

成分名	フィチン酸
英文名	Phytic Acid
CAS No.	83-86-3
収載公定書	薬添規 外原規
A TOXNET DATABASE へのリンク	<a href="https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/83-86-3">https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/83-86-3</a>

投与経路	用途
経口投与	賦形剤

## 1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg 体重)	文献
マウス	経口	900 (雄) 1150 (雌)	Fujitani, 1987 <sup>1)</sup>
ラット	経口	405 (雄) 480 (雌)	Ichikawa, 1987 <sup>2)</sup>

## 2. 反復投与毒性

### 2-1 ラット

- ① F344 ラット1群雌雄 10 匹にフィチン酸 0, 0.6, 1.25, 2.5, 5.0, 10%濃度で飲料水に混入して 12 週間経口投与した結果、10%投与群の全例、5.0%投与群の雄全例及び雌 1 例が試験終了前に死亡、1.25, 2.5%投与群では対照の 0%群の体重に比して 10%以下の増加抑制が認められた。無毒性量は 300mg/kg(0.6%群)と考えられる。<sup>3)</sup>(Hiasa et al., 1992)
- ② F344 ラット1群雄 10 匹にフィチン酸 0, 2% 濃度で飼料に混入して 32 週間経口投与した結果、2%投与群の全例が生存し、体重増加、肝臓及び腎臓の相対重量、並びに病理組織学的病変の発生は対照の 0%投与群のそれらに比して差は認められなかった。<sup>4)</sup>(Takaba et al., 1997)
- ③ F344 ラット1群雄 10 匹にフィチン酸 0%, 2%濃度で飼料に混入して 32 週間経口投与した結果、2%投与群の全例が生存した。最終体重(391g)は対照の 0%投与群のそれ(415g)より有意に低値であった。同様な傾向が肝臓の相対重量で認められたが、腎臓の相対重量では認められなかった。<sup>5)</sup>(Hirose et al., 1991)
- ④ Wistar 系ラット雄(試験開始時 150g 前後)を用い、実験群は下記の 4 群を設定した。第 1 群には 3 週齢の 5 匹に無処置の対照群とし、第 2 群には 3 週齢の 9 匹に 4%フィチン酸添加飼料を与え、第 3 群には 3 週齢の 9 匹に 4%フィチン酸添加飼料と 1%CaCl<sub>2</sub>水溶液を与え、第 4 群には 5 週齢の 10 匹に 10%フィチン酸添加飼料を与え、第 5 群には 5 週齢の 15 匹に 10%フィチン酸と 2%CaCO<sub>3</sub> を添加した飼料を与えた。試験開始 5 週から 8 週まで給餌制限を実施した。その結果、(1)体毛の垂鉛値の低下を第 3 群、第 4 群及び第 5 群で認め、(2) 血清垂鉛値の低下を第 4 群及び第 5 群で、(3)体重増加の抑制は第 2 群で軽度に、第 4 群で著明に認めた。<sup>6)</sup>(Shigihara et al., 1984)

⑤ Wistar 系ラット雄を用い、実験群は 3 群を設定した。第1群の 5 匹には基礎飼料のみを与えた対照群とし 8 週間後に屠殺した。第 2 群の 5 匹には 10%フィチン酸添加飼料を与え 3 及び 8 週間後にそれぞれ 3 及び 2 匹を屠殺し、第 3 群の 10 匹には 10%フィチン酸と 2%CaCO<sub>3</sub> を添加した飼料を与え 8 週間後に屠殺した。その結果、(1)体重増加の抑制は試験開始 3 週間後に第 2 群で著明に認められた。試験開始 3 及び 8 週間後、亜鉛値は体毛では低下したが、肝、腎、及び小腸では有意に低下しなかった。第 2 群の 8 週間生存例の腎皮質に、Ca 沈着が巢性に認められた。<sup>7)</sup> (Yasukata et al., 1985)

