令和５年度

既存添加物の安全性評価に関する調査研究

調査研究報告書

国立医薬品食品衛生研究所

調査研究報告書

既存添加物の安全性評価に関する調査研究

令和６年３月

主任研究者

平林容子

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長

研究協力者

北嶋聡　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部　部長
杉本直樹　国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部　部長
今井俊夫　公益財団法人実験動物中央研究所　所員
山田雅巳　防衛大学校理工学専攻応用化学科　教授
渡辺雅彦　就実大学薬学部薬学科　教授
諫田泰成　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部　部長
小川久美子　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部　部長
杉山圭一　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部　部長
増村健一　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部　部長
広瀬明彦　一般財団法人　化学物質評価研究機構　安全性評価技術研究所　技術顧問

目次

A. 研究要旨 3
B. 研究目的 3
C. 研究方法 3
D. 研究結果 4
E. 結論及び考察 4
F. 各論 5
キナ抽出物 6
骨炭 11
デキストラン 13
フィチン（抽出物） 16
別添 1 20
別添 2 21
別添 3 22
略語 23

A. 研究要旨

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、以下「林班報告書」という）において、「基原、製法、本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」に分類された 107 品目のうち、令和 5 年度に安全性評価に関する情報が得られたキナ抽出物について、その安全性の評価を目的として調査研究を行った。

本事業において評価したキナ抽出物について、国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）で実施した安全性試験及び使用実態から総合的に判断して、食品添加物としての使用においては安全性に懸念はないと結論された。

また、骨炭、デキストラン、フィチン（抽出物）については、令和 2 年 3 月時の報告書において基原、製法、本質からみて安全性に問題ないと判断されたが、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（令和 3 年 12 月 15 日）における委員からの指摘に基づき、各品目の情報を再精査し、安全性評価報告書の記載の整備が実施された。なお、これらの剤の安全性に関する結論に変更は生じなかった。

B. 研究目的

平成 7 年の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）の改正において、既存添加物名簿（平成 8 年厚生省告示第 120 号）に収載された既存添加物は、引き続き使用等が認められることとされ、それに伴い、安全性の見直しを行うこととされた。これらの既存添加物について、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、以下「林班報告書」という）において、国際的な評価結果、欧米での許認可状況、並びに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、①「今後、新たな毒性試験の実施も含め、安全性について検討することが必要であるもの」、②「基原、製法、本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」、③「入手した試験成績の評価により、安全性の検討を早急に行う必要はないもの」、④「既に国際的な評価がなされており基本的な安全性は確認されているもの」と分類された。本調査研究は、②に分類された 107 品目のうち、令和 5 年現在安全性試験結果が得られたキナ抽出物について安全性を評価することを目的とした。

C. 研究方法

「基原、製法、本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」と分類された既存添加物 107 品目のうち、キナ抽出物について、急性毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験等の結果等について取り纏めるとともに、海外における評価も考慮した安全性評価書案を、食品添加物安全性評価検討会ワーキンググループ（別添 2）を中心に作成した。この安全性評価書案を基に、複数の専門家から構成された食品添加物安全性評価検討会（別

添 1）において、対象品目の安全性に関する評価を行った。

D. 研究結果

評価対象品目のうち、新たに安全性試験を実施したキナ抽出物についての調査研究結果は以下の通りである。

キナ抽出物

キナ抽出物（濾過液）を用い、0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与にてラット 90 日間反復投与毒性試験が実施され、無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 1,000 mg/kg 体重/日と判断された。また、キナ抽出物に含まれるキニーネについて生殖発生に対する懸念を示唆する情報が得られていたことから、キナ抽出物（濾過液）を用い、0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与にてラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験が実施され、NOAEL は親動物及び児動物ともに 1,000 mg/kg 体重/日と判断された。遺伝毒性に関しては、Ames 試験、染色体異常試験、*in vivo* 小核試験が実施され、いずれも陰性と判定されたことから、キナ抽出物は生体にとって懸念すべき遺伝毒性はないものと考えられた。

以上の情報から、現状の使用においては、ヒトの健康影響に対する懸念はないと結論された。

また、骨炭、デキストラン、フィチン（抽出物）の 3 品目について、令和 2 年 3 月時の報告書において基原、製法、本質からみて安全性に問題ないと判断されている。令和 3 年 12 月 15 日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会における委員からの指摘に基づき、各品目の情報を再精査し、安全性評価書の記載の整備を行った。なお、これらの品目の最新の安全性情報又は使用実態を踏まえても安全性に問題ないとの結論に変更は生じなかった。

