

- 発行) 更新日: 1997年1月7日, Last Updated :10 August 2000。 Available from:URL:
<http://www.nihs.go.jp/DCBI/PUBLIST/ehchsg/ehctran/tran1/hydroqui.html>
- 45) Anderson B. Corneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch Ophthalmol.* 1947; 38: 812-826. In: Amdur MO, Doull J, Klaasen CD.(eds). *Casarett and Doull's Toxicology*. 4th ed. New York, NY: Pergamon Press, 1991. p 527.
- 46) Torres V, Mano-Azul AC, Correia T, Soares AP. Allergic contact cheilitis and stomatitis from hydroquinone in an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatitis*. 1993; 29 (2): 102-103. No abstract available. PMID: 8365170
- 47) Barrientos N, Ortiz-Frutos J, Gomez E, Iglesias L. Allergic contact dermatitis from a bleaching cream. *Am J Contact Dermat.* 2001; 12 (1): 33-4. PMID: 11244138
- 48) PDR. *Physician's Desk Reference*. 58th edition. Montvale: Thomson Healthcare; 2004. Hydroquinone; p.3179-3180.
- 49) Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2003; 42 (2): 153-156. PMID: 12709008
- 50) Fisher AA. The safety of bleaching creams containing hydroquinone. *Cutis*. 1998; 61 (6): 303-304. No abstract available. PMID: 9770123
- 51) Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Exogenous ochronosis with allergic contact dermatitis from hydroquinone. *Contact Dermatitis*. 1994; 31 (1): 57-58. PMID: 7924303
- 52) Barber ED, Hill T, Schum DB. The percutaneous absorption of hydroquinone (HQ) through rat and human skin in vitro. *Toxicol Lett.* 1995; 80 (1-3): 167-172. PMID: 7482585
- 53) Mann RJ, Harman RR. Nail staining due to hydroquinone skin-lightening creams. *Br J Dermatol.* 1983; 108 (3): 363-365. PMID: 6219692
- 54) Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980. p.959.
- 55) Seaton MJ, Schlosser P, Medinsky MA. In vitro conjugation of benzene metabolites by human liver: potential influence of interindividual variability on benzene toxicity. *Carcinogenesis*. 1995; 16 (7): 1519-1527. PMID: 7614685
- 56) ACGIH, *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices* (1991). In: 経済産業省製造産業局化学物質管理課, 編集 : 財団法人化学物質評価研究機構, 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成, pp 1-15. Available from:URL:
http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F99_19.pdf
- 57) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999). In: 経済産業省製造産業局化学物質管理課, 編集 : 財団法人化学物質評価研究機構, 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成, pp 1-15. Available from:URL: http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F99_19.pdf

- 58) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 41, 96-158(1999)日本産業衛生学会 In: 経済産業省製造産業局化学物質管理課, 編集: 財団法人化学物質評価研究機構, 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成, pp 1-15. Available from:URL: http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F99_19.pdf
- 59) Devillers J, Ecotoxicology and Environmental Safety, 19, 327-354 (1990). In: 経済産業省製造産業局化学物質管理課, 編集: 財団法人化学物質評価研究機構, 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成, pp 1-15. Available from:URL: http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F99_19.pdf
- 60) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity (1996). In: 経済産業省製造産業局化学物質管理課, 編集: 財団法人化学物質評価研究機構, 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成, pp 1-15. Available from:URL: http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F99_19.pdf

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月24日	新規作成(検索式); JECFA-Monographs & Evaluations : hydroquinone, MEDLINE/PubMed : hydroquinone/ae, TOXONET:hydroquinone, CDC: niosh idlh hydroquinone, IARC:hydroquinone, Department of Health(UK):hydroquin

和名 :ヒマシ油

英名 :Castor oil

No. :766

コード:001515

CAS 登録番号 :

別名 :

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1999) □外原規
■USP/NF(27/22) ■EP(4) □FDA

最大使用量

経口投与 104mg、筋肉内注射 0.02mL、一般外用剤 600mg/g、舌下適用 0.3mL/mL、歯科外用及び口中用 777mg/g、その他の外用 0.1mL/mL、直腸腔尿道適用 100mg

JECFA の評価:

ヒトに少量投与したとき直ちに吸収される。経口投与の量の増加に伴って吸収は減少し、便通が誘引される。ヒマシ油は長い間、緩下剤として利用されてきた。便通が起こるレベルのヒマシ油は油溶性の栄養素、特にビタミン A、D の吸収を阻害する。従って、食品にはこれらの吸収を阻害しないレベルで添加しなくてはならない。成人で4gの投与では完全に吸収されるため、無作用量と思われる。しかしながら、適当な長期試験がないため、委員会は安全性の限度を慎重に提言している。

ヒトでの無毒性量は70mg/kg bwであり、1日許容摂取量(ADI)は0-0.7mg/kg bw と推定される。¹⁾

1 単回投与毒性

1.1 ヒマシ油は 88-90%のレチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)を含む。このレチノール酸グリセロールのマウスでの LD₅₀ は 25.0mL/kg 以上である。⁵⁾ (Anonymous, 1988)

2 反復投与毒性

2.1 ラット及びマウス

2.1.1 1群雌雄各10匹のF344系ラット及びB6C3F1マウスに、ヒマシ油を0, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0又は10.0%含む飼料を13週間与えた。実験開始5及び21日目に採血した。ラットでは高用量群で血液学的検査、臨床生化学検査あるいは臓器重量に多少の変動を認めることがあったが、生物学的に意味あるものとは思われなかった。10%混餌群の雄ラ

ット及び 5、10%混餌群マウスでは肝重量の増加、雌では腎重量増加が見られた。しかし、形態学的には各臓器に何ら異常は認められなかった。²⁾ (Irwin, 1992)

NATL TOXICOL PROGR TECH REP SER 1992 MAR;12:1-25)

3 遺伝毒性

3.1 変異原性試験³⁾ (Zeiger et al., 1988)

細胞種(株)	試験系	濃度	結果
Salmonella typhimurium (TA100)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性
Salmonella typhimurium (TA100)	代謝活性化(ラット又はハムスター 肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性
Salmonella typhimurium (TA1535)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性
Salmonella typhimurium (TA1535)	代謝活性化(ラット又はハムスター 肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性
Salmonella typhimurium (TA97)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性
Salmonella typhimurium (TA97)	代謝活性化(ラット又はハムスター 肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性
Salmonella typhimurium (TA98)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性
Salmonella typhimurium (TA98)	代謝活性化(ラット又はハムスター 肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μ g/plate	陰性

3.2 チャイニーズハムスターの卵巣細胞の染色体異常、13 週試験後のマウスの末梢血液赤血球の小核試験は陰性であった。²⁾ (Irwin, 1992)

4 癌原性

4.1 ヒマシ油の主成分であるレチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)に含まれるリチノール酸(Ricinoleic acid)には発癌性はない。⁵⁾ (Anonymous, 1988)

