

内閣府食品安全委員会
平成20年度食品安全確保総合調査

平成20年度
農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の
食品健康影響評価に関する情報収集調査

報告書

平成21年3月

財団法人国際医学情報センター

はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局から、財団法人国際医学情報センターへの委託事業「農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品影響評価に関する情報収集調査」の結果を取りまとめたものである。

食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）に関する資料とするために、国内外の文献の収集・整理・分析を行った。

調査対象はアミノ酸類、ビタミン類、色素類及び酸類からなる 33 物質で、次頁にその一覧を示す。

取りまとめに当たり、対象外物質の生体への薬理作用、吸収・代謝・排泄等の動態及び安全性・毒性等について、専門家から意見を聴取した。専門家名簿を次頁に示す。

平成 21 年 3 月

財団法人国際医学情報センター

調査対象物質

番号	物 質 名	番号	物 質 名
1	アスタキサンチン	18	トウガラシ色素
2	アスパラギン	19	トコフェロール
3	β -アポ-8'-カロチン酸エステル	20	ナイアシン
4	アラニン	21	乳酸
5	アルギニン	22	バリン
6	イノシトール	23	パントテン酸
7	カルシフェロール	24	ビオチン
8	β -カロテン	25	ヒスチジン
9	クエン酸	26	ピリドキシン
10	グリシン	27	マリーゴールド色素
11	グルタミン	28	メチオニン
12	コバラミン	29	メナジオン
13	コリン	30	葉酸
14	酒石酸	31	リボフラビン
15	セリン	32	レチノール
16	チアミン	33	ロイシン
17	チロシン		

意見聴取専門家（五十音順）：

太田 敏博 （東京薬科大学・生命科学部 教授）
 木村 信熙 （日本獣医生命科学大学・応用生命科学部 教授）
 西島 基弘 （実践女子大学・生活科学部 教授）
 吉田 緑 （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 室長）

略号と定義

略号	英名	和名
ADI	Acceptable Daily Intake	許容 1 日摂取量
ADP	Adenosine Diphosphate	アデノシン二リン酸
AMP	Adenosine Monophosphate	アデノシン一リン酸
ATP	Adenosine Triphosphate	アデノシン三リン酸
aRfD	Acute Reference Dose	急性参照用量
°C	Centigrade	摂氏
CAS	Chemical Abstract Services	
cRfD	chronic Reference Dose	慢性参照用量
CRN	Council for Responsible Nutrition	栄養評議会（米国）
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC	European Commission	欧州委員会
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FFDCA	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	連邦食品・医薬品・化粧品法
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, Rodenticide Act	連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法
FNB	Food and Nutrition Board	食品・栄養評議会（米国）
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
IPCS	International Program on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画
IRIS	Integrated Risk Information System	統合リスク情報システム
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正・応用化学連合
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC ₅₀	50% Median Lethal Concentration	半数致死濃度
LD ₅₀	50% Median Lethal Dose	半数致死量

略号	英名	和名
LOAEL	Lowest Observable Adverse Effect Level	最小毒性量
LOEL	Lowest Observable Effect Level	最小作用量
MRL	Maximum Residue Limits	残留基準
NDA	Dietetic Products, Nutrition and Allergies	栄養製品、栄養、アレルギー
NHEERL	National Health and Environmental Effects Laboratory	国立健康環境影響研究所
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOEL	No Effect Level	無作用量
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性計画
OPP	EPA's Office of Pesticide Programs	EPA 農薬プログラム部
OSL	Observed Safe Level	安全と考えられる 1 日摂取量
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RDA	Recommended Dietary Allowance	1 日の推奨摂取量
RfD	Reference Dose	参照用量
SAP	Scientific Advisory Panel	米国科学諮問委員会
SCF	Scientific Committee on Food	食品科学委員会（欧州）
SF	Safety Factor	安全係数
SUL	Safety Upper Level	安全上限
UL	Tolerable Upper Intake Level	許容上限摂取量
UF	Uncertainty Factor	不確実係数
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals	英国ビタミン・ミネラル専門家委員会
USDA	United States Department of Agriculture	米国農務省

目次

調査の概要	1
1 アスタキサンチン	3
2 アスパラギン	10
3 β -アポ-8'-カロチン酸エステル	13
4 アラニン	16
5 アルギニン	21
6 イノシトール	25
7 カルシフェロール	29
8 β -カロテン	36
9 クエン酸	43
10 グリシン	47
11 グルタミン	51
12 コバラミン	55
13 コリン	60
14 酒石酸	65
15 セリン	69
16 チアミン	72
17 チロシン	79
18 トウガラシ色素	83
19 トコフェロール	87
20 ナイアシン	93
21 乳酸	100
22 バリン	104
23 パントテン酸	108
24 ビオチン	113
25 ヒスチジン	118
26 ピリドキシン	122
27 マリーゴールド色素	127
28 メチオニン	130
29 メナジオン	135
30 葉酸	141
31 リボフラビン	146
32 レチノール	150
33 ロイシン	159
補遺 "FLAVOURING AGENT"の定義	163

調査の概要

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして、厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という）について、食品健康影響評価（以下「リスク評価」という）に関する資料とするために、国内外の文献の収集・整理・分析を行なった。国内文献は、食品添加物公定書解説書第 8 版、第十五改正日本薬局方、イラストレイテッドハーパー生化学、ストライヤー生化学、ビタミンの事典及びアミノ酸の科学と最新応用技術を参照した他、食品安全委員会、環境省、厚生労働省、農林水産省及び国立健康・栄養研究所等のホームページを参照した。国外文献は、WHO、JECFA、EFSA、FDA、EPA、NTP、CRN 等のホームページより報告書を入手し参照した。

調査対象は、アミノ酸類、ビタミン類、色素類及び酸類等の 33 物質である。

アミノ酸類は、アスパラギン、アラニン、アルギニン、グリシン、グルタミン、セリン、チロシン、バリン、ヒスチジン、メチオニン及びロイシンの 11 物質について調査を行った。これらアミノ酸は、ヒトのタンパク質構成アミノ酸で、全てが必須のアミノ酸である。このうち、バリン、ヒスチジン、メチオニン及びロイシンは栄養学的必須アミノ酸で、食物を通して摂取しなければならない。他は、体内で解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体から合成されるか（アスパラギン、アラニン、アルギニン、グリシン、グルタミン、セリン、チロシン）、栄養学的必須アミノ酸より合成される（チロシン）。ただしアルギニンは、合成速度が小児の成長に必要な量をまかなうには十分でないことから、小児においては外部からの補給が必須である。またアミノ酸は体タンパク質の構成成分としてだけでなく、細胞内や血漿等に遊離した形で存在し、生体内でさまざまな役割を担っている。特に分岐鎖アミノ酸のエネルギー源としての利用、糖新生は重要な役割である。しかしこれらの遊離アミノ酸の量に生物個体間の大きな差は認められない。すなわち、特定の飼料を投与された家畜由来の畜産製品中のアミノ酸組成が大きく異なることはなく、これを摂取するヒトに健康被害が発生することはないと考えられる。

ビタミン類はイノシトール、カルシフェロール、 β -カロチン、コバラミン、コリン、チアミン、トコフェロール、ナイアシン、パントテン酸、ビオチン、ピリドキシン、メナジオン、葉酸、リボフラビン及びレチノールの 15 物質について調査を行った。いずれも高等生物の生命維持に欠くことのできない物質で、食物の形で摂取されないと欠乏症状を引き起こす。これらのビタミンは水溶性と脂溶性に分けられる。水溶性ビタミンは、おもに小腸から吸収されて血液とともに体内の細胞に達し、酵素等の作用物質となって代謝に関与したのち、尿中に排泄される。過剰に吸収された水溶性ビタミンは、アポ酵素と結合する以外のものは、そのまま尿中に排泄されてしまう。ただしビタミンB₁₂（コバラミン）は肝臓に蓄積される。脂溶性

1 ビタミンは消化管から脂肪とともに吸収される。吸収された脂溶性ビタミンは肝臓
2 (ビタミンA[レチノール]、ビタミンD[カルシフェロール]、ビタミンK[メナジオ
3 ン]) または脂肪組織 (ビタミンE[トコフェロール]) に蓄えられ、リポタンパク質
4 または特異な結合タンパク質によって移送されるが、尿中には排出されず、胆汁中
5 に排泄される。また、体内に蓄積されて過剰症を起こすことがある。近年、栄養補
6 助食品としてビタミン類の摂取が増加したことに伴い、FNB、SCF、UKEVM等、
7 いくつかの政府機関は食事全般にわたる場合と栄養補助として摂取する場合のそ
8 れぞれについて許容上限摂取量としての推奨量を定めてきた。水溶性ビタミン類で
9 はビオチン、葉酸、ナイアシン、パントテン酸、リボフラビン、チアミン、ビタミン
10 B₆、ビタミンB₁₂、ビタミンCに摂取上限量が設定された。脂溶性ビタミン類で
11 はビタミンA、カロチン類、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKに摂取上限量が設
12 定された。しかし、動物用医薬品もしくは飼料添加物が適切に使用されるのであれ
13 ば、ビタミン類が家畜体内に過剰に蓄積される事はなく、畜産製品を介してヒトに
14 ビタミン過剰摂取の健康被害を引き起こすことはないと考えられる。

15 色素類はアスタキサンチン、 β -アポ-8'-カロチン酸エステル、トウガラシ色素及
16 びマリーゴールド色素の4物質について調査を行った。このうちアスタキサンチン
17 は2004年の食品安全委員会による評価を参考とした。これら色素の我が国におけ
18 る飼料添加物及び食品添加物等さまざまな分野での使用実績においても、これまで
19 に安全性に関する特段の問題は認められていない。以上の理由から、色素が動物用
20 飼料に適切に添加された場合には、畜産製品を介して人体に取り込まれ、害を及ぼ
21 すおそれはないと考えられる。

22 酸類は、クエン酸、酒石酸及び乳酸の3物質の調査を行った。クエン酸及び乳酸
23 はヒト体内で合成されており、また食品にも大量に含まれている。酒石酸も食品に
24 含まれ、ヒトが摂取した場合多くが腸内細菌により分解を受けるといわれている。
25 これら酸の我が国における飼料添加物及び食品添加物等さまざまな分野での使用
26 実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。以上
27 の理由から、動物用飼料に添加されたこれらの酸が、畜産製品を介して人体に取り
28 込まれ、害を及ぼすおそれはないと考えられる。

1 アスタキサンチン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：アスタキサンチン

英名：Astaxanthin

3. 化学名

IUPAC

英名：3,3'-dihydroxy- β,β -carotene-4,4'-dione

CAS (No. 472-61-7)

英名：Astaxanthin

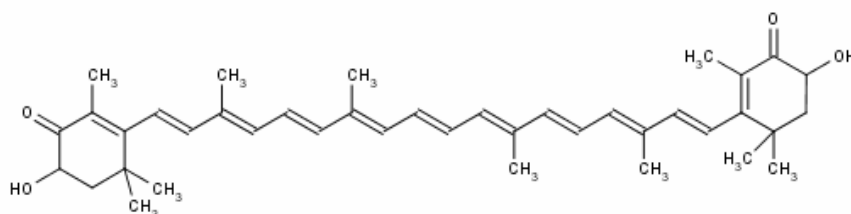
4. 分子式

$C_{40}H_{52}O_4$

5. 分子量

596.86

6. 構造式



7. 経緯

アスタキサンチンは自然界に広く存在するカロテノイドの1種で、最初ザリガニ (*Astacus gammarus*) より発見された。自然界に広く分布し甲殻類、一部のサケ科魚類の筋肉内の赤色部分の主成分である。生体内では、遊離型とエステル型で存在する他、タンパク質と結合してカロチノプロテインを形成している。魚類の体表ではエステル型で存在しており、金魚、緋鯉等の色素である。甲殻類ではタンパク質と結合しているため暗青～灰色を呈するが、加熱するとアスタキサンチンが遊離し赤色が発現する。

アスタキサンチンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年 7 月 24 日農林省令第 35 号）により成分規格並びに製造、使用及び保存の方法及び表示の基準が示された。すなわち、魚類及び甲殻類を対象とする飼料以外の飼料では、飼料添加物であるアスタキサンチンを含んではならず、魚類を対象とする飼料にあつては飼料 1 トン当たり 100 g 以下、甲殻類を対象とする飼料にあつては飼料 1 トン当たり 200 g 以下でなければならないと規制されている。

アスタキサンチンを主成分とする、オキアミ色素、カニ色素、ファフィア色素及びヘマトコッカス藻色素は食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されており、着色料として使用されているが、使用基準は設定されていない。

なお、アスタキサンチンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 飼料添加物アスタキサンチンの評価の概要（参照 1）

食品安全委員会では、2004 年 3 月、飼料添加物アスタキサンチンの評価に際して、各種試験成績等を用いて以下のように評価している。

（1）毒性試験等の概要

ラット（Füllinsdorf アルビノ系、性別不明、10匹/群）を用いて、落花生油に懸濁したアスタキサンチンを1日1回10日間経口投与（0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重）する短期間反復投与毒性試験が実施された。いずれの群も死亡は認められず、アスタキサンチンのLD₅₀値は2,000 mg/kg 体重以上であった。

ラット（Füllinsdorf アルビノ系、雌雄、各16匹/群）を用いて、アスタキサンチンの13週間混餌投与（0、310、620、1,240 mg/kg/日）試験が実施された。アスタキサンチン投与群において、アスタキサンチンに由来する便及び脂肪組織の赤～黄色化が認められた以外、臓器重量、組織学的所見において異常は認められなかった。なお、対照群及び全ての投与群に脱毛が認められたが、栄養不良が原因であった。

イヌ（ビーグル種、雌雄、各3匹/群）を用い、3ヵ月間混餌投与（0、40、80、160 mg/kg/日）試験が実施された。アスタキサンチン投与群において、アスタキサンチンに由来する脂肪組織の橙黄色化が認められた以外、異常は認められなかった。

ラット (Füllinsdorf アルビノ系、雄、40匹/群) を用いて、アスタキサンチンを妊娠7～16日に混餌投与 (0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) する催奇形性試験が実施された。母動物、胎仔とも異常は認められなかった。

ウサギ (スイス系、雌、20匹/群) を用いて、アスタキサンチンを妊娠7～19日に強制経口投与 (0、100、200、400 mg/kg/日) する催奇形性試験が実施された。母動物、胎仔とも異常は認められなかった。なお、Wilson 法による頭部の連続断面の評価検査において、供試動物の一部に延髄の部分的欠損が認められたが、頭部切断の際に、延髄を人為的に傷つけたものであることが示された。

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) を用いたアスタキサンチン0.03～5 mg/plateでの復帰突然変異試験はS9の有無にかかわらず突然変異を誘発せず、変異原性は認められなかった。

マウス (Füllinsdorf アルビノ系、雌雄、各3匹/群) を用いて、アスタキサンチンを500、1,000、2,000 mg/kg 体重の用量で2回 (標本作製の30及び6時間前) 投与する小核試験が実施された。骨髓細胞に染色体切断あるいは有糸分裂不分離を誘導せず、陰性と判定された。

マダイを用い、アスタキサンチンとして40及び400 mg/kg (飼料中) の用量で91日間飼育した飼養試験の結果、アスタキサンチン投与による異常は認められなかった。

ニジマスを用い、アスタキサンチンとして 20 mg/kg から 400 mg/kg (飼料中) までの用量で 8 週間飼育した飼養試験の結果、アスタキサンチン投与による異常は認められなかった。

(2) 食品健康影響評価

アスタキサンチンの食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について、

- ① 飼料添加物アスタキサンチンの安全性試験の成績に問題を認めなかったこと
- ② アスタキサンチンは自然界に広く存在し、食品として通常に摂取していること
- ③ アスタキサンチンは食品添加物及び飼料添加物として使用実績があることから ADI を設定しないとした。

2. ヘマトコッカス藻アスタキサンチンの評価の概要 (参照 2)

厚生労働省は既存添加物の安全性評価に関する調査研究を行なった (平成 11 年度調査)。アスタキサンチンの脂肪酸エステルを主色素とするヘマトコッカス藻色素 (Haematococcus algae colour) の評価に際して、各種試験成績等を用いて総合的に検討している。

ラット (F344 系) を用いたヘマトコッカス藻色素原体の 90 日間反復混餌投与 (0.5、1.5、5.0 %) 試験が実施され、毒性影響は認められなかった。NOEL は最高用量である 5.0 % (原体として雄は 153.2 mg/kg/日、雌は 165.2 mg/kg/日) であると判定

した。

細菌を用いた復帰突然変異試験及び培養細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)
もしくはマウスを用いた小核試験 (*in vivo*) において遺伝毒性は認められなかった。

3. 国際機関における評価の概要 (参照 3、4、5)

(1) EFSA

Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used
in Animal Feed (FEEDAP) は EFSA に 2005 年、養殖サケ及びマスの飼料添加
物として用いられるアスタキサンチン含有量 100 ppm は人体に安全であると答申
した。

その根拠となった試験結果を以下に示す。

種 (系統/性別/数)	曝露期間/ 回数 (投与経路)	結果	その他
急性毒性 ラット/ マウス	単回 (経口)	LD ₅₀ : >8,000 mg/kg。	ATX
ラット (雌)	単回 (経口)	LD ₅₀ : >2,000 mg/kg。	ATX-dimethyl disuccinate
亜急性毒性 ラット (Wistar 系)	28 日間 (経口)	100、500、1,000 mg/kg/日。 いずれの群にも死亡例なし。 500、1,000 mg/kg/日群で着色軟便。 血漿検査では特筆すべき変化なし。 NOAEL は>1,000 mg/kg/日と判 定。	OECD guideline 407 ATX-dimethyl disuccinate

種 (系統/性別/数)	曝露期間/ 回数 (投与経路)	結果	その他
亜急性毒性 ラット (Wistar 系)	13 週間 (経口)	50、150、500 mg/kg/日。 臨床症状なし。着色便のみ。 最高投与量群の雌雄に、血清コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウムの上昇が見られた。 50、150 mg/kg/日投与量群の雌で血清ナトリウムの上昇。 最高投与量群の一部及び中間量投与量群の 1 匹に、軽度の副腎皮質の肥厚が観察された。 NOAEL は 50 mg/kg/日と判定された。	OECD guideline 407 ATX-dimethyl disuccinate
イヌ (ビーグル種、 雌雄、各 3 匹/ 群)	13 週間 (経口)	0、40、80、160 mg/kg/日。 臨床症状、体重、食餌摂取量、血液像、尿、眼、病理組織等に変化なし。 脂肪組織に黄色の着色。	ATX
慢性毒性/ 発がん性 ラット (Wistar 系)	52 週間 (混餌)	0、125、250、500、1,000 mg/kg/日。 125 mg/kg/日以上投与群(雌雄)で、血清コレステロール濃度上昇。 125 mg/kg/日以上投与群(雌)、500 mg/kg/日以上投与群(雄)で血清ビリルビン濃度上昇。 125 mg/kg/日以上投与群(雌)で ALAT 及び ALP、250 mg/kg/日以上投与群(雌)で ASAT 上昇。 125～250 mg/kg/日以上投与群)で脾臓、副腎、肝臓、卵巣、脳、腎臓の相対重量減少。 NOAEL は判定できなかった。	ATX

種 (系統/性別/数)	曝露/期間/ 回数 (投与経路)	結果	その他
慢性毒性/ 発がん性 マウス (NMRI MORO)	80 週間 (混餌)	0、14、300、650、1,400 mg/kg/日。 最後の 6 ヶ月間で 300 mg/kg/日以上投与群は体重減少。 1,400 mg/kg/日投与群で、血清コレステロール濃度上昇。 腫瘍形成変化なし。 NOAEL は 14 mg/kg/日と判定。	ATX
イヌ (ビーグル種、 雌雄、各 4 匹/ 群)	52 週間 (経口・カプセル)	0、6、24、96 mg/kg/日。(6 ヶ月後から 200 mg/kg/日)。 臨床症状、血液化学病理組織に特筆すべき変化なし。 NOAEL は 200 mg/kg/日と判定。	
生殖・発生毒性 ラット (雌雄、各 32 匹/群)	雄：交配 70 日前 雌：交配 14 日前 (経口)	0、25、100、400 mg/kg/日。 雌：妊娠 14 日で剖検(半数)。 交配、行動、子宮内状況に変化なし。 F1、F2：全て変化なし。 NOAEL は 400 mg/kg/日と判定。	
ラット	交配前 70 日 (混餌)	0、100、250、800 mg/kg/日。 800 mg/kg/日投与群の P と F1 で、 発育遅延。 250 mg/kg/日投与群の F1 で、授乳終了後の発育遅延。 NOAEL は 100 mg/kg/日と判定。	ATX
ラット	妊娠 7 日～ 16 日	0、250、500、1,000 mg/kg/日。 母動物で体重増加減。 胎児、新生児に変化なし。 NOAEL は 1,000 mg/kg/日と判定。	

1

2 (2) FDA

3 FDA の色素添加物リスト (Color Additive Status List) にはサケ科の魚の飼料

に 80 ppm 以下の添加が認められている。

III. まとめ

食品安全委員会で飼料添加物アスタキサンチンの評価に際して検討された各種試験成績及び国際機関における評価において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

また、アスタキサンチンは自然界に広く存在し、我が国において、飼料添加物及び食品添加物として既に使用されており、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、アスタキサンチンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていないことから、ADI を設定しないとした。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 内閣府食品安全委員会. 飼料添加物アスタキサンチンに係る食品健康影響評価について (平成 16 年 3 月 10 日付 府食第 74 号). 2004. [文献 001]
2. 谷村顕雄. "ヘマトコッカス藻色素". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一監修. 廣川書店, 2007, p. D1525-1528. [文献 002]
3. European Food Safety Authority (EFSA). Safety and efficacy of CAROPHYLL® Stay-Pink (astaxanthin dimethyldisuccinate) as feed additive for salmon and trout1. 2007. [文献 004]
4. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the safety of use of colouring agents in animal nutrition. PART I. General Principles and Astaxanthin. The EFSA Journal, 2005, 291, p. 1-40. [文献 005]
5. Food and Drug Administration (FDA). Color additive status list. 2009. [文献 006]

2 アスパラギン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物

2. 一般名

和名：L-アスパラギン

英名：L-Asparagine

＊ L-アスパラギンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-Amino-3-carbamoylpropanoic acid

CAS (No. 70-47-3)

英名：L-Asparagine

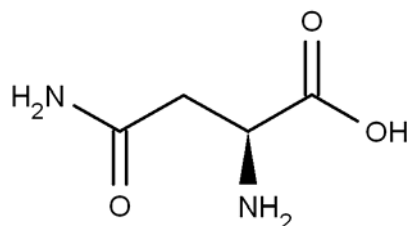
4. 分子式

$C_4H_8N_2O_3$

5. 分子量

132.12

6. 構造式



7. 経緯

L-アスパラギンは非必須アミノ酸の1つで、タンパク質構成アミノ酸である。生体内では、アスパラギン酸、アンモニア及びATP（アデノシン三リン酸）より、アスパラギン合成酵素の触媒で生成される。

L-アスパラギンは日本国内では、動物用医薬品としての承認はない。

L-アスパラギンは日本国内では、飼料添加物としての指定はない。

L-アスパラギンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、アスパラギンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

アスパラギンは糖原性アミノ酸で、アスパラギン酸を経てオキサロ酢酸に転換しクエン酸回路に入る。その他アスパラギン酸はプリン及びピリミジンの合成素材として使用される。また特定の疾患を除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2、3）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀は 16 g/kg 以上であった。

復帰突然変異試験及び染色体異常試験が実施されたが、いずれの試験も陰性であった。

「健康食品」の安全性・有効性情報記載の急性毒性情報では、危険情報及び実験動物での毒性試験に関して、調べた文献の中に見当たらないとしている。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4）

アメリカ食品医薬品局（FDA）において、L-アスパラギンは、重要な食用タンパク源とみなされており、天然のままのタンパク質を含む食品中の全タンパク質の生物学的な質を有意に改善するために用いるとされている。

この他の文献調査を実施したが、有用な文献は検索できなかった。

III. まとめ

我が国におけるヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-アスパラギンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-アスパラギンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-アスパラギンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

<参照>

1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293. [文献 009]
2. 谷村顕雄. "L-アスパラギン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D41-43. [文献 008]
3. 国立健康・栄養研究所. "アスパラギン". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 010]
4. Food and Drug Administration (FDA). "Sec. 172.320 Amino acids". CFR - Code of Federal Regulations TITLE 21--FOOD AND DRUGS. 2008. [文献 011]

3 β -アポ-8'-カロチン酸エステル

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名： β -アポ-8'-カロチン酸エチルエステル

英名： β -apo-8'-carotenoic acid ethyl ester

* β -アポ-8'-カロチン酸エチルエステルについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：8'-apo-beta-caroten-8'-al

CAS (No. 1107-26-2)

英名：8'-Apo-beta-carotenal

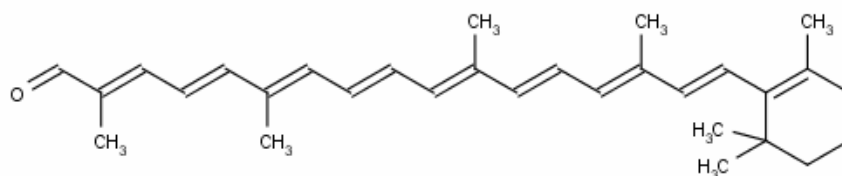
4. 分子式

$C_{30}H_{40}O$

5. 分子量

416.65

6. 構造式



7. 経緯

β -アポ-8'-カロチン酸エチルエステルはカロチノイド系色素に属し、アポカロテナールのカルボキシルを含有するエステルである。天然には、シス及びトランス異性体の形で存在する。

β -アポ-8'-カロチン酸エチルエステルは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

またβ-アポ-8'-カロチン酸エステルは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

β-アポ-8'-カロチン酸エチルエステルはβ-アポ-8'-カロチン酸と同様アポ-カロテナールの代謝物である。β-アポ-8'-カロチン酸メチルエステルへの代謝は少ないが、高用量をラットに投与すると吸収され糞中に排泄される。

ヒトの小児ではβ-アポ-8'-カロチン酸エステルの血中からの消失は血中濃度に比例し、迅速に行われる。

2. 毒性情報（参照 1）

JECFA 第 18 回会議（1974 年）報告書に記載の実験動物での毒性情報は以下のとおりである。

マウスを用いたβ-アポ-8'-カロチン酸エステルの経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀は 10,000 mg/kg 超であった。

ラット（雌雄、各 16 匹/群）を用いたβ-アポ-8'-カロチン酸メチルエステルを 0、100、500 mg/kg/日経口投与する 34 週間反復投与毒性試験が実施された。雄に 500 mg/kg/日を投与した群で、精巣重量減少、肝臓、腎臓に色素沈着が観察されたが、精子形成に異常は認められなかった。一般状態は正常であった。

ラット（雌雄、各 20～40 匹/群）を用いたβ-アポ-8'-カロチン酸メチルエステルの 52～104 週間反復混餌投与（0、0.1、0.2、0.5、1.0 %）試験が実施された。摂餌量、一般状態、死亡率に関しては対照群と投与群の間で差は認められなかった。

ラット（雄、15 匹/群）を用いたβ-アポ-8'-カロチン酸エチルエステルの 2 年間反復混餌投与（1.0 %）試験が実施された。一般健康状態に変化は認められなかった。

3. 国際機関における評価の概要（参照 1、2、3）

（1）JECFA

JECFA では、第 18 回会議（1974 年）において、β-カロテン、β-アポ-8'-カロチン酸メチルエステル、β-アポ-8'-カロチン酸エチルエステル、β-アポ-8'-カロテナールの合計値として、ADI を 0～5 mg/kg と設定した。

上記毒性情報で示した如く、不完全な毒性情報ながらラットによる長期毒性試験が報告されている。ヒトの代謝変換率は不明であるが、β-アポ-8'-カロチン酸エチ

ルエステルの投与がビタミン A の量を増加させず、 β -カロテンと同様に胃・消化管からの吸収は少ないことから、 β -アポ-8'-カロチン酸エチルエステルは β -カロテンと同様に評価できると報告した。

