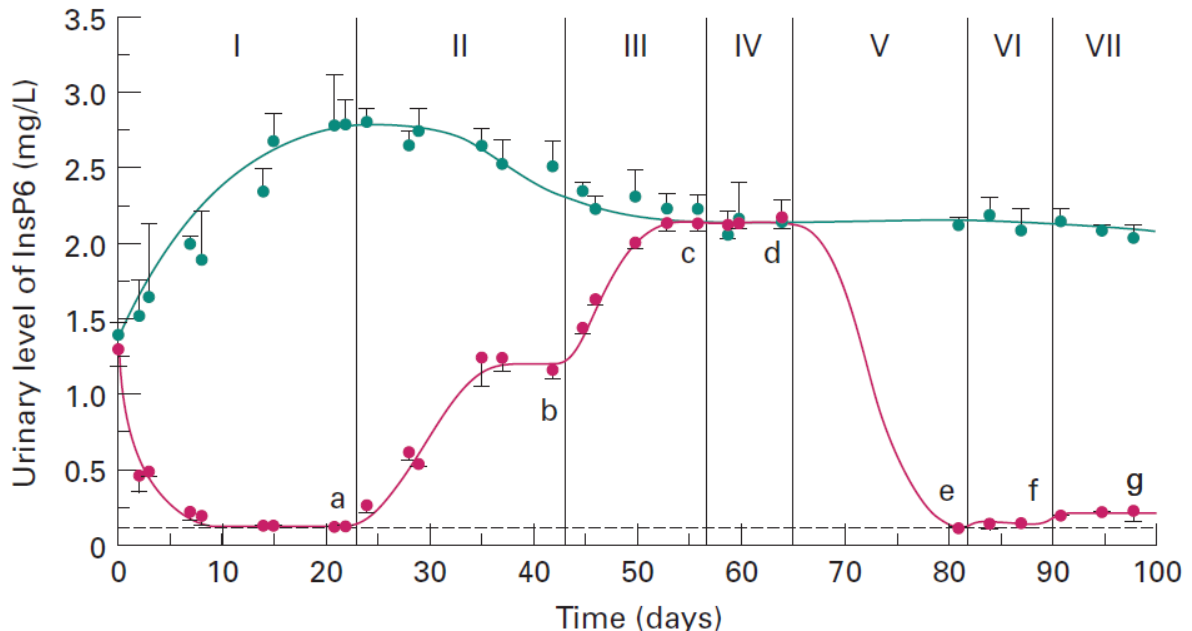
は、非常に限られているとしている。(参照44)

### (10) 排泄 (ラット) (Grases ら (2000))

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

尿中フィチン酸塩濃度の変化は、図 2 のとおりである。

図 2 尿中フィチン酸濃度の変化



● 対照群 ● 処置群

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

a :  $P < 0.05$  (22 days vs 0 day) 、 b :  $P < 0.05$  (42 days vs 22 days) 、 c :  $P < 0.05$  (56 days vs 42 days) 、

d : n.s. (64 days vs 42 days) 、 e :  $P < 0.05$  (81 days vs 64 days) 、 f : n.s. (87 days vs 81 days) 、

g : n.s. (98 days vs 87 days)

n.s. : not significant

(参照 55)

試験開始 22 日後に尿中では検出限界以下となった (期間 I)。フィチン酸塩

61 mg/L 投与での尿中排泄濃度は 1.24 mg/L (摂取量の 2%)<sup>20</sup>で定常状態に達し (期間Ⅱ)、用量を上げフィチン酸塩 182 mg/L 投与では定常状態の濃度が最大となった (期間Ⅲ)。この時の尿中フィチン酸塩濃度は、対照ラットと同じであった。さらにフィチン酸塩投与量を 425 mg/L に増やしても、尿中濃度の増加は認められなかった (期間Ⅳ)。また、飼料へのイノシトールの添加は、イノシトール六リン酸の尿中排泄にわずかな増加があるのみであった (期間Ⅵ及びⅦ)。

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

Grases ら (2000) は、尿中のフィチン酸レベルがフィチン酸塩の経口摂取と明らかに結びついているとしている。(参照 55)

#### (1 1) 代謝 (ブタ) (Sandberg ら (1993))

ランドレース種とヨークシャー種の交配ブタ (雌、合計 15 匹) にイレオストミー (回腸ストーマ) を造設し、フィチン酸塩が豊富でフィターゼを含まないとされるナタネ油を 400 g/kg 添加した飼料を実験群 (12 匹) に、内因性フィターゼを含む大麦・小麦・大豆から成る参照飼料を対照群 (3 匹) に摂取させる試験が実施されている。実験群の飼料には炭酸カルシウムを 0、9.20 又は 18.50 g/kg、対照群の参照飼料には炭酸カルシウムを 8 g/kg、リン酸水素カルシウムを 12 g/kg 添加した。

回腸及び糞便中におけるフィチン酸の回収率が表 7 のとおりである。飼料中のカルシウム濃度を増加させても回腸中のフィチン酸量は変わらなかったが、糞便中のフィチン酸量は増加した。回腸のフィチン酸回収率は、実験群で 54.9 ~64.6%、対照群で 33.9%であったことから、Sandberg ら (1993) は、フィチン酸の胃及び小腸での分解率について、実験群で 35~45%、対照群で 66%であるとしている。飼料中の炭酸カルシウム含量を 0、9.20、18.50 g/kg に増加させると糞便中のフィチン酸の回収率は、3.1、23.1、57.7%へと増加した。Sandberg ら (1993) は、経口摂取されてから糞便に至るまでのフィチン酸の分解率について、実験群で 97、77 及び 42%、対照群で 72%としている。以上よ

<sup>20</sup> ラットの平均体重を 279 g、一日の液体摂取量を 38 mL/日/ラットとして計算している。

り、カルシウム摂取により、大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないと結論付けられている。(参照 52)

表 7 回腸及び糞便中からのフィチン酸回収率 (%)

試料	群 (飼料)	サンプル数 (匹)	フィチン酸塩摂取量 (mmol/日)	フィチン酸回収率 (%)
回腸	実験群 (ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 0 g/kg)	4	15.58 <sup>a</sup>	54.9 <sup>a</sup>
	実験群 (ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 9.20 g/kg)	3	17.95 <sup>a</sup>	64.6 <sup>a</sup>
	実験群 (ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 18.50 g/kg)	4	14.79 <sup>a</sup>	54.9 <sup>a</sup>
糞便	実験群 (ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 0 g/kg)	4	0.90 <sup>c</sup>	3.1 <sup>c</sup>
	実験群 (ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 9.20 g/kg)	3	6.39	23.1 <sup>b</sup>
	実験群 (ナタネ油飼料、炭酸カルシウム 18.50 g/kg)	4	15.12 <sup>a</sup>	57.7 <sup>a</sup>
回腸	対照群 (参照飼料、炭酸カルシウム 8 g/kg、リン酸水素カルシウム 12 g/kg)	3	4.90 <sup>b</sup>	33.9
糞便	対照群 (参照飼料、炭酸カルシウム 8 g/kg、リン酸水素カルシウム 12 g/kg)	3	3.89	28.0

a、b、c：異なる記号の付されている群間で有意差あり (P<0.05)