5 生殖発生毒性

5.1 精子の数や運動能を含めた雄の生殖期間のスクリーニングテストにおいて重大な変化は無かった。また、ラット、マウス共に発情期に変化は見られなかった。²⁾ (Irwin, 1992)

6 局所刺激性

6.1 ヒトではアレルギー反応が引き起こさることもあるが、明らかな皮膚刺激作用はない。ウサギでは、眼に対して緩和作用が、皮膚に対しては緩和な刺激作用がある。⁴⁾ (BIBRA working group, 1990)

6.2 レチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)はウサギの非洗浄眼 に対して緩和な刺激性がある。しかし、皮膚刺激剤ではない。ヒトで 5.6%のレチノール酸グリセロールを含有する二つの製品の閉塞性のパッチテストを行った結果、皮膚刺激性はなかった。⁵⁾ (Anonymous, 1988)

7 その他の毒性

7.1 細胞毒性

7.1.1 リチノール酸(Ricinoleic acid)はハムスターから単離した腸上皮細胞に対して 3-O-methylglucose 輸送の抑制やトリパンプー排泄不能等、in vitro で細胞毒である。細胞毒性は 0.1mM 以上の濃度で現れ始める。¹⁾ (Gaginella et al., 1977)

7.2 腸組織への影響

7.2.1 ヒマシ油 0.3mL/day を 12 週間経口投与したマウスの小腸の絨毛構造に組織学的な変化は認められなかった。¹⁾ (Gibbins & John, 1970)

7.2.2 8mM のリチノール酸ナトリウム存在下に in vivo で環流したハムスター小腸粘膜細胞では実質構造の変化が顕微鏡及び電顕レベルで認められた。処置後、絨毛突起(villus tips)は崩壊した刷子縁を伴った空胞上皮細胞で覆われていた。tight junction には変化はなかった。環流液にはDNAの出現に見られるように、粘膜細胞の剥脱の増加が認められた。膜の障害は saccharase 活性の上昇及び管腔液の無細胞部分にリン脂質の出現を伴っていた。また、イヌリン及び分子量 16000 のデキストランのクリアランス増加が見られた。¹⁾ (Cline et al., 1976)

7.2.3 0, 2.5, 5.0, 7.5 及び 10.0mM のリチノール酸で環流したウサギ結腸では濃度依存性の上皮細胞障害及び粘膜の透過性が認められた。2.5mM では時に巣状の上皮細胞障害が、7.5mM 以上では重篤な障害が見られた。また、尿素及びクレアチニンの血漿から管腔へのクリアランスの増加が見られた。¹⁾ (Gaginella et al., 1976)

7.3 リチノール酸のリン脂質への取り込み

7.3.1 成獣ラットに 48%ヒマシ油含有餌を 25-40 日間与えた。ヒドロキシ含有脂肪酸の不在から判断して、ヒマシ油中のリチノール酸は肝、骨格筋及び小腸のリン脂質に取り込まれることはなかった。ラットは実験開始数日間は実験餌を拒み体重は減少したが、殆どの場合、実験餌を食べるようになり初期体重も回復した。実験期間中瀉下作用は見

られなかった。¹⁾ (Stewart & Sinclair, 1945)

7.4 胃腸管運動及び水分吸収への影響

7.4.1 2mMのリチノール酸ナトリウムは単離ハムスターの jejunum による水の吸収を 48%減少させた。ナトリウム及び塩素の吸収も有意に抑制したが、カリウム吸収は抑制しなかった。¹⁾ (Stewart et al., 1975a)

7.4.2 胃管を用いて 45mL のヒマシ油を経口投与したイヌの実験では、腸の環状平滑筋の活動低下が見られた。¹⁾ (Stewart et al., 1975a)

7.4.3 リチノール酸は、ラット結腸、ウサギ jejunum 及びモルモット taenia coli、ileum から単離した平滑筋標本での自発及び誘発収縮能を抑制した。¹⁾ (Stewart et al., 1975b)

7.4.4 ヒトでの環流実験では、管腔内濃度 0.5mM 以上のリチノール酸は ileum による水分吸収を抑制し、2mM では jejunum での水分分泌を亢進した。還流実験でリチノール酸の吸収速度はオレイン酸の約半分であった。¹⁾ (Ammon et al., 1974)

8 ヒトにおける知見

8.1 ヒマシ油は緩下剤として使用されているが、高用量を摂取すると嘔吐、吐き気、痙痛を引き起こし、一人には昏睡を来した。⁴⁾ (BIBRA working group, 1990)

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series 14 CASTOR OIL
(Accessed Mar. 2005 <http://www.inchem.org/documenta/jecfa/jecmono/v14je05.htm>)
- 2) Irwin R. Toxicity Studies of Castor Oil (CAS No.:8001-79-4) in F344 Rats and B6C3F1 Mice(Dosed Feed Studies) National Toxicology Program, U. S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, NTP TOX 12, NIH Publication No. 92-3131, 32 pages, 20 references, 1992
- 3) ZEIGER,E, ANDERSON,B, HAWORTH,S, LAWLOR,T AND MORTELMANS,K;
SALMONELLA MUTAGENICITY TESTS: IV. RESULTS FROM THE TESTING OF 300 CHEMICALS; ENVIRON. MOL. MUTAGEN. 11(SUPPL.12):1-158, 1988
- 4) BIBRA working group, Toxicity profile. The British Industrial Biological Research Association (1990) 4 p
- 5) Anonymous J. Am. Coll. Toxicol., 1988: 7; pp 721-39

改定履歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年03月28日	新規作成

和名：ピロ亜硫酸ナトリウム

No.: 771

英名：Sodium pyrosulfite、Sodium metabisulfite

コード：002310

CAS 登録番号：7681-57-4

別名：メタ重亜硫酸ナトリウム(106691)、Sodium Metabisulfite

収載公定書：

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7) □粧原基・粧配規 □外原規
■USP/(28/23) □EP(4) ■FDA

最大使用量：

経口投与 20mg、静脈内注射 40mg、筋肉内注射 40mg、皮下注射 40mg、皮内注射 40mg、
、歯科注射 25 μ g、局所麻酔注射 50mg、一般外用剤 1.5mg/g、眼科用剤 20 μ g/g、耳鼻
科用剤 0.3mg/mL

■GRAS(182.3766)

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)；SO₂としてのグループADIは0-0.7mg/kg。(1973年、第17回)
第17回(1973年)JECFAの会合で、ADIが0-0.7mg/kg体重(グループADI:二酸化イオ
ウ並びにピロ亜硫酸のナトリウム及びカリウム塩、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム
及び亜硫酸水素カリウムから生成する二酸化硫黄に対し)に定められた。その後、開催さ
れたJECFAで、亜硫酸水素カルシウム、亜硫酸水素カリウム、チオ硫酸ナトリウム等も加え
られ、亜硫酸水素カルシウム、ピロ亜硫酸カルシウム、亜硫酸カルシウム、亜硫酸水素カリ
ウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、
亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、二酸化イオウのグループADI(SO₂として)として
0-0.7mg/kg bw/日とされた。