(2) FDA

β -アポ-8'-カロテナールとしての記載がある。食品添加物として使用するにあたり、食品 1 ポンド当たり、15 mg を超えてはならないとの制限がある。

III. まとめ

我が国における飼料添加物としての使用実績において、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "BETA-APO-8'-CAROTENOIC ACID, ETHYL AND METHYL ESTERS-WHO food additives series 6". Eighteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 557. FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 54. [文献 017]
2. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "BETA-APO-8'-CAROTENAL-WHO food additives series 6". Eighteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 557. FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 54 [文献 016]
3. Food and Drug Administration (FDA). "Sec. 73.90 [beta]-Apo-8'-carotenal". CFR - Code of Federal Regulations TITLE 21--FOOD AND DRUGS. 2008 [文献 015]

4 アラニン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：DL-アラニン、L-アラニン

英名：DL-alanine、L-alanine

＊ DL-アラニン及び L-アラニンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-aminopropionic acid

CAS (No. 302-72-7)

英名：DL-Alanine

CAS (No.56-41-7)

英名：L-Alanine

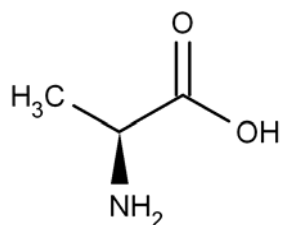
4. 分子式

$C_3H_7NO_2$

5. 分子量

89.09

6. 構造式



7. 経緯

L-アラニンは非必須アミノ酸の1つで、タンパク質構成アミノ酸である。生体内ではピルビン酸から合成される。アラニンは体内で糖を新たに作り出すアミノ酸で、最もエネルギー源として利用されやすいアミノ酸の1つである。

L-アラニンは対象動物に直接使用する動物用医薬品（薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けたもの）としては承認されていない。

DL-アラニンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

また L-アラニンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

DL-アラニンは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、アラニンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通過して小腸粘膜細胞に移行する。D 体アミノ酸は L 体アミノ酸に比べ細胞膜を容易に通過できない。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

D 体アミノ酸と L 体アミノ酸は同じ輸送システムを使用して移行するが、L 体の方が D 体より高い親和性がある。過剰の L 体アミノ酸は主に肝臓で分解される。

L-アラニンは糖原性アミノ酸でアミノトランスフェラーゼの働きによりピルビン酸に戻り、グルコース合成に利用される。また特定の疾患を除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の実験動物における毒性情報は以下のとおりである。

カエルを用いた DL-アラニンのリンパ嚢内投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀は約 1.75 mg N/kg であった。

ハトを用いた DL-アラニンの経口投与及び腹腔内投与による急性毒性試験が実施された。1羽当たり 1.5 g の経口投与では、24 時間以内に死亡した。1羽当たり 1 g の腹腔内投与では 40 分以内、0.5 g の腹腔内投与では 75 分以内に死に至った。しかし 350 mg の腹腔内投与では影響は見られなかった。

ラット及びヒヨコを用いた 5 % L-アラニンを含む低タンパク食の 2 ヶ月間投与試験が実施された。体重増加や食餌摂取量の減退は観察されなかった。

ラット（雌雄）を用いた L-アラニンの 26 週間混餌投与（0、5、10 及び 20 %）試験が実施された。血清ビルビン酸及び中性脂質が減少し、20 %投与群での体重増加が 20～30 %減少したが、一般状態に変化は見られなかった。

復帰突然変異試験及び染色体異常試験が実施されたが、結果はいずれも陰性であった。

ヒトの内分泌の研究では、L-アラニンを 50 g/日を数日間、経口及び静脈内摂取することにより、血中成長ホルモン、グルカゴンやインスリン濃度が上昇する。50 g/日の L-アラニンを 7 日間摂取した肥満患者において吐気及び下痢症状が認められた。

3. 国際機関における評価の概要（参照 3、4、5）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-アラニンは天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^{（注）}として摂取する量よりもはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は評価しないとした。また長期毒性試験及び遺伝毒性試験のいずれも陰性であった。

現在の使用を認め、flavouring agent として使用の場合、現在の摂取量では安全性上の懸念はないと報告した。

JECFA は、DL-アラニンの欧州の最大推定摂取量（MSDI）が 115 µg/日で、米国の MSDI が 1 µg/日であることから、MSDI 法に基づき、「flavouring agent としての推定摂取レベルは構造クラス I の物質についての閾値（Class I: 1,800 µg/日）以下であることから安全性上の懸念はない」と結論した。

^{（注）} flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 “flavouring agent” の定義」に詳細を記す。

（2）EFSA

ラット（雄 3 匹、雌 16 匹）を用いた DL-アラニンの 26 週間反復混餌投与（0、5、10、20 % : 0、2,500、5,000、10,000 mg/kg に相当）試験が実施された。体重減少を基に、NOEL は 10 %（5,000 mg/kg/日）とされた。

ラットを用いた DL-アラニンの 26 週間反復投与試験において投与に起因する毒性影響は認められなかった。

また、大腸菌 (*Escherichia coli uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB lexA*) を用いた DL-アラニンの変異原性試験 (プレート法) 及び枯草菌 (*Bacillus subtilis* H17, M45) を用いた DNA 修復試験は陰性であった。ヒトリンパ球及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では、陽性との判定はできないとした。

III. まとめ

我が国における飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、DL-アラニン及び L-アラニンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-アラニンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-アラニンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293. [文献 009]
2. 谷村顕雄. "DL-アラニン、L-アラニン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D92-98. [文献 018]
3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004. [文献 023]
4. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation 26: Amino acids from chemical group 34. The EFSA Journal (2006) 373, 1-48. [文献 020]

- 1 5. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring
2 Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related
3 substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino
4 acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA
5 Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

5 アルギニン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（肝臓疾患用剤及び解毒剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：L-アルギニン

英名：L-arginine

＊ L-アルギニンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

和名：(S)-2-アミノ-5-グアニド吉草酸

英名：(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid

CAS (No. 74-79-3)

英名：Arginine

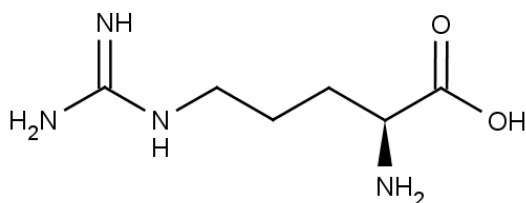
4. 分子式

$C_6H_{14}N_4O_2$

5. 分子量

174.20

6. 構造式



7. 経緯

L-アルギニンは非必須アミノ酸の1つであるが、成長期には摂取が必要である。タンパク質構成アミノ酸で、生体内ではケトグルタル酸からグルタミン酸、N-アセチルグルタメート、シトルリンを経て合成される。動物の生体内で合成される点では非必須アミノ酸であるが、幼若動物の成長に必要な十分量は生合成されないため

成長期の動物では外部より摂取する必要があり、この点で準必須アミノ酸とされている。また豚ではアルギニンは必須アミノ酸である。

L-アルギニンは薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

L-アルギニンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

また、L-アルギニンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、アルギニンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

L-アルギニンは糖原性アミノ酸でオルニチン、グルタミン酸を経て α -ケトグルタル酸に転換され、クエン酸回路に入る。アルギニンは速やかに分解されるため、特に必要量を合成できない小児では必須アミノ酸になっている。また特定の疾患を除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は約 16 g/kg であった。

ラット（Osborne-Mendel 系、雄）を用いた L-アルギニンの混餌投与（カゼイン

15 %含有飼料：L-アルギニンを 2.5 %及び 7.5 %添加）による 13 日間亜急性毒性試験が実施された。7.5 %投与群では、明らかな発育の遅延が認められた。

3. 国際機関における評価の概要（参照 3、4、5）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-アルギニンが天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^(注) として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は評価しないとした。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 ”flavouring agent” の定義」に詳細を記す。

（2）EFSA

EFSA では、ラットを用いた急性毒性試験で、LD₅₀ を 12,400 mg/kg とした。また、ラットを用いた L-アルギニンの 13 週間混餌投与（5 %以上）試験で毒性影響はないとした。

大腸菌（*Escherichia coli uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB lexA*）を用いた L-アルギニンの変異原性試験（プレート法）は陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陰性であった。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では、陽性との判定はできないとした。

欧州での最大推定摂取量（MSDI）は設定されていない。米国 MSDI は 1 人当たり 57 µg/日であった。欧州での生産量が入手できないため、EFSA は評価を完了していない。

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-アルギニンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-アルギニンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

1 <参照>

- 2 1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ
3 酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p.
4 265-293. [文献 009]
- 5 2. 谷村顕雄. "L-アルギニン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣
6 川書店, 2007, p. D112-114. [文献 024]
- 7 3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of
8 certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert
9 Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004.
10 [文献 023]
- 11 4. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on
12 Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with
13 Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group
14 Evaluation 26: Amino acids from chemical group 34. The EFSA Journal
15 (2006) 373, 1-48. [文献 020]
- 16 5. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring
17 Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related
18 substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino
19 acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA
20 Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

21

6 イノシトール

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：myoイノシトール

英名：myo-Inositol

＊ myoイノシトールについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：1,2,3,5/4,6-inositol

CAS (No 87-89-8)

英名：Inositol

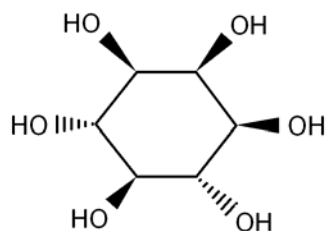
4. 分子式

$C_6H_{12}O_6$

5. 分子量

180.16

6. 構造式



7. 経緯

イノシトールはイノシットとも呼ばれている水溶性のビタミン様物質である。植物中では遊離型のイノシトール又はそのリン酸エステル体（フィチン酸）として存在している。動物体内ではイノシトール又はイノシトールリン酸の形で存在している。一般に食品添加物（強化剤）として利用されている。

イノシトールは日本国内では、動物用医薬品としての承認はない。

イノシトールは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

イノシトールは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、イノシトールは食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝（参照 1、2）

イノシトールはシクロヘキサン六価アルコールの総称で、9 つの異性体が存在する。イノシトールは広義では異性体を含んだ 9 つの化合物を指すが、*myo*-イノシトールのみが生理活性を有するため、狭義には *myo*-イノシトールを指す。イノシトールは、植物体には 6 個のヒドロキシ基がすべてリン酸化されたフィチン酸として、また動物体にはイノシトール・リン脂質の形態で存在する。

myo-イノシトールは細胞内でグルコースより生合成されるが、その量は十分ではないため、食品を介しての摂取が必要である。

イノシトールはイノシトール・リン脂質として生体膜に存在している。発育因子や抗脂肪肝因子として作用し、欠乏すると脱毛や発育不全、脂肪肝を誘発する。

2. 毒性情報（参照 3）

「健康食品」の安全性・有効性情報、イノシトールに記載されたヒトでの過剰摂取による毒性情報は以下のとおりである。

経口摂取では一般的に安全性が高い。副作用としては吐き気、疲労感、頭痛、目まいが報告されている。

経口摂取で適切に使用する場合、安全性が示唆されている。イノシトールを 4 週間 12 g/日及び 10 週間 6 g/日を摂取しても有意な副作用は見られなかった。

非経口摂取で適切に、未熟児の呼吸窮迫症候群の治療に使用する場合、安全とされている。

妊娠中のイノシトールの使用の安全性に関しては十分なデータが得られていないため、使用は避けるべきである。

授乳中のイノシトールの使用の安全性に関しては十分なデータが得られていな

1 いため、使用は避けるべきである。母乳には十分なイノシトールが含まれており、
2 さらにイノシトールを追加する事による効果は不明である。

3 また、動物での急性毒性試験情報では、マウスを用いた経口投与の LD₅₀ は 10
4 g/kg であった。

6 3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5）

7 （1）FAO

8 Fish Feed Technology（1980）には以下のように記載されている。

9 *myo*-イノシトールは生体の構成成分で、脂肪親和性があり、コレステロールの蓄
10 積を防止して脂肪肝を予防する。コリンとともに正常な脂肪代謝に関与している。
11 イノシトールは筋肉内で炭水化物として蓄えられているばかりでなく、動物組織中
12 の主要なホスホグリセライドである。

13 *myo*-イノシトールは多くの生体組織に普遍的に存在する。脳、心臓、分泌腺等は
14 生物学的活性の高いイノシトールの供給源になり、発芽した小麦の種子、乾燥した
15 豆類等は良い供給源である。柑橘類の種子や乾燥酵母もイノシトールを含有してい
16 る。イノシトールは安定な化合物である。

17 イノシトールは生物学的に活性な形で、消化管内の中のさまざまな微生物によっ
18 て合成される。多量の化学的に合成された不活性の異性体を飼料に加えると、イノ
19 シトール代謝を妨げ、成長や正常な生理的機能を阻害する。生物学的に不活性な立
20 体異性体の *myo*-イノシトールは代謝部位で競合しない。通常はメチル化物やモノ
21 リン酸エステル、ジリン酸エステル及びトリリン酸エステルとして存在する。ヘキ
22 ソホスフェートやフィチン塩はバウンドイノシトールを作り、動物体内では利用さ
23 れない。

25 （2）FDA

26 FDA ではイノシトールは、一般に安全性が認められると確認された直接食品物
27 質として、GRAS 確認物質リストに記載されている。

29 III. まとめ

30 我が国における飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等さまざまな分野での
31 使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないと
32 ともに、イノシトールを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。
33 また、イノシトールは水溶性であることから、組織蓄積性はない。

34 国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は
35 認められなかった。

1 <参照>

- | | | | |
|----|----|---|----------|
| 2 | 1. | 谷村顕雄. "myo-イノシトール". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監 | |
| 3 | | 修. 廣川書店, 2007, p. D201-203. | 【文献 029】 |
| 4 | 2. | 木村修一. "イノシトール". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, | |
| 5 | | 1996, p. 431-441. | 【文献 030】 |
| 6 | 3. | 国立健康・栄養研究所. "イノシトール". 「健康食品」の安全性・有効性情報. | |
| 7 | | | 【文献 031】 |
| 8 | 4. | Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). "Chapter 6. | |
| 9 | | The Vitamins-1.10 Inositol". ADCP/REP/80/11 - Fish Feed Technology. 1980. | |
| 10 | | | 【文献 032】 |
| 11 | 5. | Food and Drug Administration (FDA). "Sec. 184.1370 Inositol". CFR - Code of | |
| 12 | | Federal Regulations TITLE 21--FOOD AND DRUGS. 2008. | 【文献 033】 |

7 カルシフェロール

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（ビタミン剤、総合代謝用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：カルシフェロール

英名：Calciferol

＊ ビタミン D（ビタミン D₂（エルゴカルシフェロール） ビタミン D₃（コレカルシフェロール）複合体について調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(3β,5Z,7E,22E)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol

英名：(3β,5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol

CAS (No50-14-6)：エルゴカルシフェロール

英名：Vitamin D₂

CAS (No67-97-0)：コレカルシフェロール

英名：Vitamin D₃

4. 分子式

C₂₈H₄₄O：エルゴカルシフェロール

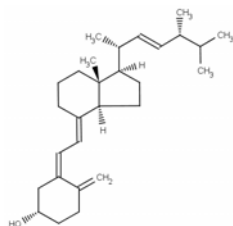
C₂₇H₄₄O：コレカルシフェロール

5. 分子量

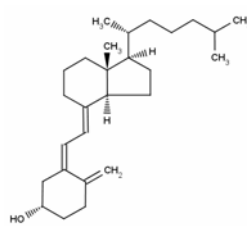
396.66：エルゴカルシフェロール

384.64：コレカルシフェロール

6. 構造式



エルゴカルシフェロール



コレカルシフェロール

7. 経緯

ビタミン D は、脂溶性ビタミンの 1 つであり、体内において、カルシウムのホメオスタシス（恒常性維持）に関与しており、活性型のビタミン D₂（エルゴカルシフェロール）及びビタミン D₃（コレカルシフェロール）の形で機能する。ビタミン D₂は植物性食品から、ビタミン D₃は動物性食品より摂取される。ビタミン D は、紫外線の働きで、生体内でコレステロールより生合成される。したがって、日光を十分に浴びていれば、外部からの補充の必要はない。

コレカルシフェロールは薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

エルゴカルシフェロール及びコレカルシフェロールは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

エルゴカルシフェロールは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表 1 に収載されている。

なお、カルシフェロールは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1、2）

ビタミン D は魚に多く含まれる。サンマやサバには 10～20 µg/100 g、アン肝、カツオ塩辛では 110～120 µg/100 g に達する。また乾燥キノコでの含有量も多く、干しシイタケ及びキクラゲでの含有量はそれぞれ 16.8 及び 435 µg/100 g である。

投与されたビタミン D（D₂あるいは D₃）は胆汁の助けをかりて小腸の下部からよく吸収され、リンパ系に入り、他の脂質と同じように体内に輸送される。利用されなかったビタミン D は、ほとんどが胆汁から小腸に排泄される。広い用量範囲で正常及びくる病ラットで投与量の約 5 %が糞中に排泄される。血液中に入ったビタミン D はタンパク質と結び付いて輸送される。

摂取されたビタミン D は、肝臓において側鎖の 25 位の水酸化が行われる。次いで 25-ヒドロキシ体は血中の輸送タンパク質（トランスカルシフェリン）に結合して腎臓に運ばれ、そこで更に 1 位あるいは 24 位の水酸化が行われ、1α,25-ジヒドロキシ-D あるいは 24, 25-ジヒドロキシ-D となる。

1α, 25-ジヒドロキシ-D は最終的な活性物質として、小腸粘膜細胞においてカルシウム結合タンパク質の合成を促進することにより、カルシウムの小腸からの吸収

1 に関与する。

2 水酸化体はグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合を受け、主として胆汁中へ、一部
3 は尿中へ排泄される。未変化体は尿中へは排泄されない。胆汁中へ排泄された代謝
4 物は腸肝循環を行う。半減期は約 40 日とされている。血液中では α 及び β リポ
5 タンパク質と結合する。25-ヒドロキシ体の血中濃度は約 0.01~0.04 $\mu\text{g/ml}$ である。

7 2. 毒性情報 (参照 2、3、4)

8 食品添加物公定書解説書第 8 版に記載のエルゴカルシフェロールの毒性情報は
9 以下のとおりである。

動物	経路	用量	End Point
ヒト	経口	100 mg/kg/日	中毒量
マウス	経口	20 mg/kg/6 日間 1 mg/kg/20 日間	致死量
ラット	経口	2~4 mg/kg 5~14 日間	中毒量
ラット	経口	5 mg/kg	致死量
モルモット	経口	40 mg/kg	致死量
ネコ	経口	5 mg/kg	致死量
イヌ	経口	5 mg/kg	致死量

11 食品添加物公定書解説書第 8 版に記載のコレカルシフェロールの毒性情報は以
12 下のとおりである。

動物	経路	LD ₅₀
欧州ウサギ	経口	9 mg/kg
ふくろネズミ	経口	16.8 mg/kg
野生げっ歯類	経口	16.5 mg/kg

14 ラット (Wistar 系) にコレカルシフェロール 100,000 IU を 3 日間連続投与す
15 ると、心筋壊死が誘発される。

16 ラット (CD 系) を用いてコレカルシフェロールの 26 週間混餌投与 (5,000、10,000、
17 20,000 IU) 試験が実施された。血中カルシウム濃度が上昇し、その結果、副腎褐
18 色細胞の細胞増殖が起きるとともに、限局性過形成が誘発された。このような変化
19 が副腎褐色細胞腫誘発に関連している可能性が示された。

20 ラット (雄) を用いたエルゴカルシフェロールの混餌投与急性毒性試験が実施さ
21 れた。0.39 % 以上投与群では 3 日以内に全てのラットが死亡した。7 日間の累計摂
22 取 LD₅₀ は 110.5 mg/kg であった。生存及び死亡ラットで多くの器官に石灰沈着が、
23

また尿細管障害、肺出血、肝小葉中心性壊死、高カルシウム血症が認められた。

アカゲザルを用いてコレカルシフェロール（50,000～200,000 IU）の反復経口投与（日数不明）試験が実施された。全例に高カルシウム血症が生じて死亡し、軟組織に高度の石灰化が認められた。

鶏を用いてコレカルシフェロール（10.0 mg/kg 餌）の反復混餌投与（日数不明）試験が実施され、腎尿細管の石灰化及び腎臓でのカルシウム及び無機リン濃度の増加が認められた。

食品添加物公定書解説書第 8 版及び「健康食品」の安全性・有効性情報に記載のカルシフェロールのヒトでの過剰摂取による障害は以下のとおりである。

カルシフェロールは、尋常性狼そう等に大量投与されるが、大量連続投与により、ビタミン D 過剰症が発現する。小児特に乳児が過剰症に陥りやすく、高カルシウム食は過剰症を促進する。ビタミン D に対する感受性は個人差が大きいため注意を要する。D の過剰投与（150,000 IU/日）により、腸管からのカルシウム吸収が促進され、血漿カルシウムは増加する。これは副甲状腺の機能抑制を招き（グリセロリン酸カルシウム）、尿中リン排泄が抑制され、血漿中のリン濃度が上昇する。このため、リン酸カルシウムが、気管、肺胞、血管壁、腎臓等に沈着し、最終的に尿毒症を招くことがある。また骨から血中へのカルシウム移動を起こし、骨粗しょう症や骨破壊も現れる。

脂質代謝も阻害され、血漿コレステロール濃度を上昇させる。臨床症状として食欲不振、便秘、脚気、嘔吐、口渇、多飲、多尿、倦怠感、筋力低下、頭痛、高血圧、体重減少、皮膚がん、痔、色素沈着、排尿障害等が見られる。軽症例ではビタミン D の投与を中止すると治癒するが、重症例には副腎皮質ホルモンが奏効する。

過剰摂取により、高カルシウム血症、血中電解質バランスが崩れることによる不整脈、高カルシウム無尿症、腎障害、食欲不振、体重減少、多尿、嘔吐、口渇、腎障害、不機嫌、異常石灰化、筋無力化、関節痛、腎結石、骨のびまん性無機質減少、骨粗しょう症、全身性見当識障害等の症状が見られる。

3. 国際機関における評価の概要（参照 5、6、7）

（1）EFSA

EC（欧州委員会）の依頼で食品科学委員会（SCF）及びEFSAのNDAパネルはビタミン及びミネラルの安全性について検討してきた。

ビタミン D₃ を多量に含む食品には、魚類の肝臓、魚肝油、脂身の多い魚、卵黄等がある。魚類の摂取がビタミン D の状態を良好にする。スカンジナビア諸国のビタミン D の状態が比較的良好である理由は、おそらくビタミン D を補助食品として高率に摂取していることが考えられる。1977 年には、ノルウェーの全男性の 35 %、全女性の 34 %がタラの肝油を定期的に摂取し、この割合は高年齢ほど高くなっている。フランスの一般男性にはビタミン D の欠乏が少なく、血清中 25(OH)D が 30

nmol 以下の人は 1,191 人の 11 %であった。

ビタミン D の体内合成は、皮膚に紫外線 B (太陽光の 290~315 nm のエネルギーをもつ) を照射すると、7-デヒドロコレステロールがプレビタミン D₃ (プレコレカルシフェロール) に変換され、プレビタミン D₃ (プレコレカルシフェロール) は自然にコレカルシフェロールに異性化される。長時間にわたって紫外線を照射すると調節機能が働いて、プレコレカルシフェロールとコレカルシフェロールは光分解されて不活性物質になる。そのために、太陽光のみの照射では、ビタミン D の過剰生産による毒性は生じない。

西欧諸国では現在のビタミン D の摂取推奨値を、成人 5 µg/日 (200 IU) 、60~65 歳以上 10 µg/日としている。

実験動物での毒性情報は以下のとおりである

ラットを用いたビタミン D₃ の 10 週間経口反復投与 (0、12.5、25、50 µg/kg/日) 試験が実施された。いずれの用量でもカルシウム及びリンの血清レベルとカルシウムの尿中排泄が増加した。4 週後に、12.5 及び 25 µg/kg/日の投与群で腎臓尿細管の散発的な石灰化巣が見られ、最高用量(50 µg/kg/日)群ではこれらよりさらに明瞭な変化が見られた。最高用量 (50 µg/kg/日) 群では 26 週後には軽度又は中等度の尿細管の石灰化が見られ、12.5 及び 25 µg/kg/日では一部に軽度の尿細管の石灰化が見られた。

豚 (2 ヶ月齢) を用いたビタミン D₃ の 4 ヶ月間混餌投与 (2.5、7.5、50、100 µg/kg/日 : 0.15、0.45、3、6 µg/kg 体重に相当)試験が実施された。特に高用量群で冠動脈血管内膜の肥厚が見られ、脂肪含有細胞、変性細胞も見られた。

ビタミン D を高用量投与された妊娠ウサギから生まれた仔は解剖学的に大動脈弁上狭窄が見られ、この病変の見られない仔の親には急性ビタミン D 毒性を示す血管の毒性変化が見られた。

3.4 又は 0.5 µg/kg のビタミン D₃ を雌豚に混餌投与し、生後 6 週齢の仔豚の冠動脈を検査した結果、高用量を投与された母動物から生まれた仔には平滑筋の変性が見られた。

(2) EMEA

飼料中のビタミン D₃ 濃度と体内ビタミン D₃ 濃度の関連性の報告がある。

豚を用いたビタミン D₃ の 1 ヶ月間混餌投与 (0、90、350 及び 250,000 IU/動物 : 0、2.25、8.75、6,250 µg/kg) 試験が実施された。肝臓中のビタミン D は、それぞれ 90、70、210 及び 27,100 IU/kg (2.25、1.75、5.25 及び 677.5 µg/kg) であった。

乳牛に高用量のビタミン D₃ (5×10⁶、1×10⁷ IU/動物 : 10,000~20,000 IU/kg、250~500 µg/kg) を単回投与したところ、1 週後に乳中に高濃度のビタミン D₃ が出現した (100 IU/L 及び 360 IU/L : 2.5 µg/L 及び 9 µg/L)。

綿羊にビタミン D₃ (2×10⁶ IU/動物 : 40,000 IU/kg、1,000 µg/kg) を単回投与し

たところ、1 日、3 日及び 10 日後の乳中ビタミン D₃ は、それぞれ 360、200 及び 40 µg/kg であった。

(3) CRN

米国栄養評議会 (CRN) は高カルシウム血症を指標に NOAEL を 100 µg/日と判定している。また、FNB と UK EVM がサプリメント以外の食品からのビタミン D 摂取は 9 µg/日未満と推定している。CRN は臨床試験で、60 µg/日摂取で副作用がなかったことから UL を 1 として URS を 60 µg/日に設定している。一方 FNB は UL に 1.2 を採用しており、UK EVM は NOAEL を設定せず、不確実定数の適用も行なっていないが、サプリメントとして 25 µg を長期間摂取しても問題ないとしている。以下に各国 (機関) の許容上限摂取量を示す。

CRN URS ¹ 2004	US FNB UL ²	EC SCF UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
60 µg (2,400 IU)	50 µg	50 µg	25 µg サプリメント として (GL)	50 µg

1 : サプリメントとしての上限値

2 : 許容上限摂取量 (食事全体からの摂取量に適用)

3 : 安全上限 (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用)

4 : ガイダンスレベル (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用)

5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について (2005)

III. まとめ

我が国における飼料添加物及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、カルシフェロールを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

カルシフェロールはしばしば、過剰投与の害が問題になる。しかしカルシフェロールが動物用医薬品及び飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、動物に残留したカルシフェロールが食品を介してヒトに移行し、ヒトの健康を損なうおそれはないと考えられる。サプリメント等による過剰摂取とは区別されなくてはならない。また、「第 7 次改定日本人の栄養所要量について」では許容上限摂取量として 50 µg/日 (ビタミン D として) が定められている。

国際機関等における評価を見ると、ビタミン D に対して多くの国で補助食品を対象とした許容上限摂取量が設定されている。この条件にしたがってビタミン D が取り扱われるのであれば安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響はない。