E. 結論及び考察

平成 8 年度厚生科学研究「林班報告書」において「基原、製法、本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」に分類された既存添加物 107 品目のうち、キナ抽出物について安全性の評価を行った結果、毒性試験に関する情報から総合的に判断すると、食品添加物として使用する限りにおいて安全性上の懸念はないと結論された。また、令和 2 年時に評価した骨炭、デキストラン、フィチン（抽出物）についても安全性評価報告書の記載整備が行われたものの、安全性に問題ないとの結論に変更は生じなかった。

F. 各論

キナ抽出物

基本情報

英名：　Redbark cinchona extract
CAS No.：　68990-12-5
JECFA No.：　該当なし
FEMA No.：　2282
別名：　CINCHONA BARK RED EXTRACT
(CINCHONA SUCCIRUBRA PAV. OR ITS HYBRIDS)
構造式：　－

１．基原・製法

アカネ科アカキナ（*Cinchona succirubra* PAVON）の樹皮より、水又はエタノール等で抽出して得られたものである。有効成分はキニーネ（Quinine　CAS No.130-95-0）、キニジン（Quinidine　Cas No. 56-54-2）及びシンコニン（Cinchonine　Cas No.118-10-5）である。

キナ樹皮に含まれる各成分の含量は以下の通り [1)]。

Quinine（キニーネ）　1～3 %
Quinidine（キニジン）　0～4 %
Cinchonine（シンコニン）　2～8 %

２．主な用途

苦味料等（飲料、アイスクリーム、パン等）

３．流通実態

１）消除対象[1]

消除対象から復活[2]

２）流通実態

令和 3 年度における日添協等を対象とした生産量調査において報告がない [2)]。

３）食品添加物公定書の規格

規格なし

---

[1] 「消除予定添加物名簿の作成に係る既存添加物の販売等調査について（周知依頼）」（平成 29 年 12 月 22 日付け薬生食基発 1222 第 1 号）の別添 1「食品添加物として販売の用に供されていない既存添加物（案）（196 品目）」に収載

[2] 一度消除候補となったが、その後使用していることの申出があったことから、消除候補から除かれた。

４．安全性試験の概要

１）急性毒性試験

キナ抽出物としての情報はない。

キニーネ

モルモット　経口　LD_{50} 1,800 mg/kg [3)]

キニジン

ラット　経口　LD_{50}　263 mg/kg [4)]

マウス　経口　LD_{50}　535 mg/kg [4)]

シンコニン

情報なし

２）反復投与毒性試験

キナ抽出物のラットを用いた 90 日反復経口投与毒性試験を実施した [5)]。

被験物質は粒度の大きい不溶性夾雑物が含まれており、投与調製液が経口ゾンデを通過しなかったことから、被験物質を約 40℃で約 60 分間加温し、メッシュ（サンプルパック、栄研化学株式会社、型式：KA1000）を用いて濾過して不溶性夾雑物を除去した。濾過液中のキニーネ及びキニジン含量を測定した結果、被検物質の原体との含量の差は 5%以内であったことから、キナ抽出物の濾過液を動物試験に用いる被験物質と定義した。キナ抽出物（濾過液）を 0（媒体、注射用水）、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日の用量で Sprague-Dawley 系ラットに反復経口投与した。

その結果、雌雄ともにいずれの投与群においても死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検所見、器官重量及び病理組織学的検査のいずれにおいても、被験物質投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、キナ抽出物の無毒性量（NOAEL）は 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

続いて、キナ抽出物に含まれるキニーネについて生殖発生に対する懸念を示唆する情報が得られていたことから（「4）その他」参照）、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施した [6)]。キナ抽出物（濾過液）を 0（注射用水）、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日の投与量で Sprague-Dawley 系ラットに反復経口投与し、その毒性並びに性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩等の生殖に及ぼす毒性を検討した。また、42 日間の反復投与終了後 14 日間の休薬による毒性の回復性についても検討した。

その結果、親動物の詳細な一般状態、機能検査、握力、自発運動量、体重、摂餌量、尿検査（摂水量測定を含む）、血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査、ホルモン