無影響量(NOEL)；ラット:0.25%混餌(70mg/kg bwに相当)²⁾

1 単回投与毒性

該当文献なし。亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムの項参照。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群5匹の離乳後のラットにピロ亜硫酸ナトリウムを0.6%(亜硫酸として0.34%以上)、
6週間投与した。餌は摂取時に亜硫酸塩を添加するか又は使用するまで室温に保存し

たものを用いた。新鮮な餌を投与した群では体重増加抑制が認められたが、これはビタミン B₁ の欠乏によるものであった。75 日間保存した餌を摂取した群はビタミン B₁ の欠乏症の症状を示したのに加え、下痢、成長阻害が観察され、これらの症状はビタミン B₁ を追加投与しても改善されなかった。²⁾ (Bhagat & Lockett, 1964)

2.1.2 ピロ亜硫酸ナトリウムとして 0.125-6%をラットに 8 週間混餌投与した。予備試験で亜硫酸塩の投与量(0.125-2.0%)を増量すると、尿中ビタミン B₁ 排泄量の低下が認められた。亜硫酸塩 2.0%投与時に、ビタミン B₁ を 50 mg/kg 強化すると死亡胎児数の減少、離乳時の体重減少を防止することができた。毒性の拡大は、亜硫酸塩濃度が 0.5%では見られず、1%以上増量すると糞中に肉眼観察不可能な出血(1%以上)、成長率の低下(2%含有精製飼料、6%含有精製及び貯蔵飼料)、胃内出血及び貧血(2%以上)、脾臓拡大、血液産生増加と下痢(4%以上)、白血球増加(6%)が見られた。胃に組織病理学的変化が認められた。²⁾ (Til, 1970)

各群雌雄 10 匹のラットに 10-56 日間、ピロ亜硫酸ナトリウムを 0-8%混餌投与した。ビタミン B₁ 欠乏症を防ぐため、あらかじめ飼料にビタミン B₁ を加えた。ピロ亜硫酸ナトリウムを 6%以上投与すると、餌の摂取量及び成長が減少し、胃に腺過形成、出血、潰瘍化、壊死、炎症が観察された。2%以上のピロ亜硫酸ナトリウムを含有した餌を摂取した群では、全ての動物に貧血が認められ、6%含有餌を摂取した群では白血球増加症が認められた。4%以上のピロ亜硫酸ナトリウムを含有した餌を摂取した群では脾臓の血液産生が見られた。これらの現象は可逆的であり、亜硫酸塩の投与を中止すると正常に戻った。²⁾ (Til, 1970)

2.1.3 1群 175-199g 体重の Wister 雌ラット8匹からなる 14 群に、ピロ亜硫酸ナトリウム、及びビールやワイン中で結合体として存在するアセトアルデヒドヒドロキシスルフォネートを、最初の 3 週間は 0、7、70 又は 350 mg./kg bw/日を投与し、続く 5 週間は 175 mg./kg bw/日(いずれも二酸化イオウとして)に増量し、5 週間投与した。いずれも飲料水に溶かし投与した。又、この試験には正常ラット及び 200ppm 濃度のタングステン(タングステンナトリウム)を添加した飲料水を投与し、亜硫酸酸化酵素活性を阻害したラットも並行してテストした。体重測定は1回/週、飼料摂取量は 2 回/週、摂水量は 3 回/週、それぞれ測定した。血液はヘモグロビン、血清タンパク質、S-スルフォン酸塩及び亜硫酸塩を測定するため、試験開始前および 2 週間に1回の割合で採血した。尿中の亜硫酸塩量及びチオ硫酸塩も測定した。研究の最後に試験動物をと殺し、剖検した。肝臓のビタミン B₁ 量、亜硫酸酸化酵素活性を測定した。亜硫酸酸化酵素活性の測定は、タングステンが所期の効果を発揮しているか否かを判断するためのものである。病理組織学的検査は大動脈、心臓、肝臓の代表部位、左腎臓、左肺臓、子宮(卵管を含む)、食道—前胃接合部、前胃、胃底部位、幽門—十二指腸接合部、十二指腸の中—遠位部、空腸、回腸、盲腸及び大腸中位部について行った。

タングステンの投与により、肝臓の亜硫酸酸化酵素活性は効率よく阻害されたが、

タングステン未処理群では 350 ユニット/g であった。タングステンと亜硫酸塩を投与した群では、投与後 4-5 週目に鼻の周囲に乾燥血が観察された以外に異常は認められなかった。この原因は、検死で観察された肺浮腫によって呼吸困難な状態になったためと判断される。試験開始 8 週間には亜硫酸酸化酵素活性阻害を受け、且つ最高濃度のピロ亜硫酸ナトリウムを投与した群では、対照群に比較し有意に体重が低かった。同様に、ピロ亜硫酸ナトリウム投与群は対照群及びアセトアルデヒドヒドロキシスルフォネート投与群に比較し、kg 体重当りの餌摂取量は有意に高かったが、用量—相関は認められなかった。亜硫酸酸化酵素活性阻害を受けたラットにおいてはピロ亜硫酸ナトリウムの投与量が多くなるにつれ、摂水量は統計的に有意に低下したが、アセトアルデヒドヒドロキシスルフォネート投与群では有意差は認められなかった。ヘモグロビン、血清タンパク濃度にも差が認められなかった。

亜硫酸酸化酵素活性が正常なラットでは、ピロ亜硫酸ナトリウム添加飲料水を投与しても、尿中亜硫酸塩は検出できないか、出来たとしても極めて微量であり、酵素が迅速に作用していることが示唆されたが、酵素活性阻害ラットにピロ亜硫酸ナトリウムを投与した場合には、遊離亜硫酸並びに結合型亜硫酸の排出量が顕著に増加した。しかし、投与量との関連性は認められなかった。一方、アセトアルデヒドヒドロキシスルフォネート投与群では、ピロ亜硫酸ナトリウム投与群に比べ遊離亜硫酸の排出量が増加した。この理由は摂水量が低下したことによるものと推定される。反対に、血清亜硫酸濃度は低く、全ての群でばらついていた。この要因は亜硫酸イオンが体内の化学物質と反応し S-スルフォネート化合物を造るためばらつくのではないかと推測している。血清 S-スルフォネート濃度は酵素活性が正常なラットで低かったが、酵素活性を阻害した対照群において血清 S-スルフォネート濃度は上昇した。このことから、S-スルフォネートが体内で生合成されることが示唆された。血清 S-スルフォネート濃度と投与した亜硫酸塩濃度の間には、用量—反応の相関性は認められなかったが、しかしながら、アセトアルデヒドヒドロキシスルフォネート投与群及び対照群よりも、酵素活性を阻害したピロ亜硫酸ナトリウム投与群において S-スルフォネートの値は高かった。尿中のチオ硫酸濃度は正常ラット及びピロ亜硫酸ナトリウム投与ラットに比較し、酵素阻害ラットにおいて高かったが、尿中亜硫酸量及び血清 S-スルフォネート量は、亜硫酸塩の投与量を増加してもチオ硫酸濃度の上昇は認められなかった。尿中チオ硫酸濃度は酵素阻害ラットで低く、その値もばらついていたが、それでも対照群に比較し高い値であった。このことは過剰の亜硫酸塩を代謝するマイナーな経路があることが示唆された。