- 1 <参照>
2 1. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン D 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 :
3 詳細. [文献 038]
- 4 2. 谷村顕雄. "エルゴカルシフェロール". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲
5 一 監修. 廣川書店, 2007, p. D255-258. [文献 035]
- 6 3. 谷村顕雄. "コレカルシフェロール". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一
7 監修. 廣川書店, 2007, p. D610-613. [文献 036]
- 8 4. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン D". 「健康食品」の安全性・有効性情報.
9 [文献 037]
- 10 5. European Food Safety Authority (EFSA)". OPINION OF THE SCIENTIFIC
11 COMMITTEE ON FOOD ON THE TOLERABLE UPPER INTAKE LEVEL
12 OF VITAMIN D". Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals
13 by the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA)
14 and Scientific Committee on Food (SCF). 2006, p. 167-190. [文献 040]
- 15 6. European Medicines Agency (EMA). "Vitamin D". Committee for Medicinal
16 Products. 1998. [文献 041]
- 17 7. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "VitaminD". Vitamin
18 and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 039]

8 β -カロテン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名： β -カロテン

英名： β -Carotene

3. 化学名

IUPAC

英名： β, β -Carotene

CAS (No. 7235-40-7)

英名： β -Carotene

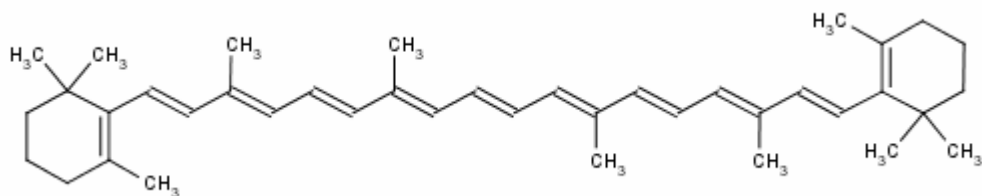
4. 分子式

$C_{40}H_{56}$

5. 分子量

536.88

6. 構造式



7. 経緯

β -カロテンは天然に広く分布し、特に植物界ではニンジン、トウガラシ、ミカン類やアンズ等の黄色果実、緑葉、黄色の花等に広く見られ、動物界では卵黄、体脂、乳、血液等に含まれている。天然食品中の含量は五訂増補日本食品標準成分表（文部科学省編、平成 17 年）に収載されている。

β -カロテンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

また β -カロテンは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10

条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお β -カロテンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

β -カロテンは緑黄色野菜に多く含まれる（100 g 中に 600 μg の β -カロテンを含む野菜を緑黄色野菜と称する）。中でも、ニンジン、パセリ、バジルには 6,000 ~8,000 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 、シソの葉、モロヘイヤには 10,000 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 以上の β -カロテンが含まれる。

ヒトにおける食品からのカロテンの吸収率は 10~40 %、また β -カロテンからレチノールへの転換効率は 50 %とされている。吸収は胆汁と吸収性脂肪の存在下で小腸から行われる。鉱物油の存在下では排泄量が増大する。ヒトでは摂取された β -カロテンの 30~90 %が糞便中に排泄される。カロテンの投与量が過剰になると吸収並びに利用が低下し、ビタミン A の活性を低下させる。血清中には、ほんの少量しか現れない。油に溶かした β -カロテンは成人では 10~41 %、小児では 50~80 %と効率良く吸収される。ヒトではカロテンの吸収はビタミン A より悪く、またカロテノイドの吸収は動物によって種特異性があるという。

カロテンは小腸粘膜上皮で 2 分子のレチノールに転換され、中心乳び管に達するまでにエステル化されてリンパ系によって運搬され、肝臓に貯蔵される。カロテンはまた肝臓、肺、筋肉及び血清中でもレチノールに転換され、組織中の濃度が上昇する。

カロテンは、2分子のレチノールとなり、次いでこれが還元されてレチノールが生成される。カロテンはレチノールに転換することによってのみ活性を発揮する。消化器、肝臓及び泌尿器疾患、糖尿病、リン中毒等はビタミン A への転換を抑制し、粘液水腫では遮断される。

乳児に β -カロテン 20 mg を乳汁中に入れて投与すると血中のカロテンレベルは 24 時間で最高となり、血中のレチノールエステルも上昇するが、レチノールレベルは実質的に上昇しない。カロテン過剰症は、それ自体無害で、病症はなく、またビタミン A の過剰症になるという証拠は見られない。長時間 β -カロテンを投与されたボランティアにおいて、ビタミン A 過剰症は観察されなかった。

2. 毒性試験（参照 1、2）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラットを用いた β -カロテン油溶液の筋注による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は 1,000 mg/kg 超であった。

イヌを用いた β -カロテン油溶液の経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は 8,000 mg/kg 超であった。

ラットとイヌに過大量（ラットで 1,000 mg/kg/日、100 日間）投与したが、毒性は認められなかった。

ラットに β -カロテンの過大量（0.5 % 添加飼料、7 日間）を摂取させた結果、出血傾向が観察され、プロトロンビン及び部分トロンボプラスチン時間に軽度の延長が認められた。

ラットを用いた β -カロテン（*Blakeslea trispora* 由来）の 90 日間混餌反復投与（0、0.2、1.0、5.0 %）試験が実施された。体毛、消化管の赤色化が 1.0 及び 5.0 % 投与群で認められたが、いずれの投与群においても毒性は認められず、NOAEL は 5.0 % 以上であった。

ラットを用いた β -カロテンの 110 週間 4 世代混餌（1,000 ppm）反復投与試験が実施された。どの世代にもなんら有害な影響は現れなかった。

ヒトでの知見は以下のとおりである。

ヒトに β -カロテンを毎日 60 mg、3 ヶ月間投与する試験では、1 ヶ月後血清カロテンレベルは 128 μ g/100 mL から最高 308 μ g/100 mL に上昇したが、ビタミン A レベルには変化が見られず、ビタミン A 過剰症も現れなかった。

新版・食用天然色素に記載の毒性情報は以下のとおりである。

紫外線照射並びに発がん性物質を投与したマウスに β -カロテン 2 g/kg を投与した場合、むしろ抑制的に働いたとの報告がある。強力な発がん性物質 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine を投与したラットに 500 mg/kg 3 回/週投与で胃癌抑制が認められたとの報告がある。

3. 国際機関における評価の概要（参照 3、4、5、6）

（1）JECFA

JECFA では第 18 回会議（1974 年）において以下の報告をした。

β -カロテンはヒトの通常の食料品から一生にわたって摂取され、生物学的にはビタミン A 前駆体として重要である。ビタミン A 過剰症に関しては、非常に特殊な例である過剰摂取が報告されているが、食品添加物として、色素として使用されたカロテンが原因ではない。

β -カロテンのラットやイヌでの短期毒性試験、1,000 ppm を投与したラット多世代毒性試験では異常は見られなかった。ラットにおける無毒用量は 1,000 ppm（50 mg/kg 体重/日）と判定された。 β -カロテン、 β -アポ-8'-カロテナール、 β -

1 アポ-8'-カロテン酸、メチル及びエチルエステルの合計カロテノイドのグループ
2 ADI は 0～5 mg/kg とした。

3 〔注記：吸収・分布・代謝・排泄及び毒性試験の記述は上記の「食品添加物公定書解説書第 8 版」
4 及び「新版・天然色素」と重なるため省略した。〕

5
6 第 31 回会議（1987 年）及び第 35 回会議（1989 年）において、天然物由来のカ
7 ロテンについて検討された。第 31 回の会議で合成品には実証十分な毒性のデータ
8 ベースがあるので ADI が確立されたが、天然物由来のカロテンは規格が十分でな
9 いため同じ ADI は適用されなかった。

10 第 35 回会議において、ドナリエラ属の藻類（*Donaliella bardawil*）由来の β -
11 カロテンの毒性データが他のデータと異なっており、不十分であると結論づけた。
12 しかし、藻類由来のものも食品添加物として使われる合成品並みの純度にカロテン
13 が分離精製できれば食品添加物として許容できると結論づけた。

14 ラット（離乳期の CD 系、雄）を用いた試験では、 β -カロテンの合成品、藻類
15 の凍結乾燥品、噴霧乾燥品及び植物油抽出物の挙動に変わりはない。

16 ラット（SD 系、21 日齢）の試験では、藻類の凍結乾燥品を与えたラットの成育
17 が他のものを与えた群と比べ促進されたが、剖検所見に異常はない。

18 藻体及び藻の植物油抽出物の利用効率は合成品、ニンジンの含油樹脂
19 （Oleoresin）と比べ高く、これは前者が脂肪分を含んでいたため β -カロテンのビタ
20 ミン A への転換効率が高まったものと推定された。

21 藻類由来の β -カロテンを用いた毒性試験は、以下のとおりである。

22 雌雄マウスでの LD₅₀ は 10 g/kg 以上であった。雄の SD 系ラットに 5 g/kg を 14
23 日間投与したが、死亡例はなく、体重も増加した。

24 マウスに 0.55 mg/kg の藻類（*D. bardawil*）由来の β -カロテンを与えた 20～120
25 齢のマウスでは、合成品を与えたマウスと比べ生育が促進された。

26 離乳期の雌雄の SD 系ラットを用いた 12 週間投与試験では藻類由来の β -カロテ
27 ンを 10 %入れた飼料で飼育しても臓器重量や血液生化学的検査で異常は見られな
28 かった。

29 藻類（*D. bardawil*）由来の噴霧乾燥品を与えた 28 日間投与試験では 2.5 g/kg 体重
30 群で胸腺と腎臓に僅かな臓器重量の変化が認められた。この結果から NOEL は 2.5
31 g/kg 体重とされた。

32 ラットを使った 4 世代の試験で、藻類（*D. bardawil*）1 %含有飼料を 1 年間与え
33 た第 1 世代のラットに、腎臓重量の僅かな増加が見られた。同様に生化学的検査で
34 いくつかの項目で僅かな増加及び減少が見られたが、多世代にわたる投与試験で
35 *D. bardawil* はヒトが摂取しても安全と結論づけた。

36 復帰突然変異試験、復帰変異試験で藻類（*D. bardawil*）由来品は陰性であった。
37 β -カロテン 75,000 IU（約 135 mg）を入れたカプセルを 10 日間ボランティアに

投与後、血清中のカロテン濃度を測定した。その結果、藻類由来のものは通常のカロテンと差は見られなかった。

野菜から抽出したカロテンについても検討が行われた。ヒトでは、ニンジン由来のカロテン（ α -及び β -カロテン）を摂取後 5 時間以内に血清カロテン濃度が高まったとの報告がある。委員会は上記のような試験があるものの短期毒性試験や少数の動物試験のデータからは ADI を確立するには不十分とした。

藻類（*D. bardawil*）由来のものが食品として使用された歴史はなく、野菜抽出物由来の毒性データは利用できない。しかし会議は着色剤として使用されているレベルを超えなければ、藻類抽出物も問題ないと結論づけた。

(2) EFSA

実験動物を用いた、いくつかの β -カロテンの経口投与による毒性試験が行われているが、毒性効果は報告されていない。

イヌ（ビーグル種）を用いた β -カロテンの 2 年間経口反復投与（250 mg/kg）試験が実施された。投与期間中に毒性は観察されなかったが、88 週目に投与を中止したところ急激な体重減が観察された。

変異原性試験が行われているが、結果は全て陰性であった。

タバコ煙に曝露されたハムスターに、 β -カロテン混餌（0.25 % : 250 mg/kg/日に相当）12 週間反復投与試験が実施された。肥厚化や乳頭腫形成等の気管変性率が β -カロテン非投与群に比して低くなることが判明した。

フェレット（雄、6 匹/群）を用いて、6 ヶ月間 β -カロテン経口反復投与（2.4 mg/kg/日）をするとともに、チャンバー内にて 1 日 30 分間タバコ煙を曝露した。 β -カロテン投与群では肺組織中の細胞増殖増が見られ、 β -カロテン投与-タバコ煙曝露群はさらに大きな変化が見られた。タバコ煙曝露のみ群では組織変化は認められなかった。

(3) CRN

非喫煙者を対象とした大規模臨床試験で、1 日おきに 50 mg/日の β -カロテンを 10 年以上摂取しても有害な反応は認められなかった。米国栄養評議会(CRN)は、URS25 mg/日を OLS 法を基に 25 mg/日と設定した。喫煙者を対象とした試験で、LOAEL が 20 mg/日であることが示唆されてはいるが、確定に至っていない。

以下に各国(機関)の許容上限摂取量を示す。

CRN URS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SCF UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
25 mg ⁶	未設定	未設定	7 mg ⁶ サプリメントとして (SUL)	未設定

- 1 1 : サプリメントとしての上限値
2 2 : 許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）
3 3 : 安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）
4 4 : ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取
5 に適用）
6 5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）
7 6 : 喫煙者は服用すべきでない。
8

9 III. まとめ

10 我が国における飼料添加物及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績にお
11 いても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、 β -
12 カロテンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。 β -カロテ
13 ンの過剰症は報告されておらず、また β -カロテンは体内で必要な分だけビタミン
14 A に変換されることから、ビタミン A 過剰症が発生することはない。 β -カロテン
15 が飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、動物に残留した β -カロテン
16 が食品を介してヒトに移行し、ヒトの健康を損なうおそれはないと考えられる。

17 国際機関等における評価を見ると β -カロテンに対して、多くの国で補助食品を
18 対象とした許容上限摂取量が設定されている。この条件にしたがって β -カロテン
19 が取り扱われるのであれば、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響はない。
20
21

22 < 参照 >

- 23 1. 谷村顕雄. " β -カロテン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣
24 川書店, 2007, p. D387-394. [文献 042]
- 25 2. 清水孝重, 中村幹雄. " β -カロテン". 新版・食用天然色素. 藤井正美 監修. 光琳,
26 2001, p. 59-83. [文献 043]
- 27 3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).
28 "BETA-CAROTENE-WHO food additives series 6". Eighteenth Report of the
29 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn.
30 Rep. Ser., 1974, No. 557. FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 54.
31 [文献 049]
- 32 4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Carotenes
33 from natural sources (algal and vegetable). 1993. [文献 048]
- 34 5. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Committee
35 on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Beta Carotene. 2000. [文献 047]

1 6. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Beta
2 Carotene"Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 046]

3

9 クエン酸

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物

2. 一般名

和名：クエン酸

英名：Citric acid

3. 化学名

IUPAC

英名：2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid

CAS (No.77-92-9)

英名：Citric Acid

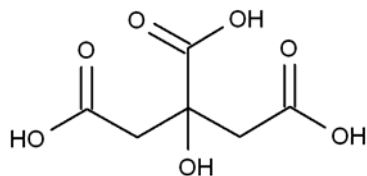
4. 分子式

$C_6H_8O_7$

5. 分子量

192.12

6. 構造式



7. 経緯

クエン酸は遊離状態あるいは塩類として植物中に広く存在し、特にレモンやライム、グレープフルーツ等の柑橘類の酸味の主成分である。α-ヒドロキシ酸の1種で、糖代謝の中間体としてエネルギー代謝において中心的な役割を果たしている。

クエン酸は、国内で承認されている動物用医薬品（代謝性用薬）の成分として、クエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウムといったクエン酸塩の形で使用されてい

る。また、承認されている動物用医薬品の有効成分でも、クエン酸ピペラジン、クエン酸モランテルの形で使用されている。

クエン酸は日本国内では、飼料添加物の指定はない。しかし、クエン酸の化合物として、クエン酸鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウムが飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

クエン酸は指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、クエン酸は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

クエン酸の代謝はクエン酸回路によって行われる。

標識化合物を用いて、日本人 1 日の摂取量 37.78 mg/kg をラットに経口投与した場合、その放射活性は 24 時間以内に 0.1～2.8 %が糞中に、4.1～11.8 %が尿中に排泄され、残りのほとんどが呼気中に CO₂ として排泄された。

クエン酸及びそのナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩について調べたが塩の違いによる顕著な差は認められなかった。

2. 毒性情報（参照 1）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。
急性毒性

動物	投与経路	End Point	用量(mg/kg)
マウス	経口投与	LD ₅₀	5,040
	腹腔内投与	LD ₅₀	961
	静脈内投与	LD ₅₀	42
	皮下投与	LD ₅₀	2,700
ラット	経口投与	LD ₅₀	6,730
	腹腔内投与	LD ₅₀	884
	皮下投与	LD ₅₀	5,500
ウサギ	経口投与	LD ₅₀	7,000
	静脈内投与	LD ₅₀	330

豚を用いた 0.8 M クエン酸の 15 分間吸入曝露による急性毒性試験が実施された。
この試験で豚に咳が誘発された。

モルモットを用いた 0.4 M クエン酸の 5 分間吸入曝露及び 0.4 M クエン酸 2 µL
を 30 秒間隔で 10 回咽頭内に直接微量注入の急性毒性試験が実施された。この試験
でモルモットに咳が誘発された。

3. 国際機関における評価の概要（参照 2、3）

（1）JECFA

JECFA では第 17 回会議（1973 年）において、クエン酸並びにそのカルシウム、
カリウム、ナトリウム及びアンモニウム塩のグループ ADI を検討したが、ADI を
設定しないと報告した。

また毒性情報は以下のとおりである。

イヌ 3 匹に 1,380 mg/kg/日、112～120 日間経口投与を行ったが、一般状態に異
常はなく、腎臓の障害も認められなかった。

ラットを用いた、クエン酸濃度 1.2 %の混餌投与による 90 週間、2 世代毒性試験
が実施された。有害作用は認められず、繁殖への有害作用も見られなかった。血液
検査、病理学的検査で投与による影響は見られなかった。カルシウムの減少も認め
られなかった。しかし歯の磨耗が対照群よりやや顕著に見られた。

また、ヒトに関する情報として以下のものがある。

ヒトで、多量のクエン酸の経口摂取により代謝性アシドーシスが発現した。頻繁
にまたは大量にクエン酸を摂取すると、歯の腐食、局所刺激が発生する可能性があ
り、これは明らかに低 pH によるもので、約 7 %のクエン酸を含むレモン果汁でも
生じ、この影響は 3 %以下でも起こる。1 %溶液は発熱時の冷却飲料に使用されて
きた。クエン酸カリウムを全量が 10 g になるまで連日投与したところ、軽度の利
尿作用、尿の酸性化が認められた。クエン酸ナトリウム 10 g の投与では、尿の酸
性化、軽度の利尿作用が認められた。

（2）EFSA

EFSAはクエン酸マグネシウム及びクエン酸カリウムのマグネシウム及びカリウ
ムの供給源としての安全性と生物学的性質について評価した。食品添加物としての
クエン酸マグネシウム及びクエン酸カリウムの安全性評価を行うために、クエン酸、
クエン酸マグネシウム、クエン酸カリウムの安全性を調査した。クエン酸がクエン
酸回路の中間代謝物であり、クエン酸塩は多くの食品中に存在し、体内では代謝物
として普通に見られることから、安全性に関しては問題ないと報告した。

EU はクエン酸とクエン酸カリウムを食品添加物として公認している。クエン酸
マグネシウムに関しては全食品の栄養添加用として公認している。

Ⅲ. まとめ

我が国におけるヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、クエン酸を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 谷村顕雄. "クエン酸". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D450-455. [文献 051]
2. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "CITRIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS-WHO food additives series 5". Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 539; FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 53 [文献 055]
3. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food On a request from the Commission related to Magnesium Potassium Citrate as a source of magnesium and potassium in food for particular nutritional uses, food supplements and foods intended for the general population. The EFSA Journal, 2006, 392, p. 1-6. [文献 053]

10 グリシン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：グリシン

英名：Glycine

3. 化学名

IUPAC

和名：アミノ酢酸

英名：aminoacetic acid

CAS (No. 56-40-6)

英名：Glycine

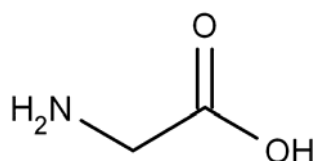
4. 分子式

$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$

5. 分子量

75.07

6. 構造式



7. 経緯

グリシンは最も単純な構造のアミノ酸で、不斉炭素はないため光学異性体（D、L 体）はない。生体内ではセリンより生合成される。グリシンは動物性タンパク質中に比較的多く含まれており、綿糸フィブロイン中に 43.6 %、腱コラーゲン中に 27.2 %が含まれている。生体内でセリン等から生合成されるので非必須アミノ酸であるが、本品からクレアチン、グルタチオン、プリン等生理的に重要な物質が生合

成されることが知られている。イカ、エビ、カニの呈味成分といわれている。

グリシンは薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

グリシンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定された。

またグリシンは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、グリシンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

グリシンは糖原性アミノ酸でアミノトランスフェラーゼの働きによりピルビン酸に戻り、グルコース合成に利用される。また特定の疾患を除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2、3）

食品添加物公定書解説書第 8 版及び「健康食品」の安全性・有効性情報に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラット及びマウスを用いたグリシン経口投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀ はそれぞれ約 7,930 mg/kg、4,920 mg/kg であった。

カエルを用いたグリシンのリンパ嚢内投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は約 1.2 mg N/kg（グリシン、64 mg/kg に相当）であった。

鶏を用いた腹腔内投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は約 43.2 μmol/g

(3.24 g/kg に相当) であった。

鶏（白色レグホン）を用いたグリシンの経口内投与による急性毒性試験が実施された。4 g/日以上以上の投与で、中毒症状を呈し、極度の疲懸、昏睡及び死亡が見られるが、水分の排泄量は減少し、その窒素含量は 4 倍となり、プリン濃度が上昇し、腎臓は著しく萎縮したが、毒性はシュウ酸の生成によるものではなかった。

ラット（F344 系）を用いたグリシンの飲水投与（0、2.5、5.0 %）による 108 週間発がん性試験が実施された。雌雄ともに用量に依存した体重減少、腎乳頭部の壊死が、また雄の 6 %（2.5 % 群）及び 8 %（5.0 % 群）に膀胱乳頭腫の発現が認められた。

ラットを用いたグリシンの混餌投与（10 %）による毒性試験が実施された。発育の遅滞が観察され、著しいクレアチニン尿症と軽度の白血球減少症状が認められたが、葉酸の投与でこれらの症状は完全に回復した。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5、6）

(1) JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）においては、グリシンが天然に存在するアミノ酸で、flavouring agent^(注)として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は評価しないとした。

現在の使用を認め、flavouring agent として使用の場合、現在の摂取量では安全性上の懸念はないとした。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 “flavouring agent”の定義」に詳細を記す。

(2) EFSA

EFSA は Flavouring グループの評価 26 において、ラットを用いたグリシンの急性毒性試験で、LD₅₀を 3,340 mg/kg であるとした。ラットを用いたグリシンの飲水投与（5 %：2,500 mg/kg/日に相当）による 108 週間慢性毒性試験において、毒性影響は認められなかった。

また、Flavouring グループの評価 79 において、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA97、TA102、TA98、TA100、TA1535、TA1537）を用いた復帰突然変異試験、大腸菌（*Escherichia coli uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB lexA*）を用いた変異原性試験及び枯草菌（*Bacillus subtilis* H17、M45）を用いた DNA 修復試験はすべて陰性であった。ヒトリンパ球及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では、陽性との判定はできないとした。

EFSA は、最大推定摂取量 (MSDI) 法より、欧州 MSDI が 135 µg/日、米国 MSDI が 5 µg/日であることから、食品からの曝露量が flavouring substance としての曝

露量よりはるかに大きいという理由で、通常の摂取量推定は行わないものの、flavouring substance としての推定摂取濃度で安全性上の懸念はないと報告した。

III. まとめ

我が国における飼料添加物、動物用医薬品やヒト用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、グリシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰のグリシンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。グリシンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

<参照>

1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳."タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293. [文献 009]
2. 谷村顕雄."グリシン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D483-488. [文献 057]
3. 国立健康・栄養研究所. "グリシン". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 058]
4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004. [文献 023]
5. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation 26: Amino acids from chemical group 34. The EFSA Journal (2006) 373, 1-48. [文献 020]
6. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

1 1 グルタミン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物

2. 一般名

和名：L-グルタミン

英名：L-glutamine

＊ L-グルタミンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-amino-4-carbamoyl-butanoic acid

CAS (No. 56-85-9)

英名：Glutamine

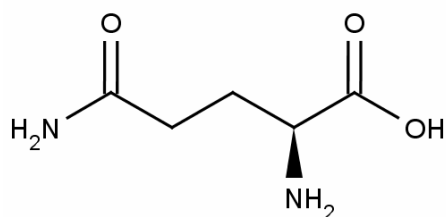
4. 分子式

$C_5H_{10}N_2O_3$

5. 分子量

146.13

6. 構造式



7. 経緯

L-グルタミンは、最初テンサイ汁のなかに存在することが発見された。その後、かぼちゃ、ひまわり、ルーピン、トウゴマ等の発芽種子の中にも発見され、植物界に広く分布することが明らかにされた。タンパク質中ではL-グルタミン酸は大部分L-グルタミンの形で存在する。L-グルタミンは非必須アミノ酸の1つで、タンパク質構成アミノ酸である。生体内ではL-グルタミン酸から合成される。グルタミンは、腸管保護、免疫能の向上等、種々の重要な機能を有する。また生体内の遊離アミノ

酸の中で最も多く存在するアミノ酸である。

L-グルタミンは日本国内では、動物用医薬品としての承認はない。

L-グルタミンは日本国内では、飼料添加物として指定されていない。

また、L-グルタミンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、グルタミンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

L-グルタミンは糖原性アミノ酸でグルタミン酸を経て α -ケトグルタル酸に転換され、クエン酸回路に入る。また特定の疾患を除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラット及びマウスを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀ はそれぞれ 7,500 及び 21,700 mg/kg であった。

ラットを用いた経口・間歇投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施され、脾臓の変化が認められた。

また、ヒトに関する情報として以下のものがある。

ヒトに対する、27 mg/kg の経口・間歇投与による 1 週間亜急性毒性試験が実施され、多幸症が認められた。

3. 国際機関における評価の概要（参照 3、4、5）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-グルタミンは天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^(注) として摂取する量よりはるかに多くの量を

食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は評価しないと報告した。

(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 ”flavouring agent” の定義」に詳細を記す。

(2) EFSA

ラットを用いた L-グルタミンの 13 週間混餌投与 (5 %) 試験が実施されたが、L-グルタミンによる影響は認められなかった。

大腸菌 (*Escherichia coli uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB lexA*) を用いた L-グルタミンの変異原性試験 (プレート法) 及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験が実施されたが、試験は全て陰性であった。またヒトリンパ球及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では陽性との判定はできないとした。

ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されたが、L-グルタミンは陰性であった。

EFSA は最大推定摂取量 (MSDI) 法より、欧州 MSDI が 13 µg/日で、米国 MSDI が 10 µg/日であることから、食品からの曝露量が flavouring substance としての曝露量よりはるかに大きいという理由で、通常の摂取量推定は行わないものの、flavouring substance としての推定摂取レベルで安全性上の懸念はないとした。

III. まとめ

我が国におけるヒト用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-グルタミンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

また投与された過剰の L-グルタミンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-グルタミンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳."タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293. [文献 009]
2. 谷村顕雄."L-グルタミン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D543-545. [文献 061]

- 1 3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of
2 certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert
3 Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004.
4 [文献 023]
- 5 4. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on
6 Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with
7 Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group
8 Evaluation 26: Amino acids from chemical group 34. The EFSA Journal
9 (2006) 373, 1-48. [文献 020]
- 10 5. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring
11 Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related
12 substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino
13 acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA
14 Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

12 コバラミン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬、ビタミン剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：コバラミン

英名：Cobalamin

＊ シアノコバラミン（ビタミン B₁₂）について調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：α-(5,6-dimethylbenzimidazolyl)cobamidocyanide

CAS (No.68-19-9)