## (12) 吸収、分布、代謝、排泄 (ヒト) (Grases ら (2001c))

健康人 (男性 3 名、女性 4 名) に、表 8 のとおり低フィチン酸塩食又は通常食を与え、各種フィチン酸塩サプリメントを摂取させる試験が実施されている。

表 8 実験デザインとスケジュール

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

低フィチン酸塩食摂取期における血漿中フィチン酸濃度のベースライン ( $0.07 \pm 0.01 \text{ mg/L}$ )<sup>21</sup>は、通常食摂取期 ( $0.26 \pm 0.03 \text{ mg/L}$ )<sup>21</sup>のおよそ 1/3～1/5 であった。フィチン酸ナトリウム 1,400 mg を投与後 4 時間の血中濃度は、 $0.12 \pm 0.02 \text{ mg/L}$ <sup>21</sup>であった。尿中フィチン酸最大排泄量 (2 時間あたり) は低フィチン酸塩食摂取期で 0.08 mg、通常食摂取期で 0.12 mg であった。

なお、通常食期における経時的尿中フィチン酸濃度測定の結果から、Grases ら (2001c) は、低フィチン酸塩食からの復帰には 10 日以上を必要とするとしている。また、サプリメント投与後の尿中フィチン酸塩量は漸増し、3 種のフィチン酸塩のいずれにおいても同様の推移を示したため、3 種の異なるフィチン酸塩サプリメントの吸収に差はなく、それ以上吸収されない最大吸収量が存在するとしている。さらに、3 種のフィチン酸塩による差がないことから、フィチン酸が胃壁においてプロトン化された状態で吸収されたと考察している。なお、血漿中フィチン酸濃度と尿中フィチン酸量には正の相関 ( $r=0.883$ ) が認められた。(参照 54)

### (13) 吸収、排泄 (ヒト) (土屋 (1953))

日本において男性 3 人にフィチン含量の異なる食事を摂取させ糞便中のフィチン酸排泄量が測定された。通常量 (フィチン態リンとして 98.8 mg/日) のフィチン酸を含んだ食事を摂取する期間 (普通食期) 又は高度にフィチン酸を含有する食事 (フィチン態リンとして 644.3 mg/日) を摂取する期間 (高フィチン酸食期) それぞれ 3 日ずつ合計 6 日間連続して設定し、糞便を回収し、フィチン態リン含量を測定した。試験期間中の献立は、副菜<sup>10</sup>に加え、普通食では精白米 500 g、高フィチン食では五分つき米 450 g 及びうずら豆 70 g をフィチン酸源として使用した。結果は、表 9 及び表 10 のとおりである。

表 9 1 日当たりのフィチン態リンの摂取と排泄の関係

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

<sup>21</sup> 原著には明記されていないが、平均値±標準誤差であると考えられる。

表 10 高フィチン酸食期におけるフィチン態リンの摂取と排泄の関係

被験者	フィチン態リン摂取量 (mg)	無機 P 摂取量 (mg)	糞便中無機 P 量 (mg)	普通食期無機 P 排泄率 (%)	推計無機 P 排泄量 <sup>注1</sup> (mg)	推計フィチン態リン由来無機 P 排泄量 <sup>注2</sup> (mg)	フィチン態リン排泄量 <sup>注3</sup> (mg)	総フィチン態リン由来 P 排泄量 (mg)	フィチン態リン由来 P 総排泄率 <sup>注4</sup> (%)
1	644.3	1,009.7	542.8	24.2	244.3	298.5	159.2	457.7	71.1
2		1,009.7	537.0	21.4	216.1	320.9	207.6	528.5	82.1
3		1,009.7	534.2	26.1	263.5	270.7	178.9	449.6	69.8

P: リン

注 1) (高フィチン食期の摂取量) × (普通食期の排泄率) により推計

注 2) フィチン態リンとして摂取された後、分解され無機 P として糞便中に排泄された量

注 3) 分解されずにフィチン態リンとして排泄された量

注 4) フィチン態リン摂取量のうち、分解されずにフィチン態リンとして排泄された量及び分解され無機 P として排泄された量の合計

表 9 のとおり、両試験期において分解されずにフィチン態リンとして排泄された量は、約 30%であった。また、高フィチン酸食期においてフィチン態リンが腸管で分解され無機リンとして排泄された量について、推定総リン排泄量を用いて推計した結果、摂取したフィチン態リンの 42.0~49.8%が分解され無機リンとして排泄された。よって、土屋 (1953) は、フィチン由来のリンの総排泄は表 10 のとおり、70~82%としている。(参照 28)

#### (14) 吸収、排泄 (ヒト) (Grases ら (2006))

健常人 (男女各 3 名) に、異なる胃の環境下 (①絶食、②絶食で重炭酸ナトリウム服用下、③満腹) で、それぞれ 400 mg のフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩を摂取させ、尿への排泄を調べる試験が実施されている。試験 15 日前からは低フィチン酸塩食を摂取させた。①試験初日には一晩絶食後にフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩を飲水で摂取させ、②試験 4 日目には、一晩絶食後にフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩及び重炭酸ナトリウムを炭酸水で飲ませて、③試験 7 日目には朝食を取らせて消化管内を通常環境としてフィチン酸カルシウム・マグネシウム複塩を飲水で摂取させ、いずれも以降 2 時間おきに 8 時間まで採尿と飲水が繰り返された。

15 日間の馴化により、低フィチン酸塩食下での尿中排泄 (2 時間当たり) は  $50.91 \pm 15.09 \mu\text{g}^{22}$  でフィチン酸塩通常食 (馴化期間以前) での  $100.09 \pm 26.42 \mu\text{g}^{22}$  に比べて有意に低値となった。フィチン酸塩負荷 8 時間のフィチン酸塩総

<sup>22</sup> 平均値±標準誤差

排泄量は、いずれの胃環境下でも投与量に対し 0.38～0.39%で差がなく、フィチン酸累積尿中排泄量の曲線下面積 (AUC) にも差が見られなかった。Grases ら (2006) は、フィチン酸の排泄は絶食や食後といった胃の環境には影響されないことから、吸収は小腸内通過過程でなされているとしている。(参照45)

#### (15) 代謝 (ヒト) (Sandberg ら (1987))

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

押出成型処理により、フィチン酸の 25%が IP5 又は IP4 に分解された。同時にふすまに含まれるフィターゼの活性も失われた。押出成型処理の食事に対して、胃及び小腸でのフィチン酸の分解はほとんど起こらず、摂食したフィチン酸の  $95 \pm 9.8\%^{23}$  が胃及び小腸を通過した後に回収された。一方、押出成型未処理の食事を摂取した場合の回収率は、 $42 \pm 12\%^{23}$  であった。