検死による唯一所の見では、酵素阻害ラットでピロ亜硫酸ナトリウムを投与した群で、肺に白色の斑点が観察されたことである。病理組織学的検査結果では、正常ラット及び酵素阻害ラットで、ピロ亜硫酸ナトリウム及び結合型亜硫酸塩を最高濃度 (350/175mg/kg bw/日) 投与した群では、前胃、胃腺に損傷が認められた。酵素活性阻害ラットではその損傷が最も高かった。これらの損傷には前胃角質増殖、胃底部粘

膜薄化、胃底腺部位膨脹、胃底腺に沿って主細胞肥厚(ばらつきはあるが尖端部位に好酸性顆粒及び僅かだが壁面及び粘膜細胞の)(アセトアルデヒドヒドロキシスルフォネート投与群における出現頻度は少なかった。)、過形成主細胞を持つ異常な胃底腺(ピロ亜硫酸ナトリウム処理ラットのみ)、浮腫及び潰瘍を伴う上皮表面及び胃小窩の損傷(アセトアルデヒドヒドロキシスルフォネートのみ)等が含まれる。更に、肝臓に関しては、アセトアルデヒドヒドロキシスルフォネート投与ラットにおいては、亜硫酸酸化酵素活性阻害を受け且つ中、高投与群のラット並びに高投与群の正常ラットに病理学的変化(肝臓柔組織細胞中に細胞質空胞化)が観察された。空胞細胞質に脂肪或いはグリコーゲンが含まれるか否かは検査しなかった。酵素活性阻害ラットにおいては、柔組織細胞の約 5%程度が壊死状態であったが、空胞細胞質にその発生が多く認められた。このような肝臓における病理組織変化は、遊離アセトアルデヒドによるものと研究者は推定している。これらの試験結果から、アセトアルデヒドヒドロキシスルフォネートは遊離亜硫酸塩と同等の毒性を有し、亜硫酸酸化酵素欠損ラットにおいては亜硫酸塩に対する感受性は高かったもの、無影響量(NOEL)は同じと考えられる。従って、NOEL は二酸化イオウと同じ 70mg/kg bw/日である。³⁾ (Hui et al., 1989)

2.1.4 短期毒性試験でピロ亜硫酸ナトリウムを大量投与して胃損傷を起した Cpb:Wu Wister ラットに、ピロ亜硫酸ナトリウム 0, 4.0, 6.0%を 12 週間、混餌投与した。餌にはビタミン B₁ 50 mg/kg を強化した。又、別途ピロ亜硫酸ナトリウム 0, 6.0%を 4 週間、混餌投与し、4 日目、1, 2, 3, 4 週目にそれぞれと殺した。12 週間投与飼育群のラットは 8, 12 週処理後にと殺した。と殺後、胃を取り出し、病理変化を観察した。最低 2 週間、亜硫酸塩に暴露したラットの胃基底部粘膜に腺過形成が鮮明に観察された。異常な腺には酸性微粒子に満たされた均一な巨大細胞が並んでいた。電子顕微鏡による観察結果及び酵素化学的検査結果は、これらの腺に並ぶ細胞は極度に活性の高い細胞で、大量のペプシノーゲン微粒子を含んでいた。経時的な観察結果から、活性の高い主細胞はもともと存在する主細胞からも誘導されるが、同様に増殖も可能であった。化学的或いは肉体的な損傷を受けると、胃上皮細胞の再生には主細胞よりも粘膜細胞が関与すると思われるが、このように主細胞が並ぶ腺の出現は極めて異常と考えられる。²⁾ (Beem et al., 1982)

2.1.5 離乳後のラット 3 群(1 群にそれぞれ 18, 13, 19 匹)に、ピロ亜硫酸ナトリウム 0, 350, 750ppm(何れも SO₂ として)を飲料水に添加し投与した。亜硫酸塩と餌成分の相互作用が生じないように対処した。投与期間は 2 年半で、3 世代迄継続した。摂餌量、摂水量、糞量、繁殖、授乳或いは腫瘍発生に異常は認められなかった。²⁾ (Locket & Natoff, 1960)

2.1.6 1 群雌雄 20 匹のラットに、2 年間、ピロ亜硫酸ナトリウム 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0 及び 2.0%を混餌投与した。併せて、餌にはビタミン B₁ を 50ppm 強化した。動物は 21 週目に交配させ、更に 34 週目にはその半数の動物を交配させた(繁殖試験参照)。餌中の亜硫酸塩の減少は濃度が高いほど少なかったが、時間の経過と共に増大した。ビタミン

B₁ の減少は亜硫酸塩の添加量の増加に応じて大きかった。全ての群で、体重、摂餌量、腎機能、臓器重量に影響は認められなかった。尿及び肝臓におけるビタミンB₁濃度は、0.125、0.25%投与群では投与量に比例して減少したが、2.0%投与群では対照群と変わらなかった。2.0%投与群の雌ラットでは僅かにヘモグロビン量の低下が見られ、1%以上の投与群においては肉眼観察不可能な血便が観察された。0.25%投与群の雌ラット及び0.5%投与群雄ラットの10%に、32週目に腸内出血の兆候が観察された。病理変化は胃(過形成、炎症)に限定され、1%以上の投与群で観察された。悪性腫瘍は、全ての投与群及び臓器で正常数以上の発生は認められなかった。²⁾ (Til et al., 1972b)

2.2 ブタ

2.2.1 1群離乳後の去勢雄20匹、雌20匹からなるDutch Landraceブタに、ピロ亜硫酸ナトリウム0、0.06、0.16、0.35、0.83又は1.72%を餌混投与した。餌にはビタミンB₁を50mg/kg強化した。15-19週で雌雄各4匹をと殺し、残りは48-51週でそれぞれと殺した。更に、離乳後の豚15匹を対で18週間、ピロ亜硫酸ナトリウム0、1.72%を餌混投与し飼育した。1.72%投与群では飼料摂取量及び体重増加率が減少したが、各対で飼料投与量をコントロールすると成長率、飼料効率も変わらなかった。死亡率も亜硫酸塩の摂取とは関連性が見られなかった。亜硫酸塩の投与量を増加すると、肝臓並びに尿中ビタミンB₁量は減少したが、1.72%投与群のみが、基礎食のみを摂取した豚より低い値を示した。血液学的検査、糞中の血液検査結果は全ての群で同等であった。体重に対する各臓器の重量比は、0.83又は1.72%投与群では心臓、腎臓、脾臓で上昇し、1.72%投与群では肝臓が上昇した。対で飼育した試験区では、1.72%投与群で肝臓、腎臓の重量比が上昇した。肉眼観察の結果、高投与2群で胃粘膜にひだが生じ、盲腸粘膜が黒色に着色していた。0.83及び1.72%投与群の組織病理学的検査結果は、幽門部及び噴門部の上皮及び腺部位に過形成が認められた。食道部においては、上皮内微小膿瘍、上皮過形成、乳頭先端部に好中性色素性白血球の蓄積が見られた。対照群を含めた全ての投与群で、盲腸粘膜に色素顆粒(鉄、銅を含むPAS陽性)で満たされた大食細胞が観察された。この発生率は0.83%以上の投与群で顕著であった。¹⁾ (Til et al., 1972b)