英名：Cyanocobalamin

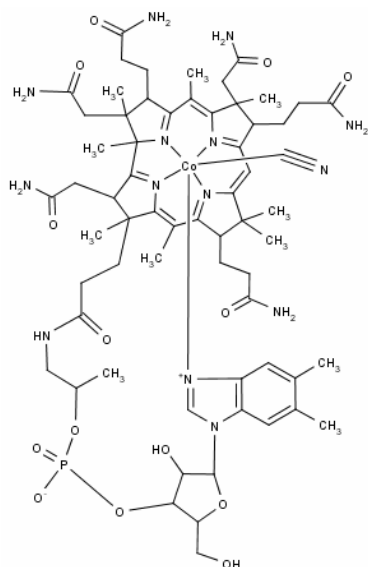
4. 分子式

C₆₃H₈₈Co N₁₄O₁₄P

5. 分子量

1355.4

6. 構造式



7. 経緯

ビタミン B₁₂ のシアノコバラミンは、葉酸とともに造血において重要な役割を果たしている水溶性ビタミンの 1 つである。また、葉酸やビタミン B₆ とともに、動脈硬化の危険因子とされているホモシステインの血中濃度を正常に保つ働きがある。

シアノコバラミンは薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和 28 年法律第 35 号)第 2 条第 3 項の規定に基づき、シアノコバラミンは農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

シアノコバラミンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律(平成 7 年法律第 101 号)附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿(平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号)に収載されている。

なお、コバラミンは、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝(参照 1、2、3)

シアノコバラミン(ビタミン B₁₂)を多く含む食品として貝類、牛や豚等の肝臓が上げられ、その量は 40~60 µg/100g である。

シアノコバラミン(ビタミン B₁₂)は、回腸から吸収されるが、その後トランスコバラミン II(TC II)と呼ばれる血中の糖タンパク質と結合して血液中を運ばれ、受容体により細胞に入り、補酵素型に変換される。

現在、シアノコバラミン関与酵素として 10 種余りが知られているが、ヒトの場合には、主としてメチル B₁₂ の関与するメチオニンシンターゼとアデノシル B₁₂ が関与するメチルマロニル-CoA ムターゼの 2 つの酵素が働いている。前者の酵素系は、5-メチルテトラヒドロ葉酸からのメチル基を受け、それをホモシステインに移し、メチオニンを生成する反応を触媒する。後者は、メチルマロニル-CoA のスクシニル-CoA への変換を触媒する。これら酵素は、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物の代謝等に関係するが、メチオニンシンターゼの方が DNA 等のメチル化を含む C-1 ユニット代謝に係り、生理的により主要な働きをしている可能性が高いと考えられる。

これらは骨髄における細胞分化や中枢神経の維持等に重要で、シアノコバラミンが不足すると悪性貧血、神経障害等を引き起こす。シアノコバラミンの欠乏症とし

1 では巨赤芽球貧血が代表的な疾病である。

2 **2. 毒性情報**（参照 2、4）

3 食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の実験動物における毒性情報は以下の
4 とおりである。

5 平均体重 11 g のマウス各群 10 匹に、シアノコバラミン 0.7、1.5、3 mg/kg を腹
6 腔内に、また、3 mg/kg を皮下投与した急性毒性試験で、3 mg/kg を腹腔内もしくは
7 皮下投与した群では全例が、1.5 mg/kg 群では 2 例に痙攣を伴った死亡が見られ
8 たが、0.7 mg/kg 群では見られなかった。

9 「健康食品」の安全性・有効性情報ービタミン B₁₂（シアノコバラミン）に記載
10 されたヒトでの過剰摂取による危険情報は以下のとおりである。

11 経口摂取又は静脈注射あるいは鼻腔内投与で、適切に使用する場合、おそらく安
12 全と思われる。ビタミン B₁₂ は一般的に安全で、大量に摂取しても安全であると考
13 えられている。

14 妊娠中の経口摂取は、2.6 µg という推奨栄養所要量（RDA）のレベルを超えなけ
15 ればおそらく安全と思われる。ただし妊娠中の高用量摂取の安全性に関しては十分
16 な情報が得られていない。授乳中の経口摂取は、2.8 µg という RDA のレベルを超
17 えなければおそらく安全と思われる。ただし授乳中の高用量摂取の安全性に関して
18 は十分な情報が得られていない。

19 経口摂取及び筋肉注射の投与では、B₁₂ は大量投与であっても通常は副作用を起
20 こすことはない。人によっては、B₁₂ は下痢や末梢血管血栓症、痒み、一時的な発
21 疹、蕁麻疹、全身の腫脹感、過敏症等を起こすことがあるが、これはおそらくビタ
22 ミン B₁₂ 調製品の中の不純物によると思われる。ビタミン B₁₂ 欠乏症の治療により、
23 真性赤血球増加症が判明した症例がある。

24 **3. 国際機関における評価の概要**（参照 5、6）

25 **（1）EFSA**

26 EFSA はビタミン B₁₂（コバラミン）の前駆体である 5'-デオキシアデノシルコバラ
27 ミンとメチルコバラミンに対しての評価を行っている。食品科学部会（SFC）による
28 と、栄養分として摂取されたビタミン B₁₂ の大部分は肝臓に蓄えられる。通常蓄え
29 られた数 mg のビタミン B₁₂ のうち、1 日当たり 0.1～0.2 %が失われることから、
30 長期間特別補給なしに 1 日当たりの要求量を補うことが可能である。

31 明確な NOAEL を設定できないことから、SFC はビタミン B₁₂ の最大許容摂取
32 レベルを結論付けることはできないと発表した。SFC が提案する 500 µg/日は、英
33 国ビタミン・ミネラル専門家グループにより決定された指導用量 2,000 µg/日を下
34 回る。

35 以下に実験動物における毒性情報について記載する。

大量のビタミン B₁₂ のマウスへの腹腔内及び静脈内投与試験で影響は見られなかった。

ビタミン B₁₂ には催奇性もしくは、繁殖性への影響は見られなかった。

ビタミン B₁₂ に遺伝毒性を疑わせる事実は見られなかった。

ラットを用いた試験で腫瘍プロモート効果があるとの 1 報告があるものの、ヒトでの安全性評価に適切であるとはみなされない。

ヒトへの影響に関し、SFC は、健康人においてはビタミン B₁₂ の食事及び栄養補助剤からの過剰摂取は影響がなく、ビタミン B₁₂ は治療薬として経口的に大量の投与が行なわれてきたという安全性の経緯を有すると結論付けた。

ビタミン B₁₂ やシアノコバラミンを含有する酵母エキスを摂取後に影響が見られたとの数症例がある。5 症例はアレルギー反応で、そのうち 3 例には既往があった。1 例は酒さ性ざ瘡に似た発疹であった。

(2) CRN

CRN（米国栄養評議会）は、ビタミン B₁₂ の、3 mg/日の摂取量は十分な使用実績があり、この量を OSL（Observed Safe Level：安全と考えられる 1 日摂取量）として設定することができると判断した。さらにこれ以上の摂取量に対しても安全であると考え、ビタミン B₁₂ をサプリメントとして摂取した場合、OSL である 3,000 µg を ULS と設定した。以下に各国（機関）の許容上限摂取量を示す。

ビタミン B₁₂

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
3,000 µg	未設定	未設定	2,000 µg サプリメント として (GL)	未設定

1：サプリメントとしての上限值

2：許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）

3：安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

4：ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

5：第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認

められていないとともに、コバラミンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、コバラミンは水溶性であることから、組織蓄積性はない。国際機関等における評価を見ると、シアノコバラミンに対して、CRN 及び UKEVM は補助食品を対象とした許容上限摂取量を設定している。しかし、通常の食生活でこの許容上限摂取量を超えることはあり得ず、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン B12 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報：詳細. [文献 067]
2. 谷村顕雄. "シアノコバラミン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D695-697. [文献 064]
3. 虎谷哲夫, 前川明男, 稲田雅美. "ビタミン B₁₂". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p. 324-353. [文献 065]
4. 国立健康・栄養研究所. "シアノコバラミン". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 066]
5. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on 5'-deoxyadenosylcobalamin and methylcobalamin as sources for Vitamin B₁₂ added as a nutritional substance in food supplements¹. 2008. [文献 069]
6. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin B12". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 068]

1 3 コリン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

農薬（植物成長調整剤）

動物用医薬品（肝臓疾患用・解毒剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：コリン

塩化コリン

英名：Choline

Choline Chloride

＊ コリン及び塩化コリンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(2-Hydroxyethyl)trimethylammonium

(2-Hydroxyethyl)trimethylammonium chloride

CAS (No 62-49-7)：コリン

英名：Choline

CAS (No 67-48-1)：塩化コリン

英名：Choline Chloride

4. 分子式

$C_5H_{14}NO$ ：コリン

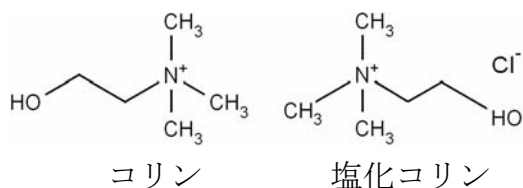
$C_5H_{14}ONCl$ ：塩化コリン

5. 分子量

104.17：コリン

139.62：塩化コリン

6. 構造式



7. 経緯

ビタミン B 群に属するコリンは、リン脂質の構成成分であり、細胞膜の構造の保全と細胞シグナリングをつかさどり、また神経伝達物質のアセチルコリンの前駆物質である。塩化コリンに、かんしょ苗に対する発根促進作用及び増収作用があることが発見された。

塩化コリンは、1978 年に初回農薬登録されている。

塩化コリンは薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和 28 年法律第 35 号)第 2 条第 3 項の規定に基づき、塩化コリンは農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

なお、コリンは、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝(参照 1、2)

コリンは水溶性のビタミン様物質に分類される。動・植物性食品中には、ホスファチジルコリン(レシチン)やスフィンゴミエリン等の形で存在している。また、生体内では神経伝達物質のアセチルコリンの前駆物質である。

コリンは栄養上必須で、この欠乏は多くの動物に肝臓の脂肪変性と腎臓の出血性病変を起こし、さらに肝硬変をきたす。コリンは体内でアセチルコリンとなり、リン脂質の生成を刺激する等生理的に重要な役割を果たしている。コリンはマウスにも必須のもので、欠乏すれば腎臓の変形、小腸の出血、成長の低下が見られる。

2. 毒性情報(参照 1、2、3)

農薬時報に掲載された塩化コリンの急性毒性情報は以下のとおりである。

マウスを用いた塩化コリン経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は雌雄それぞれ 3,548 mg/kg 及び 4,169 mg/kg であった。

ラット(雌雄)を用いた塩化コリン経口及び経皮投与による急性毒性試験が実施され、経口投与での LD₅₀ は雌雄それぞれ 2,884 mg/kg 及び 2,692 mg/kg であった。経皮投与の場合は、雌雄ともに 2,000 mg/kg 以下であった。

動物医薬品研究所報告に見られるコリンの急性毒性情報は以下のとおりである。成馬 4 頭(体重 A : 420 kg、B : 470 kg、C : 450 kg、D : 470 kg)を用いた塩化コリンの静脈内投与毒性試験が実施された。A 及び B には塩化コリン 2,250 mg/dL

含有の製剤、C 及び D には塩化コリン 500 mg/dL 含有の製剤を、それぞれ 100 mL ずつ投与した。A 及び B では流涎が観察されたが、C 及び D においては変化が見られなかった。この結果、馬においては 1 頭当たり塩化コリン含有量 250 mg/dL の製剤を静脈内投与しても副作用は起こらないと考えられた。

農薬時報に掲載された塩化コリンの実験動物を用いた反復投与試験、催奇形性試験及び遺伝毒性試験情報は以下のとおりである。

マウス (ICR 系) を用いた塩化コリンの 13 週間混餌反復投与 (0、1,000、5,000、10,000、30,000 ppm) 試験が実施された。30,000 ppm 群の雌で体重増加抑制が認められた。また臓器重量では、雌の脳及び腎臓の相対重量値が増加した。雄には塩化コリンに関連すると見られる変化は認められなかった。以上の結果から、本試験での NOEL は雄 30,000 ppm (3,490 mg/kg/日)、雌 10,000 ppm (1,280 mg/kg/日) とされた。

ラット (Wistar 系) を用いた塩化コリンの 13 週間混餌反復投与 (0、1,000、5,000、10,000、20,000 ppm) 試験が実施された。10,000 ppm 以上の投与群の雌雄に体重増加抑制及び飼料摂取量の減少が認められた。血液生化学的検査では、10,000 ppm 投与群で雄にアルブミンの減少、20,000 ppm 投与群で雄に総タンパク質とグロブリンの減少及び A/G 比の増加、雌に総タンパク質、アルブミン、A/G 比の減少及び尿素窒素と γ-グルタミルトランスペプチターゼの増加が認められた。臓器重量測定では、10,000 ppm 投与群で雄に脾臓の絶対重量の減少が、20,000 ppm 投与群で雄に脳、心臓、肝臓、腎臓及び脾臓、雌に脳、下垂体、心臓、肝臓、腎臓及び副腎の絶対重量の減少が認められた。以上の結果から、本試験での塩化コリンの NOEL は、5,000 ppm (雄 306 mg/kg/日、雌 348 mg/kg/日) とされた。

ラット (Wistar 系) を用いた塩化コリンを 0、50、100、500 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日の間、胃チューブを用いて強制経口投与する催奇形性試験が実施された。妊娠 21 日に帝王切開して、生存胎仔の外表、骨格、内臓異常の有無について検査した。塩化コリン投与の母動物に対する影響は、500 mg/kg/日群における摂餌量の減少、体重増加抑制及び肝臓重量の低下として見られたが、胚、胎仔に対する致死作用あるいは催奇形性作用はいずれも認められなかった。

ウサギ (New Zealand White) を用いて、塩化コリンを 0、50、200、800 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日の間、ネラトンカテーテルを用いて強制経口投与する催奇形性試験が実施された。妊娠 28 日に開腹して子宮内の状況を検査した。塩化コリン投与の影響は 800 mg/kg/日投与群の母動物において摂餌量減少、体重増加抑制及び 14 例中 3 例の死亡が認められた。胎仔については死亡率や生存胎仔の体重に変化はなく、外表、骨格、内臓について実施した奇形学的観察のいずれにおいても塩化コリンに起因した異常は見られなかった。

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)、及び大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰変異原性試験で

S9の有無にかかわらず、変異原性は認められなかった。

以上の結果より、塩化コリンのマウス、ラットにおける急性毒性は弱く、また催奇形性及び変異原性も認められないとの結論を得た。

「健康食品」の安全性・有効性情報、コリンに記載された過剰摂取によるヒトでの危険情報は以下のとおりである。

高用量の摂取は副作用のリスクを高める可能性がある。18歳以上の成人で3.5 g/日を超える量を摂取すべきではない。

小児が経口で過剰量を摂取した場合、危険と思われる。1～8歳で1 g/日以上、9～13歳で2 g/日以上、14～18歳で3 g/日以上は摂取すべきではない。

妊娠中・授乳中は適切に経口摂取する場合、おそらく安全と思われる。18歳までの女性は3 g/日、19歳以上の女性は3.5 g/日までの経口摂取では副作用を起こさないとと思われる。妊娠中・授乳中の高用量摂取の安全性に関して十分なデータが得られていない。

経口摂取の副作用としては、発汗、魚くさい体臭、胃腸の不調、嘔吐が報告されている。過剰摂取では下痢を起こすことがある。

がん及びポリープのない30～55歳の女性看護師39,246名を対象とした疫学調査（2年毎12年間の追跡調査）で、食事からのコリンの摂取量が多いと直腸結腸アデノーマの発症率が高いという報告がある。

3. 国際機関における評価の概要（参照4、5）

（1）INCHEM

動物実験では、塩化コリンは弱い経口急性毒性を示した（LD₅₀は3,150～>5,000 mg/kg）。

マウスを用いた生殖・発生毒性試験で、1,250 mg/kg/日では影響が見られず、4,160 mg/kg/日以上で発生毒性が観察されたが、これは母体への影響に伴う二次的なものと判断された。したがって、コリンはマウスへの発生毒性を示さないとの結論を得た。

Diethylnitroamin（DEN）でイニシエートされたラットで、コリンが肝腫瘍をプロモートするか否かを調べた試験がある。DENを腹腔内投与されたラットに塩化コリン500 mg/kg/日を72週間混餌投与し、その後30週間の観察を行ったが、有意な腫瘍の発生増加は認められなかった。この試験から、NOAELは500 mg/kg/日とされた。

塩化コリンに変異原性、染色体異常誘発性及びDNA損傷性は*in vitro*で認められず、*in vivo*においても、遺伝毒性は観察されなかった。

コリンの過剰摂取によるヒトでの障害は、発汗及び下痢を伴う低血圧と魚体臭である。過剰なコリン摂取はコリンの貯蔵が減少し、肝障害を引き起こす。

ヒトでのサリチル酸マグネシウムコリンの3,000 mg/kg/日投与は急性毒性を示

1 さなかった。

2 動物実験及びヒトへの曝露で、塩化コリンの毒性は非常に低いと判断された。

4 (2) JECFA

5 JECFA では、第 15 回会議（1971 年）にてコリン塩酸塩を、ADI に関しては制
6 限せずと報告している。GMP に従い使用すべきとコメントをしている。

8 III. まとめ

9 我が国における農薬、動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物
10 等さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題
11 は認められていないとともに、農薬として使用されているにもかかわらず、コリン
12 を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、コリンは水溶
13 性であることから、組織蓄積性はない。

14 国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は
15 認められなかった。

18 <参照>

- 19 1. 国立健康・栄養研究所. "コリン". 「健康食品」の安全性・有効性情報.
20 [文献 072]
- 21 2. 農林水産省 動物医薬品検査所. "塩化コリン". 動物用医薬品副作用等情報集.
22 [文献 070]
- 23 3. 三菱瓦斯化学株式会社 生物化学開発部. 塩化コリンの毒性試験の概要. 農業時
24 報別冊（平成元年 5 月 1 日発行）. 1989; 367:1-4. [文献 071]
- 25 4. International Programme on Chemical Safety (IPCS). "Choline chloride".
26 SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19. 2004. [文献 073]
- 27 5. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "CHOLINE
28 SALTS". Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert
29 Committee on Food Additives. 1971. [文献 074]

1 4 酒石酸

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物

2. 一般名

和名：酒石酸

英名：Tartaric acid

＊ L-酒石酸及び DL-酒石酸について調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：2,3-dihydroxy butanedioic acid

CAS (No. 87-69-4)

英名：L-Tartaric acid

CAS (No.133-37-9 : DL -Tartaric acid)

英名：DL-Tartaric acid

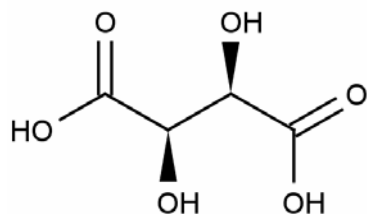
4. 分子式

$C_4H_6O_6$

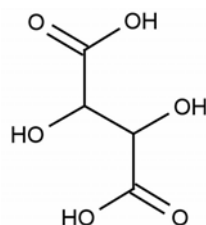
5. 分子量

150.09

6. 構造式



L-酒石酸



DL-酒石酸

7. 経緯

酒石酸には右旋性の L-酒石酸と左旋性の D-酒石酸とがある。これらの鏡像異性体のラセミ化合物すなわち DL-酒石酸を葡萄酸という。

酒石酸は、国内で承認されている動物用医薬品の酒石酸タイロシン等の形で使用されている。

L-酒石酸及び DL-酒石酸は日本国内では、飼料添加物としての指定はない。

L-酒石酸及び DL-酒石酸は、指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

また食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の吸収・分布・代謝・排泄に関する情報は以下のとおりである。

生体内では不活性であり、イヌまたはウサギに投与した場合 74～99 %まで未変化のまま排泄される。ヒトに 2 g の酒石酸を経口投与すると未変化のまま尿中に回収されるのは 20 %に過ぎず、残りは吸収されず腸内細菌により分解されるものと考えられている。ヒトに酒石酸を臀部筋肉内に投与したところ、未変化のまま定量的に排泄されることが示された。ラットに ^{14}C で標識した酒石酸ナトリウム 400 mg/kg を 1 回投与すると、放射活性は大部分が 8 時間までに排泄され、48 時間以内に尿、呼気及び糞にそれぞれ 70、16、14 %排泄された。また尿への 50 %排泄は雄及び雌でそれぞれ 4.6 及び 4.8 時間であった。

2. 毒性情報（参照 1）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

マウスを用いた酒石酸ナトリウムの経口投与による急性毒性試験が実施され、 LD_{50} は 4,360 mg/kg であった。イヌを用いてゾンデを使用し胃内投与をする急性毒性試験が実施され、5,000 mg/kg が致死量であった^{注)}。ウサギに酒石酸ナトリウムを 5,290 mg/kg 経口投与したところ全数が死亡したが、平均 3,680 mg/kg の量では全数が生存した。

（注）：食品添加物公定書では LD_{50} 、JECFA では致死量と記載されている。

3. 国際機関における評価の概要（参照 2、3、4、5、6）

（1）JECFA

酒石酸は、人体内に自然に存在する。経口摂取した場合、20 %は尿中に排泄され、

残りは吸収されることなく小腸中で細菌により分解される。

JECFA 第 8 回会議報告（1964 年）での毒性情報は以下のとおりである。

ウサギ 6 匹を用いた酒石酸ナトリウム、平均 1,150 mg/kg の経口投与による 17 日間亜急性毒性試験が実施された。投与後全てが生存した。一方、ウサギ 6 匹を用いた、平均 3,680 mg/kg の経口投与による 17 日間亜急性毒性試験では、6 匹中 3 匹が投与 6 日目から 19 日目に死亡した。

イヌ 4 匹を用いた酒石酸 990 mg/kg の経口投与による 90～114 日間反復投与試験が実施された。3 匹の尿中にカストが出現した。血液生化学は 90 日目に高窒素尿症を呈した 1 匹を除き、他に異常は認められなかった。体重変動は 30 %増から 32 %減の間であった。

ラット（雌雄、各 12 匹/群）を用いた酒石酸を 0.1、0.5、0.8 及び 1.2 %含有する飼料で 2 年間飼育する長期混餌投与試験が実施された。成長率（最初の 1 年間）、死亡率（全試験期間）に変化はなく、2 年後の臓器及び組織の肉眼及び顕微鏡観察のいずれにおいても特筆すべき変化は観察されなかった。

JECFA は第 17 回会議（1973）においてヒトにおける ADI を 0～30 mg/kg (L(+)-酒石酸として) と記載した。

ヒトでは、下剤として 1 日当たり 10 g から 20 g の酒石酸ナトリウム投与が行われる。26 人の患者に対し酒石酸ナトリウム 1 日 10 g での投与試験が行われ、平均 11.8 回の投与で 66 %の下剤効果が確認された。吐き気もしくは嘔吐（1.6 %）、腹痛（2.1 %）の副作用が観察された。

第 53 回（2000）会議において、最大推定摂取量（MSDI）、代謝及び NOEL を用いた安全性評価が行われた。MSDI（4,400 µg/人/日）が構造クラス I の物質についての閾値（threshold of concern ; 1,800 µg/人/日）を超えたため、生体内で代謝されるか否かの検討を行ない、酒石酸は生体内代謝を受けないことが判明した。また妥当な NOEL があるかを検討したところ、酒石酸の NOEL はラット 2 年間投与試験から 1,200 mg/kg が得られた。以上から、安全性上の懸念はないと評価した。

(2) FDA

FDA で酒石酸は、Food Chemicals Codex, 3rd Ed. (1981) に GRAS（一般に安全と認められる物質）として記載されている。

(3) EPA

EPA 環境対策データに、L-酒石酸は高溶解性により植物相及び動物相への生物濃縮はないと思われると記載されている。

III. まとめ

我が国における食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これま

で安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-酒石酸及び DL-酒石酸を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 谷村顕雄. "L-酒石酸". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D790-793. [文献 076]
2. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "Specifications for identity and purity and toxicological evaluation of some antimicrobials and antioxidants". Eighth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1965, 309; FAO Nutrition Meetings Report Series 1965, 38. [文献 083]
3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "TARTARIC ACID AND ITS POTASSIUM, POTASSIUM-SODIUM AND SODIUM SALTS-WHO food additives series 5". Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 539; FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 5. [文献 084]
4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "ALIPHATIC PRIMARY ALCOHOLS, ALDEHYDES, CARBOXYLIC ACIDS, ACETALS, AND ESTERS CONTAINING ADDITIONAL OXYGENATED FUNCTIONAL GROUPS-WHO food additives series 44". SFifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2000. [文献 082]
5. Food and Drug Administration (FDA). "Sec. 184.1099 Tartaric acid ". CFR - Code of Federal Regulations TITLE 21--FOOD AND DRUGS. 2008. [文献 081]
6. Environmental Protection Agency (EPA). "TARTARIC ACID". Design for the Environment (DfE) Appendix C: Chemical Properties Data. C115-116.[文献 078]

15 セリン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

2. 一般名

和名：L-セリン

英名：L-serine

＊ L-セリンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid

CAS (No. 56-45-1)

英名：Serine

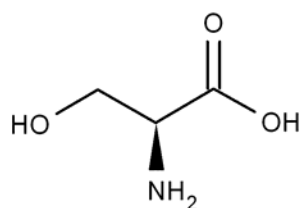
4. 分子式

$C_3H_7NO_3$

5. 分子量

105.09

6. 構造式



7. 経緯

L-セリンは非必須アミノ酸の1つで、タンパク質構成アミノ酸である。生体内では解糖系の中間体である3-ホスホグリセリン酸から合成される。

L-セリンは日本国内では、動物用医薬品としての承認はない。

L-セリンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成7年法律第101号）附則第2条第4項に規定する既存添加物名簿（平成8年4月16日厚生省告示第120号）に収載されている。

1 なお、セリンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定
2 に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したこと
3 に伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣
4 が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質
5 の 1 つである。

7 **II. 安全性に係る知見の概要**

8 **1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）**

9 大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与え
10 る影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が
11 十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行
12 する。L-セリンは糖原性アミノ酸でセリン-ピルビン酸アミノトランスフェラーゼ
13 の働きによりピルビン酸に戻り、グルコース合成に利用される。また特定の疾患を
14 除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。

15 過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中
16 間体に代謝される。

17 アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で
18 体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺
19 乳類では尿素として排泄される。

21 **2. 毒性情報（参照 2、3）**

22 食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

23 動物の経口以外の摂取で血圧、熱調節、グルカゴン分泌に変化が認められた。

24 ラット及びヒヨコを用いた DL-セリンの混餌投与（ラットで 2 %、ヒヨコで 5 %）
25 による反復投与試験が実施された。いずれの試験でも、体重減少、死亡等は見られ
26 なかった。

27 ラットを用いた DL-セリンの低タンパク食混餌投与（4～6 % 添加）による反復
28 投与試験が実施された。低タンパク食摂取により体重の減少が見られた。

29 ヒトの経口摂取による不快症状は、ほとんど報告されていない。

30 「健康食品」の安全性・有効性情報は以下のとおりである。

31 ヒトでの有効性・安全性については信頼できるデータは見当たらない。また動物
32 他での毒性試験もデータがない。

34 **3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5）**

35 **（1）EFSA**

36 ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの
37 試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA

では、陽性との判定はできないとした。

EFSA は推定摂取量 (MSDI) アプローチにより、MSDI が 0.61 µg/人/日で、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることを確認した。L-セリンは、食品の flavouring substance の目的で使用する場合、安全性上の懸念はないと報告した。

(2) FDA

アメリカ食品医薬品局 (FDA) において、セリンは、重要な食用タンパク源とみなされており、天然のままのタンパク質を含む食品中の全タンパク質の生物学的な質を有意に改善するために用いるとされている。

III. まとめ

我が国におけるヒト用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-セリンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-セリンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-セリンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293. [文献 009]
2. 谷村顕雄. "L-セリン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1030-1032. [文献 086]
3. 国立健康・栄養研究所. "セリン". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 087]
4. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]
5. Food and Drug Administration (FDA). "Sec. 172.320 Amino acids". CFR - Code of Federal Regulations TITLE 21--FOOD AND DRUGS. 2008. [文献 011]

16 チアミン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（肝臓疾患用・解毒剤、代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：チアミン

チアミン塩酸塩

チアミン硝酸塩

英名：Thiamine

Thiamine Hydrochloride

Thiamine Mononitrate

＊ チアミン、チアミン塩酸塩及びチアミン硝酸塩について調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：2-[3-[(4-amino-2-methyl-pyrimidine-5-yl)methyl]-4-methyl-thiazol-5-yl] ethanol