Sandberg ら (1987) は、押出成型処理によるフィチン酸の分解抑制は、フィターゼの失活とともに、不消化性のフィチン酸複合体が形成されたためとしている。(参照46)

#### (16) 代謝 (ヒト) (Sandberg 及び Andersson (1988))

スウェーデンにおいて、イレオストミー (回腸ストーマ) 造設をしたヒトボランティア 9 名 (男性 8 人、女性 1 人) に対して、4 日間を 1 期間として、低食物繊維食を摂取する期間 (期間 1) 並びに低食物繊維食及びふすま 16 g/日を摂取する期間 (期間 2) を設け、期間 2 におけるふすまは、4 人の被験者にはフィターゼ不活性化ふすま、1 人の被験者には無処理ふすま、1 人の被験者には初めに無処理ふすま、その後フィターゼ不活性化ふすま、他の 3 人の被験者には 10 日間連続で低食物繊維食を与えて回腸内容物中のフィチン酸及びその分解物が分析された。(表 11)

フィターゼ不活性化ふすま食群は摂取したフィチン酸のうち  $95 \pm 8.8\%^{23}$  が回収された。一方、無処理ふすま食群では二人の被験者からそれぞれ 37%及び 44%のフィチン酸が回収された。

Sandberg 及び Andersson (1988) は、Sandberg ら (1987) の結果も踏まえ、ヒトの胃及び小腸におけるフィチン酸の分解には、内因性フィターゼより食事性フィターゼの方が重要であると結論付けている。(参照47)

---

<sup>23</sup> 平均値±標準偏差

表 11 各試験食期における回腸内容物中の各種イノシトールリン酸含有量 ( $\mu\text{mol}/\text{日}$ ) 注1)

試験食		IP3	IP4	IP5	IP6
低食物繊維食 (期間 1)		43 $\pm$ 7.1	37 $\pm$ 7.1	36 $\pm$ 14	116 $\pm$ 43
低食物繊維食及びフィターゼ不活性化 ふすま (期間 2)		44 $\pm$ 5.1	40 $\pm$ 8.9	69 $\pm$ 14	604 $\pm$ 50
差 (期間 2-期間 1)		1 $\pm$ 8.1	3 $\pm$ 9.7	33 $\pm$ 13 注2	488 $\pm$ 46 注2
	被験者番号				
低食物繊維食 (期間 1)	4	52	35	31	95
	9	58	37	32	107
低食物繊維食及び無処理 ふすま (期間 2)	4	101	194	119	369
	9	119	179	106	433
差 (期間 2-期間 1)	4	49	159	88	274
	9	61	142	74	326

注 1) 平均値 $\pm$ 標準偏差

注 2) 期間 1 と期間 2 の間で有意差あり ( $P < 0.001$ )

#### (17) 排泄 (ヒト) (Joung ら (2007))

ソウル近郊在住の若年女性 (19~24 歳、15 名) と高齢女性 (64~75 歳、14 名) を対象に、高フィチン酸塩食を 10 日間摂取、その後 10 日間空けて低フィチン酸塩食を 10 日間摂取させ、食事性フィチンと糞便中フィチン酸及び糞便中ミネラルの関係を調べる試験が実施されている。高フィチン酸塩食の献立は、玄米及び大豆製品から成る食事、低フィチン酸塩食の献立は、玄米の代わりに白米とし、大豆料理はフィターゼで処理したものであった。排便の回数、時間及び状況が記録され、5 日目から排便サンプルが採取された。結果は表 12 のとおりである。

高フィチン酸塩食摂取期間の若年女性の糞便中フィチン酸排泄量 (313 mg/日) は、低フィチン酸塩食摂取期間の排泄量 (176 mg/日) より有意に高かったが、高齢女性では、糞便中フィチン酸排泄量は食事中的フィチン酸塩含量によって変化しなかった。リンの排泄は、食事中的フィチン酸塩量によって影響を受けたが、年齢による影響は受けなかった。Joung ら (2007) は、高齢者においてフィチン酸分解能が高いことは長期的なフィチン酸塩摂取経験による可能性があるとしている。(参照48)



表 12 被験者間及び試験食間のフィチン酸排泄

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

平均値±標準偏差

a、b：異なる記号の付されている群間で有意差あり (P<0.05)

### (18) 排泄 (ヒト) (Prieto ら (2010))

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

高フィチン酸塩 (672±50 mg/日)<sup>24</sup>食群のフィチン酸尿排泄量は 1,016±70 µg/L<sup>24</sup> であり、低フィチン酸塩 (422±34 mg/日) 食群の 659±45 µg/L と比べて 54%増加しており、統計的有意差が認められた。この結果は、食事性フィチン酸塩が 250 mg/日増加したことによる尿中フィチン酸排泄量 0.3 mg/L の増加を示しており、過去の研究と整合するとされている。(参照49)

### (19) 総説 (Reddy ら (2001))

英国において健常人 6 名 (性別不明) に 3 種類のパン (白色パン、褐色パン及び全粒粉パン) をそれぞれ 24 日間ずつ摂取させ、ミネラル吸収への影響を調べる試験が実施されている。全てのパンの摂取期間でフィチン酸摂取量が一定になるように、白色及び褐色パンにはフィチン酸ナトリウムが添加された。試験中のカルシウム添加量は 30～40 mmol/日と高値であった。糞便中からのフィチン酸の回収率は表 13 のとおりであった (Andersson ら (1983) より引用)。

上記 (15) 及び (16) のとおり、イレオストミー造設をしたヒトで食事性及び腸内フィターゼの働きが検討され、回腸内容物のフィチン酸の回収率は表 14 のとおりであった (Sandberg ら (1987)、Sandberg 及び Andersson

<sup>24</sup> 平均値±標準誤差

(1988) より引用)。

Reddy ら (2001) は、フィチン酸の分解がヒトの大腸内で起こったことが示唆され、大腸内でのフィターゼ活性は、高いカルシウム濃度によって阻害されたとしている。また、穀類のフィターゼ及び腸内細菌叢がフィチン酸の分解に関与するとしている。(参照 50)

表 13 糞便中からのフィチン酸塩の回収率 (%)

被験者	フィチン酸ナトリウム添加 白色パン	フィチン酸ナトリウム添加 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

表 14 イレオストミーからの食事中フィチン酸の回収率 (%)

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

注) 平均値±標準偏差

## (20) 体内動態のまとめ

本ワーキンググループは、胃内 (pH1~3) ではフィチン酸のカルシウム、マグネシウム及びナトリウム塩は解離していると考えた。(参照 14、16、35、39)

本ワーキンググループは、フィチン酸ナトリウムと全粒粉パンに含まれるフィチンの消化管内代謝には差が認められず、添加物に由来するフィチン酸の体内への吸収が食品中のフィチンと同程度であると考えた。(参照 50)