2.2.2 総数240匹の子豚(初期体重23.3kg)を6群に分け(1群20匹は去勢雄、20匹は雌からなる)、ピロ亜硫酸ナトリウム0、0.125、0.25、0.5、1.0又は2.0%を15及び48週間混餌投与した。15週後各群の雌雄14匹をと殺し、残りは48週後にと殺した。消化管を取り出し、肉眼及び顕微鏡的検査を行った。48週間、亜硫酸塩を1及び2%投与した群の豚の食道部位に炎症及び顕著な過形成が認められた。15週間2%投与群、1及び2%48週投与群において、多数の豚に、胃幽門部周辺の上皮に過形成が認められた。48週間3高投与群の豚に、盲腸粘膜の黒色化が観察された。黒色化現象はlamina propria内に相当量の色素沈着した大食細胞が存在するためと思われる。緑黒色の色素粒子はセロイド及び銅を含む。消化管壁にセロイドを付けた組織球の存在は、人でよく知られ

る病理学的条件である。¹⁾ (Feron & Wensvoort, 1973)

3 遺伝毒性

- 3.1 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100 を用いた復帰突然変異試験(テスト濃度は不詳)及び宿主経路試験(5×10⁸ 個/ml 食塩水を幼若雄マウス腹腔内に投与、被検物質は経口投与、但し投与量は不詳)で陽性であった。しかし、スポットテストでは再現できなかった。¹⁾ (Rao & Aiyar, 1975)
- 3.2 人胎児肺細胞(WI-38)を用いたテストで、ピロ亜硫酸ナトリウムは有糸分裂後期に染色体異常を生じさせることが判明したが、2 種の *Salmonella typhimurium* (G-46、T 1530) 及び酵母 *Saccharomyces cerevisiae* D-3 (試験条件の詳細は不詳)によるテストで再現できなかった。¹⁾ (Green, 1977)
- 3.3 ピロ亜硫酸ナトリウムを 0、125、416.7 或いは 1250 mg/kg/日、10 週間、雄ラットに混餌投与した後、非投与雌と交配させた優性致死試験においては、1250 mg/kg/日投与した雄ラットの体重減少以外に、何ら悪影響は見られなかった。¹⁾ (Food and Drug Administration, 1979)
- 3.4 サルファイトオキシド低活性の細胞遺伝学的影響を見るため、同酵素活性をモリブデン処理で欠損させたチャイニーズハムスター及び NMRI 用いて調査した。経口投与、皮下注射、腹腔内投与のいずれも、姉妹染色分体交換(sister chromatid exchange)、染色体異常試験(chromosomal aberrations)、小核試験でチャイニーズハムスター、マウス共に異常は認められなかった。²⁾ (Renner & Wever, 1983)

4 癌原性

反復投与毒性参照。

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウムをマウス及びラットに対し、妊娠後6~15日強制投与した。また、ハムスターには妊娠後6~10日強制投与した。投与量は亜硫酸水素ナトリウムにあつては(Anon., 1972b¹⁾)、マウス、ラット、ハムスターそれぞれ 150、110、120 mg/kg bw、ピロ亜硫酸ナトリウムの場合(Anon., 1972a¹⁾)、マウス、ラット、ハムスターが 160、110、120 mg/kg bw、ピロ亜硫酸カリウム(Anon., 1975a¹⁾)あつてはマウス、ラットそれぞれ 125、155 mg/kg bw であつた。着床、母動物、生存胎児数等に何ら悪影響は認められなかった。数例観察された骨格等の異常は陽性対照群にも自然発生的に認められた数と有意な差は認められなかった。

5.2 ラット

- 5.2.1 1群雌雄20匹のラットからなる6群に、ピロ亜硫酸ナトリウム0、0.125、0.25、0.5、1.0及び2.0%を21週間混餌投与後交配させ(グループ交配)、34週目で各群から10匹を選び、再度交配させた。F1aラット雌雄各10匹を選び、12週及び30週目に交配させ、F2a、F2bの子供を得る。F2a世代の押す10匹、雌15匹を14週及び22週目交配させF3a、F3bの子供を得る。F1a、F2a親ラットは104週、30週それぞれ飼育する。妊娠、出産児の体重、出生後の生存率等は全て正常であった。2%投与群で、F₀の最初の交配で生まれた子供の体重増加減少が認められ、F₁の交配では1及び2%投与群で同様に減少が認められた。F₂の最初の交配では全ての投与群で、出産児の離乳時における体重増加減少が認められたが、F₂の2度目の交配で生まれた子動物はその影響が少なかった。0.5%以上の投与群で、産児数が有意に低い値を示したのはF₂の交配時のみであった。F₀の親動物の体重には影響がなかったが、2%投与群のF₁雌及び2%投与群の雄雌で僅かな体重増加率の減少が認められた。¹⁾ (Til et al., 1972b)
- 5.2.2 Wistar雌ラットに25又は50 mMのピロ亜硫酸ナトリウムを含む飲料水を交配前3週間から妊娠後20日まで投与し繁殖試験を実施した。同時に、同系ラットをモリブデン処理しサルファイトオキシデース活性を欠損させたラットについても同様の試験を行った。ピロ亜硫酸ナトリウム投与による奇形やその他の悪影響は観察されなかった。¹⁾ (Dulak et al., 1984)

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 ワインで喘息の経験を持つ患者に、500 mgのピロ亜硫酸ナトリウムをカプセルで経口投与(シングルブラインド)した。摂取した30分後にピロ亜硫酸ナトリウムは重症な気管支痙攣を誘発した。ピーク respiratory flow rate は投与前440 l/分から、100 l/分へ低下した。プラシーボとして乳糖を投与した場合には影響が認められなかった。²⁾ (Baker et al., 1981)
- 8.2 31歳のステロイド依存性喘息患者で、5年前に突然気管支痙攣を起こし、その後レストランの食事ですばしば発症した経験をもつ婦人の亜硫酸塩に対する感受性をテストした。ピロ亜硫酸ナトリウム25mgを含む酸性水溶液を経口摂取、ピロ亜硫酸ナトリウム10mg/mlを含む溶液を吸引(いずれもシングルブラインド)、ピロ亜硫酸ナトリウム10mgをカプセルで経口摂取(二重盲検)したところ、肺機能が有意に(>20%、FEV1(forced excretory volume in one second))低下した。この患者は亜硫酸処理をしたレタスやマッ