測定（T4）、剖検所見、器官重量及び病理組織学的検査のいずれにおいても被験物質投与による影響は認められなかった。また、性周期、交配、分娩及び哺育状態、出生児の肛門生殖突起距離、出生児の生存性、性比、出生児体重、雄新生児の乳頭・乳輪数、出生児の剖検及び器官重量においても、投与による影響は観察されなかった。

以上の結果から、キナ抽出物の一般毒性に対する無影響量（NOEL）及び NOAEL は、雌雄ともにいずれも 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。また、生殖発生毒性に対する NOEL 及び NOAEL は、親動物及び児動物ともに 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

3）遺伝毒性試験

キナ抽出物の遺伝子突然変異誘発能の有無を検討するため、ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）、及び大腸菌（WP2 *uvrA*）を用いて、代謝活性化条件下、及び非代謝活性化条件下で、プレインキュベーション法により実施した。なお、被験物質の溶媒にはジメチルスルホキシドを用いた。被験物質は混合物のため純度 100%として試験を実施した[7]。純度換算は行わなかった。

本試験用量を設定するため、5,000 µg/plate を最高用量として以下公比 4 で 4 段階希釈した 5,000、1,250、313、78.1、19.5 µg/plate の計 5 用量で用量設定試験を実施した。その結果より、生育阻害を示した最低用量を最高用量として、非代謝活性化条件下の TA100、TA1535、TA1537 については 1,250、625、313、156、78.1、39.1 µg/plate の計 6 用量、非代謝活性化条件下の TA98 については 5,000、2,500、1,250、625、313、156 µg/plate の計 6 用量で実施した。代謝活性化条件下の WP2 *uvrA*、及び全ての菌株については 5,000、2,500、1,250、625、313 µg/plate の計 5 用量で実施した。用量設定試験及び本試験ともに本被験物質処理による復帰変異コロニー数は、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの菌株においても陰性対照値の 2 倍以上となる増加は認められず、用量反応性も認められなかった。以上の試験結果より、本試験条件下においてキナ抽出物は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有さない（陰性）と判定した。

キナ抽出物について、キナ抽出物のほ乳類培養細胞における染色体異常誘発能の有無を明らかにするため、短時間処理法の非代謝活性化条件下、代謝活性化条件下、及び連続処理法（24 時間処理）で、細胞を用いて染色体異常試験を実施した。被験物質は混合物のため純度 100%として試験を実施した[7]。溶媒はジメチルスルホキシド（懸濁）とし、純度換算は行わなかった。

ガイドラインの上限である 2,000 µg/mL を最高用量とし、以下公比 2 で希釈した計 7 用量を設定し、用量設定試験を実施した。その結果、非代謝活性化条件下、代謝活性化条件下、及び連続処理法でいずれも明確な細胞増殖抑制作用は認められなかった。なお被験物質添加による析出は認められなかった。したがって、本試験における

標本の観察はいずれの処理法とも 2,000 μg/mL から行った。その結果、被験物質群の染色体異常出現頻度（構造及び数的異常）は、いずれも陰性対照群と比較して有意な増加及び用量依存性は認められなかった。

陰性対照群及び陽性対照群の染色体異常出現頻度は、背景値（平均値±3 S.D.）の範囲内であったこと、かつ陽性対照群の染色体構造異常頻度が有意に増加していることから、当試験は適正に実施されたことが確認された。以上の結果より、当試験条件下においてキナ抽出物における染色体異常誘発能はなし（陰性）と判断された。

キナ抽出物における小核誘発能の有無を検討するため、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験を実施した。被験物質は混合物のため純度 100%として試験を実施した[7]。溶媒は注射用水（懸濁）とし、純度換算は行わなかった。

投与用量 500～2,000 mg/kg を設定した用量設定試験の結果、雌雄ともに死亡例はみられず、一般状態観察、体重及び骨髄への影響はみられなかった。したがって、本試験は片性の雄のみとし、用量は 2,000 mg/kg を最高用量とし、以下公比 2 で 1,000 及び 500 mg/kg の計 3 用量を設定した。対照群には陰性対照群及び陽性対照群を設け、陰性対照群には媒体の注射用水、陽性対照群は 2 mg/kg のマイトマイシン C を用いた。投与方法は経口投与とし、各被験物質群及び陰性対照群は約 24 時間間隔で 2 回、陽性対照群は腹腔内投与で 1 回投与とした。最終投与後の約 22～23 時間後に骨髄塗抹標本を作製し、観察を行った。