ラットにおけるフィチン酸の代謝について、Nahapetian ら (1980) は、高カルシウム食摂取時には吸収が抑制され、各臓器へのフィチン酸又はその代謝産物の分布が低下するとし (参照 56)、Sakamoto ら (1993) は、投与 24 時間のフィチン酸又はその代謝産物の吸収率が 79%であり、フィチン酸は胃や小腸上部で吸収後に、これらの上皮で脱リン酸化を受け、各臓器へ運ばれ、ミオーイノシトール、イノシトールリン酸の形で分布するとともに、さらに代謝され 26.6%が呼気中に排泄されたとしている (参照 40)。

Grases ら (2000) は、ラットが 20.9 mg/kg 以上のフィチン酸塩を摂取したときに尿中排泄が最大となることから (参照 55)、Grases ら (2001c) は、ヒトにおける尿中フィチン酸排泄量の変化から (参照 54)、フィチン酸塩の摂取量が増えても一定量以上は吸収されず、最大吸収量が存在するとしている (参照 55、54)。

ヒトにおけるフィチン酸の吸収について、Grases ら (2006) は、小腸通過過程で行われているとし (参照 45)、Grases ら (2001c) は、プロトン化した状態で吸収されるとしている。(参照 54)

Grases ら (2001a) 及び Grases ら (2001b) では、体内のフィチン酸塩は合成ではなく飼料由来であり、血液脳関門をフィチン酸が通過しているとされている (参照 41、42)。

フィターゼによるフィチン酸の分解について、Wise 及び Gilbert (1982) は、無菌ラットと通常飼育ラットにおける糞便中回収率の結果から、腸内細菌由来のフィターゼが関係し、内因性の酵素の活性は無視できるとし (参照 43)、Sandberg ら (1993) は、ブタにおいて、フィターゼを含まない飼料を摂取した後のフィチン酸の分解率は、胃及び小腸で 35~45%、消化管全体では、カルシウム摂取量が 4.5、9.9 及び 15 g/日の群でそれぞれ 97、77 及び 42%であり、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないとし (参照 52)、Sandberg 及び Andersson (1988) は、Sandberg ら (1987) (参照 46) の結果も踏まえ、ヒトの胃及び小腸におけるフィチン酸の分解には、内因性フィターゼよりも食事性フィターゼの方が重要であるとしている。(参照 46、47)

ヒトにおけるフィチン酸の排泄について、土屋 (1953) では、摂取したフィチン酸の 42.0~49.8%が分解され無機リンとして排泄され、フィチン由来のリンの総排泄は 70~82%であり (参照 28)、Reddy ら (2001) では、フィチン酸ナトリウムと全粒粉中フィチンの糞便中回収率が 64.2~76.8%であり (参照 50)、Prieto ら (2010) では、高フィチン酸塩摂取群では尿中排泄量が増大しており (参照 49)、Joung ら (2007) では、若年女性では高フィチン酸塩食摂取により糞便中排泄が増加したが、高齢女性では変化しなかった。(参照 48)

本ワーキンググループは、フィチン酸塩摂取量が増えても一定量以上は吸収されないと考えた。カルシウム摂取によりフィチン酸の吸収が抑制され、各臓器への分布が低下すると考えた。フィターゼによるフィチン酸の分解においては、内因性フィターゼよりも食事性及び腸内のフィターゼの寄与が大きいと考えた。また、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないと考えた。

## 2. 添加物に関する食品健康影響評価指針第1章第5ア（ア）への該当性

指定等要請者は、「フィチン酸カルシウム」は指針第1章第5ア（ア）に該当すると説明している。

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

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

指定等要請者は、胃内の一般的な pH が 1～2、ぶどう酒の pH が 3～4 であることを踏まえ、「フィチン酸カルシウム」について、I. 9. のとおり、ぶどう酒中や胃内ではフィチン酸イオンとカルシウム及びマグネシウムに解離し溶解すると説明し（参照 2、12、14、15、16）、また、フィチンについて、フィチン酸のカルシウム、マグネシウム等を主成分とした塩として穀類や豆類に存在し、「フィチン酸カルシウム」と同様に胃内ではフィチン酸とカルシウム、マグネシウム等に解離すると説明している（参照 2、39）。よって、「フィチン酸カルシウム」を摂取した場合、胃内では、食品成分であるフィチンを摂取したときと同様の成分に解離すると説明している。（参照 2）

本ワーキンググループは、Reddy ら（2001）（上記 1.（19））の結果から、フィチン酸ナトリウムと全粒粉パンに含まれるフィチンの消化管内代謝には差が認められず、添加物に由来するフィチン酸の体内への吸収が食品中のフィチンと同程度であると考えた。（参照 50）

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

指定等要請者は、I. 9. のとおり、フィチン酸カルシウムは pH4.8 以下で、フィチン酸マグネシウムは pH4.5 以下では解離することから、ぶどう酒中及び胃内では、添加物「フィチン酸カルシウム」はフィチン酸とカルシウム及びマグネシウムに解離すると説明し（参照 2、14、16）、一方で、腸管においては pH が中性まで上昇するため、未分解のフィチン酸はカルシウムイオン及びマグネシウムイオン等と不溶性の塩を再度構成し、分解されにくくなると説明している。（参照 2、50、51）

Reddy ら（2001）（上記 1.（19））では、ヒトの大腸においてフィチン酸の分解が行われていることが紹介され、また、食事由来と大腸内微生物由来の両

方のフィターゼ<sup>25</sup>がフィチン酸の分解に寄与しているとされている（参照 50）。また、Sandberg ら（1993）（上記 1.（1 1））では、フィターゼを含まない飼料を摂取した後のブタにおけるフィチン酸の分解率について、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないとされている（参照 52）。

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

指定等要請者は、Shamsuddin 及び Yang（2018）を引用し、フィチン酸は金属に対してキレート作用を示すが、フィチン酸を大量に含み金属が乏しい食事 でなければ、金属欠乏の問題はないと説明している。（参照 2、53）

また、II. のとおり、「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸の一日摂取量は 3.72 mg/人/日、現在の一日摂取量は 591 mg/人/日と推計されている。

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

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

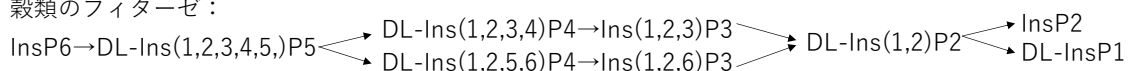
指定等要請者は、フィチン酸、カルシウム及びマグネシウムについては、代謝排泄機構により恒常性が保たれているため、通常食品から摂取する量では体内に過剰に蓄積することはないと説明している。（参照 2、38、54、55、56）