シュルムを二重盲検で摂取した際も同様に反応し、肺機能が低下したが、シュリンブには反応しなかった。亜硫酸処理を行った馬鈴薯では一致した結果が得られなかった。

³⁾ (Selner et al., 1987)

- 8.3 長年、アレルギー性鼻炎、鼻茸腫、副鼻腔炎を患っており、レストランの食事で発症した経験をもつ 34 歳の婦人で、ピロ亜硫酸塩の投与で IgE に起因する症状かどうかをテストした。皮膚プリックリング試験でいろいろな物質に反応を示すことがわかったが、この中にはレストランの食事は含まれない。同患者の血清 IgE 濃度は正常範囲にあった。ピロ亜硫酸ナトリウム 50mg をカプセルで、或いは 1mg をレモネードで繰り返し投与すると、その症状はいつも一致し、鼻つまり、ひどい鼻水、顔や唇の浮腫、手や前腕前側、足裏、腹部に蕁麻疹が発症する。詳細な調査結果から鼻茸の浮腫であることが判明した。これらの症状はエピネフェリンを投与すると解消する。この患者の場合、肺機能の低下は起こらなかった。6 ヶ月後にピロ亜硫酸塩 10mg を再投与すると同じ症状が再現した。皮膚プリックテストではピロ亜硫酸塩に反応し、塩基性ヒスタミンリリーステストも陽性であった。このケースでは、ピロ亜硫酸塩の投与による症状は IgE に起因するメカニズムで生ずるまれな反応であることが判明した。この事例は患者が喘息を示さない珍しいケースであるが、亜硫酸塩に対する IgE の反応で感受性が高まる患者もいることを示唆していると思われる。³⁾ (Sokol & Hydick, 1990)
- 8.4 喘息、鼻炎の経歴を持ち、カフェテリアで食事をした際、一般的なかゆみや熱っぽさ、顔や唇の浮腫、胸部緊張感等の症状の履歴を持つ年齢 36 歳の女性に、ピロ亜硫酸ナトリウムをカプセルで投与したところ、投与量が 25mg に到達した時点で FEV₁ が減少した。併せて、鼻詰り、発熱感、手先の発赤、呼吸数の増加等、アナフラキシー様症状を呈した。なお、この患者にピロ亜硫酸ナトリウムのプリックテストをした結果は陰性であった。また、3 ヶ月に 1 度以上、急性蕁麻疹、浮腫、主に夜間に呼吸困難等の発作を起した 37 歳の男性を対象に、ピロ亜硫酸ナトリウムをシングルブラインドで投与した。この患者の IgE は幾分高めの 180 KU/L であった。投与 1 時間後、手に蕁麻疹が現れ、高ヒスタミン剤やコーチゾンも投与しても症状は持続した。5 時間後生検した結果、亜硫酸塩による蕁麻疹性脈管炎の症状である leukocytoclastic vasculitis が認められた。³⁾ (Wuthrich 1993; Wuthrich et al., 1993)
- 8.5 44 名の非アトピー性のステロイド依存性気管支喘息患者(男性 14 名、女性 30 名、年齢 14-17 歳)を対象に、ピロ亜硫酸ナトリウムを溶液又はカプセル(高用量)で投与した。これらの患者は亜硫酸塩の感受性で臨床経験のない人である。22 名の患者にはシングルブラインドテストを、残りの 22 名はダブルブラインドテストを実施し、シングルブラインドテストで反応した患者はダブルブラインドで再テストした。FEV₁ が 20%以上低下した場合を陽性と判定した。最初に陽性反応を示した 6 名をダブルブラインドでテストしたところ 2 名が更に陽性反応を示した。これらの結果は、ステロイド依存性喘息患者の 4.5% が亜硫酸塩にも反応するものと推定される。³⁾ (Prieto et al., 1988)

- 8.6 29名の小児慢性喘息患者を対象にピロ亜硫酸ナトリウムのシングルブラインド投与テストを実施した。年齢は5.5～14歳で空気中のアレルゲンでアトピー症を示す患者で、性別に区分しテストした。反応は肺機能低下により判断した。ピロ亜硫酸ナトリウムは100mg迄をカプセルで、及び50mg迄はクエン酸溶液で投与した。その結果、19名の患者がピロ亜硫酸ナトリウムに反応し、ピロ亜硫酸ナトリウムの水溶液には全ての人が反応したものの、カプセルで投与したときには誰も反応しなかった。大半の反応は投与後すぐに起こり、喉の灼熱感、咳、ゼーゼー音、呼吸困難の症状を呈した。19名中7名は食品中のピロ亜硫酸塩に感受性を示した経歴を持つ。カプセルで反応が出なかったことに対し、研究者は気管支炎症状の発症は二酸化硫黄の吸入が引き金となると考えている。³⁾ (Townes & Mellis, 1984)
- 8.7 食品及び食品添加物の大規模研究の一環として、年齢が5ヶ月～14歳の重症なアトピー性皮膚炎の経歴を持つ6名の子供を対象に、二重盲検法によりピロ亜硫酸ナトリウムの投与試験を行った。テスト化合物はナソガストリックチューブを用い直接胃へ投与した。2名の子供はピロ亜硫酸ナトリウムに反応し、皮膚の発赤、痒痒症の悪化等が観察された。呼吸器症状は認められなかった。³⁾ (Van Bever et al., 1986)
- 8.8 年齢が5-13歳の慢性喘息疾患を持つ14名の少女及び23名の少年を対象に亜硫酸塩に対する感受性を調査した。このうち5名はステロイド依存性の患者であった。二重盲検法により66mgのピロ亜硫酸ナトリウム(二酸化硫黄として41mgに相当)をリンゴジュースに溶解し投与した。22名の対照グループにはリンゴジュースのみを投与した。投与に対する反応はFEV1の低下で判断し、10%或いは20%以上低下したか否かで判断した。37名中8名のFEV1が20%以上低下し、この比率は少年及び少女のみの数値或いはステロイド依存性の患者内の比率と一致している。³⁾ (Steinman et al., 1993)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 18 (Sulfur dioxide and sulfates) (1983)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je14.htm>
- 2) WHO Food Additive Series 21 (Sulfur dioxide and sulfates) (1987)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je15.htm>
- 3) WHO Food Additive Series 42 (Sulfur dioxide and sulfates (addendum)) (1999)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v42je06.htm>

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluation)

和名：フィチン酸（関連誘導体を含む）

英名：Phytic Acid

No.: 774

コード：502121

CAS 登録番号：83-86-3

別名：フィチン(102417)、イノシットヘキサリン酸、inositol-hexaphosphate、Inositol Hexaphosphoric Acid、Cyclohexanehexyl Hexaphosphate、IP6、InsP 6、IHP、IPP。