その結果、被験物質群における小核を有する幼若赤血球（以下、MNIME）の出現頻度は、陰性対照群と比較して統計学的な有意差は認められず、用量相関性も認められなかった。また、全赤血球中の幼若赤血球の割合においても有意差は認められなかった。陰性対照群及び陽性対照群の小核出現頻度は社内背景データ（平均値±3S.D.）の範囲内であり、陽性対照群の MNIME の出現頻度は陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加（$P<0.01$）を示したことから、本試験が適切に実施されたものと考えられた。以上の結果より、本試験条件下において、キナ抽出物はマウスの骨髄細胞に小核誘発能を有さない（陰性）と判断した。

遺伝毒性試験のまとめ

Ames 試験	陰性
染色体異常試験	陰性
in vivo 小核試験	陰性
総合判定	陰性

4）その他

キニーネを妊娠中の女性が摂取した場合の胎児に対する影響が報告されている[3]。

用量：60 mg/kg、妊娠 7 週：中枢神経系、筋骨格系、肝胆道系の発達異常

用量：20 mg/kg、妊娠 4-5 週：体壁、筋骨格系の発達異常
用量：27 μg/kg、妊娠 46-48 日：体壁、心血管系の発達異常

５）海外評価書における扱い

塩酸キニーネは JECFA で評価されている。ソフトドリンクでは quinine base として 100 mg/L までの濃度で使用されており、香料としての使用においては安全性の懸念はないとされている [8]。

ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）では、妊娠中にトニックウォーターを毎日 1 リットル以上摂取していた母親から生まれた新生児に健康障害があったという症例の報告に基づき、妊娠中はキニーネ含有飲料を摂取しないよう勧告しているとの報告がある [9]。

５．検討結果のまとめ

上記の安全性試験の結果を踏まえ、現状の添加物の使用において、ヒトの健康影響に対する懸念はないと結論された。

６．参考資料

1. George A. Burdock: Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, p289, CPC Press 2001
2. 佐藤恭子：食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究 その 2　既存添加物品目、令和 3 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」、2022 年
3. RTECS Number: VA6020000
4. RTECS Number: VA4725000
5. 北嶋聡 : 令和 3 年度 既存添加物の安全性に係る報告書「キナ抽出物のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験」、国立医薬品食品衛生研究所、2022
6. 北嶋聡 : 令和 4 年度 既存添加物の安全性に係る報告書「キナ抽出物のラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験に係る病理組織学的検査」、国立医薬品食品衛生研究所、2023
7. 杉山圭一：令和 3 年度 指定添加物・既存添加物の安全性に関する試験報告書、2022 年 3 月 31 日
8. JECFA: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 837, 1993
9. 食品安全委員会：食品安全総合情報システム、資料管理 IDsyu00950050314、2005 年 6 月 9 日

骨炭

基本情報

英名：　Bone Charcoal
CAS No.：　8021-99-6
JECFA No.：　該当なし
別名：　－
構造式：　－

１．基原・製法

ウシ（*Bos taurus* Linnaeus）の骨を炭化し、粉砕して得られたものである。主成分は、リン酸カルシウム及び炭末である。

２．主な用途

製造用剤（無機塩類の吸着作用による糖液の脱色、水の濾剤等）

３．流通実態

１）消除対象

対象外

２）流通実態

令和元年度における日添協等を対象とした生産量調査では、製造量及び出荷量は 1,279,150 kg であった（平成 29 年度実績）[1)]。令和 3 年度における調査では報告がない。

３）食品添加物公定書の規格

規格あり

４．安全性試験の概要

１）急性毒性試験

急性毒性試験として経口投与の情報なし

２）反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として経口投与の情報なし

３）遺伝毒性試験

細菌（TA98、TA100、TA1536、TA1537、WP2*uvrA*/pKM101）を用いた復帰変異試験は S9mix の有無に関係なく全て陰性であった。チャイニーズハムスター細胞（CHL）を用いた染色体異常試験は、S9mix の有無に関係なく全て陰性であった。BDF1 系雄マウスを用いた経口強制投与による *in vivo* 小核試験は骨髄小核誘発性陰