Reddy ら（2001）（上記 1.（1 9））では、ヒトにおいて、フィチン酸ナトリウム添加パン（白色パン、褐色パン）及び全粒粉パンを摂取した後の糞便中のフィチン酸の回収率が 64.2～76.8%であったことが紹介されている（参照 50）。また、Sandberg ら（1993）（上記 1.（1 1））では、ブタにおいて、フィターゼを含まない飼料を摂取した後のフィチン酸の分解率は、胃及び小腸で 35～45%、消化管全体では、カルシウム摂取量が 4.5、9.9 及び 15 g/日の群でそれぞれ 97、77 及び 42%であった（参照 51、52）。

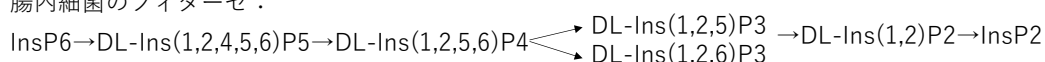
Nahapetian ら（1980）（上記 1.（4））では、ラットに<sup>14</sup>C]フィチン酸ナト

<sup>25</sup> フィチン酸を、ミオ-イノシトールへと加水分解する酵素。以下の式は Reddy ら（2001）を一部改変。

穀類のフィターゼ：



腸内細菌のフィターゼ：



リウムを投与した 48 時間後の残留放射能（投与放射能に対する%）が、肝臓で 3～6.34%、腎臓で 0.7～1.3%であった。（参照 56）

また、Ⅱ. 3. のとおり、「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸の一日摂取量は 3.72 mg/人/日、現在の一日摂取量は 591 mg/人/日と推計されている。

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

本ワーキンググループは、フィチン酸塩摂取後にフィチン酸又はその代謝物が組織中に分布するが、「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸の一日摂取量が現在の一日摂取量と比べて少ないことから、「フィチン酸カルシウム」由来のフィチン酸の組織中への蓄積は無視できると考えた。

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

Ⅱ. 3. のとおり、「フィチン酸カルシウム」由来の一日摂取量及び現在の一日摂取量は、フィチン酸では 3.72 mg/人/日及び 591 mg/人/日、カルシウムイオンでは 1.01 mg/人/日及び 499 mg/人/日、マグネシウムイオンでは 0.684 mg/人/日及び 255 mg/人/日と推計される。

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

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

### **3. 毒性**

本ワーキンググループは、本品は、上記 2. のとおり、指針第 1 章第 5 ア（ア）に該当すると判断したが、提出された反復投与毒性試験から得られる毒性情報は限られているため、提出された全ての毒性に係る知見も併せて、総合的に「フィチン酸カルシウム」の毒性に係る検討を行うこととした。

フィチン酸カルシウムに関する毒性試験の結果は提出されていない。

#### **（1）遺伝毒性**

フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 15 のとおりである。

表 15 フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
DNA 修復試験 (spore rec-assay) (in vitro) 損傷		枯草菌 ( <i>Bacillus subtilis</i> 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)	石崎ら (1985) (参照57)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> 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); 林 (1996) にて引用 (参照58、59)
	マウスリンフォーマ TK 試験 (in vitro)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK <sup>+/</sup> -)	フィチン酸ナトリウム	最高用量 5,000 µg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	Whittaker ら (2001) (参照60)
染色体異常	染色体異常試験 (in vitro)	チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞 (CHL 細胞)	フィチン酸 (50%水溶液)	最高用量 2,000 µg/mL、24 及び 48 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	石館ら (1981); 林 (1996) にて引用 (参照 58、59)
常	小核試験 (in vivo)	ddY マウス骨髄	フィチン酸	60 及び 30 mg/kg 体重 (単回又は 4 回連続経口投与) (処理 18 及び 24 時間後に標本作製)	陰性	石館ら (1988) (参照61)

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

## (2) 急性毒性

フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 16 のとおりである。

表 16 フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムに関する急性毒性の試験成績

動物種 (系統、性別)	被験物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照文献
ラット (F344、雌雄)	フィチン酸	雄 405 雌 480	市川ら (1987) (参照62)
ラット (F344、雌雄)	フィチン酸ナトリウム	雄 1,030 雌 1,200	
マウス (ICR、雌雄)	フィチン酸	雄 900 雌 1,150	藤谷ら (1987) (参照63)
マウス (ICR、雌雄)	フィチン酸ナトリウム	雄 1,030 雌 2,750	
マウス (ICR、妊娠雌)	フィチン酸	雌 550	小縣ら (1987) (参照64)
ウサギ (系統・性別不明)	フィチン酸ナトリウム	致死量 2.0~2.1 g/kg	Starkenstein (1914) (参照65)

### (3) 反復投与毒性 (参考資料)

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

#### ① ラット 20 日反復投与試験 (Szkudelski (2005))

Wistar ラット (雄、各群 8 匹) に、フィチン酸を表 17 のとおり投与群を設定して、20 日間混餌投与<sup>26</sup>し、ホルモン及び生化学的パラメータへの影響を調べる試験が実施されている。

表 17 投与群の設定

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

注) FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) で用いられている EHC240 を参照し、ラット体重 0.10 kg、摂餌量 10 g/日として換算

その結果、以下の所見が認められた。

- ・全てのフィチン酸投与群で対照群と比べてトリヨードチロニン (T<sub>3</sub>) の有意な減少
- ・1.0%投与群で対照群と比べてトリヨードチロニン (T<sub>3</sub>) /チロキシシン (T<sub>4</sub>) 比の有意な減少
- ・1.0%投与群で対照群と比べて血清鉄の有意な減少
- ・全てのフィチン酸投与群で対照群と比べて肝臓及び筋肉中のグリコーゲン

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



の有意な増加

- ・全てのフィチン酸投与群で対照群と比べてトリグリセリドの有意な減少

Szkudelski (2005) は、1.0%投与群における  $T_3/T_4$  比の減少について、フィチン酸がミネラルの吸収を阻害することにより、 $T_4$  から  $T_3$  への変換を阻害したと考察している。また、本試験で認められた変化は、フィチン酸によるミネラル吸収阻害、消化管における栄養及び酵素との相互作用並びに細胞レベルでのイノシトール又はイノシトールリン酸類の作用によるものであると考察している。(参照66)

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

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

その結果、10%投与群の全例並びに 5%投与群の雄全例及び雌 1 例が死亡した。また、1.25 及び 2.5%投与群では、対照群と比べて体重減少が 10%未満であったことから、これらの投与量が後述の発がん性試験の用量として設定された。(参照67)

林 (1996) は、本試験の NOAEL を 0.6%投与群としている。(参照 59)

### (4) 発がん性試験

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

F344 ラット (雌雄、各群 60 匹) に、フィチン酸を表 18 のとおり投与群を設定して、100~108 週間<sup>28</sup>飲水投与<sup>27</sup>する試験が実施されている。

表 18 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	1.25	2.5
(mg/kg 体重/日) 注	0	625	1,250