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)

USP/NF EP FDA

最大使用量：

経口投与 90mg

以下の内容は、関連誘導体のデータを含む。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

動物	経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	文献
マウス	経口	雄	900	¹⁾ (Fujitani T, 1987)
		雌	1150	
ラット	経口	雄	405	²⁾ (Ichikawa H, 1987)
		雌	480	

Jcl:ICR マウスは雄では1時間以内の死亡が多く、雌では1時間以降の死亡が多い傾向があった。一般症状として、立毛・うずくまりが見られ、一部に四肢にけいれん様の動きやまひがみられた。¹⁾(Fujitani T, 1987)

F344/Ducrj ラットは下痢と鎮静状態、そのほか流涙、立毛がみられた。²⁾(Ichikawa et al., 1987)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 7週齢のF344ラット雌雄、10匹/群を用いた飲水(フィチン酸 0、0.6、1.25、2.5、5.0、及び10%)投与による12週間の反復投与試験において、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。³⁾(Hiasa et al., 1992)

2.1.2 6週齢のF344ラット雄、10匹/群を用いた飼料(フィチン酸 0及び2%)投与による32週間の反復投与試験において、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。⁴⁾(Takaba et al., 1997)

2.1.3 6週齢のF344ラット雄、10匹/群を用いた飼料(フィチン酸 0%及び2%)投与による32週間の反復投与試験において、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。⁵⁾ (Hirose et al., 1991)

- 2.1.4 Wistar 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%CaCl₂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%CaCO₃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)体毛の亜鉛値の低下を第3群、第4群及び第5群で認め、(2)血清亜鉛値の低下を第4群及び第5群で、(3)体重増加の抑制は第2群で軽度、第4群で著明に認めた。⁶⁾ (Shigihara et al., 1984)
- 2.1.5 5週齢のWistar 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%CaCO₃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。⁷⁾ (Yasukata et al., 1985)

3 遺伝毒性

細菌を用いた復帰変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性と判断される。⁸⁾ (Hayashi Y, 1996)

3.1 細菌

- 3.1.1 復帰突然変異試験は、*S. typhimurium* の TA92、TA1535、TA100、TA1537、TA94、及び TA98 株を用いて、最高濃度 10mg/プレートとして実施したところ、すべての株で陰性であった。⁹⁻¹¹⁾ (Ishidate et al., 1981, 1984, 1988)
- 3.1.2 枯草菌(*B. subtilis*) M45 (Rec⁻) 及び野生株 (Rec⁺) 胞子を用いる Rec-assay による DNA 修復試(spore rec-assay)は陰性であった。¹¹⁾ (Ishidate et al., 1988)、¹²⁾ (Ishizaki et al., 1985)

3.2 染色体異常試験

- 3.2.1 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験は、チニーズ・ハムスターCHL 線維芽細胞株を用いた。フィチン酸の最高濃度 2.0mg/プレートとして実施したところ、陰性であった: CHL/IU Max(2.0 mg/ml、-S9)、48h:(No data for +S9)。⁹⁻¹¹⁾ (Ishidate et al. 1981, 1984, 1988)

3.3 小核試験

- 3.3.1 8週齢前後の ddY マウス雄、6匹/群を用いた。生理的食塩水に溶解したフィチン酸を腹腔内に単回投与及び24時間毎の4回連続投与した。1回投与試験では15、30及び60mg/kgの3投与群を設定し、4回連続投与試験では30mg/kg投与群を設定した。いずれも陰性であった。¹¹⁾ (Ishidate et al., 1988)

4 癌原性

4.1 ラット

- 4.1.1 7週齢のF344ラット雌雄を用いた飲水(1.25、2.5%)投与による100~108週の発がん性試験において、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種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。³⁾ (Hiasa et al., 1992)

4.1.2 実験1では、7週齢のF344ラット雄、12-14匹/群を用い、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 i.pを2回/週、次にN-ethyl-N-hydroxy-ethylnitrosamine 1500mg/kg i.pを2回/週、3, 2'-dimethyl-4-aminobiphenyl 75 mg/kg s.c.を3回/週で行った。その後、0%及び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、7週齢のF344ラット雄、12-14匹/群を用い、0.05% N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamineを4週間飲料水として給水する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なかった。実験3では7週齢のSDラット雌、15-16匹/群を用い、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。

¹³⁾ (Hirose et al., 1999)

4.1.3 6週齢のF344ラット雄、10-14匹/群を用いた。DED前処置をした。その後、フィチン酸0及び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。⁴⁾ (Takaba et al., 1997)

4.1.4 6週齢のF344ラット雄、12-14匹/群を用いた。DED前処置をした。その後、0及び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。⁵⁾ (Hirose et al., 1991)

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

5.1.1 Jcl:ICRマウス雌雄、8-13週齢を用いた。妊娠7-15日までの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。¹⁴⁾ (Ogata et al., 1987)

5.2 ラット

5.2.1 SDラットを用いた妊娠7日~17日間の混餌(0.625、1.25、2.5%)投与による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/dayと考えられる。¹⁵⁾ (松本信雄ら,1987)

6 局所刺激性:

6.1 もし、飲み込んだり、吸入したり、皮膚から吸収した場合、有害である。刺激物。毒物は十分に研究されていない。危険性: R フレーズ: 物質に起因する危険有害性リスクを示すリスク語句: R20 吸入すると有害性がある。R21 皮膚に接触すると有害性がある。R22 飲み下すと有害性がある。R36 目に刺激性がある。R37 呼吸器系に刺

激性がある。R38 皮膚に刺激性がある。S フレーズ:安全にとりあつかうための安全語句: S26 目との接触した場合には、すぐ多くの水ですすぎ、医師のアドバイスを得ること。S27 のすべての汚れた衣類はすぐに脱衣すること。¹⁶⁾ (MSDS, 2003)

7 その他の毒性

該当文献なし

7.3 代謝

7.3.1 ラット

7.3.1.1 Wistar rats ラット雄、各群 6 匹を用い、第 1 群には第 1 期(0-22 日)、第 2 期(23-42 日)、第 3 期(43-56 日)、第 4 期(57-64 日)、及び第 5 期(65-81 日)にフィチン酸 (inositol hexakisphosphate: InsP6、phytic acid、an inhibitor of urinary crystallization) をそれぞれ 0、61、182、425mg/L 添加飼料を給餌し、第 6 期(82-90 日)及び第 7 期(91-100 日)にフィチン酸の代わりに inositol 1 及び 2g/L 添加飼料を給餌した(図 1)。第 2 群には通常飼料を給餌した。フィチン酸尿中排泄量はフィチン酸を増量した 10 日以降に増加した。第 5 期の 425mg/L 投与時には増加しなくなり、第 6 期からの inositol 投与で少し増加した。¹⁷⁾ (Grases F et al., 2000)