性であった[2)]。

復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験の結果はすべて陰性であった。

４）その他

その他試験に関する情報なし

５）海外評価書における扱い

海外での評価情報なし

５．検討結果のまとめ

骨炭は、反復投与毒性試験による評価はないが、ウシの骨を炭化し粉砕して得られたものであり、無機塩類の吸着作用による糖液の脱色、水の濾剤として使用される。したがって、使用用途から食品中への骨炭の残存は意図されておらず、食品中での残存量は極めて限られるものと考えられることから、一般毒性学的な懸念は低いと思われる。また、入手可能な安全性情報において遺伝毒性は陰性である。

以上より、本添加物の使用用途においては、ヒトの健康影響に対する懸念は低いと結論された。

６．参考資料

1. 佐藤恭子：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 2　既存添加物品目、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」、2020
2. 第 9 版品添加物公定書解説書　2019

デキストラン

基本情報

英名：　Dextran
CAS No.：　9004-54-0
JECFA No.：　該当なし
別名：　Dextran 1, 2, 5, 10, 11, 40, 70, 110, Polyglusol
構造式：　－

１．基原・製法

細菌（Leuconostoc mesenteroides 又は Streptococcus equinus に限る）の培養液から分離して得られたものである。成分は、デキストランである。

２．主な用途

増粘安定剤

３．流通実態

１）消除対象

対象外

２）流通実態

令和 3 年度における日添協等を対象とした生産量調査では、製造量及び出荷量は 4,100 kg であった（令和 2 年度実績）[1)]。

３）食品添加物公定書の規格

規格あり

４．安全性試験の概要

１）急性毒性試験

デキストラン 70

ラット　経口　LD_{50}　　>3,000 mg/kg [2, 3)]
マウス　経口　LD_{50}　　>12,000 mg/kg [2, 3)]

２）反復投与毒性試験

雄 1 群で 1 用量の検討であること等、限定的な情報として、離乳期の雄性アルビノラット（6 例）に、デキストランを 15%の用量で 62 日間混餌投与し、摂餌量と体重を測定した結果、摂餌量及び体重への影響は認められず、下痢症状等も認められなかったとの報告が認められた [4, 5)]。

３）遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験の結果は、いずれも陰性であった[6)]。

４）その他

発がん性試験

デキストラン（MW 21500）を ACI ラット雌雄に 2.5%の用量（概算として約 1,000 mg/kg 超）で 480 日間混餌投与した結果、デキストランに起因する腫瘍性病変は認められず、デキストランに発がん性はないと報告されている[7, 8)]。

５）海外評価書における扱い

米国では、デキストランを含め食品としての使用がない複数の物質について GRAS 物質リストからの消除することが FDA より提案され、デキストランについては 1977 年に食品成分としての使用においては GRAS 物質リストから削除された。なお、食品の包装材等での間接的な使用においては、GRAS ステータスは維持されている[9, 10, 11)]。

欧州委員会の SCF（Scientific Committee on Food）は、2000 年に、*Leuconostoc mesenteroides, Saccharomyces cerevisiae* 及び *Lactobacillus* spp.が生成するデキストランについて、ベーカリー製品の新規食品成分として 5%の使用までは安全性に懸念はないと評価している[5)]。

５．検討結果のまとめ

デキストランについては、入手可能な安全性情報である反復投与試験や発がん試験において安全性上懸念される所見は認められておらず、これらの試験で用いられた用量と比べ、本邦の流通実態から推定される推定摂取量は約 1.28μg/kg/日（4,100,000,000 mg×0.8/365 日/127,000,000 人/55.1kg）と十分低い。また、遺伝毒性の懸念も認められておらず、本邦及び海外での使用状況も踏まえると、食品添加物としての現状の使用においては、ヒトの健康影響に対する懸念はないものと結論された。

６．参考資料

1. 佐藤恭子：食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究 その 2　既存添加物品目、令和 3 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」、2022
2. 入倉勉、玉田輝己、岡田孝道、石田了三、工藤善隆、神田和実：代用血漿剤 Hydroxyethyl Starch 溶液（HESPANDER）の研究（第 6 報）. 応用薬理 6:1023-1030、1972
3. RTECS Number: HH9247500