3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride monohydrochloride

3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium nitrate

CAS (No 59-43-8) : チアミン

英名：Thiamine

CAS (No 67-03-8) : チアミン塩酸塩

英名：Thiamine Hydrochloride

CAS (No 67-03-8) : チアミン硝酸塩

英名：Thiamine Monnitrate

4. 分子式

$C_{12}H_{17}O_4S^+$: チアミン

$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$: チアミン塩酸塩

$C_{12}H_{17}N_5O_4S$: チアミン硝酸塩

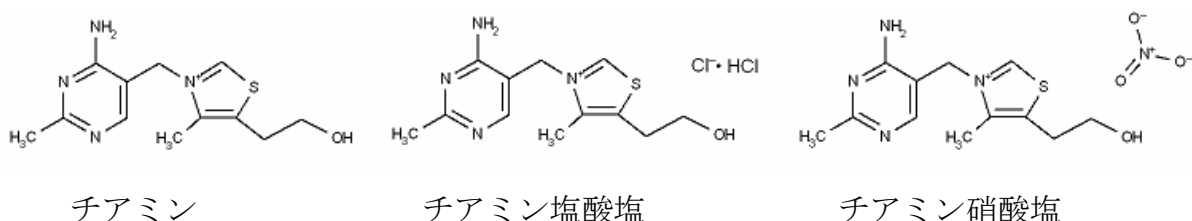
5. 分子量

256.36 : チアミン

337.27 : チアミン塩酸塩

327.36 : チアミン硝酸塩

6. 構造式



7. 経緯

チアミン（ビタミン B₁）は、糖からエネルギーを得るために必須な水溶性ビタミンの 1 つであり、中枢神経及び末梢神経の機能を正常に保つ作用がある。精製された食品や糖質の多い食品、アルコール等の摂取が多い人では、不足しがちなビタミンといわれている。また糖質の分解を助ける、中枢神経や末梢神経の機能を正常に保つ。

チアミン塩酸塩は薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

塩酸チアミン及び硝酸チアミンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

チアミンの塩酸塩及び硝酸塩は指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、チアミンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝（参照 1、2、3）

チアミン（ビタミン B₁）を多く含む食品として玄米、魚肉類、食肉類が挙げられ、その量は 400～900 µg/100 g である。

経口投与されたチアミン（ビタミン B₁）は主として十二指腸から吸収されるが、

ヒトに8～15 mg以上投与すると、投与量の増加に伴って吸収率は低下し、チアミンの吸収には限界が見られる。したがって、大量のチアミンを一度に投与するよりも分割したほうが効果的である。

チアミンは低濃度（生理的な状態での濃度）では能動輸送、高濃度では受動的拡散によって吸収される。腸の粘膜細胞に達したチアミンは、リン酸化され、チアミン二リン酸(チアミンピロリン酸)となり、その一部は境膜側で脱リン酸化される。ラットの反転小腸管でジニトロフェノールやフッ化ナトリウムのような代謝阻害剤はチアミンの輸送を強く抑制するとともにチアミンのリン酸化も阻害する。吸収されたビタミンB₁はチアミンピロホスホキナーゼによりリン酸化され、コカルボキシラーゼとしてピルビン酸デカルボキシラーゼ等の補酵素作用を示す。

代謝、排泄は著しく速く、静注されたチアミンの半減期はラットで20分以下、またウサギでは45～50分で、1時間以内に総排泄量の60 %以上が尿中に排泄されている。

ヒト成人では1日約1 mgを代謝するため、このような低用量の投与では尿中へは未変化体はほとんど排泄されない。過剰量を投与すると組織の貯蔵が飽和され、未変化のチアミンあるいは代謝物が尿中へ排泄される。心臓、腎臓、肝臓、脳ではチアミン濃度が最も高く、脾臓、リンパ節、副腎、筋肉も高い。

尿中の代謝物としてチアミンが生体内でチアゾール部分とピリジン部分が代謝されたもの、あるいは酸化された化合物等が分離、同定されている。ピリミジン核を¹⁴Cで標識したチアミンを投与したラット、ウサギでは、少なくとも22種類の代謝物が尿中に検出されている。

¹⁴C-チアゾール標識チアミンをヒトに経口投与すると、10日間で尿中に約32 %が排泄され、3日間で糞中に3.8 %排泄された。呼気中には放射能は検出されなかった。半減期は18日であった。

チアミン（ビタミン B₁）類は経口摂取されるとすべてホスファターゼによりチアミンとなって吸収、生体内で再びリン酸化され、リン酸エステル類になる。生体内ではトランスケトラーゼ、ピルビン酸脱水素酵素、 α -ケトグルタル酸脱水素酵素等、糖代謝酵素の補酵素となるチアミンピロリンサン（TPP）が最も多く、活性型ビタミン B₁といわれている。神経における特異的作用も知られており、この場合 TPP の型が注目される。

利用されていたチアミンリン酸エステル類はビチアミンになり、さらに、チアゾール、ピリジンに分解され、チアミンそのままの形のものと併せて尿中に排泄される。

2. 毒性情報（参照 2、4）

食品添加物公定書解説書第8版に記載の実験動物における毒性情報は以下のとおりである。

チアミンの吸収には限界があり、尿中にも急速に排泄されるため、過剰症のおそれは少ない。チアミン塩酸塩及びチアミン硝酸塩の急性毒性について表にまとめた。

塩	動物	投与経路	LD ₅₀
チアミン 塩酸塩	マウス	経口	7,700(7,064～8,393) mg/kg
	マウス	経口	9,160.5(8,297～10,114) mg/kg
	マウス	経口	15,000 mg/kg
チアミン 硝酸塩	マウス	腹腔内	387.3 ± 1.65 mg/kg
	マウス	静脈内	84.24 ± 1.14 mg/kg
	マウス	静脈内	105 mg/kg
	ウサギ	静脈内	112.58 mg/kg

チアミンは Hapten として作用し、非経口的投与により、過敏反応を起こすことがある。10 mg の 1 回静注により過敏症患者が死亡したという報告がある。

マウスに塩酸チアミンを 10 g/kg 経口投与すると、2 日後体重の 8～13 %減少が見られ、40～60 %が呼吸促迫、けいれんを起こし、呼吸停止により死亡した。

ラットを用いた塩酸チアミンの 10 日間経口反復投与（2 g/kg/日）試験が実施された。投与終了後急激な体重減少が現れ、4～5 日目に 5 例中 3 例が死亡した。剖見により肝臓、脾臓、腎臓の腫大が認められた。

ラットを用いた塩酸チアミンの 6 ヶ月間反復混餌投与（10、40、200、1,000 ppm）試験が実施された。体重、臓器重量、解剖並びに病理組織学的検索を行ったが、対照動物との間に有意な差は見られなかった。

「健康食品」の安全性・有効性情報、ビタミン B₁ に記載の、チアミンの過剰によるヒトでの障害は以下のとおりである

高濃度摂取しても腸の不調以外は認められない。大量（100～500 mg）のチアミンを血液中に投与しても一般的には耐性がある。1 日の推奨量の 100～200 倍を数回投与した時にのみアレルギー反応に関する毒性が報告されている。

経口摂取で適切にチアミンを使用する場合、安全と思われる。チアミンは一般的に毒性がないと考えられており、まれに高感受性反応が起こることがある。

チアミン塩酸塩は治療薬として長年にわたり使用されてきた。

3. 国際機関における評価の概要（参照 5、6、7）

（1）JECFA

JECFA では、ADI に関して設定をせず、現在の使用を認めるとしている。また、flavouring agents^(注)として使用の場合、現在の摂取量では安全性上の懸念はないとの注釈をつけている。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 ”flavouring agent” の定義」に詳細を記す。

(2) EFSA

EFSAはチアミンの評価を行っている。食品科学部会(SFC)によると、チアミンは主に α -ケト酸脱炭酸反応やケト転移反応に関与し、神経伝導作用を行っている可能性もある。

ヒトでは、摂取されたチアミンは良く吸収される。吸収の過程は2種類あり、1つは十二指腸による能動的取り込みの機構であり、小腸内の濃度が3 $\mu\text{mol/L}$ 以上となって飽和すると、受動輸送が行われる。チアミンを5 mg以上経口摂取すると吸収速度は急激に遅くなる。

血液ではチアミンは血漿に10 %、細胞に90 %の割合で分布している。生理的には全血のチアミンのリン酸の濃度は20~75 g/Lである。チアミンの体内への貯蔵は少なく、未変化体もしくはその他約20の代謝物が主に尿中に排泄される。血清中のチアミン量が上昇すると尿中への排泄が促進される。チアミンの経口投与後、最大の排泄は約2時間後に見られ、約4時間後に終了する。20~30 %の血漿中のチアミンはタンパク質と結合し、ピロリン酸として存在する。結合していないチアミンは、過剰なチアミンを排泄するため、脱リン酸化される。

アルコールにより、チアミンの吸収は減少し、排泄は増加するため、過度のアルコール摂取はチアミン代謝に影響を与える。またアルコールはチアミンの活性化を抑制し、チアミンの補酵素型であるTPPの生成を阻害する。

チアミンに関する実験動物を用いた毒性情報は以下のとおりである。

チアミンを経口、静脈内、腹腔内投与して毒性を観察したが、有害性は認められなかった。

塩酸チアミンのマウスにおけるLD₅₀は、静脈内投与で0.07~0.125 g/kg、腹腔内投与で0.317~0.500 g/kg、経口投与で3~15 g/kgであった。静脈内注射による症状として、血管拡張による低血圧、徐脈、神経筋肉系の抑制に至る不整呼吸が見られた。呼吸中枢の抑制による死亡が報告されている。

静脈注射の致死量はマウスで0.125 mg/kg、ラットで0.25 mg/kg、ウサギで0.30 mg/kg、イヌで0.35 mg/kgであった。サルにおける静脈注射の毒性発現用量は0.60 g/kgであった。

ヒトでの毒性情報は以下のとおりである。

経口薬としてのチアミンは、1日につき数100 mgの用量で投与しても有害作用の報告はない。まれにアレルギー性の感受性が1940年代に報告され、これは非経口経路でチアミン投与された患者にのみ発生している。

11日間250 mgを1日2回経口摂取しても有害性影響は見られなかった。1ヵ月間500 mgを1日1回投与した場合でも有害性の影響は見られなかった。

(3) CRN

CRN（米国栄養評議会）は補助食品のチアミン塩酸塩の OSL（Observed Safe

Level : 安全と考えられる 1 日摂取量) を、100 mg/日と決定した。チアミン製品はより高い濃度のものが市中に出回っており、また臨床面でも 100 mg 超える投与で安全が確認されていることから、100 mg が OSL となり、そのまま ULS とした。以下にチアミンの各国(機関) の許容上限摂取量を示す。

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
100 mg	未設定	未設定	100 mg サプリメント として (GL)	未設定

1 : サプリメントとしての上限値

2 : 許容上限摂取量 (食事全体からの摂取量に適用)

3 : 安全上限 (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用)

4 : ガイダンスレベル (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用)

5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について (2005)

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物やヒト用医薬品及び食品添加物等さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、チアミンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、チアミンは水溶性であることから、組織蓄積性はない。

国際機関等における評価を見ると、チアミンに対して CRN 及び UKEVM は補助食品を対象とした許容上限摂取量を設定している。しかし、チアミンには組織蓄積性がないことから、通常の食生活でこの許容上限摂取量を超えることはあり得ず、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン B1 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 : 詳細. [文献 090]
2. 谷村顕雄. "チアミン塩酸塩/チアミン硝酸塩/チアミン塩セチル硫酸塩/チアミンチオシアン酸塩/チアミンナフタレン - 1,5 - ジスルホン酸塩/チアミンラウリル硫酸塩". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1109-1128. [文献 088]

- 1 3. 糸川嘉則. "ビタミン B1". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店,
2 1996, p. 150-167. [文献 089]
- 3 4. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン B1 (チアミン)". 「健康食品」の安全性・有
4 効性情報. [文献 091]
- 5 5. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).
6 "THIAMINE HYDROCHLORIDE". Summary of Evaluations Performed by
7 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2002. [文献 094]
- 8 6. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Committee
9 on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₁. 2001. [文献 093]
- 10 7. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin B1
11 (Thiamin)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 092]

17 チロシン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物

2. 一般名

和名：L-チロシン

英名：L-tyrosine

＊ L-チロシンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

CAS (No. 60-18-4)

英名：Tyrosine

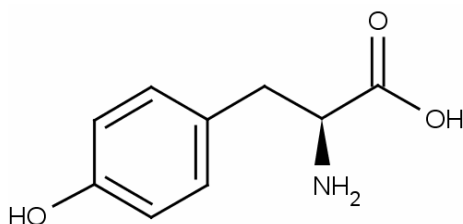
4. 分子式

$C_9H_{11}NO_3$

5. 分子量

181.19

6. 構造式



7. 経緯

L-チロシンは非必須アミノ酸の1つで、タンパク質構成アミノ酸である。生体内ではフェニルアラニンから合成される。神経伝達物質であるカテコールアミン及び甲状腺ホルモンサイロキシンの前駆体である。多くのタンパク質中に広く存在し、絹フィブロインに比較的多く含まれる。

L-チロシンは日本国内では、動物用医薬品としての承認はない。

L-チロシンは日本国内では、飼料添加物としての指定はない。

L-チロシンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、チロシンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1、2）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

L-チロシンは糖原性アミノ酸とケト原性アミノ酸の両方の性質を有し、フマル酸に転換され、クエン酸回路に入る場合と、アセチル CoA を生成する場合がある。

新生児に一過性チロシン血症が現れることがある。この障害は特に、高タンパク食を与えられている未熟児で、代謝酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの一過性の未成熟により血漿チロシン濃度の上昇が発生するものであるが、大部分は自然消失する。また遺伝的な高チロシン血症も存在するが、わが国では極めてまれである。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 3）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラットを用いた経口投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。この試験で、無毒性量は 3 g/kg/日とされた。

ラットを用いた低タンパク食での L-チロシンの過剰摂取試験により、白内障、皮膚障害、組織病理学的変化が認められた。これらの原因の一部は、L-チロシンの低溶解性であり、高タンパク摂取時には見られなかった。

ラット（Wistar 系）を用いた経口投与による生殖発生毒性が実施された。妊娠

15～19 日に L-チロシンを 20 mg/kg/日、2 回経口投与し、さらに夜間は、3 %の L-チロシンを含む飼料で飼育した。胎仔体重、脳重量の減少等の胎仔毒性が認められた。

ラットを用いた L-チロシン 500 mg/kg/日を妊娠 11～20 日に経口投与する生殖発生毒性が実施された。出生仔に行動異常が認められた。

ラットを用いた L-チロシン 500 mg/kg/日を妊娠 15～21 日に経口投与する生殖発生毒性が実施された。出生仔に中枢神経系の異常が認められた。

ヒトに関する情報は以下のとおりである。

ヒトに 100 mg/kg のチロシンを単独もしくは、食事とともに 1 回もしくは数回に分けて摂取させた結果、チロシンを添加しなかった場合と比べて血清チロシン濃度、チロシン及び中性アミノ酸比の上昇が認められたが、血圧、心拍数、尿量、神経系及び心理学的現象の変化は見られなかった。500 mg/kg 経口摂取で唯一観察されたのは、血中プロラクチン濃度の上昇であった。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-チロシンが天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^(注)として摂取する量よりもはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は評価しないと報告した。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 “flavouring agent”の定義」に詳細を記す。

（2）EFSA

L-チロシンは大腸菌（*Escherichia coli uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB lexA*）を用いた変異原性試験（プレート法）、大腸菌（*E.coli* WP2 *uvrA/pKM101oxyR⁺*、*oxyR⁺*）を用いた変異原性試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験、チャイニーズハムスター線維芽細胞を用いた染色体異常試験は全て陰性であった。またヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では陽性との判定はできないとした。

EFSA は最大推定摂取量（MSDI）法より、欧州 MSDI が 10 µg/日、米国 MSDI が 4 µg/日であり、食品からの曝露量が flavouring substance としての曝露量よりはるかに大きいことから、通常の摂取量推定は行わないものの、flavouring substance としての推定摂取レベルで安全性上の懸念はないとした。

III. まとめ

我が国におけるヒト用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績にお

いても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-チロシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-チロシンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-チロシンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

<参照>

1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293. [文献 009]
2. 谷村顕雄. "L-チロシン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1128-1130. [文献 095]
3. 万有製薬株式会社. "アミノ酸および有機酸の代謝障害-先天性代謝障害". メルクマニュアル 日本語版 第18版 Online. 2005. [文献 097]
4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004. [文献 023]
5. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

18 トウガラシ色素

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

飼料添加物

2. 一般名

和名：トウガラシ色素（カプサンチン）

英名：Paprika color (Capsanthin)

＊ 色素の主成分であるカプサンチン(Capsanthin)について調査を実施した。

3. 化学名（カプサンチン）

IUPAC

英名： 3,3'-Dihydroxy-beta,kappa-caroten-6'one

CAS (No. 465-42-9)

英名： Capsanthin

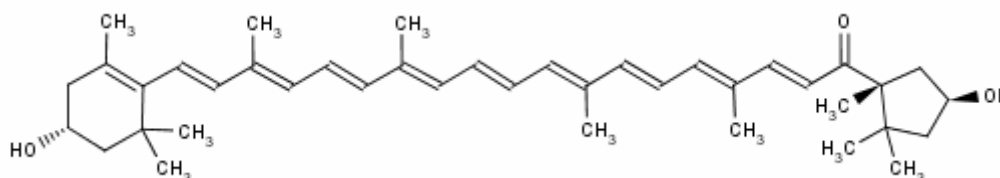
4. 分子式（カプサンチン）

$C_{40}H_{56}O_3$

5. 分子量（カプサンチン）

584.87

6. 構造式（カプサンチン）



7. 経緯

トウガラシ色素はカロチノイド系の色素の 1 つで、ナス科トウガラシ (*Capsicum annuum* Linné) の果実から抽出したカプサンチン (Capsanthin) 類を主成分とするもので主色素はカプサンチンの脂肪酸エステルである。カプサンチンはパプリカオレオレジンとも呼ばれる。

トウガラシ色素は、日本国内では飼料添加物に指定されていない。

トウガラシ色素は食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年

法律第 101 号) 附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿(平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号)に収載されている。

なお、トウガラシ色素は食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要(参照 1、2)

1. 毒性情報

食品添加物公定書解説書第 8 版及び新版食用天然色素に記載の毒性情報は以下のとおりである。

マウス(DD 系、雄)を用いたトウガラシ色素油溶性区分経口投与の急性毒性試験が実施され、LD₅₀は 75 mL/kg 超であった。

マウス(DD 系、雄)を用いたトウガラシ色素超水分散型区分の経口投与及び腹腔内投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀はそれぞれ 75,000 mg/kg 超、24,000 mg/kg 超であった。

Wistar 系ラットを用いたトウガラシ色素油溶性区分経口投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀は 11,250 mg/kg 超であった。

ネコを用いたトウガラシ色素の静脈内投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀は 1.6~4.3 mg/kg であった。

ラット(F344系、雌雄、各10匹/群)を用い、トウガラシ色素の13週間混餌反復投与(0.6、1.25、2.5及び5.0%)試験が実施された。血清生化学的検査では、雌雄の総コレステロールの用量相関的な軽度増加が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。NOAELは5.0%、すなわち、雄が2,948.4 mg/kg/日、雌が3,197.4 mg/kg/日と判定された。

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験において代謝活性化物質の有無にかかわらず、0.1~100 µL/plate で、4 菌株全てについて変異原性を認めなかった。また 枯草菌(*Bacillus subtilis* H17 *Rec*⁺、*B. subtilis* M45 *Rec*⁻)の両菌株を用いた DNA 修復試験においても陰性であった。チャイニーズハムスター細胞を用いた染色体異常試験においても染色体に異常を認めなかったことから、変異原性はないものと判断した。

2. 国際機関における評価の概要(参照 3、4)

(1) JECFA

第 55 回 FAO/WHO 食品添加物合同委専門委員会(2000 年)では、トウガラシ色素(パプリカオレオレジン)は天然に存在する色素で、flavouring agent^(注)

1 として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから
2 flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は、ADI に関して容
3 認できるとしている。

4 (注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 ”flavouring agent”の定義」に詳細を記す。

6 (2) EFSA

7 EFSA (2006) に記載の毒性情報は以下のとおりである。

8 マウスを用いたカプサンチンの経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀
9 は 11.25 g/kg であった。

10 ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA 98、TA 100) を用いた復帰突然
11 変異試験でS9の有無にかかわらず、パプリカ抽出物 (10 mg/plate) は陰性であっ
12 た。カプサンチン (2 mg/mL) 及びパプリカ色素 (2 mg/mL) は哺乳動物培養細胞
13 に対し染色体異常を誘発しなかった。またハムスター線維芽細胞を用いた染色体異
14 常試験でパプリカ色素 (0.25 mg/mL) は陰性であった。枯草菌 (*Bacillus subtilis*
15 H17 *Rec*⁺、M45 *Rec*) を用いたDNA修復試験はS9の有無にかかわらず陰性であっ
16 た。さらに、最近追加されたマウス骨髄細胞を用いた小核試験で、カプサンチンに
17 細胞毒性及び変異原性は認められなかった。

18 ラットを用いたパプリカスライス (5 g/kg/日) の 8 週間反復経口投与試験が実施
19 されたが、有意な体重及び肝臓重量変化、死亡率上昇、肝臓脂肪蓄積等は観察され
20 なかった。

21 ヒトに対する試験では、パプリカに対する皮膚反応試験が行われている。336 人
22 のパッチテスト被験者のうち、3 人に皮膚炎が観察された。皮膚スクラッチ試験で
23 は 894 のアトピー患者のうち 59 人が陽性を示したが、362 人の正常人では全てが
24 陰性であった。ココナッツ、バナナ及びキーウィフルーツに対してアレルギーを
25 呈する患者の場合、パプリカ粉末に対して特異的な IgE の上昇が見られた。しかし、
26 正常人でパプリカを含む食品摂取後に IgE の上昇が見られたとの報告はない。

28 III. まとめ

29 我が国における食品添加物での使用実績においても、これまでに安全性に関する
30 特段の問題は認められていないとともに、トウガラシ色素を含む食品の長年の食習
31 慣における弊害も認められていない。

32 国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は
33 認められなかった。

1 <参照>

- 2 1. 谷村顕雄. "トウガラシ色素". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修.
3 廣川書店, 2007, p. D1170-1173. [文献 099]
- 4 2. 清水孝重, 中村幹雄. "II-1 カロテノイド系色素 パプリカ色素". 新版・食用天然
5 色素. 藤井正美 監修. 光琳, 2001, p. 64-68. [文献 100]
- 6 3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "PAPRIKA
7 OLEORESIN". Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO
8 Expert Committee on Food Additives. 2000. [文献 104]
- 9 4. European Food Safety Authority (EFSA). "PART II. Capsanthin,
10 Citranaxanthin, and Cryptoxanthin". Opinion of the Scientific Panel on
11 Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the request
12 from the Commission on the safety of use of colouring agents in animal
13 nutrition. 2006. [文献 102]

19 トコフェロール

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（ビタミン剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：トコフェロール

英名：Tocopherol

3. 化学名

IUPAC

英名：(2R)-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-2H-1-benzopyran-6-ol

CAS (No.59-02-9)

英名： α -Tocopherol

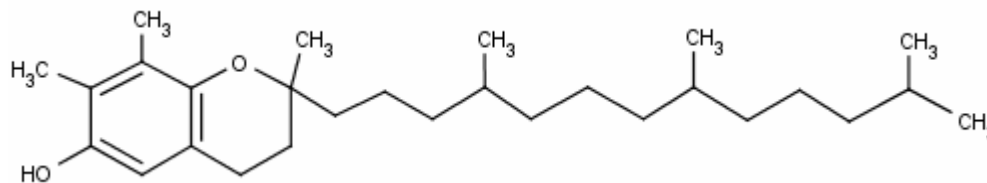
4. 分子式

$C_{29}H_{50}O_2$

5. 分子量

430.71

6. 構造式



7. 経緯

トコフェロールはビタミン E ともいわれ、脂質の酸化を抑制し、結果として細胞膜やタンパク質、核酸の損傷を防ぐ作用をもつ脂溶性ビタミンの 1 つである。ビタミン E が欠乏すると神経障害を引き起こす。その他、ビタミン E 欠乏がもたらす生理的な反応として、妊娠雌動物では胎仔の死亡や再吸収、雄では睪丸の萎縮等、生殖に関するものがある。最近、遺伝子発現や炎症反応の調節機能が注目されてい

る。

酢酸 *dl*- α -トコフェロールは薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

酢酸 *dl*- α -トコフェロールは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和 28 年法律第 35 号)第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

合成された *dl*体は指定添加物で食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表 1 に収載されている。また、使用基準があり、その用途は酸化防止の目的に限られている。

抽出トコフェロール(*d* 体)は食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律(平成 7 年法律第 101 号)附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿(平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号)に収載されている。

なお、トコフェロールは、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝(参照 1、2)

トコフェロールを多く含む食品として落下生(10 mg/100g)、アーモンド(30 mg/100g)、マーガリン(50 mg/100g)等がある。

経口投与されたトコフェロールは主として小腸上部から、おそらくは他の脂溶性ビタミンと同じ機序で吸収され、その吸収には胆汁が必要である。エステル体を投与すると腸管内で加水分解される。ヒトに経口投与すると約 10 mg まではほぼ完全に吸収されるが、投与量の増加とともに吸収率が低下することが知られている。血中濃度には個人差があり、脂質濃度によって変動する。トコフェロールは体内の全組織中へ分布するが、新生児の血中濃度は母体の血中濃度の約 1/5 であり、胎盤を通過し難いことが予想されている。大量を投与すると、肝臓、脂肪組織等に長期間貯留する。

トコフェロールの代謝機構についてはいまだ不明なところが多いが、消化管から吸収されて体内の各種の器官や体脂肪中に蓄積され、不飽和脂肪酸の酸化を防ぎ、その機能発揮に重要な働きをする。生体内のトコフェロールは高度不飽和脂肪酸が多くなればトコフェロールの消耗が多くなり、高度不飽和脂肪酸 1 g 当たり *d*- α -トコフェロールを 0.6~0.8 mg 必要とするといわれる。

2. 毒性情報 (参照 2、3)

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

WHO の報告(1962)では強い急性毒性は認められていない。マウス、ラット、ウサギに対する *dl*- α -トコフェロールの急性毒性は以下のとおりである。

動物 / 性別	経口投与	皮下投与	腹腔内投与	静脈内投与
マウス 雌雄	>20 g/kg	>20 g/kg	>20 g/kg	>2 g/kg
ラット 雌雄	>10 g/kg	>10 g/kg	>10 g/kg	>1 g/kg
ウサギ 雌雄	>5 g/kg	>5 g/kg	—	>1 g/kg

ラットに α -トコフェロールを 100 mg/ラット/日で 19 週与えたところ、リン代謝の増加が見られたが、10 mg/ラット/日の用量では影響は見られなかった。

動物にトコフェロールを長期投与した場合、外見的变化がなく、臓器や機能にも変化は認められていない。

ヒトでの α -トコフェロール大量摂取による健康影響情報は以下のとおりである。

成人が 1 g/日の量の α -トコフェロールを 1 ヶ月摂取するか、これ以上の量を 1 ヶ月以下の短期間摂取しても悪影響は出ていない。

「健康食品」の安全性・有効性情報に記載のトコフェロールの過剰によるヒトでの障害は以下のとおりである。

他の脂溶性ビタミンに比べると経口投与で比較的毒性がないといわれる。1 日 1,200 mg 以上のビタミン E 投与はビタミン K の代謝を妨害し、クマリンのような薬の抗凝固性効果を増長する可能性がある。

経口摂取で、ビタミン E はまれに、吐き気、下痢、腸のさしこみ、疲労、衰弱、頭痛、視力障害、発疹、生殖腺機能障害、クレアチン尿等の副作用を起こす場合がある。

経口摂取で適切に使用する場合、おそらく安全と思われる。推奨される 1 日の許容上限摂取量は 1,000 mg で、合成ビタミン E なら 1,100 IU、天然型なら 1,500 IU である。