### 3. 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	—	—	陰性	Hayashi, 1996 <sup>8)</sup>
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537	10 mg/plate	陰性	Ishidate et al. 1981 <sup>9)</sup> , 1984 <sup>10)</sup> , 1988 <sup>11)</sup>
染色体異常 ( <i>in vitro</i> )	哺乳類培養細胞	—	陰性	Hayashi, 1996 <sup>8)</sup>
染色体異常 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター CHL 線維芽細胞	2.0 mg/plate	陰性	Ishidate et al. 1981 <sup>9)</sup> , 1984 <sup>10)</sup> , 1988 <sup>11)</sup>
Rec assay	<i>B. s. subtilis</i> , M45 (Rec <sup>-</sup> /Rec <sup>+</sup> )	—	陰性	Ishidate et al. 1988 <sup>11)</sup> , Ishizaki et al., 1985 <sup>12)</sup>
小核 ( <i>in vivo</i> )	マウス	15, 30, 60 mg/kg	陰性	Ishidate et al. 1988 <sup>11)</sup>
小核 ( <i>in vivo</i> )	マウス	—	陰性	Hayashi, 1996 <sup>8)</sup>

### 4. 癌原性

#### 4-1 ラット

① F344 ラット雌雄にフィチン酸 1.25, 2.5%濃度で飲料水に混入して 100~108 週間経口投与した結果、体重増加抑制及び尿の潜血反応が両投与群で認められている。病理学的検査で腎盂の過形成が両投与群の雄にみられ、腎盂乳頭腫が投与群の少数例(雄 2.5%群 3/57、雌 2.5%群 4/55、雌 1.25%群 3/58)に認められている。この腎盂乳頭腫の発生は、フィチン酸等キレート作用を有する物質を高用量長期間投与すると、ラットでは腎盂に石灰沈着が起き、この刺激による上皮の壊死と再生が腫瘍の発生を促すためであると考えられており、本試験において腎盂の乳頭腫が認められた動物では、腎に石灰沈着あるいは乳頭壊死が観察されている。他の臓器には検体投与に起因する病理組織学的変化は認められていない。<sup>3)</sup> (Hiasa et al., 1992)

② 実験 1 では、F344 ラット 1 群雄 12-14 匹に発癌イニシエーションのため DED 前処置を実施した。DED 前処置は 2, 2'-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine 1000 mg/kg 腹腔内投与を週 2 回、次に N-ethyl-N-hydroxy-ethylnitrosamine 1500mg/kg 腹腔内投与を週 2 回、3、2'-dimethyl-4-aminobiphenyl 75 mg/kg 皮下投与を週 3 回行った。その後、0%、2%フィチン酸添加飼料を 32 週間給餌した。フィチン酸投与により膀胱の乳頭腫の発生が軽度上昇したが、肝臓の肝細胞腺腫の発生が軽度減少した。

実験 2 では、F344 ラット 1 群雄 12-14 匹に 0.05% N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine を飲

料水に混入して4週間BBN前処置を実施した。フィチン酸は実験1と同じく飼料で32週間給餌した。フィチン酸投与により膀胱の腫瘍の発生は上昇も低下もみられなかった。実験3ではSDラット1群雌15-16匹に3, 2'-dimethyl-4-aminobiphenyl、50mg/kgを単回経口投与するDMAB前処置を実施した。その後、フィチン酸は実験1と同様に飼料で35週間給餌した。フィチン酸投与により肺腫瘍の大きさが低値を示したが、乳腺腫瘍の腫瘍の発生は変化しなかった。<sup>13)</sup> (Hirose et al., 1999)

③ F344ラット1群雄10-14匹にDED前処置をした。その後、フィチン酸0, 2%添加飼料を32週間給餌した。2%フィチン酸投与はDED前処置による腫瘍発生に影響しなかった。<sup>4)</sup> (Takaba et al., 1997)

④ F344ラット1群雄12-14匹/群にDED前処置をした。その後、0, 2%フィチン酸飼料を32週間給餌した。2%フィチン酸投与群に膀胱の乳頭腫の発生が軽度上昇した。<sup>5)</sup> (Hirose et al., 1991)