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

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

非腫瘍性病変については、各投与群で認められた毒性所見は表 19 のとおり

<sup>27</sup> 基礎飼料中のフィチン酸量は不明。

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

である。

表 19 毒性所見

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

そのほか、以下の所見が認められた。

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

なお、血液生化学及び血液学的検査に異常はなく、腫瘍発生率は対照群と比べて有意差はなかった。(参照 67)

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

## ② 参考資料

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

### a. ラット 32 週間発がん抑制試験 (Hirose ら (1991))

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

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

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

Hirose ら (1991) は、フィチン酸は統計的に有意ではないが脾臓及び肝臓において腫瘍性病変の発生を抑制したと結論付けている。(参照68)

### b. ラット 32 週間発がん抑制試験 (Takaba ら (1994))

F344 ラットに、発がん抑制作用を検討する目的で、ニトロソアミン系発

がん物質に4週間ばく露させた後（雄、各群15～16匹）又は発がん物質にばく露させず（雄、各群8～10匹）、フィチン酸並びにそのナトリウム塩、カリウム塩及びマグネシウム塩（0及び2%）を32週間混餌投与<sup>27</sup>し、各臓器における腫瘍の発生を観察する試験が実施されている。

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

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

Takabaら（1994）は、フィチン酸ナトリウム群での結果の原因について、飼料摂取36週目の尿サンプルの分析から、pHの上昇とナトリウムイオンの影響によるものとして、フィチン酸そのものには腫瘍増殖活性は認められなかったと結論付けている。（参照69）

#### c. ラット36週間発がん抑制試験（Takabaら（1994））

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

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

発がん物質処理ラットにおいて、腎臓の前腫瘍性及び腫瘍性病変は、フィチン酸の摂取によって発生頻度の変化は認められなかった。その他の臓器においてもフィチン酸投与による腫瘍性の抑制及び促進の影響は認められなかった。（参照70）

### （5）生殖発生毒性試験

#### ① ラット発生毒性試験（松本ら（1988）；林（1996）にて引用）

SDラット（妊娠雌、各群22～23匹）に、表20の用量を設定してフィチン酸を妊娠7～17日に混餌投与し、母動物及び胎児に対する影響を調べる試験

が実施されている。

**表 20 投与群の設定**

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.625	1.25	2.5
(mg/kg 体重/日) 注	0	375	750	1,500

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

母動物及び胎児で認められた毒性所見は、表 21 のとおりである。

**表 21 毒性所見**

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

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

松本ら (1988) は、胎児で認められた毒性所見は、被験物質が母動物に対して塩類 (Ca、Zn) の体内平衡を負に傾かせ、窒素出納が負となることによる胎児の骨格変異であり、二次的な影響によるものと考察している。また、母動物に対する NOEL を 750 mg/kg 体重/日、胎児の催奇形性に係る NOEL を 1,500 mg/kg 体重/日としている。(参照 71)

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

## ② 参考資料

以下の知見については、試験方法で胎児の内臓検査が実施されていない問題があることから、参考資料として記載する。

#### マウス発生毒性試験（小縣ら（1987））

ICR マウス（妊娠雌、各群 21～24 匹）の妊娠 7～15 日にフィチン酸を 0（対照群）、1.6、3.1 及び 6.3%（0、160、310 及び 630 mg/kg 体重/日）の用量で強制経口投与し、母動物及び胎児に対する影響を調べる試験が実施された。

その結果、母動物に対する影響として 6.3%投与群で死亡（15 匹）及び立毛、3.1%投与群で死亡（2 匹）が認められ、胎児に対する影響として雄の生存胎児の体重低下が全ての被験物質投与群で認められた。

小縣ら（1987）は、外表・骨格奇形共にフィチン酸投与によると思われる明確な結果は得られなかったと結論づけている。また、後期死亡児の増加及び生存胎児の体重低下については、母動物への毒性に起因すると考察している。（参照 64）

#### （6）毒性のまとめ

フィチン酸には、遺伝毒性はないものと判断した。

反復投与毒性については、NOAEL の判断が可能な知見は得られなかった。

フィチン酸の発がん性は認められないと判断した。

フィチン酸の生殖発生毒性については、ラット発生毒性試験（松本ら（1988））において、母動物に対して 2.5%投与群において体重増加抑制が認められたことから、母動物の一般毒性に係る NOAEL を 1.25%投与群から算出した 750 mg/kg 体重/日、胎児に対しても 2.5%投与群において骨格変異を有する胎児の出現率の有意な増加が認められたことから、胎児の発生毒性に係る NOAEL を 1.25%投与群から算出した 750 mg/kg 体重/日と判断し、催奇形性は認められないと判断した。

#### 4. ヒトにおける知見

フィチン酸カルシウムをヒトに摂取させた知見は提出されていない。

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

#### （1）機能性表示食品の過剰摂取試験（大塚製薬（2020））

試験方法は表 22 のとおりである。

表 22 過剰摂取試験の概要

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

本試験期間中に見られた消化器症状（軟便又は下痢）は、全て一過性であり、試験責任医師により臨床上問題ないと判断された。また、試験食品の摂取に伴う統計学的に有意な変動が一部で認められたが、いずれも検査の基準値内の変動であり、臨床上問題ないと試験責任医師が確認した。以上のことから、大塚製薬（2020）は、本過剰摂取試験の結果、安全上問題がないとしている。（参照 29）

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

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

試験方法は表 23 のとおりである。

表 23 長期摂取試験概要

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

本試験の結果、副作用が発現した症例はなかった。血液及び尿中の鉄、カルシウム、マグネシウム、亜鉛の各ミネラルに加え、血中フェリチン、トランスフェリチン、1,25-ジヒドロキシビタミンD、PTH-インタクト等の各ミネラルに関連する15項目を評価し、7項目で当該届出製品摂取前と摂取後に有意な変動を認めしたが、プラセボ群でも同様の変動が認められた。また、尿中カルシウムはプラセボ群に比べ被験食群で有意に低値を示したが、当該届出製品摂取前と摂取後に有意な変動を認めなかった。いずれも日常で起こりえる範囲内であり、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、被験食群及びプラセボ群の群間比較において、身体測定・理学検査、尿検査、末梢血液検査による所見に有意差はなく、試験食との因果関係が認められる有害事象はないと試験責任医師により判断された。以上のことから、大塚製薬（2020）は、当該届出食品の12週間の継続摂取は安全性に問題ないとしている。（参照 29、72）

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

### （3）ヒトにおける知見のまとめ

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

#### IV. 我が国及び国際機関等における評価

##### 1. 我が国における評価

###### (1) フィチン酸カルシウム

食品安全委員会において、「フィチン酸カルシウム」の評価はなされていない。

###### (2) フィチン酸

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

###### (3) カルシウムイオン

「フィチン酸カルシウム」の構成イオンであるカルシウムイオンについては、食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム（第 2 版）」において、以下のように評価している。（参照 37）

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

###### (4) マグネシウムイオン

「フィチン酸カルシウム」に構成イオンとして含まれるマグネシウムイオンについては、食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度）」において、以下のように評価している。（参照 38）