静脈注射で多量のビタミン E 投与は危険性が示唆されている。合成ビタミン E の大量反復投与は血液凝固因子の活性減少による出血に関連があった、という報告がある。

3. 国際機関における評価の概要 (参照 4、5、6、7)

(1) JECFA

JECFA は第 17 回会議 (1973 年) で α -トコフェロールの ADI を 0~2 mg/kg と設定した。さらに第 30 回会議 (1986 年) で *d*- α -トコフェロール及び *d*- α -トコフェロールのグループ ADI を 0.15~0.2 mg/kg とした。

以下は第 17 回会議 (1973 年) の後に JECFA より発表されたモノグラフ中の実

1 験動物における毒性情報である。

2 ラット（CD 系、雌雄）を用いたコハク酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールに対する急性毒性
3 試験が実施され、LD₅₀ は 7,000 mg/kg 超であった。

4 ラット（F344 系、授乳中）を用いた酢酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールに対する 35～39
5 日間飲水投与（500 mg/kg）試験が実施された。肝臓の脂肪化が観察されたが、肝
6 臓の中性脂肪のレベルには大きな変化はなかった。

7 ラット（雌）を用いた酢酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールの 13 週間混餌投与（35、875、
8 1,750、3,500、35,000 mg/kg）試験が実施された。最高用量投与群で、飼料効率の
9 低下及び血清 GPT の上昇が観察された。

10 ラット（SD 系、雌雄、各 60 匹/群）を用いて $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールに対する長期
11 間混餌投与試験が実施された。24～26 週に血液凝固異常が発現したため、飲水に
12 ビタミン K₁ 7 mg/L を添加した。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の軽度の低下
13 が高用量群の雌雄で 8 週に見られた。アルカリホスファターゼ値の軽度の一時的増
14 加が高用量群で見られた。GTP 値の増加が用量依存的に 4～26 週に見られた。雌
15 高用量群の肝臓絶対重量(途中検査のみ)の増加が見られたが、最終検査時(104 週)
16 には臓器重量の変化は見られなかった。

17 マウス（ICR）を用いた催奇形性試験が実施された。妊娠 7～11 日に $d\text{-}\alpha$ -トコ
18 フェロール 591 mg/kg/日を経口投与した。7 腹 91 匹の出生仔のうち 1 匹に脳ヘル
19 ニアが発生したが、他は正常であった。

20 ヒトに対する知見としては、以下の報告がある。

21 α -トコフェロール約 720 mg/日を健常成人が摂取したところ、強度の衰弱と疲労感
22 が発現した。これらの副作用は若年健常男性に 720 mg/日投与しての二重盲検法試
23 験で確認された。また、治療目的で 20～600 mg/日量の α -トコフェロール又はそ
24 の酢酸塩を摂取しても毒性は見られない。

25 晩発性皮膚ポルフィリア症の患者に α -トコフェロール 1,000 mg/日 3 ヶ月投与
26 したところ、アンドロステロン、エチコラノン+、デヒドロエピアンドロステロン
27 の 24 時間尿中排泄量強い増加とプレグナンジオールの強い減少が見られた。

28 29 (2) EFSA

30 EFSA の食品科学部会（SFC）はトコフェロール抽出物を用いた試験結果から、
31 α 、 β 、 γ 、 δ -トコフェロール又は酢酸- α -トコフェロールには抗酸化作用がある
32 ことを認めた。また、ADI の設定は不適切であるとしている。SCF はヒトでの生
33 化学検査で見られた尿中ステロイドホルモン及び I₂ 代謝への影響は毒性学的には
34 疑わしいとしている。しかし、クレアチンホスホキナーゼ活性への影響及び尿中
35 クレアチン排泄量の増加に関連した疲労は、2 人のみの報告であるが、他にも同様
36 な報告があるため、NOAEL を 540 mg/日と設定した。SCF は以上を考慮して感受

性の個体差の不確実係数は 2 が適切であると結論し、成人の上限許容摂取量を 270 mg/日と確定し、これを踏まえて 300 mg/日とした。

妊娠期、授乳期の動物実験から妊婦・授乳婦に対する特別なリスクがあるとの指摘がないため、妊婦・授乳婦の上限許容摂取量を 300 mg/日とした。

児童/青年期についての試験成績がないため、上限許容摂取量は成人の体表面積から換算して、1～3 歳は 100 mg/日、4～6 歳は 120 mg/日、4～6 歳は 120 mg/日、7～10 歳は 160 mg/日、11～14 歳は 220 mg/日、15～17 歳は 260 mg/日と設定した。

実験動物での毒性情報は上記 JECFA と重複するため、省略した。

(3) CRN

米国栄養評議会 (CRN) は、臨床試験のデータより、副作用が認められなかった値を算出して、OLS を 1,073 mg (1,600 IU) に設定した。より高用量の 2,146 mg (3,200 IU) 摂取においても副作用が認められなかったことから、不確実性は非常に低いと判定した。CRN は端数を切り捨て 1,000 mg と設定した。以下に各国 (機関) の許容上限摂取量比較を示す。

CRN URS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SCF UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
1,000 mg (1,600 IU)	1,000 mg	300 mg	540 mg サプリメント として (800 IU)(SUL)	600 mg

1 : サプリメントとしての上限値

2 : 許容上限摂取量 (食事全体からの摂取量に適用)

3 : 安全上限 (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用)

4 : ガイダンスレベル (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用)

5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について (2005)

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、トコフェロールを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、「第 7 次改定日本人の栄養所要量について」では許容上限摂取量として 600 mg/日が定められている。

トコフェロールはしばしば、過剰投与の害が問題になる。トコフェロールが動物

用医薬品もしくは飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、動物に残留したトコフェロールが食品を介して、ヒトに移行し許容上限摂取量を超えヒトの健康を損なうおそれはないと考えられる。サプリメント等による障害とは区別されなくてはならない。

国際機関等における評価を見ると、トコフェロールに対して、多くの国で補助食品を対象とした許容上限摂取量が設定されている。この許容上限摂取量は非常に高く、通常の食生活でこの値を超えることは困難であることから、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン E 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 : 詳細. [文献 107]
2. 谷村顕雄. " $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール/ $d\text{-}\gamma$ -トコフェロール/ $d\text{-}\delta$ -トコフェロール/ $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1183-1194. [文献 105]
3. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン E (トコフェロール)". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 106]
4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "alpha-TOCOPHEROL". the sixth and seventeenth meetings of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Annex 1, references 6 and 32). 1980. [文献 110]
5. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). "d-alpha-TOCOPHEROL CONCENTRATE". Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1986. [文献 111]
6. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements. 2008. [文献 109]
7. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin B1 (Thiamin)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 108]

20 ナイアシン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（肝臓疾患用・解毒剤、有効成分の補給）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：ナイアシン

英名：Niacin

＊ ニコチン酸及びニコチン酸アミドについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：Pyridine-3-carboxylic acid

英名：Pyridine-3-carboxamid

CAS (No. 59-67-6) : ニコチン酸

英名：Nicotinic Acid

CAS (No. 98-92-0) : ニコチン酸アミド

英名：Nicotinamide

4. 分子式

$C_6H_5NO_2$: ニコチン酸

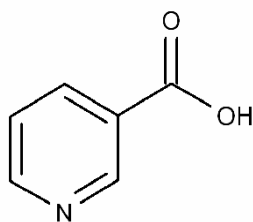
$C_6H_6N_2O$: ニコチン酸アミド

5. 分子量

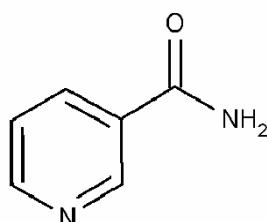
123.11 : ニコチン酸

122.12 : ニコチン酸アミド

6. 構造式



ニコチン酸



ニコチン酸アミド

7. 経緯

ナイアシンはニコチン酸及びニコチン酸アミドの総称で、活性型補酵素(NAD、NADP)として、生体内でエネルギー産生や、脂質の代謝、アミノ酸代謝等に関与するビタミンである。生体内ではトリプトファンから合成される。

ニコチン酸及びニコチン酸アミドは薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

ニコチン酸及びニコチン酸アミドは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和 28 年法律第 35 号)第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

ニコチン酸及びニコチン酸アミドは指定添加物で食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表 1 に収載されている。

なお、ナイアシンは、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝(参照 1)

ナイアシンを多く含む食品として動物性食品ではカツオ、マグロの魚類及び食肉類で、その量は 10~20 mg/100 g である。植物性食品では、なめこ、平茸のきのこ類及び落花生でその量は 10~17 mg/100 g である。

ナイアシンは、動物性食品中ではニコチン酸アミド、植物性食品中ではニコチン酸として存在し、ニコチン酸アミド、ニコチン酸のいずれも小腸で受動拡散によって吸収される。ニコチン酸アミドは肝臓以外の組織に運ばれ、余ったものが肝臓に取り込まれる。一方、ニコチン酸は肝臓に取り込まれた後、ニコチン酸アミドに変換され、各組織に放出される。肝臓ではトリプトファンからニコチン酸アミドを合成することができる。ニコチン酸アミドは、ヒトでは MNA (N1-メチルニコチンアミド) や 2-Py (N1-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド)、4-Py (N1-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド) に代謝されて尿中に排泄される。

2. 毒性情報(参照 2、3)

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。
急性毒性について表にまとめた。

動物	投与経路	LD ₅₀
マウス	経口	3.72 g/kg
	腹腔内	358 mg/kg
	皮下	3.5 g/kg
ラット	経口	7 g/kg
	腹腔内	730 mg/kg
	皮下	5 g/kg
ウサギ	経口	4.55 g/kg

ニコチン酸ナトリウムの急性毒性、亜急性毒性試験について表にまとめた。

動物	投与経路	投与量	期間	影響
ラット	経口	1 g/kg/日	40日間	中毒症状は見られず、 各臓器にも病理学的変化は認められず。
ニワトリ	経口	0.1 g/kg/日	21日間	
幼若イヌ	経口	1 g/kg/日	21日間	
成熟イヌ	経口	2 g/kg/日	35日間	

「健康食品」の安全性・有効性情報に記載のナイアシン過剰によるヒトでの障害の情報は以下のとおりである。

ナイアシンは肝機能検査値の上昇及び黄疸と関連し、特に 3 g/日以上摂取で影響が現れる。肝機能テストの数値が正常上限値の 3 倍まで上昇したら、ナイアシン摂取を中止すべきである。ナイアシンによる劇症肝炎や脳症を伴う重篤な肝障害がまれに見られる。

高用量のナイアシン摂取により、吐き気、嘔吐、鼓腸、胸やけ、食欲不振、下痢、消化性潰瘍の悪化等の胃腸障害を引き起こす可能性がある。これらの作用は食事や制酸薬と同時に服用することで抑えられ、通常は治療 2 週間以内に消失する。

高用量のニコチンアミドの摂取によっても、吐き気、嘔吐、胸やけ、食欲不振、上腹部痛、鼓腸、下痢等の胃腸障害や、発疹、そう痒、黒色表皮症、めまい、眠気、頭痛を起こすことがある。

ニコチン酸 3,000 mg/日以上摂取させると消化管と肝臓に障害が見られる。ナイアシンはおそらくインスリン抵抗性を引き起こし、悪化することにより、用量依存的に耐糖能を低下させる。

高用量のナイアシンは尿酸排泄を減少させるため、痛風患者は摂取を避けた方がよい。

ナイアシンの血管拡張効果により、低血圧、めまい、頻脈、不整脈、失神、血管迷走神経性発作等が、特に降圧剤を服用している患者で起こる可能性がある。

ナイアシンの高用量摂取はホモシステインの濃度を上昇させる。上昇したホモシ

ステイン濃度は動脈閉塞性疾患のリスク因子であるが、ナイアシンのホモシステインへの影響に関する臨床での有意性は不明である。

ナイアシンの高用量で長期的な摂取は、まれに用量依存的で可逆的な発疹、そう痒、黒色表皮症、乾皮症、ドライアイ、中毒性弱視、かすみ目、黄斑浮腫、嚢胞様黄斑症を起こす。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5、6）

(1) IPCS INCHEM

ニコチン酸アミドの急性毒性試験について表にまとめた。

動物	投与経路	LD ₅₀
マウス	経口	3.1 g/kg
	腹腔内/静脈内	1,600～2,600 mg/kg
ラット	経口	雌雄：3.5 g/kg
	経口	雄：7.1 g/kg 雌：5.5 g/kg
ウサギ	経皮	>2,000 mg/kg

ラット（雌雄、各 5 匹/群）を用いたニコチン酸アミドの 4 週間反復経口投与（0、215、1,000 mg/kg/日）試験が実施された。全投与群の雄で体重増加及び摂餌量の顕著な減少、肝臓重量の増加が認められ、肝臓の小葉中心性細胞の肥大が観察された。雌の 1,000 mg/kg/日投与群で、脾臓の髄外造血が認められた。この試験で、NOAEL は 215 mg/kg /日とされた。

ラット（雄）を用いたニコチン酸アミドの反復混餌投与（35、70、140 mg/kg/日：期間不明）試験が実施された。70 mg/kg /日群で体重増加量の亢進及び肝臓の相対重量の顕著な減少が観察された。140 mg/kg /日群では体重増加量減少が観察されたが、副腎と腎臓重量には影響は認められなかった。

ネズミチフス菌 (*Salmonella strains* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は、S9 の有無にかかわらず陰性であった。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。試験結果は、現在の判定基準では陰性であった。

数多くの姉妹染色分体交換試験での陽性結果が報告されている。しかし試験が過度に高濃度（15 mM 以上）で行われており、ニコチン酸アミドによるポリ（ADP）トランスフェラーゼ阻害によるものと考えられた。

雌雄のマウスを用いたニコチン酸アミドの腹腔内投与による小核試験が 2 件実施された。双方の試験とも赤血球に小核の増加は見られなかった。ただし、高用量（1,000 mg/kg）の雄でわずかな増加が観察されたが、染色体異常誘発性はないと

判定した。

マウス（Swiss 系）を用いたニコチン酸アミド 1 %の混餌生涯投与発がん性試験が実施された。腫瘍の発生の増加は見られなかった。

ラットを用いてニコチン酸アミドを 0、40、200、1,000 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日の間、経口投与する催奇形性試験が実施された。妊娠 20 日に屠殺し胎児の生殖器官を検査した。最高用量群の母動物の体重増加が軽度減少し、また胎盤重量が顕著に減少した。胎仔には毒性影響は見られなかったが、1,000 mg/kg 投与した母動物から生まれた仔（雄）に顕著な低体重が見られた。最高用量まで奇形の発生はなかった。この試験で母動物に対する毒性と仔への影響の NOAEL はいずれも 200 mg/kg/日とされ、催奇形性はないと結論された。

(2) EFSA

EFSA はニコチン酸及びニコチン酸アミドの評価を行っている。食品科学部会 (SFC) によるヒトでの知見を以下に示す。

ニコチン酸の低用量投与で紅潮が発生する。50 mg 及び 100 mg の 1 回投与で、それぞれ 5 % 及び 50 % に紅潮が出現した。6 人/群からなる 3 グループに、それぞれニコチン酸 10 mg/日、30 mg/日、50 mg/日を 92 日間投与した試験で、30 mg 投与群では 2 人に、50 mg 投与群では 4 人に紅潮が出現した。

高コレステロール治療にニコチン酸 3～9 g を数ヵ月から数年間服用した患者に激しい肝臓毒性が出現した。重症例では肝機能停止や劇症肝炎を起こし、また肝移植を必要とする脳症も出現した。

ニコチン酸高用量投与者における他の症状としては、霧視、黄斑性浮腫及び血漿へのシスチン濃度上昇が報告されている。

ニコチン酸アミドでは、ニコチン酸投与で見られた紅潮及び消化器症状は報告されていない。ニコチン酸アミド 9 g を数日間、その後 3 g を毎日服用した患者に肝炎が発生したという報告が 1 例ある。I 型糖尿病患者に治療目的で、ニコチン酸アミド 25 mg/日を 12 ヶ月間投与した試験で、毒性は観察されなかった。

妊娠初期にニコチン酸アミドを摂取した女性に、胎児の形成異常が見られたとの報告がある。

ニコチン酸の許容上限摂取量は、30 mg/日の投与での紅潮出現を基に、不確定定数を 3 とし、10 mg が設定された。

ニコチン酸アミドの許容上限摂取量は、糖尿病患者への投与結果より得られた NOAEL の 25 mg/kg/日を基に、不確定定数を 2 とし 12.5 mg/kg/日もしくは 900 mg/日と設定された。

(3) CRN

CRN(米国栄養評議会)は、肝臓及び消化器の障害を基にニコチン酸の NOAEL を

500 mg/日、LOAEL を 1,000 mg/日と設定した。しかしこの値は徐放剤による値で（通常のニコチン酸では 1,000 mg 投与で肝臓毒性を示すことはない）あることから、通常製剤と徐放剤の LOAEL を分けて記載した（徐放剤は通常製剤の 1/2）。

臨床試験の結果から、ニコチン酸アミドの NOAEL は 25 mg/kg/日と設定された。以下に各国(機関)のニコチン酸及びニコチン酸アミドの許容上限摂取量を示す。

ニコチン酸

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
500 mg ⁶ 250 mg ⁷	35 mg ⁸	10 mg ⁸	17 mg ⁸ サプリメント として(GL)	30 mg ナイアシン として

ニコチン酸アミド

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
1,500 mg	35 mg	900 mg	500 mg サプリメント として(GL)	30 mg ナイアシン として

1：サプリメントとしての上限値

2：許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）

3：安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

4：ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

5：第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）

6：肝臓及び消化器の障害を基に設定

7：徐放剤の値

8：血管拡張性のフラッシング反応(紅潮反応)を基に設定

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物やヒト用医薬品及び食品添物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、ナイアシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、ナイアシンは水溶性であることから、組織蓄積性はない。また、「第 7 次改定日本人の栄養所要量について」では許容上限摂取量として 30 mg/日が定められている。

国際機関等における評価を見ると、ニコチン酸及びニコチン酸アミドに対して、

多くの国では補助食品を対象とした許容上限摂取量が設定されている。しかし、ニコチン酸及びニコチン酸アミドには組織蓄積性がないことから、通常の食生活でこの許容上限摂取量を超えることはあり得ず、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 国立健康・栄養研究所. "ナイアシン解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 : 詳細. [文献 114]
2. 谷村顕雄. "ニコチン酸/ニコチン酸アミド". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1236-1243. [文献 112]
3. 国立健康・栄養研究所. "ナイアシン、ニコチン酸およびニコチンアミド". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 113]
4. International Programme on Chemical Safety (IPCS). "Pyridinecarboxamide (nicotinamide)". SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15. 2002. [文献 117]
5. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion Inositol hexanicotinate (inositol hexaniacinatate) as a source of niacin (vitamin B₃) added for nutritional purposes in food supplements. 2009. [文献 116]
6. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Niacin: Nicotinic Acid and Nicotinamide". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 115]

2 1 乳酸

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

農薬

動物用医薬品

飼料添加物

2. 一般名

和名：乳酸

英名：Lactic acid

＊ L-乳酸について調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：2-hydroxypropanoic acid

CAS (No.79-33-4)

英名：(2S)-2-Hydroxypropanoic acid

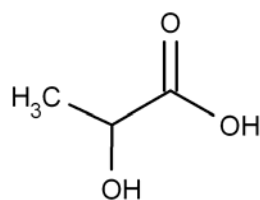
4. 分子式

$C_3H_6O_3$

5. 分子量

90.08

6. 構造式



7. 経緯

乳酸は動植物界に広く存在し、解糖系の最終産物としてピルビン酸の還元によって生じる。乳酸は血液中にも、正常成分として少量は存在するが、運動時に筋肉中のグリコーゲンから大量に生じ血液中の濃度が増加する。このことが疲労の原因の1つといわれている。

1 乳酸は日本国内では、農薬登録はされていない。

2 乳酸は、国内で承認されている動物用医薬品（代謝性用薬）の成分として、乳酸
3 カルシウム、乳酸ナトリウムといった乳酸塩の形で使用されている。

4 乳酸は日本国内では、飼料添加物の指定はない。

5 また乳酸は、指定添加物で食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号) 第 10 条に基づ
6 き、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

7 なお、乳酸は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に
8 基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴
9 い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が
10 定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の
11 1 つである。

12 **II. 安全性に係る知見の概要**

13 **1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）**

14 体内に蓄積された乳酸は肝臓においてグリコーゲンとして合成され、再び利用し
15 やすいエネルギー源として、血液循環によって各組織へ運ばれる。この一連の過程
16 は乳酸回路またはコリ回路として知られている。また、解糖系でピルビン酸が生成
17 された時点で好氣的であれば、ミトコンドリアに入りアセチル-CoA を生成してク
18 エン酸回路に入り代謝され、ほとんどが呼気中の CO₂ として排泄される。

19 **2. 毒性情報（参照 1）**

20 食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

21 マウス、ラット及びモルモットを用いた乳酸の経口投与による急性毒性試験が実
22 施された。LD₅₀ はそれぞれ 4.875 g/kg、3.73 g/kg 及び 1.81 g/kg であった。

23 ラットを用いた乳酸 1.5 g/日の経口投与による 3 ヶ月間亜急性毒性試験が実施さ
24 れた。著しい体重減少が観察され、ヘモグロビンと赤血球の減少が見られた。血液
25 中の二酸化炭素が増加していたが、血液の pH には変化はなかった。

26 **3. 国際機関における評価の概要（参照 2、3、4）**

27 **（1）JECFA**

28 WHO Food Additives Series No. 5 に記載された毒性情報は以下のとおりであ
29 る。

30 ラットに 1 日 1.5 g/kg の乳酸を 3 ヶ月連続して与えたところ、体重減少が著しく、
31 ヘモグロビンと赤血球の減少が見られた。血液中の二酸化炭素が増加していたが、
32 血液の pH には変化はなかった。

33 その他、少数の実験動物を用いた多くの試験があるが、いずれも毒性は見られて
34 いない。

JECFA では 17 回会議（1973 年）において ADI を制限しないと報告した。18 回会議（1974 年）では、乳酸及びその塩類の Group ADI について ADI を制限しないと報告した。D-乳酸、DL-乳酸は乳幼児用食に使用しないこと及び flavouring agent^(注) として使用の場合、現在の摂取量では安全性上の懸念はなく現在の使用を認めると報告した。最終評価は 57 回会議（2001 年）に行われた。また、食品添加物としての乳化剤である乳酸グリセリンエステルと脂肪酸類グリセリンエステルの 1 日摂取許容量の検討が第 10 回会議（1966 年）で行われた。ただし乳酸そのものについては、ほとんど扱われていない。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 ”flavouring agent” の定義」に詳細を記す。

(2) EPA

EPA の乳酸エチルエステル及び乳酸ブチルエステルに記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラットを用いた乳酸エチル 2,000 mg/kg の経口投与による急性毒性試験が実施された。投与後 14 日の観察期間で死亡例はなく、体重への影響も見られなかった。また 14 日目の剖検でも肉眼的な異常は観察されなかった。この結果より、LD₅₀ は 2,000 mg/kg（雌雄）以上と判断された。

妊娠ラットを用いた乳酸エチル 0、517、1,551、3,619 mg/kg/日の経皮投与（妊娠 6～15 日目に 6 時間/日）による発達毒性試験が実施された。全身性の毒性はどの用量でも見られず、体重及び体重増加、摂餌量、死亡率、臨床症状に変化は認められなかった。また胎仔の組織標本観察で投与による毒性影響は認められなかった。母動物の剖検所見にも異常は認められなかった。母動物と仔に毒性影響は見られず、NOAEL は 3,619 mg/kg/日であった。

乳酸エチル、乳酸ブチルの吸収は迅速に行われ、エタノールと乳酸に代謝されると考えられる。その後、ヒトではエタノールは酸化されて二酸化炭素と水になる。乳酸は解糖系の中間代謝物であり、研究報告は多い。以上から、ADI の設定は必要ないとした。また EPA は、乳酸エチル、乳酸ブチルを残留許容量の設定対象農薬から除外しても安全であると判断した。

III. まとめ

我が国におけるヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、乳酸を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また乳酸は生体内産生物質である。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

1
2 <参照>

- 3 1. Stryer L. 入村達郎, 岡山博人, 清水達郎 監訳."ペントースリン酸回路と糖新生".
4 ストライヤー生化学 原書 4 版. 東京化学同人, 1996, p. 559-580. [文献 120]
- 5 2. 谷村顕雄. "乳酸". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店,
6 2007, p. D1255-1261. [文献 118]
- 7 3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). "LACTIC
8 AND FATTY ACID ESTERS OF GLYCEROL-WHO food additives series 5".
9 Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
10 Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 539; FAO Nutrition
11 Meetings Report Series, 1974, No. 5. [文献 123]
- 12 4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). "ETHYL
13 LACTATE". Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO
14 Expert Committee on Food Additives. 2001. [文献 122]
- 15 5. Environmental Protection Agency (EPA). Lactic acid, ethyl ester and Lactic
16 acid, n-butyl ester; Exemptions from the Requirement of a Tolerance. 2002.
17 [文献 121]

2.2 バリン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：L-バリン

英名：L- valine

＊ L-バリンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-Amino-3-methylbutanoic acid

CAS (No. 72-18-4)

CAS 名：Valine

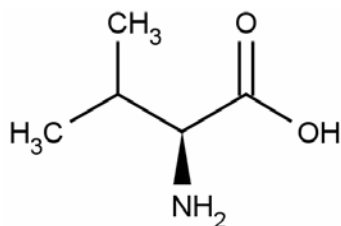
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2$

5. 分子量

117.15

6. 構造式



7. 経緯

L-バリンは必須アミノ酸の1つで、筋肉で代謝される分岐鎖アミノ酸（BCAA； branched chain amino acid）であり、筋肉のエネルギー代謝に深くかかわっている。生体内ではピルビン酸から合成される。少量ではあるが、多くのタンパク質中に含まれていることから、欠乏症を起こすことはない。

L-バリンは日本国内では、動物用医薬品としての承認はない。

L-バリンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

L-バリンは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、バリンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

バリンは糖原性アミノ酸でプロピオニル-CoA、メチルマロニル-CoA を経てスクシニル-CoA へと転換し、クエン酸回路に入る。また特定の疾患を除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2、3）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラットを用いた L-バリンの腹腔内投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は 46 mmol/kg で、LD_{99.9} は 67 mmol/kg であった。

アミノ酸の科学と最新応用技術に記載のバリンの過剰投与による障害は以下のとおりである。

成長期のラットを用いた試験で、飼料へのバリンの過剰量の添加はラットの摂食及び体重増加を強力に抑制した。この毒性はカゼイン 20 %を含む基礎飼料中の約 6.5 倍量（7.5 g/100 g 食）のバリン添加で発現し、他のアミノ酸もしくはタンパク質添加により解消している（基礎飼料中のバリン量は 1.15 g/100 g 食）。

バリンの大量摂取は、他の分岐アミノ酸であるロイシン及びイソロイシンの異化

を促進することから、これらのアミノ酸の生体内濃度が低下する。この分岐アミノ酸同士の拮抗作用と呼ばれる現象は低タンパク栄養の状態でのみ見られるものであると考えられる。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-バリンが天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^(注) として使用の場合、現在の摂取量では安全性上の懸念はなく、現在の使用を認めるとした。

JECFA は、DL-バリンの欧州の最大推定摂取量（MSDI）が 35 µg/日で、米国の MSDI が 48 µg/日であることから、MSDI 法に基づき、「flavouring agent としての推定摂取レベルは構造クラス I の物質についての閾値（Class I：1,800 µg/日）以下であることから安全性上の懸念はない」と結論した。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 “flavouring agent”の定義」に詳細を記す。

（2）EFSA

EFSA は DL-バリンを 5 %以上含んだ飼料で行ったラットの 13 週間の試験で毒性影響はないとした。

大腸菌（*Escherichia coli uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB lexA*）を用いた変異原性試験及び枯草菌（*Bacillus subtilis* H17、M45）を用いた DNA 修復試験はすべて陰性であった。ヒトリンパ球及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では、陽性との判定はできないとした。