## 5. 生殖発生毒性

### 5-1 マウス

Jcl:ICRマウス雌雄、8-13週齢を用いて妊娠7-15日の9日間毎日経口投与した。妊娠マウスを4群(1群21-24匹)に分け、フィチン酸の投与量は0, 1.6, 3.1及び6.3%水溶液10mL/kgを経口投与した。妊娠マウスに6.3%の投与量を1回経口投与した予備試験では母体を死に至らしめる毒性効果はみられなかったが、本試験では投与3回目から死亡がみられ、15/24(62.5%)が死亡した。LD50は5.5%、LD1は2.1%であった。本試験では体表・骨格奇形とも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。<sup>14)</sup> (Ogata et al., 1987)

### 5-2 ラット

SDラットにフィチン酸0.625, 1.25, 2.5%濃度で飼料に混入して妊娠7-17日に投与にした催奇形性試験において、催奇形性は認められていないが、2.5%投与群で母体に対する影響の二次的な影響によると考えられる骨格変異の頻度の増加が認められた。無毒性量は750mg/kg/日と考えられる。<sup>15)</sup> (松本信雄ら, 1987)

## 6. 局所刺激性

該当文献なし

## 7. その他の毒性

該当文献なし

## 8. ヒトにおける知見

### 8-1 鉄と亜鉛の吸収への影響

離乳食はしばしばフィチン酸塩を含んでいる。フィチン酸塩は鉄と亜鉛吸収の抑制作用を有し、幼年時代に見られる鉄と亜鉛の欠乏の原因であるかもしれない。目的: 離乳食から穀類由来フィチン酸塩を大幅に低減すること、あるいはミルクベースで鉄栄養価を高めた特殊調製粉乳を使用することにより、幼児で鉄と亜鉛状態を改善するかどうかを調査した。デザイン: 二重盲目のデザインでは、6ヵ月~12ヵ月齢の幼児(n=300)を無作為に3つの穀物グループに分けた。第1群のCC群にはフィチン酸塩含量が市販ミルクベースの穀物飲み物(MCD)とかゆを与え、第2群のPR

群にはフィチン酸塩を低減したMCDとかゆを、第3群のIF群にはミルクベースの特殊調製粉乳と普通のかゆを与えた。静脈血のサンプルは試験開始6ヵ月目と12ヵ月目に採取した。毎日の摂食量は毎月記録された。試験後の分析対象者は、267人の幼児であった。結果:CC群、PR群及びIF群におけるフィチン酸塩1日摂食量(micromol/日)は6-8月齢の幼児では124、48及び26であり、また9-11月齢の幼児では189、36及び62であった。Hbが<110g/Lであった幼児の割合は試験開始時と12ヵ月目ではそれぞれ28%と15%と減少し、血清フェリチン濃度が<12microg/Lであったそれらは9%と18%と増加し、亜鉛血清濃度が<10.7micromol/Lであったそれらは22%と27%であった。介入の後に、CC群とPR群との間には、鉄と亜鉛状態に差異は見られなかった。しかしながら、HbにおいてCC群での117g/Lに比してPR群での120g/Lが有意に高く(P=0.012)、貧血の発現はPR群の13%がIF群の23%より低かった(P=0.06)。このことは両群間における毎日の鉄摂取量の違いから説明できる。結論:離乳食の穀類からフィチン酸含有量を大幅に減少させても、スウェーデン人の幼児において鉄と亜鉛状態に長期の影響を及ぼさなかった。<sup>16)</sup> (Lind et al., 2003)