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



## 2. 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

JECFA によるフィチン酸カルシウムの安全性評価は確認できなかった。

### (2) 米国における評価

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

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

### (3) 欧州における評価

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

### (4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

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

## V. 食品健康影響評価

「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」は、ぶどう酒中及び胃内（pH1～3）ではフィチン酸イオンとカルシウムイオン及びマグネシウムイオンに解離することから、フィチン酸、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンに係る評価を踏まえ、総合的に食品健康影響評価を行うこととした。

### 1. フィチン酸

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

胃内でフィチン酸イオンを生じると考えられるフィチン酸のカルシウム、マグネシウム及びナトリウム塩に係る知見も併せて、安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

体内動態について、フィチン酸ナトリウムと全粒粉パンに含まれるフィチンの消化管内代謝には差が認められず、添加物に由来するフィチン酸の体内への吸収が食品中のフィチンと同程度であると考えた。フィチン酸塩の摂取量が増えると尿中排泄量が増大するが、一定量以上は吸収されないと考えた。カルシウム摂取によりフィチン酸の吸収が抑制され、各臓器への分布が低下し、異化が抑制されると考えた。フィターゼによるフィチン酸の分解においては、内因性フィターゼよりも食事性及び腸内のフィターゼの寄与が大きいと考えた。また、カルシウム摂取により大腸における分解は影響を受けるが、胃及び小腸では影響を受けないと考えた。

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

フィチン酸には、遺伝毒性はないものと判断した。

反復投与毒性については、NOAELの判断が可能な知見は得られなかった。

発がん性は認められないと判断した。

生殖発生毒性については、ラット発生毒性試験（松本ら（1988））において、母動物に対して 2.5%投与群において体重増加抑制が認められたことから、母動物の

一般毒性に係る NOAEL を 1.25%投与群から算出した 750 mg/kg 体重/日、胎児に対しても 2.5%投与群において骨格変異を有する胎児の出現率の有意な増加が認められたことから、胎児の発生毒性に係る NOAEL を 1.25%投与群から算出した 750 mg/kg 体重/日と判断し、催奇形性は認められないと判断した。

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

本ワーキンググループは、

(ア) フィチン酸は食品中に含まれており、また、「フィチン酸カルシウム」からの摂取量 (3.72 mg/人/日) は現在の摂取量 (591 mg/人/日) と比べて少ないこと

(イ) ヒトが 600~3,000 mg/人/日を摂取した試験において毒性影響が認められていないこと

(ウ) 毒性試験成績から NOAEL が得られているものの、NOAEL の根拠とした発生毒性試験での母動物の一般毒性所見及び胎児の発生毒性所見は、いずれも最高用量群でのみ認められた軽度の所見であり、毒性影響は重篤ではないこと

から、「フィチン酸カルシウム」が添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するフィチン酸は安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

## 2. カルシウムイオン

カルシウムイオンについては、過去に評価が行われ、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、「フィチン酸カルシウム」由来のカルシウムの推定摂取量 (1.01 mg/人/日) が現在の通常の食事由来の摂取量 (499 mg/人/日) と比べて少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するカルシウムは安全性に懸念がないと判断した。

## 3. マグネシウムイオン

マグネシウムイオンについては、過去に評価が行われ、成人について、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値を 350 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、「フィチン酸カルシウム」由来のマグネシウムの推定摂取量 (0.684 mg/人/日) が現在の食事由来の摂取量 (255 mg/人/日) と比べて少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、

添加物として適切に使用される場合、「フィチン酸カルシウム」に由来するマグネシウムは安全性に懸念がないと判断した。

上記1. ～3. を踏まえ、本ワーキンググループは、「フィチン酸カルシウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

<別紙：略称>

略称	名称等
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国生物実験科学連合
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：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
IP	inositol phosphate：イノシトールリン酸
IP1	inositol monophosphate：イノシトール一リン酸
IP3	inositol trisphosphate：イノシトール三リン酸
IP4	inositol tetrakisphosphate：イノシトール四リン酸
IP5	inositol pentakisphosphate：イノシトール五リン酸
IP6	inositol hexakisphosphate：イノシトール六リン酸
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SCOGS	Select Committee on GRAS Substances：GRAS 物質評価専門委員会
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
ULS	Upper Level for Supplements

<参照>

- 1 厚生労働省：「フィチン酸カルシウム」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について，第846回食品安全委員会，2022
- 2 独立行政法人酒類総合研究所：フィチン酸カルシウムの食品添加物新規指定のための概要書，2022
- 3 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 厚生労働省，消費者庁：第9版 食品添加物公定書，2018：D-895-6，1015，1075
- 5 OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): INTERNATIONAL ŒNOLOGICAL CODEX Calcium Phytate COEI-1-CALPHY. 2000 <http://www.oiv.int/public/medias/4057/e-coei-1-calphy.pdf> (アクセス日：2020/12/24)
- 6 日本国特許庁：昭 47-3990 アルカリ土類金属フィチンの製造法．特許公報，1972
- 7 日本国特許庁：特開平 10-59986 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．公開特許公報，1998
- 8 Daneluti ALM, and Matos JR: Study of thermal behavior of phytic acid. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013; 49(2): 1761-4
- 9 Cohee RH Jr., and Steffen G: Takes Heavy Metals Out of Acid Foods. FOOD INDUSTRIES, 1949; 21(12): 50-2, 199
- 10 山田 正一，森 孝三：酸敗葡萄酒の一清澄法．日本醸造協會雑誌，1950；45(9)：58-9
- 11 CORDONNIER R: ETUDE DE L'ELIMINATION DU FER DES VINS BLANCS PAR LE PHYTATE DE CALCIUM. Annales des Falsifications et des Fraudes, 1952; 45: 415-26
- 12 Légli M, and Michel A: LE DÉFERRAGE PARTIEL DES VINS BLANCS PAR LE PHYTATE DE CALCIUM. ANNALES DE TECHNOLOGIE, 1958; 4: 433-9
- 13 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
- 14 Martin C J, and Evans W J: Phytic Acid-Metal Ion Interactions. II. The Effect of pH on Ca(II) Binding. J Inorg Biochem, 1986; 27(1): 17-30
- 15 Cheryan M, Anderson FW, and Grynspan F: MAGNESIUM-PHYTATE COMPLEXES: EFFECT OF PH AND MOLAR RATIO ON SOLUBILITY CHARACTERISTICS. Cereal Chemistry, 1983; 60(3): 235-7
- 16 Champagne ET, Rao RM, Liuzzo JA, Robinson JW, Gale RJ, and Miller F: Isolation and Identification of Soluble Magnesium and Potassium Phytates from Rice Bran. Cereal Chemistry, 1986; 63(2): 160-3
- 17 Ribéreau-Gayon P, Glories Y, Maujean A, and Dubourdiou D: HANDBOOK OF