III. まとめ

我が国における飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-バリンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-バリンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-バリンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

- 1 <参照>
- 2 1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ
3 酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p.
4 265-293. [文献 009]
- 5 2. 谷村顕雄. "L-バリン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書
6 店, 2007, p. D1310-1313. [文献 124]
- 7 3. 坂井良成, 増澤 (栗山) 陽子, 木村毅. "アミノ酸の安全性". アミノ酸の科学と最
8 新応用技術. 門脇基二, 鳥居邦夫, 高橋迪雄 監修. シーエムシー出版, 2008, p.
9 101-113. [文献 025]
- 10 4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of
11 certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert
12 Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004.
13 [文献 023]
- 14 5. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring
15 Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related
16 substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino
17 acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA
18 Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

2 3 パントテン酸

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（肝臓疾患用・解毒剤、ビタミン剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：パントテン酸

英名：pantothenic acid

＊ パントテン酸カルシウムについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：D(+)-N-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl)- β -alanine

CAS (No. 79-83-4)

英名：Pantothenic acid

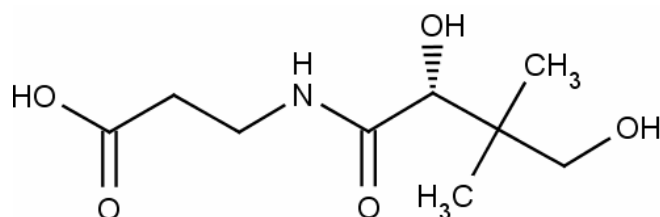
4. 分子式

$C_9H_{17}NO_5$

5. 分子量

219.23

6. 構造式



7. 経緯

パントテン酸は水溶性ビタミンで、そのほとんどがパントテン酸から生合成されるコエンザイム A (CoA) 及び 4'-ホスホパンテテインを補酵素として含む酵素類の作用に基づいている。特に、糖及び脂肪酸の代謝とのかかわりが深い。また、その存在が生物界に広く認められたことから、至るところに存在する酸という意味で“pantothenic acid”と命名された。

パントテン酸カルシウムは薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

d-パントテン酸カルシウム及び *dl*-パントテン酸カルシウムは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

パントテン酸カルシウムは、指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、パントテン酸は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝（参照 1、2）

パントテン酸を多く含む食品として納豆、鶏や豚や牛の肝臓等が挙げられ、その量は 5～10 mg/100 g である。

パントテン酸の生理機能は、CoAやアシルキャリアープロテイン（ACP）の補酵素である4'-ホスホパンテテインの構成成分として、脂質の代謝を中心に機能し、糖及び脂質の代謝とのかかわりが深いビタミンである。

生体内代謝でのCoAやACPの役割は、酸化還元反応、転移反応、加水分解反応、分解反応、異性化反応、合成反応等、ほとんどすべてのタイプの反応に関与し、140 種類以上の酵素の補酵素として機能している。

最も重要なアシル誘導体は、アセチル-CoAである。糖、脂肪酸、アミノ酸の分解代謝で得られるC-2ユニットは、アセチル-CoAの形で蓄積される。糖代謝では、解糖反応の最終産物であるピルビン酸をアセチル-CoAの形でクエン酸回路へ導入する反応であり、また脂肪酸代謝では、 β 酸化等の反応である。このようにして蓄積されたアセチル-CoAは、再度代謝されて体内の構成成分へと変換されたり、エネルギー代謝に利用される。例えば、脂肪酸の合成反応、不飽和化反応、分岐鎖アミノ酸の代謝、クエン酸回路における α -ケトグルタル酸の酸化反応等がこれに相当する。

さらに、生理活性ペプチドの生合成において4'-ホスホパンテテインを補酵素とする酵素が数種類知られている。

2. 毒性情報（参照 3、4）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の実験動物における毒性情報は以下のと

おりである。

パントテン酸カルシウムの急性毒性試験について表にまとめた。

動物	投与経路	LD ₅₀
マウス	経口投与	10 g/kg
	腹腔内投与	920 mg/kg
	静脈内投与	910 mg/kg
	皮下投与	2,700 mg/kg
ラット	経口投与	>10 g/kg
	腹腔内投与	820 mg/kg
	静脈内投与	830 mg/kg
	皮下投与	3,400 mg/kg

ラットを用いたパントテン酸カルシウム50～200 mg/日を190日間経口投与する反復投与毒性試験が実施された。発育は正常であり、主要臓器の重量及び組織に異常は認められなかった。

「健康食品」の安全性・有効性情報、パントテン酸に記載の実験動物における毒性情報は以下のとおりである。

マウスを用いたパントテン酸カルシウムの急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は10 g/kg で、死亡例は呼吸不全によるものであった。

ヒトに関する情報は以下のとおりである。

経口摂取で、適切に使用する場合、おそらく安全と思われる。10 g までは有意な副作用なく、摂取可能である。

妊娠中の経口摂取は、米国 RDA（推奨量）の 6 mg を超えなければおそらく安全と思われる。ただし妊娠中のこれ以上の高用量摂取の安全性に関しては、データが十分ではないため避けるべきである。

授乳中の経口摂取は、RDA の 6 mg を超えなければおそらく安全と思われる。ただしこれ以上の量を摂取する場合の安全性に関してはデータが十分ではないため、授乳中の高用量摂取は避けるべきである。

経口摂取での大量摂取は下痢を引き起こす可能性がある。

3. 国際機関における評価の概要（参照 5、6）

（1）EFSA

EFSA はパントテン酸の評価を行っている。食品科学委員会（SFC）は 2002 年、パントテン酸使用の上限を設けなかったとした。

SFC の EFSA への報告書に記載の毒性情報は以下のとおりである。

マウス (ddY 系) を用いた経口投与による急性毒性試験で、LD₅₀ は 10 g/kg 超であった。

ラット (雄、10 匹/群) を用いた 6 ヶ月間混餌投与 (4~18,000 mg/kg/日) 試験が実施された。8,000 及び 18,000 mg/kg/日投与群は 14 週以内に全てが死亡した。症状は下痢、栄養失調及び (肛門の) ひだ状たるみであった。18,000 mg/kg/日投与群では好中球の 3~5 %に塩基性顆粒が出現した。

ラット (雌雄、各 15 匹/群) を用いた 54 週間飲水投与 (雄 : 35.8、143.7、279.3 mg/kg/日 ; 雌 : 58.0、213.8、411.8 mg/kg/日) 試験が実施された。ヘモグロビン濃度及び赤血球数の減少が高用量投与群に見られた。NOAEL は 36 mg/kg/日と判定された。

イヌ (ビーグル種、雌雄) を用いた 1 年間混餌投与 (50、200、800 mg/kg/日) 試験が実施された。800 mg/kg/日投与群で、白色便もしくは下痢が観察された。雄の 800 mg/kg/日投与群及び雌の 200 mg/kg/日投与群で肝臓及び腎臓の相対重量減が認められた。また、雄の 800 mg/kg/日投与群で肝臓へのヘモシタリン沈着が見られた。NOAEL は 50 mg/kg/日と判定された。

マウス及びラットを用いた発生毒性試験が行われている。妊娠マウス (ddY 系) の妊娠日 6~12 日にゾンデを使用しパントテン酸を投与 (0、60、600 mg/kg/日) した。生後 21 日の計測で 60 mg/kg/日投与群の仔は体重及び体長に有意な増加が認められた。妊娠ラット (Wistar 系) の妊娠 6~12 日にゾンデを使用しパントテン酸 (0、60、300、600 mg/kg/日) を投与した。生後 21 日の計測で 60 mg/kg/日投与群の仔の体長及び 300 mg/kg/日投与群の仔の体重及び体長に有意な増加が認められた。これらの結果より、マウス及びラットにおいて、パントテン酸の 600 mg/kg/日経口投与で、催奇形成はないと判断された。

ラット (F344 系) を用いた 104 週間パントテン酸飲水投与 (0、0.8、3.2 mg/L) による発がん性試験が実施されたが、発がん性は認められなかった。

(2) CRN

パントテン酸の経口投与による毒性で、LOAEL設定の根拠となる報告はない。10 g/日の摂取で副作用がなかったとの報告及び1,000 mg/日を経口摂取させた臨床試験の結果から、CRN (米国栄養評議会) はULSを1,000 mg/日と設定した。以下に各国 (機関) のパントテン酸の許容上限摂取量を示す。

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
1,000 mg	未設定	未設定	200 mg サプリメント として(GL)	未設定

- 1 1 : サプリメントとしての上限値
2 2 : 許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）
3 3 : 安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）
4 4 : ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取
5 に適用）
6 5 : 第7次改定日本人の栄養所要量について（2005）
7

8 III. まとめ

9 我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さ
10 まざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認
11 められていないとともに、パントテン酸を含む食品の長年の食習慣における弊害も
12 認められていない。また、パントテン酸は水溶性であることから、組織蓄積性はな
13 い。

14 国際機関等における評価を見ると、パントテン酸に対して、CRN 及び UKEVM
15 は補助食品を対象とした許容上限摂取量を設定している。しかし、パントテン酸に
16 は組織蓄積性がないことから、通常の食生活でこの許容上限摂取量を超えることは
17 あり得ず、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。
18
19

20 < 参照 >

- 21 1. 国立健康・栄養研究所. "パントテン酸解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 :
22 詳細. [文献 132]
- 23 2. 木村修一. "パントテン酸". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店,
24 1996, p. 255-282. [文献 130]
- 25 3. 谷村顕雄. "パントテン酸カルシウム/パントテン酸ナトリウム". 食品添加物公定
26 書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1313-1319. [文献 129]
- 27 4. 国立健康・栄養研究所. "パントテン酸". 「健康食品」の安全性・有効性情報.
28 [文献 131]
- 29 5. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Committee
30 on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Pantothenic Acid. 2002.
31 [文献 134]
- 32 6. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Pantothenic Acid".
33 Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 133]

2 4 ビオチン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（ビタミン剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：ビオチン

英名：Biotin

＊ *d*-ビオチン及び *dl*-ビオチンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydro 1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazole-4-yl] pentanoic acid

CAS (No58-85-5)

英名：Biotin

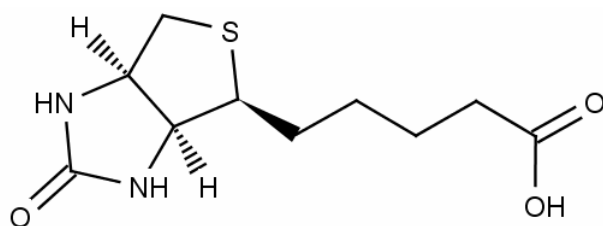
4. 分子式

C₁₀H₁₆N₂O₃S

5. 分子量

244.31

6. 構造式



7. 経緯

ビオチンは皮膚炎を予防することから発見された水溶性ビタミンの 1 つである。卵黄中から発見され、酵母の増殖に必要な因子ビオス（bios）の 1 成分として研究されたため、この名がついた。糖質や脂質、アミノ酸の代謝やエネルギー産生にかかわる。

d ビオチンは薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

d ビオチンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

ビオチンは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表 1 に収載されている。

なお、ビオチンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝（参照 1、2）

ビオチンを多く含む食品として鶏や豚の肝臓が挙げられ、その量は 100～200 µg/100 g である。

ビオチンは水溶性のビタミンで、*d* ビオチンには補酵素としての働きと、それ自体が抗炎症物質等のタンパク質の生成に関与する生物活性の働きの 2 面性がある。ビオチンは食品中でタンパク結合型として存在しており、取り込まれた結合型ビオチンはまず腸内で分解されてビオシチン及びジオチニルペプチドとなる。その後、膵液から分泌されたビオチニダーゼによって遊離型となり吸収される。この反応には胆汁が必要とされている。ビオチン代謝についてはいまだ不明な点が多いが、血液中に移行した遊離ビオチンは肝臓及び末梢組織に運ばれる。細胞内に取り込まれたビオチンは種々のカルボキシラーゼの補酵素として利用され、最終的にこれらの酵素が関与する糖新生、エネルギー代謝、分岐鎖アミノ酸代謝、脂肪酸合成を担っている。ビオチン代謝には輸送タンパク質として、ビオチニダーゼ、水溶性ビタミンの輸送に関連するといわれている Na 依存性 Multivitamine-Transporter 及びヒトリンパ球の Biotin Transporter 等の関与が示唆されている。中でもビオチニダーゼはビオチン輸送にかかわるとともに結合型ビオチン分解酵素（アミダーゼ）としても重要な役割を果たしている。ビオチンは主に肝臓、小脳、腎臓、腸及び血清等多くの組織に存在する。細胞内で使用されたビオチンは血液中へ移行し、また、腎臓で濾過されたビオチンの一部は吸収されて再利用される等、生体内においてビオチンは効率よく利用されている。

2. 毒性情報（参照 2、3）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

マウスを用いたビオチンの経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀は 10 g/kg 以上であった。また、マウスに 1 g/kg の単回静脈内投与を実施したが、毒性症状は見られなかった。

マウス（10～15 匹/群）を用いた *d* 及び *dl*-ビオチン 1 mg/kg の 60 日間反復経口投与試験が実施された。投与に起因する影響は見られなかった。

ラット（雄 5 匹）を用いた *d*-ビオチン 50 mg/kg の 10 日間反復経口投与試験が実施された。毒性症状は認められず、赤血球数、白血球数及びヘモグロビン量、また剖検時の肉眼的所見においても投与による影響は認められなかった。

ラット（5 匹/群）を用いた *d* 及び *dl*-ビオチン 5 mg/kg の 120 日間反復経口投与試験が実施された。試験終了時の平均体重において、対照群に比べ *dl*-ビオチン群で 48 g、*d*-ビオチン群で 35 g の減少が認められたが、その他の一般症状、血液学的検査等においては投与に起因する影響は認められなかった。

イヌ4匹を用いて *d*-ビオチン10 mgの10日間静脈内投与試験が実施された。一般症状、体重、尿検査及び血球数等について、投与による影響は見られなかった。また、1匹を剖検した結果、肉眼的所見において組織の変化は認められなかった。

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 及び大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (33.3、100.0、333.3、10,000.0 µg/plate) で、*d*-ビオチンは変異原性を示さなかった。

L5178Yマウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験では (0.5、0.9、1.3、1.7、2.1、2.5 mg/mL) S9の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。

「健康食品」の安全性・有効性情報、ビオチンに記載のビオチンの過剰によるヒトでの障害情報は以下のとおりである。

ビオチンは、大量に摂取しても速やかに排泄されるため、副作用や過剰症は見られず、毒性は少ないビタミンである。

3. 国際機関における評価の概要（参照 1、4）

（1）EFSA

EFSA はビオチンの評価を行っている。食品科学部会（SFC）によると、ビオチンの摂取必要量は正確には算定されていないとしている。幼児に対しては母乳からの摂取量が適切と考えられる。通常の商品からの摂取量と、授乳中の幼児を除く幼児と成人の適切な摂取量を算定した。成人のビオチン摂取の参考値を 15～100 µg/日とした。

系統的行われたビオチンのリスクアセスメントの定量的研究がされていないため、ビオチンの許容上限摂取量（UL）は設定できない。

(2) CRN

ビオチンについては、これまでに用いられてきた摂取量で副作用の報告はないことから、適切な UL を設定できない。米国内では、1 日服用量として 5 mg の製品が流通しているが、副作用の報告はない。この事実を基に CRN は ULS を 2.5 mg に設定した。以下に各国（機関）の許容上限摂取量を示す。

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
2,500 µg	未設定	未設定	900 µg サプリメント として (GL)	未設定

1 : サプリメントとしての上限値

2 : 許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）

3 : 安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

4 : ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、ビオチンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、ビオチンは水溶性であることから、組織蓄積性はない。

国際機関等における評価を見ると、ビオチンに対して、CRN 及び UKEVM は補助食品を対象とした許容上限摂取量を設定している。しかし、ビオチンには組織蓄積性がないことから、通常の食生活でこの許容上限摂取量を超えることはあり得ず、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Biotin . 2001. [文献 139]
2. 谷村顕雄."ビオチン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1319-1322. [文献 135]
3. 国立健康・栄養研究所. "ビオチン". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 136]

- 1 4. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Biotin". Vitamin and
2 Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 138]

25 ヒスチジン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品

2. 一般名

和名：L-ヒスチジン

英名：L-histidine

* L-ヒスチジンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-amino-3-(1H-imidazo-4-yl) propionic acid

CAS (No. 71-00-1)

CAS 名：Histidine

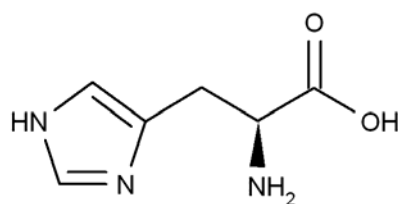
4. 分子式

$C_6H_9N_3O_2$

5. 分子量

155.15

6. 構造式



7. 経緯

L-ヒスチジンは生体内での合成が比較的遅く、1985年にFAO、WHO、UNUが発表した基準アミノ酸をもとに、必須アミノ酸として扱われている。特に乳幼児の成長に必須なアミノ酸で、育児用調整粉乳等の栄養食品にも広く利用されているが、最近ではアミノ酸輸液、経口、経腸栄養剤として用いられる。

また豚ではヒスチジンは必須アミノ酸である。

L-ヒスチジンは日本国内では、動物用医薬品としての承認はない。

L-ヒスチジンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、ヒスチジンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

L-ヒスチジンは糖原性アミノ酸でグルタミン酸を経て α -ケトグルタル酸になりクエン酸回路に入る。また特定の疾患を除いて、組織及び体液中の遊離アミノ酸濃度の個体差は小さい。

過剰の L-ヒスチジンは、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝され、エネルギー源として使用される。L-ヒスチジンの分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

動物にヒスチジンを含む低タンパク食を投与した場合、数日後に体重の減少が起こる。ヒスチジンによる不快症状は、食餌中のタンパクの量と質による。

マウス（ddY、雄）を用いた L-ヒスチジンの腹腔内投与（0.5、1.0 及び 1.5 g/kg）における脳内アミノ酸量変動解析試験が実施された。ヒスチジン 1 g 投与群では、1 時間後の脳内アミノ酸はヒスチジンのみ増加し、グルタミン、チロシンは減少した。1.5 g 投与群では、メチオニン、チロシン、フェニルアラニンが減少した。ヒスチジン濃度は、すべての群で 2 時間後でも上昇した。

ラット（SD 系、雌雄）を用い、L-ヒスチジン 50、100、200、400 mg/kg/日を腹腔内投与する 5 週間亜急性毒性試験が実施された。雌雄両群で体重増加抑制が認められた。尿中窒素濃度は雌雄とも用量依存的に上昇する傾向が見られた。剖検所

見は、雄 50 mg/kg 投与群で精巣の萎縮が 1 例、100 mg/kg 投与群で肺膿瘍及び右精巣の軽度萎縮が各 1 例、雌の 200 mg/kg 投与群で左腎に水腎症が 1 例見られた。また、腎皮質に間質の増殖を伴った局所性の尿細管の変性または拡張が見られ、この部位の糸球体では一部萎縮も見られた。これらの病変は、対照群を含む各群に見られたが、特に 400 mg/kg で高頻度に認められた。NOEL は 200 mg/kg 近辺と考えられた。

ヒトにヒスチジンを摂取させ（24 g～64 g/日の段階的に増加）、味覚や匂い、及びそれらの閾値の変化を比較したが、変化は見られなかった。尿中の亜鉛排出の増加、低用量でいくつかの不快症状（頭痛、吐き気等）が報告された。

3. 国際機関における評価の概要（参照 3、4）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-ヒスチジンが天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^(注) として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は評価しないと報告した。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 “flavouring agent”の定義」に詳細を記す。

（2）EFSA

大腸菌（*Escherichia coli uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB lexA*）を用いた変異原性試験及び大腸菌（*E.coli* WP2 *uvrA* pKM101 *oxyR*⁺、*oxyR*）を用いた変異原性試験はともに陰性であった。またヒトリンパ球及びヒト抹消血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では、陽性との判定はできないとした。

EFSA は、最大推定摂取量 (MSDI) 法より、L-ヒスチジンの欧州 MSDI が 9.5 µg/日、米国 MSDI が 259 µg/日で、食品からの曝露量が flavouring substance としての曝露量よりはるかに大きいことから、通常の摂取量推定は行わないものの、flavouring substance としての推定摂取レベルで安全性上の懸念はないとした。

III. まとめ

我が国におけるヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-ヒスチジンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

また投与された過剰の L-ヒスチジンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。アミノ酸の分解に伴い生じたアンモニアは、尿素として速やかに排泄される。L-ヒスチジンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

1 国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は
2 認められなかった。

3
4
5 <参照>

6 1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ
7 酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p.
8 265-293. [文献 009]

9 2. 谷村顕雄. "L-ヒスチジン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣
10 川書店, 2007, p. D1329-1331. [文献 140]

11 3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of
12 certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert
13 Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004.
14 [文献 023]

15 4. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring
16 Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related
17 substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino
18 acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA
19 Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

26 ピリドキシン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬、肝臓疾患用・解毒剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：ピリドキシン

英名：pyridoxine

＊ 塩酸ピリドキシンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：4,5-di(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-3-ol

CAS (No65-23-6)

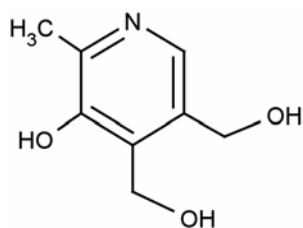
4. 分子式

$C_8H_{11}NO_3$

5. 分子量

169.18

6. 構造式



7. 経緯（参照1）

ピリドキシンはビタミン B 複合体の抗ペラグラ因子である。皮膚炎を予防、治療するビタミン B の複合体の 1 つであることが証明され、ビタミン B₆ と命名された。ビタミン B₆ はあらゆる動植物細胞中に、乳酸菌等に対する活性度を異にするピリドキシン、ピリドキサル及びピリドキサミンの 3 種類の型で存在する。生体内では、これらの 3 型はほとんど 5'-リン酸エステルとしてタンパク質と結合した型で存在している。緑色植物、ビール酵母、テンサイ糖汁、卵黄、肝臓、腎臓等に多く

含まれている。

塩酸ピリドキシンは薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

塩酸ピリドキシンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

また塩酸ピリドキシンは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表 1 に収載されている。

なお、ピリドキシンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝（参照 1、2、3）

ピリドキシンを多く含む食品として、にんにく、食肉等が挙げられ、その量は 0.5～1.5 mg/100 g である。

経口投与されたピリドキシンは小腸上部から速やかにほぼ完全に吸収される。一部分は腸粘膜細胞によりリン酸化されるが、大部分はそのままの形で単純輸送により膜透過が行われる。しかし、ビタミン B₆を形成する 3 型には、ピリドキサール (PAL) >ピリドキシン (PIN) >ピリドキサミン (PAM) の順序で吸収速度に差異が見られる。

また動物体内ではこのビタミン B₆ 3 型及びこれらの 5'-リン酸エステル (PAL-P、PIN-P、PAM-P) は相互に転換することができる。生物学的活性を持つビタミン B₆ の活性型は、一部のトランスアミラーゼを除いてはすべて PAL-P だけであり、アミノ酸代謝の酵素反応に補酵素として関与している。

投与した PIN は投与量によっても異なるがラットでは 50～70 %、ヒトでは 20 % 以下が未変化体で尿中に排泄され、代謝産物の大部分は 4-ピリドキシン酸 (PiA) として排泄される。

ビタミン B₆ 欠乏時の代謝上の変化としては、ビタミンの血中濃度の減少、トリプトファンの代謝中間体であるキサンツレン酸の尿中排泄量の増加、メチオニンの代謝中間体であるホモシステインの尿中排泄の増加等が知られており、これらは臨床診断の方法として使われている。

2. 毒性情報（参照 2、4）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

急性毒性試験

動物	投与物質	投与経路	LD ₅₀
ラット	塩酸ピリドキシン	経口投与	6 g/kg
	ピリドキシン塩基	経口投与	4 g/kg

マウスを用いた塩酸ピリドキシン 100 mg/kg、5 回/週、2 週間の反復静脈内投与試験が実施されたが、毒性は全く見られなかった。

ラット（生後 3 週間）を用いた塩酸ピリドキシンの 87 日間反復経口投与（0.25、1.0 及び 2.5 mg）試験が実施されたが、副作用は見られなかった。

食品添加物公定書解説書第 8 版及び「健康食品」の安全性・有効性情報に記載のピリドキシンの過剰によるヒトでの障害情報は以下のとおりである

これまで安全と思われてきた水溶性ビタミン B₆ の過剰摂取により、進行性の感覚性ニューロパチーが出現することが報告された。症状は通常ピリドキシン 2 g 以上/日の服用で出現するが、少量（平均 117 mg/日）でも 3 年に及ぶ長期服用で発症にいたる。四肢末梢、ことに下肢に深部感覚(振動覚、位置覚)優位の障害が生じ、その結果、感覚性運動失調による歩行障害、異常感覚を呈する。

過剰摂取により知覚・末梢感覚神経障害、筋肉脆弱、精子数減少、光過敏症、嘔吐、腹痛、頭痛、眠気、血中 AS(GOT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミラーゼ(SGOT)の上昇、血中の葉酸濃度減少、アレルギー反応、乳房の痛みと膨張感等を起こすことがある。

3. 国際機関における評価の概要（参照 5、6）

(1) EFSA

EFSA はビタミン B₆ の評価を行っている。食品科学部会（SFC）により、水溶性のビタミン B₆ に神経毒性があることが動物実験により示され、ヒトにおいても神経毒性があることが報告された。

ビタミン B₆ は水溶性であり、体内では速やかに吸収、代謝されて排泄されるため、体内蓄積はなく、多くの事例が報告されているにもかかわらず NOAEL を確立するのは難しい。確実な NOAEL は確立できず、すべての事例からではないが 100 mg/日が長期間摂取の可能なレベルである。また、米国の FNB は 1998 年に摂取上限量を 100 mg/日と決め、NOAEL は 2 つの試験例から 200 mg/日と決めている。

EFSA は、摂取上限量は数々の試験の平均的な摂取量から計算して NOAEL を 100 mg/日とし、妊娠や授乳期の女性を想定して 25 mg/日とした。

小児の摂取上限量は体重を基準にして成人の摂取量と比較して決められた。

(2) CRN

ピリドキシンが神経学的副作用を示す下限値は 200 mg であった。したがって CRN（米国栄養評議会）は、ピリドキシンをサプリメントとして摂取した場合の NOAEL を 100 mg と設定した。以下に各国(機関)の許容上限摂取量を示す。

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
100 mg	100 mg	25 mg	10 mg ⁶ サプリメント として (GL)	100 mg

1 : サプリメントとしての上限値

2 : 許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）

3 : 安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

4 : ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）

6 : 動物実験データからの外挿

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、ピリドキシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、ピリドキシンは水溶性であることから、組織蓄積性はない。また、「第 7 次改定日本人の栄養所要量について」では許容上限摂取量として 100 mg/日が定められている。

国際機関等における評価を見ると、ピリドキシンに対して、多くの国で補助食品を対象とした許容上限摂取量が設定されている。しかし、ピリドキシンには組織蓄積性がないことから、通常の食生活でこの許容上限摂取量を超えることはあり得ず、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン B6 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 : 詳細. [文献 146]

2. 谷村顕雄. "ピリドキシン塩酸塩". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一監修. 廣川書店, 2007, p. D1385-1390. [文献 143]

- 1 3. 左右田健次, 八木年晴. "ビタミン B₆". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝
2 倉書店, 1996, p. 201-227. [文献 144]
- 3 4. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン B₆ (ピリドキシン)". 「健康食品」の安全性・
4 有効性情報. [文献 145]
- 5 5. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion on Pyridoxal 5'-phosphate
6 as a source for vitamin B₆ added for nutritional purposes in food supplements
7 - Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and
8 Materials in Contact with Food. The EFSA Journal, 2008, 760, 1-13. [文献 148]
- 9 6. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin B-6
10 (Pyridoxine)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 147]
- 11