4. Booth A. N, Hendrickson A. P and DeEds F: Physiologic effects of three microbial polysaccharides on rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 5:478-484. 1963
5. European Commission, Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on a dextran preparation, produced using Leuconostoc mesenteroides, Saccharomyces cerevisiae and Lactobacillus spp, as a novel food ingredient in bakery products. Expressed on 18 October 2000
6. 第 9 版食品添加物公定書解説書　2019
7. Hirono I, Kuhara K, Yamaji T, Hosaka S and Golberg L: Carcinogenicity of dextran sulfate sodium in relation to its molecular weight. Cancer Lett.; 18: 29-34. 1983
8. CCRIS Record Number: 2469
9. Federal Register: Affirmation of GRAS status as indirect Human Food Ingredients and Deletion of GRAS Status as Direct Human Food Ingredients. Vol. 42, No 223, 59518-59521. 1977
10. Federal Register: Indirect Food Substances affirmed as GRAS, Dextrans (Average Molecular Weight Below 100,000). Vol. 43, No. 131, 29287. 1978
11. FDA: Code of Food Regulations, 21 CFR 186.1275

フィチン（抽出物）

基本情報

英名：　Phytin (extract)
CAS No.：　－
JECFA No.：　－
別名：　フィチン
構造式：　－

１．基原・製法

イネ科イネ（*Oryza sativa* LINNE）の種子より得られた米ぬか又はイネ科トウモロコシ（*Zea mays* LINNE）の種子より、室温時水で抽出して得られたものである。主成分はイノシトールヘキサリン酸マグネシウム[3]である。

２．主な用途

製造用剤（酸化防止、キレート剤）

３．流通実態

１）消除対象[4]

消除対象から復活[5]

２）流通実態

令和 3 年度における日添協等を対象とした生産量調査では、製造量及び出荷量は 681 kg であった（令和 2 年度実績）[1)]。

３）食品添加物公定書の規格

規格なし（第 10 版食品添加物公定書で設定予定）

４．安全性試験の概要

フィチン（抽出物）は、既存添加物の自主規格において、フィチン酸のマグネシウム塩であるイノシトールヘキサリン酸マグネシウムを 80%以上含むと報告されている[2)]。フィチン酸のマグネシウム塩やナトリウム塩は、胃内のような低 pH においてはフィチン酸と金属イオンに乖離するものと考えられる[3,4)]。フィチン酸の添加物としての安全

---

[3] フィチンの類似物質であるフィチン酸は、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。

[4] 「消除予定添加物名簿の作成に係る既存添加物の販売等調査について（周知依頼）」（平成 29 年 12 月 22 日付け薬生食基発 1222 第 1 号）の別添 1「食品添加物として販売の用に供されていない既存添加物（案）（196 品目）」に収載

[5] 一度消除候補となったが、その後使用していることの申出があったことから、消除候補から除かれた。

性については、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）[5]において、フィチン酸の反復投与試験、発がん性試験、催奇形性試験、変異原性試験に基づき、基本的な安全性について評価済みの添加物とされている。

１）急性毒性試験

フィチン（抽出物）及び主成分であるイノシトールヘキサリン酸マグネシウム（CAS 3615-82-5）について、急性毒性試験として経口投与の情報はない。

なお、平成８年度調査[5]では報告書に記載されていないが、フィチン酸及びフィチン酸ナトリウムについて、以下の急性毒性に関する情報が報告されている。

フィチン酸

ラット（雄）　経口　LD_{50} 405 mg/kg [6]
ラット（雌）　経口　LD_{50} 480 mg/kg [6]
マウス（雄）　経口　LD_{50} 900 mg/kg [7]
マウス（雌）　経口　LD_{50} 1,150 mg/kg [7]

フィチン酸ナトリウム

ラット（雄）　経口　LD_{50} 1,030 mg/kg [6]
ラット（雌）　経口　LD_{50} 1,200 mg/kg [6]
マウス（雄）　経口　LD_{50} 1,030 mg/kg [7]
マウス（雌）　経口　LD_{50} 2,750 mg/kg [7]

２）反復投与毒性試験

フィチン（抽出物）及び主成分であるイノシトールヘキサリン酸マグネシウム（CAS 3615-82-5）についての反復投与に関する情報はない。

３）遺伝毒性試験

フィチン（抽出物）主成分であるイノシトールヘキサリン酸マグネシウム（CAS 3615-82-5）についての遺伝毒性に関する情報はない。

４）その他の情報

本剤と類似のフィチン酸カルシウムについては、フィチン酸カルシウムに係る食品健康影響評価書（食品安全委員会、令和４年９月９日）において、添加物として適切に使用される場合に安全性に懸念はないと判断されている[8]。