7.3.1.2 ラットをフィチン酸が含まれない飼料で飼育すると、脳内のフィチン酸 (inositol hexakisphosphate) 濃度は 3.35 ± 0.57 micromol/kg で、血漿内濃度は 0.023 ± 0.008 micromol/L であった。飼料中のフィチン酸の量は脳と血中のフィチン酸レベルに強く影響した。1%のフィチン酸を含む飼料をラットに与えると、脳内のフィチン酸濃度は 36.8 ± 1.8 micromol/kg、血漿中の濃度は 0.29 ± 0.02 micromol/L であった。IP-3 (inositol tris phosphate) の濃度は血漿中は 0.033 ± 0.012 、脳内は 4.21 ± 0.55 であり、フィチン酸は IP-3 の 8.5 倍の濃度であった。フィチン酸の少ない飼料を与えると、脳内と血漿中のフィチン酸のレベルは 90% 減少した。しかし、IP-3 の濃度は変化がなかった。培養癌細胞株 (MDA-MB 231 及び K562) ではフィチン酸濃度は 16.2 ± 9.1 micromol/kg (MDA-MB 231) と 15.6 ± 2.7 micromol/kg (K 562) であった。IP-3 の濃度は 4.8 ± 0.5 micromol/kg (MDA-MB 231) と 6.9 ± 0.1 micromol/kg (K 562) であり、フィチン酸の約 3 分の 1 であった。癌細胞の培養液にフィチン酸を添加すると細胞内のフィチン酸の濃度は変わらずに、IP-3 濃度は 2 倍に増加した (9.5 ± 1.3 と 10.8 ± 1.0 micromol/kg)。体外からフィチン酸を投与すると、血漿内と脳内の IP-3 の濃度は変化せず、フィチン酸の濃度は増加する。しかし、癌細胞においては、フィチン酸を投与するとフィチン酸の濃度は変わらずに IP-3 の濃度が上昇した。¹⁸⁾ (Grases et al., 2002)

7.3.1.3 フィチン酸の抗腫瘍作用を理解するため、F344 ラット雄 (体重 200g) に myo-[inositol-2-³H(N)]hexakisphosphate (標識検体: [³H]イノシトール 1-6 リン酸: [³H]InsP₆) を経口投与し、体内分布を調べた。投与 1 と 24 時間後の放射能 (検査動物数がそれぞれ 6 匹と 3 匹) は尿、糞、血液、胃腸内容物及び種々の器官で調べた。総放射能の測定では、投与量の $79 \pm 10\%$ が吸収された。24 時間後に体内残量は少なくとも 26.6% に低下した。急速に吸収され、1 時間後の総放射能比は胃壁では $11.0 \pm 2.6\%$ 、胃内容では $4.4 \pm 3.7\%$ 、小腸上部では $6.6 \pm 1.9\%$ 、骨格筋では $6.5 \pm 2.6\%$ 、皮膚では $4.0 \pm 0.9\%$ であった。1 時間後の総放射能比は、肝臓では $4.0 \pm 0.9\%$ 、腎臓では $2.2 \pm 1.1\%$ 、骨格筋では $18.1 \pm 3.4\%$ 、皮膚では $10.1 \pm 3.3\%$ であった。血漿及び尿では、放射能の大部分がイノシトール 1 リン酸 (InsP1) にあり、放射能の少量がミオイノシトールにあった。しかしながら、胃上皮細胞にはイノシトールと様々なイノシトール 1-6 リン酸塩類 (InsP1-6) があった。また、標識検体を飲料水として投与すると、可溶性の InsP6 は胃

と小腸上部より急速に吸収され、粘膜内細胞内にてすぐに脱リン酸化され、イノシトールとイノシトール 1 リン酸(InsP1)として種々の器官に分布した。¹⁹⁾ (Sakamoto et al., 1993)

8 ヒトにおける知見

8.1 血中濃度

8.1.1 7人の健康人のボランティアが、フィチン酸の少ない食物とフィチン酸が通常に含まれる食物を食べて、血中のフィチン酸濃度を測定した。フィチン酸の少ない食物の場合にはフィチン酸の血中濃度 $0.07 \pm 0.01 \text{mg/L}$ で、フィチン酸が通常に含まれる食物を食べたときの血中のフィチン酸濃度は $0.26 \pm 0.03 \text{mg/L}$ であった。フィチン酸の少ない食物をとっている時に、フィチン酸をサプリメントで摂取した場合、血中濃度は4時間後にピークに達した。フィチン酸の少ない食物をしばらく続けた後に、フィチン酸が通常に含まれる食物を再開した場合、16 日間のうちにフィチン酸の血中濃度が正常レベルに戻った。フィチン酸の血中レベルを正常に戻すのに、食物中からフィチン酸を摂取すると長期間かかるが、サプリメントとしてフィチン酸を摂取すると短期間で済む。²⁰⁾ (Grases et al., 2001)

8.2 フィチン酸の摂取量

8.2.1 韓国でのフィチン酸塩の推定一日摂取量は 1676.6 mg/日 であった。韓国人における亜鉛の必要量は亜鉛、カルシウム及びフィチン酸塩の摂取量、並びにフィチン酸塩のモル比、フィチン酸塩 x カルシウムの mmol 比を利用した評価にて確立した。鉄とマグネシウムの摂取量も算出した。標本抽出は、韓国人を代表できるように設定した。2 日間の食事記録から栄養物摂取量を算出した。データは 1995 年国立栄養調査記録を用いた。亜鉛、カルシウム、鉄、マグネシウム、及びフィチン酸塩の摂取量(mg/d)はそれぞれ 10.1、426.5、15.2、268.0、及び 1676.6 mg であった。フィチン酸塩と亜鉛の比率は 15.9 mol/d 、フィチン酸塩 x カルシウムと亜鉛の比率は 168.9 mmol/日 [$91.8 \text{ mol/4.2MJ}(1000 \text{ Kcal})$] であった。亜鉛摂取量の 43%が鶏肉、鶏と魚以外の肉類、畜産加工食品であり、18%が穀類と穀物製品であった。亜鉛摂取量の 62%は動物由来食品であった。フィチン酸塩摂取量の 46%が穀物と穀物生産物であり、つぎに多いものが調味料、果実、マメ科植物、及びそれらの製品であった。フィチン酸塩摂取量の 39%は米であった。これらの結果から、西洋食と亜鉛の吸収に関する研究が、次の検討課題になると思われる。²¹⁾ (Kwun et al., 2000)

8.2.2 アメリカにおける 1988 年から 1994 年までのフィチン酸の一日あたりの摂取量の中央値(mg/日)は 6 歳以下では 335、6-11 歳では 473、12-19 歳では 499、20-59 歳では 524、60 歳以上では 486 であり、全体では 492 であった。²²⁾ (Bialostosky et al., 2002)

8.3 鉄と亜鉛の吸収への影響

8.3.1 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 ヶ月~12 ヶ月齢の幼児(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 ヶ月目と 12 ヶ月目に採取した。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