- 
- ENOLOGY Volume 2 The Chemistry of Wine Stabilization and Treatments. Wiley, 2006
- 18 Moreno J, and Peinado R: *Enological chemistry*. 2012: 364-73
- 19 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](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=78332210&dataType=0&pageNo=1)  
（アクセス日：2021/9/9）
- 20 CAC (Codex Alimentarius Commission): GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995. 1995  
[http://www.fao.org/gsfaonline/docs/CXS\\_192e.pdf](http://www.fao.org/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf)（アクセス日：2020/11）
- 21 TTB (US Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau): 27CFR (Code of Federal Regulations title 27) Part 24, §24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, e-CFR data is current as of August 5, 2020
- 22 EU (European Union): Agreement between the European Community and the United States of America on trade in wine. Official Journal of the European Union, 2012; 87
- 23 FDA (US Food and Drug Administration): GRAS Notice (GRN) No.381.  
<https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=381>（アクセス日：2021/1/7）
- 24 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889, 2020
- 25 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia only), F2020C00202. 2020  
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202>（アクセス日：2020/10/20）
- 26 New Zealand Government: New Zealand Winegrowers Wine Standards Management Plan Code of Practice Grape Wine. 2011
- 27 令和元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）「食品添加物の安全性確保に資する研究」分担研究「食品添加物の摂取量推計及び香料規格に関する研究」：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 その1 指定添加物品目（第12回最終報告），令和2年3月
- 28 土屋 重義：フィチン酸に関する栄養学的研究 第I報 本邦健康成人に於ける高フィチン酸食実験. *栄養と食料*, 1953 ; 6(3) : 120-6 (30-6)
- 29 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）. 届出番号：E717  
<https://www.fld.caa.go.jp/caaks/cssc02/?recordSeq=42008040150201>（アクセス日：2021/1/7）
- 30 Asakura K, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Uenishi K, Yamakawa M et al: Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutrition*, 2009; 12(9): 1373-83
- 31 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年3月31日  
[https://www.fsc.go.jp/iinkai/heikintaijyu\\_260331.pdf](https://www.fsc.go.jp/iinkai/heikintaijyu_260331.pdf)（アクセス日：2021/7/20）
- 32 国税庁：第6表 酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）. 令和元年度分酒税課税関係等状況表, 2019  
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm>（アクセス日：

---

2021/5/13)

- <sup>33</sup> 厚生労働省：第3部生活習慣調査の結果。令和元年国民健康・栄養調査報告，2020
- <sup>34</sup> 独立行政法人酒類総合研究所：フィチン酸カルシウム：食安委 WG を踏まえての文献提出等の依頼について，2022
- <sup>35</sup> Barré R, Courtois JE, Wormser G: Study of the structure of phytic acid by means of its titration curves and by means of the conductivity of its solutions. *Bull Soc Chim Biol (Paris)*, 1954; 36(4-5): 455-74
- <sup>36</sup> Isbrandt LR, Oertel RP: Conformational states of myo-inositol hexakis(phosphate) in aqueous solution. A carbon-13 NMR, phosphorus-31 NMR, and Raman spectroscopic investigation. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980; 102: 3144-8
- <sup>37</sup> 食品安全委員会：添加物評価書「炭酸カルシウム（第2版）」。2020年6月
- <sup>38</sup> 食品安全委員会：清涼飲料水評価書「カルシウム・マグネシウム等（硬度）」。2017年4月
- <sup>39</sup> 木村 午朗：フィチン酸について。有機合成化学，1967；25(2)：167-79
- <sup>40</sup> Sakamoto K, Vucenik I, and Shamsuddin AM: [<sup>3</sup>H]Phytic acid (inositol hexaphosphate) is absorbed and distributed to various tissues in rats. *J Nutr*, 1993; 123(4): 713-20
- <sup>41</sup> 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*, 2001a; 12(10): 595-601
- <sup>42</sup> Grases F, Simonet BM, Prieto RM, and March JG: Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *Br J Nutr*, 2001b; 86(2): 225-31
- <sup>43</sup> Wise A, and Gilbert DJ: Phytate hydrolysis by germfree and conventional rats. *Appl Environ Microbiol*, 1982; 43(4): 753-6
- <sup>44</sup> Iqbal TH, Lewis KO, and Cooper BT: Phytase activity in the human and rat small intestine. *Gut*, 1994; 35(9): 1233-6
- <sup>45</sup> 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
- <sup>46</sup> 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
- <sup>47</sup> 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
- <sup>48</sup> 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
- <sup>49</sup> 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
- <sup>50</sup> Reddy NR, and Sathe SK: *Food Phytate*. CRC Press, 2001
- <sup>51</sup> 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



- 
- <sup>52</sup> 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
- <sup>53</sup> Shamsuddin AKM, and Yang GY: *Inositol & its Phosphates: Basic Science to Practical Applications*. 2015
- <sup>54</sup> 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*, 2001c; 15(1): 53-61
- <sup>55</sup> 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
- <sup>56</sup> Nahapetian A, and Young VR: Metabolism of <sup>14</sup>C-phytate in rats: Effect of low and high dietary calcium intakes. *J Nutr*, 1980; 110(7): 1458-72
- <sup>57</sup> 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
- <sup>58</sup> 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
- <sup>59</sup> 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)
- <sup>60</sup> 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
- <sup>61</sup> 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
- <sup>62</sup> 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
- <sup>63</sup> 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
- <sup>64</sup> 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
- <sup>65</sup> Starkenstein E: Über die pharmakologische Wirkung kalziumfällender Säuren und der Magnesiumsalze. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1914; 77: 45-82
- <sup>66</sup> Szkudelski T: Phytic acid-induced metabolic changes in the rat. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2005; 89(11-12): 397-402
- <sup>67</sup> 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
- <sup>68</sup> Hirose M, Ozaki K, Takaba K, Fukushima S, Shirai T, and Ito N: Modifying effects of the naturally occurring antioxidants  $\gamma$ -oryzanol, phytic acid, tannic acid and n-tritriacontane-16,18-dione in a rat wide-spectrum organ

- 
- carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, 1991; 12(10): 1917-21
- <sup>69</sup> 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
- <sup>70</sup> Takaba K, Hirose M, Yoshida Y, Kimura J, Ito N, and Shirai T: Effects of n-tritriacontane-16,18-dione, curcumin, chlorophyllin, 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
- <sup>71</sup> 松本 信雄, 中塚 敏夫, 豊永 和 : 昭和 62 年度食品添加物安全住再評価等の試験検査 フィチン酸の催奇形性に関する研究. 1988
- <sup>72</sup> 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
- <sup>73</sup> 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)
- <sup>74</sup> Life Sciences Research Office, Federation of American Societies of Experimental Biology: 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](https://faseb.org/Portals/2/PDFs/LSRO_Legacy_Reports/1975_SCOGS-45%20Calcium%20Salts.pdf) (アクセス日 : 2020/12)
- <sup>75</sup> 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)