５）海外評価書における扱い

フィチン（抽出物）またはフィチンとしての海外での評価情報はない。

なお、FDA において、フィチン酸は、酸化防止剤・キレート剤・抗菌剤として 0.2%の濃度で、又は、栄養補助食品のカプセルの溶解度低下抑制及び強度の補強としての

用途で 8.0%の濃度での使用において GRAS とされている[9]。

５．検討結果のまとめ

フィチン（抽出物）の主成分であるイノシトールヘキサリン酸マグネシウムは、胃内でほぼ乖離し、フィチン酸イオン及びマグネシウムイオンを生じると考えられる。フィチン酸については、既存添加物として安全性は確認されたと判断されている[5]。マグネシウムイオンについては、350 mg/人/日を通常の食事以外からの摂取上限値とすることが適当と判断されており、仮にフィチン（抽出物）の生産量の全量がマグネシウムであった場合を想定しても、摂取量は 11.75 μg/人/日と極めて低く、当該成分が問題となる可能性は低い。また、フィチン（抽出物）は、基本的には、食品成分である米ぬか、コーン種子を原料として、常温時水で抽出した成分であることを考慮すると、夾雑物についても食品成分である米ぬか、コーン種子と同様の成分が消化管内で吸収、分解されると考えられることから、夾雑物についても安全性上問題となる可能性は極めて低いと考えられる。

以上の検討結果を踏まえ、本剤のヒトの健康影響に対する懸念は低いと結論された。

６．参考資料

1. 佐藤恭子：食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究 その 2　既存添加物品目、令和 3 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」、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指定のための概要書．p15、2022
3. Cheryan M, Anderson FW, Grynspan F: Magnesium-Phytate Complexes: Effect of pH and Molar Ratio on Solubility Characteristics. Cereal Chemistry, 60(3): 235-237. 1983
4. Champagne ET, Rao RM, Liuzzo JA, Robinson JW, Gale RJ, Miller F: Isolation and Identification of Soluble Magnesium and Potassium Phytates from Rice Bran. Cereal Chemistry, 63(2): 160-163. 1986
5. 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
6. 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, 38：371-376．1987
7. 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, 38：368-370．1987
8. 食品安全委員会：添加物評価書「フィチン酸カルシウム」、2022
9. FDA: Agency response letter GRAS Notice N 000381. 2012

別添 1

食品添加物安全性評価検討会構成員

氏　名	現　　職
今井　俊夫	公益財団法人　実験動物中央研究所　所員
小川　久美子	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター病理部　部長
諫田　泰成	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター薬理部　部長
北嶋　聡	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部　部長
杉本　直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部　部長
杉山　圭一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター変異遺伝部　部長
平林　容子	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長
増村　健一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター安全性予測評価部　部長
広瀬　明彦	一般財団法人　化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所　技術顧問
山田　雅巳	防衛大学校　理工学専攻応用化学科　教授
渡辺　雅彦	就実大学　薬学部薬学科　教授

別添 2

食品添加物安全性評価検討会ワーキンググループ

氏　名	現　　職
阿部　裕	国立医薬品食品衛生研究所　食品添加物部　室長
小川　久美子	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター病理部　部長
北嶋　聡	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部　部長
栗形　麻樹子	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部　室長
杉本　直樹	国立医薬品食品衛生研究所　食品添加物部　部長
杉山　圭一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター変異遺伝部　部長
髙橋　祐次	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部　動物管理室長
豊田　武士	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター病理部　室長
西村　拓也	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部　室長
安井　学	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター変異遺伝部　室長

別添 3

食品添加物安全性評価検討会オブザーバー

氏　名	現　　職
佐野　喜彦	厚生労働省　医薬・生活衛生局 食品基準審査課　室長
豊田　有彩	厚生労働省　医薬・生活衛生局 食品基準審査課
竹田　佳弘	厚生労働省　医薬・生活衛生局 食品基準審査課
清水　佑美	厚生労働省　医薬・生活衛生局 食品基準審査課

事務局

髙橋　祐次　　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部 室長
西村　拓也　　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部 室長
横田　理　　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部 主任研究官
相田　麻子　　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部
五十嵐 智女　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部
川原　晴子　　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部
釣本 真理子　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部

略語

GRAS	Generally Recognized As Safe
LD_{50}	Lethal Dose 50
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量