## 8-2 尿性状への影響

結石症状があるカルシウムシュウ酸塩結石患者におけるフィチン酸塩尿中濃度を健康な人のそれと比較した。フィチン酸尿中濃度は結石患者ではかなり低かった。もしカルシウム塩の結晶を抑制する能力欠損がカルシウム結石形成に関連する重要な要素であると考えられるなら、フィチン酸塩の排泄量が低いことはこのタイプの腎結石発生の重要な危険因子であるかもしれない。また、食物からのフィチン酸塩が尿中へのフィチン酸塩排泄影響も調べた。明確に、フィチン酸塩を含まない食事の維持は約36時間後にフィチン酸塩尿中排泄を50%減少させた。これは食事由来の尿中フィチン酸塩がカルシウム塩の結晶化を抑制すること及び腎結石形成予防に、重要であることを明らかにした。<sup>17)</sup> (Grases et al., 2000)

## 引用文献

- 1) Fujitani T, Yoneyama M, Kabashima J, Hosokawa N, Ichikawa H, Acute toxicity of phytic acid and sodium phytate in mice. *Kenkyu Nenpo-Tokyo-toristu Eisei Kenkyusho* 1987; 38: 368-370. (in Japanese)
- 2) Ichikawa H, Ohishi S, Takahashi O, Kobayashi H, Yuzawa K, Hosokawa N et al., Acute oral toxicities of phytic acid and sodium phytate in rats. *Kenkyu Nenpo-Tokyo-toristu Eisei Kenkyusho* 1987; 38: 371-376. (in Japanese)
- 3) Hiasa Y, Kitahori Y, Morimoto J, Konishi N, Nakaoka S, Nishioka H, Carcinogenicity study in rats of phytic acid 'Daiichi', a natural food additive, *Food Chem. Toxicol.*, 1992; 30: 117-125
- 4) Takaba K, Hirose M, Yoshida Y, Kimura J, Ito N, 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; 26; 113:

39-46.

- 5) Hirose M, Ozaki K, Takaba K, Fukushima S, Shirai T, 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: 1917-21.
- 6) Shigihara S, Hasegawa H, Kobayashi T, Takahashi Y, Time correlation of hair zinc, serum zinc and weight in rats supplied with food additives (polyphosphoric acid and phytic acids). *Biryoku Kinzoku Taisya* 1984; 12: 95-105. (in Japanese)
- 7) Yasukata J, Shigihara S, Ichikawa M, Tomita H, The influence of food additives on zinc concentration in organs of rats. *Biryoku Kinzoku Taisya* 1985; 133: 13-22. (in Japanese)
- 8) 林 裕造. 報道関係資料 - 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) 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. 1996年
- 9) 石館基、祖父江俊雄、吉川邦衛. 食品添加物の変異原性試験成績(その2)、変異原と毒性、1981; 4: 80-89.
- 10) Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al., Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.*, 1984; 22: 623-36.
- 11) 石館基、瀧澤行雄、坂部美雄、石崎睦雄、渡辺重信、館 正知、竹本和夫. 食品添加物の変異原性試験成績(その9). 1988;トキシコロジーフォーラム、11(6)、663-669.
- 12) 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(その3). 1985; 26: 523-527.
- 13) Hirose M, Fukushima S, Imaida K, Ito N, Shirai T, Modifying effects of phytic acid and gamma-oryzanol on the promotion stage of rat carcinogenesis. *Anticancer Res*. 1999; 19(5A): 3665-70.
- 14) Ogata A, Ando H, Kubo Y, Sasaki M, Hosokawa N. Tetratological studies of phytic acid in ICR mice. *Tokyo Toritu Eisei Kenkyusho Nempo* 1987; 38: 377-381. (in Japanese)
- 15) 松本信雄ら: 1987 昭和 62 年度食品添加物安全性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(厚生省委託研究)、東京慈恵会医科大学。In: 林 裕造. 報道関係資料 - 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) 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.
- 16) Lind T, Lonnerdal B, Persson LA, Stenlund H, Tennefors C, Hernell O, Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age., *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 78: 168-75.
- 17) Grases F, March JG, Prieto RM, Simonet BM, Costa-Bauza A, Garcia-Raja A et al., Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people—dietary effects on phytate excretion. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2000; 34: 162-4.

REC JAPAN SAFETY DATA