27 マリーゴールド色素

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

飼料添加物

2. 一般名

和名：マリーゴールド色素

英名：Marigold color

＊ 色素の主成分であるルテイン（Lutein）について調査を実施した。

3. 化学名（ルテイン）

IUPAC

英名：4-[18-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-cyclohex-2-en-1-ol

CAS (No. 127-40-2)

英名：Xanthophyll

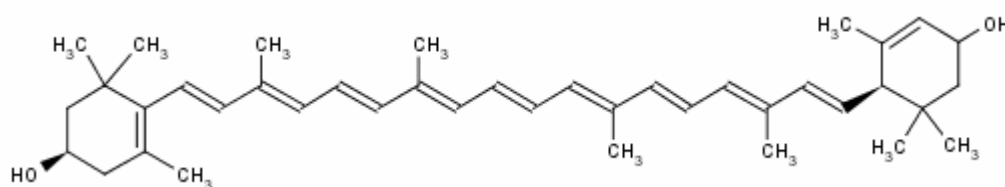
4. 分子式（ルテイン）

$C_{40}H_{56}O_2$

5. 分子量（ルテイン）

568.87

6. 構造式（ルテイン）



7. 経緯

マリーゴールド色素はカロチノイド系の色素の1つで、キク科マリーゴールド（*Tagetes erecta willd*）又はショウガ科ウコン（*Tagetes erecta* Linné）から抽出したルテイン（Lutein）と合成ゼアキサンチンを指す。

マリーゴールド色素は、日本国内では飼料添加物に指定されていない。

マリーゴールド色素は食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、マリーゴールド色素は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 毒性情報（参照 1、2）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

マウスを用いたルテインの経口投与による急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は 20 mL/kg 超であった。

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA1537、TA1535、TA98、TA100) 及び大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験が実施された。156～5,000 µg/plate の条件で S-9 の有無にかかわらず、全て陰性であった。

「健康食品」の安全性・有効性情報に記載のルテインに関するヒトでの毒性情報は以下のとおりである。

62 歳の女性がルテインを毎日、2 年間摂取（摂取量は不明）したところ柑皮症を発症したという報告がある。

2. 国際機関における評価の概要（参照 3、4、5）

（1）JECFA

第 63 回会議（2004）で、マリーゴールド色素はキク科マリーゴールド (*Tagetes erecta* W) から抽出したルテイン (Lutein) と合成ゼアキササンチン (Zeaxanthin) を指し、グループ ADI は 0～2 mg/kg に設定された。

（2）FDA

養鶏飼料添加物として登録されている。肉色、卵黄色の改善に効果があるとされている。

また、FDA は Xangold®ルテインエステル、ルテイン、ゼアキササンチンが加齢に伴う黄斑変性や白内障のリスクの低減に効果があるとの限定的健康強調表示の申請に対し、科学的根拠について評価を行いパブリックコメント募集も行った結果、Xangold®ルテインエステル、ルテイン、ゼアキササンチンが加齢に伴う黄斑変性や白内障のリスク低減を支持する信頼できる根拠はなかったとし、申請を却

下した。

III. まとめ

我が国における食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、マリーゴールド色素を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 谷村顕雄. "マリーゴールド色素". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一監修. 廣川書店, 2007, p. D1583-1585. [文献 149]
2. 国立健康・栄養研究所. "ルテイン". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 150]
3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). "LUTEIN from TAGETES ERECTA". New specifications prepared at the 63rd JECFA (2004) and published in FNP52 Add 12. 2004. [文献 153]
4. Food and Drug Administration (FDA). Qualified Health Claims: Letter of Denial - Xangold® Lutein Esters, Lutein, or Zeaxanthin and Reduced Risk of Age-related Macular Degeneration or Cataract Formation (Docket No. 2004Q-0180). 2005. [文献 151]
5. Food and Drug Administration (FDA). "Sec. 73.295 Tagetes (Aztec marigold) meal and extract". CFR - Code of Federal Regulations TITLE 21--FOOD AND DRUGS. 2008. [文献 152]

28 メチオニン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（肝臓疾患用剤及び解毒剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：メチオニン

英名：methionine

＊ DL-メチオニン及びL-メチオニンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid

CAS (No. 59-51-8)

英名：Methionine DL-Form

CAS (No. 63-68-3)

英名：Methionine

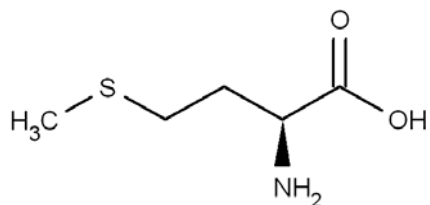
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2S$

5. 分子量

149.21

6. 構造式



7. 経緯

メチオニンはタンパク質を合成するアミノ酸の1つで、硫黄を含んだ含硫アミノ酸である。メチオニンは食品から摂取しなければならない必須アミノ酸である。一般にD-アミノ酸は生化学的に無効であることが知られているが、メチオニンの場

合は、例外的に D 体も有効であることが明らかにされている。これは D・メチオニンがそのままの形で効果を発揮するのではなく、生体内で、酵素の作用により D 体が L 体に変化するためとされている。また、メチオニンがウニの重要な呈味成分であることが報告された。

DL・メチオニンは薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

DL・メチオニンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

また DL・メチオニン及び L・メチオニンは指定添加物で食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、メチオニンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。D 体アミノ酸は L 体アミノ酸に比べ細胞膜を容易に通過できない。D 体アミノ酸と L 体アミノ酸は同じ輸送システムを使用して移行するが L 体の方が D 体より高い親和性がある。

過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

L・メチオニンは糖原性アミノ酸で、ATP と反応して S・アデノシルメチオニンを生成する。その後プロピオニル・CoA、メチルマロニル・CoA を経てスクシニル・CoA と転換し、クエン酸回路に入る。まれに、一過性高メチオニン血症が生ずる場合がある。高タンパク食等の継続的な摂取により、メチオニン代謝能力を超えた場合に起こる（次項メチオニン過剰による障害参照）。アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2、3）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

急性毒性

異性体	動物	投与経路	End Point	用量
L型	ラット	腹腔	LD ₅₀	29 mmol/kg
		腹腔	LD _{99.9}	59 mmol/kg
		腹腔	LD _{99.99}	65 mmol/kg
	カエル	リンパ囊	LD ₅₀	1.14 mgN/kg
	鶏	腹腔	LD ₅₀	0.0248 mmol/kg
D型	ラット	腹腔	LD ₅₀	35 mmol/kg
		腹腔	LD _{99.99}	55 mmol/kg

発がん性

ラット（F344 系、雄）を用いた DL-メチオニンの発がん性試験が実施された。ジエチルニトロソアミン（DEN）を単回腹腔内投与し、5 日後より 1.5 %DL-メチオニン含有飼料、0.05 %フェノバルビタールと 1.5 %DL-メチオニン含有飼料及び 0.05 %DDT と 1.5 %DL-メチオニン含有飼料で 72 週間飼育し、その後基礎飼料に戻し、103 週後に剖検を行った。DL-メチオニン単独、DL-メチオニンとフェノバルビタールあるいは、DDT との混合投与は、DEN により引き起こされる肝発がん率に影響を及ぼさないことが報告された。

アミノ酸の科学と最新応用技術に記載のメチオニン過剰による障害の情報は以下のとおりである。

成長期のラットを用いた試験で、飼料へのメチオニンの過剰量の添加はラットの摂食及び体重増加を強力に抑制し、これらの抑制効果は他のどのアミノ酸よりも大きかった。この毒性はカゼイン 20 %を含む基礎飼料中の約 1.2 倍量（0.6 g/100 g）のメチオニン添加で発現し、他のアミノ酸もしくはタンパク質添加により解消している（基礎飼料中のメチオニン量は 0.5 g/100 g）。メチオニンは、メチル基転化経路を経てホモシステインへと代謝され、ホモシステインは再メチル化経路を経て再びメチオニンへと代謝される。メチオニン摂取量に依存してホモシステインからシスタチオンへの代謝が亢進し、この過程でセリン消費が増加する。その結果、メチオニン過剰摂取により生体内のグリシンとセリン濃度が低下する。一方で、このグリシンやセリンを補充することにより、あるいはタンパク質摂取量を増加することにより、メチオニンの過剰投与による毒性を緩和することができる。すなわちこの現象は、低タンパク栄養の状態でのみ見られるものであると考えられる。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5、6）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-メチオニンが天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^(注) として摂取する量よりもはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベル量に関する安全性は評価しないとした。

また、DL-メチオニンの欧州最大推定摂取量（MSDI）が 410 µg/日であることから、MSDI 法に基づき、「flavouring agent としての推定摂取レベルは構造クラス I の物質についての閾値（Class I：1,800 µg/日）以下であることから安全性上の懸念はない」と結論した。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 “flavouring agent” の定義」に詳細を記す。

（2）EFSA

ラットを用いた DL-メチオニンの亜急性毒性試験（10 週間）において、毒性影響は認められなかった（NOAEL：2,000 mg/kg/日）。また、ハムスターを用いた DL-メチオニンの反復投与試験（32 週間）においても毒性影響は認められなかった（NOAEL：2,400 mg/kg/日）。

L-メチオニン及び DL-メチオニンの *in vitro* 変異原性試験は数多く行われている。ネズミチフス菌もしくは大腸菌を用いた復帰突然変異試験は 6 報告があり、いずれも陰性であった。大腸菌を用いた突然変異試験は 5 報告とも陰性であった。酵母を用いた遺伝子変換試験は 4 報告とも陰性であった。マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験の 2 報告と、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験の 2 報告は陰性であった。ヒト線維芽細胞、HeLa 細胞、枯草菌を用いた DNA 修復試験の 4 報告も陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた姉妹染色分体交換試験の 3 報告のうち 1 報告は陽性であったが、この試験が、細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA では陽性との判定はできないとした。

また *in vivo* 試験では CAB/J マウスを用いた姉妹染色分体交換試験、B6C3F1 及び CD-1 マウスを用いた小核試験はともに陰性であった。

III. まとめ

我が国における飼料添加物、動物用医薬品やヒト用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、DL-メチオニン及び L-メチオニンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-メチオニンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-メチオニンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

1 国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は
2 認められなかった。

3
4
5 <参照>

- 6 1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ
7 酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p.
8 265-293. [文献 009]
- 9 2. 谷村顕雄. "DL-メチオニン/L-メチオニン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚
10 元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1614-1620. [文献 154]
- 11 3. 坂井良成, 増澤 (栗山) 陽子, 木村毅. "アミノ酸の安全性". アミノ酸の科学と最
12 新応用技術. 門脇基二, 鳥居邦夫, 高橋迪雄 監修. シーエムシー出版, 2008, p.
13 101-113. [文献 025]
- 14 4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of
15 certain food additives : Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert
16 Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004.
17 [文献 023]
- 18 5. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on
19 Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with
20 Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group
21 Evaluation 26: Amino acids from chemical group 34. The EFSA Journal
22 (2006) 373, 1-48. [文献 020]
- 23 6. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring
24 Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related
25 substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino
26 acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA
27 Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

29 メナジオン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：メナジオン

英名：Menadione

＊ ビタミン K グループを形成するフィロキノン(ビタミン K₁)、メナキノン(ビタミン K₂) 及びアセトメナフトン(ビタミン K₄)とともに調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：2-methylnaphthalene-1,4-dione

CAS (No58-27-5)

英名：Menadione

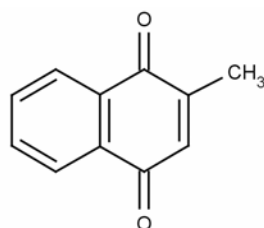
4. 分子式

C₁₁H₈O₂

5. 分子量

172.18

6. 構造式



7. 経緯

メナジオン (K₃)、2-メチルナフタレン-1,4-ディオンは、ビタミン K の生理学的特性を持つ合成ナフトキノン誘導体である。ビタミン K は、フィロキノン (ビタミン K₁)、メナキノン (ビタミン K₂)、メナジオン (ビタミン K₃) 及びアセトメナフトン (ビタミン K₄) の共通の名称である。ビタミン K₁ と K₂ は天然より、ビタミン K₃ と K₄ は合成によって得られる。以前はビタミン K₃ がよく用いられたが、現在

ではビタミン K₁ とビタミン K₂ も合成が可能となり、抗生物質の副作用として生じるビタミン K 欠乏症には、従来のビタミン K₄ に変わりビタミン K₁ が用いられている。

メナジオン及びアセトメナフトンは薬事法（昭和 35 年法律 145 号）第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

アセトメナフトン、メナジオン亜硫酸水素ジメチルピリミジノール及びメナジオン亜硫酸水素ナトリウムが、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

またメナキノンは既存添加物で、食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、メナジオンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝（参照 1、2）

ビタミン K を多く含む食品としてブロッコリー（160 µg/100 g）、納豆（13,000 µg/100 g）及び緑茶（40,000 µg/100 g）等が挙げられる。

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の吸収・分布・代謝情報は以下のとおりである。

メナジオンはメナキノン前駆物質で、摂取されたメナジオンは体内でメナキノンになる。フィロキノン（ビタミン K₁）とメナキノン（ビタミン K₂）は脂溶性ビタミンであるビタミン K グループを形成する。フィロキノンは主に植物に含まれ、緑黄野菜に多いことが知られている。メナキノンは微生物が作り出すビタミンであり、人体内の腸内細菌によっても作り出される。小腸から吸収され、肝臓で高級脂肪酸とのエステル体として貯蔵される。ラットへ経口投与されたフィロキノンの組織内濃度は投与 6 時間後に最高濃度に達した。生体内で、フィロキノンからメナキノンが生合成されるが、肝臓、血漿、腎臓及び肺におけるメナキノンの最高濃度はフィロキノン投与 12 時間後に、脳及び精巣では 24 時間後に見られた。メナキノンは血液、肝臓より他の組織において高濃度で分布する。

生体内のメナキノンはキノン還元酵素及びビタミン K エポキサイド還元酵素によりビタミン K サイクルを構成し、再利用される。側鎖が 7C となり、ω-カルボ

キシル酸グループとなり、 γ -ラクトンを生成する。ラクトンはグルクロン酸抱合体として尿中へ排出される。

2. 毒性情報（参照 2、3、4）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載のメナキノンに関する毒性情報は以下のとおりである。

急性経口 LD₅₀ はマウスで 5,000 mg/kg 超と考えられる。

メナキノン（合成品）の Wistar 系ラットを用いた強制経口投与（8、40、200 mg/kg）による 6 ヶ月間の反復投与毒性試験において、毒性学的影響は認められなかった。

メナキノン（合成品）の細菌を用いた復帰変異毒性試験、DNA 修復試験の結果は、いずれも陰性であった。

「健康食品」の安全性・有効性情報－ビタミン K 記載のビタミン K₃（メナジオン）に関する実験動物での毒性情報は以下のとおりである。

動物では 1 日当たり必要量の 1,000 倍のビタミン K₃ を経口で与えても副作用は示さない。

ビタミン K₃ をマウスに経口投与した急性毒性試験での LD₅₀ は 500 mg/kg であった。

また、ヒトでのビタミン K に関する毒性情報は以下のとおりである。

幼児へのビタミン K₃ の投与は溶血性貧血と肝臓での毒性を引き起こす。

ビタミン K₁ と K₂ については大量に摂取しても毒性は認められていない。成人では 30,000 μ g/日までの摂取量は安全とされている。一度に大量に摂取すると、吐き気や呼吸困難、血圧低下、溶血性貧血を起こすといわれている。

経口摂取又は非経口摂取で適切にビタミン K₁ を使用する場合、おそらく安全と思われる。また小児に対しても、経口摂取又は非経口摂取で適切にビタミン K₁ を使用する場合、おそらく安全と思われる。経口摂取及び注射剤型のビタミン K₁ は FDA に薬剤として承認されている。

妊娠中・授乳中は、推奨量（RDA）を超えない量を経口摂取する場合、おそらく安全と思われる。出産間近の妊婦への大量のビタミン K 投与は、まれに未熟児で高ビリルビン血症を起こすとされる。妊婦への過剰投与によって、母子双方に溶血性貧血が起こることがある。

ビタミン K は経口摂取した場合、ほとんど副作用が報告されていない。

ビタミンの事典には以下の記載がある。

ビタミン K の構造類似体であるビタミン K₃（メナジオン）は毒性があるため、現在はヒトに対して使用されていないが、ビタミン K₁ とビタミン K₂ については大量に摂取しても毒性は認められず、許容上限摂取量も定められていない。

3. 国際機関における評価の概要（参照 5、6、7）

(1) IPCS INCHEM

動物でのビタミン K の主要吸収経路は肝臓であり、特定の臓器に蓄積されず、ほとんどが尿中に未変化体として排泄される。

組織内でメナジオンはメナキノン-4 に代謝される。メナジオンはアリル化タンパク質結合物、水溶性チオール又は酸化作用により溶血性貧血と細胞傷害を発生する。

ビタミン K の妊娠中投与は母子に有害作用を示さないが、ビタミン K の欠乏は催奇形を示すとの報告がある。妊娠に対するビタミン K 投与の影響の適切な実験は行われていない。

ビタミン K によるヒトにおける発がん性の明らかな根拠はない。また、実験動物の発ガン性の有無も証拠はない。ビタミン K の発がん性はグループ 3 (not classifiable as to their carcinogenicity to humans) に分類される。

(2) EFSA

食品サプリメントや強化食品についての EU 共通規制 (harmonized legislation) 作成を支援するため、EC (欧州委員会) の依頼で食品科学委員会 SCF (2003 年 4 月まで) 及び EFSA の NDA パネル (2003 年 5 月～2005 年) はビタミン及びミネラルの安全性について検討してきた。

ビタミン K に関して許容上限摂取量を決定するための適切なデータはない。

EFSA による「ビタミンとミネラルの許容摂取量」に記載の毒性情報は以下のとおりである。

マウス、ラット、鶏にフィロキノン 25,000 mg/kg を経口もしくは腹腔内投与したが、死亡例は認められなかった。

ラットにフィロキノン 2,000 mg/kg を 30 日間投与したが、毒性は観察されなかった。

また、ヒトに関する情報として以下のものがある。

8 人の女性運動選手にフィロキノンを 10 mg/kg、1 ヶ月間投与したが、毒性は見られず、オステオカルシンへのカルシウム結合能が増加した。

(3) CRN

CRN は、臨床試験データで得られた NOAEL の 10 mg を基に、ULS を 10 mg と設定した。医薬品として 30 mg/日の投与が副作用を示さなかった事実を考慮している。UK EVM は同様の臨床データに対し 10 倍の UF を用いている。以下に各国 (機関) の許容上限摂取量比較を示す。

CRN URS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SCF UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
10 mg	未設定	未設定	1 mg サプリメント として (GL)	30 mg

1 : サプリメントとしての上限値

2 : 許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）

3 : 安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

4 : ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、ビタミン K はこれまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、ビタミン K を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。特にメナキノン は、腸内細菌により生体内で産生され、特定の臓器に蓄積されず、余剰のほとんどが尿中に未変化体として排泄されるか、ラクトンを経てグルクロン酸抱合体として尿中へ排出される。メナジオンは、生体内で直ちにメナキノンを代謝されることから、動物に残留したメナジオンが食品を介してヒトに移行し、ヒトの健康を損なうおそれはないと考えられる。また、「第 7 次改定日本人の栄養所要量について」では許容上限摂取量として 30 mg/日 が定められている。

国際機関等における評価を見ると、ビタミン K に対して、多くの国で補助食品を対象とした許容上限摂取量が設定されている。この許容上限摂取量は非常に高く、通常の食生活でこの値を超えることはないことから、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン K 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 : 詳細. [文献 161]
2. 谷村顕雄. "メナキノン（抽出物）". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1634-1637. [文献 158]

- 1 3. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン K". 「健康食品」の安全性・有効性情報.
2 [文献 160]
- 3 4. 五十嵐脩, 白幡聡, 細井孝之, 内田清久, 駒井三千夫. "ビタミン K". ビタミンの
4 事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p. 123-149. [文献 159]
- 5 5. International Programme on Chemical Safety (IPCS). "VITAMIN K
6 SUBSTANCES(Group 3)". International Agency for Research on Cancer
7 (IARC) - Summaries & Evaluations. 2000. [文献 166]
- 8 6. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Vitamin K₂
9 added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses, food
10 supplements and foods intended for the general population and Vitamin K₂ as
11 a source of vitamin K added for nutritional purposes to foodstuffs, in the
12 context of Regulation (EC) N°258/97. The EFSA Journal (2008) 822, 1- 31.
13 [文献 163]
- 14 7. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin K". Vitamin
15 and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 162]

30 葉酸

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（ビタミン剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：葉酸

英名：Folic Acid

3. 化学名

IUPCA

英名：N-[4(2-Amino-4-hydroxypteriden-6-ylmethylamono)
benzoyl]-L(+)-glutamic acid

CAS (No.59-30-3)

英名：Folic Acid

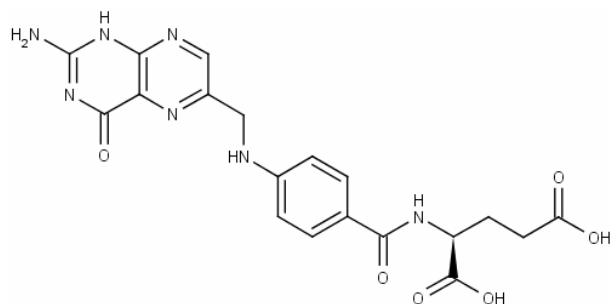
4. 分子式

$C_{19}H_{19}N_7O_6$

5. 分子量

441.40

6. 構造式



7. 経緯

葉酸は水溶性のビタミンであり、造血に必要な因子として、ほうれん草から単離されたため、この名称がついている。生体内ではDNAやアミノ酸の合成にも関与している。動脈硬化の危険因子とされている血清ホモシステインの増加を抑えるこ

とで最近注目されている。

葉酸は薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

葉酸は飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和 28 年法律第 35 号)第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

また葉酸は指定添加物で食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表 1 に収載されている。

なお、葉酸は、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝(参照 1、2、3)

葉酸を多く含む食品として海苔、鶏や豚や牛の肝臓等が挙げられ、その量は 1～2 mg/100 g である。

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の吸収・分布・代謝情報は以下のとおりである。

抗貧血ビタミンとして知られているが、成人(18～49 歳)の推定平均必要量は 200 µg/日、推奨量は 240 µg/日となっている。妊婦は+200 µg/日、授乳婦は+200 µg/日が推奨量である。過剰摂取しても胃から分泌される内因子が飽和するために吸収されない。

経口投与された葉酸は主に小腸上部から少量の場合は能動輸送で、大量の場合は受動輸送によって、そのままの形で吸収される。経口投与された葉酸は胃液、腸液の pH の影響並びに数種の酵素作用を受けるため、葉酸各誘導体の吸収性はかならずしも同一ではない。また卵、酵母、肝の葉酸は吸収されやすいが、その他の食品では全葉酸活性の約 10 %しか利用されない。³H-葉酸をヒトに経口投与した実験では 50～60 %が尿、糞中に排泄された。一方、静注では短時間で血漿中から大部分が消失するが、葉酸は組織親和性が強く、1 回の体循環でその 60 %が組織に取り込まれ、一部還元型 FA となって貯蔵利用され、さらに分解を受けるものと考えられる。細胞内では葉酸が膜のキャリアーと結合して存在するのか、又は他の物質と結合しているのかは不明である。

また日本ビタミン学会編集のビタミンの事典には以下の記載がある。

食品に含まれる葉酸は、主にプテロイルポリグルタミン酸型で、小腸粘膜上で、γ-グルタミルヒドロラーゼによって、モノグルタミン酸型へ速やかに分解され、

葉酸レセプターと結合して小腸粘膜を通過する。小腸細胞内では、メチルテトラヒドロ葉酸となり小腸膜を透過して、血液により末梢組織に運ばれる。肝臓や組織に取り込まれたメチルテトラヒドロ葉酸は、メチオニン生合成系においてメチル基供与体として関与している。

還元型葉酸は生理活性を有しており、細胞の分裂や機能を正常に保つために重要な役割を果たしている。

また動物体内で、摂取された葉酸が濃縮されて存在することはない。

2. 毒性情報（参照 2、4）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性は以下のとおりである。

ラット及びウサギを用いた葉酸の静脈内投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ はそれぞれ 500 mg/kg 及び 410 mg/kg であった。

ラットでは大量投与により尿細管に葉酸が析出し、尿閉を起こす等、腎障害が認められた。

「健康食品」の安全性・有効性情報、葉酸に記載の実験動物での毒性情報は以下のとおりである。

マウスを用いた葉酸の経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は 10 g/kg であった。

またヒトに関する情報は次のとおりである。

経口摂取又は非経口摂取で適切に使用する場合、おそらく安全と思われる。葉酸は 1,000 µg/日以下では一般的に安全である。経口摂取で大量に摂取した場合、危険性が示唆されている。1,000 µg/日以上摂取はビタミン B₁₂ 欠乏症による神経症を進行・悪化させるおそれがあるため、避けるべきである。15 mg/日の大量摂取では、中枢神経系と腸管への副作用を有意に引き起こす可能性がある。

3. 国際機関における評価の概要（参照 5、6）

（1）IPCS INCHEM

葉酸は相対的に無毒である。しかし、注射薬によるアレルギー反応の報告がある。また激しいアレルギー反応の症状としては低血圧、ショック症状、気管支けいれん、吐き気、嘔吐、発疹、紅斑、そう痒等が現れる。胃腸の吸収不良、中枢神経系への作用も報告されている。

まれなアレルギー反応の報告を除いては葉酸の投与は通常は問題ない。

過剰投与による臨床学的、血液学的、分析学的な症状は出ていない。

（2）CRN

女性を対象に（7 カ国、1,817 人）、4 mg/日の葉酸をサプリメントとして摂取させたところ、副作用は認められなかった。FDA の諮問委員会は、葉酸と神経管欠

1 損の関連調査で、葉酸 1,000 µg 以下の摂取では、副作用が発現しないと報告して
2 いる。また葉酸を 1.25 mg/日摂取しても神経学的な効果をマスキングしないとの報
3 告があり、CRN は葉酸の ULS を 1,000 µg に設定した。以下に各国(機関)の許容上
4 限摂取量比較を示す。

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
1,000 µg	1,000 µg	1,000 µg	1,000 µg サプリメント として (GL)	1,000 µg

6
7 1 : サプリメントとしての上限値

8 2 : 許容上限摂取量 (食事全体からの摂取量に適用)

9 3 : 安全上限 (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用)

10 4 : ガイダンスレベル (食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取
11 に適用)

12 5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について (2005)

13 14 III. まとめ

15 我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さ
16 まざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認
17 められていないとともに、葉酸を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められ
18 ていない。葉酸は水溶性であることから、組織蓄積性はない。「日本人の栄養所要
19 量について」では許容上限摂取量として 1 mg/日が定められている。

20 国際機関等における評価を見ると、葉酸に対して、多くの国で補助食品を対象と
21 した許容上限摂取量が設定されている。しかし、この許容上限摂取量は一般食品中
22 の葉酸濃度を考慮すると決して高いものではない。動物用医薬品もしくは飼料添加
23 物として使用された葉酸が、畜産製品中に濃縮されて、人体に移行するおそれはな
24 いものと考えられる。

25 26 < 参照 >

27 1. 国立健康・栄養研究所. "葉酸解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 : 詳細.
28 [文献 172]

29 2. 谷村顕雄. "葉酸". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店,
30 2007, p. D1655-1660. [文献 168]

- 1 3. 小橋昌裕. "葉酸". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p.
2 283-298. [文献 170]
- 3 4. 国立健康・栄養研究所. "葉酸". 「健康食品」の安全性・有効性情報.
4 [文献 171]
- 5 5. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Folic Acid.
6 [文献 176]
- 7 6. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Folic Acid". Vitamin
8 and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 173]

3 1 リボフラビン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（消化器官用薬、ビタミン剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：リボフラビン

英名：Riboflavin

3. 化学名

IUPAC

英名：7,8-dimethyl-10-(D-ribo-2-3,4,5-tetrahydroxypentyl)
soalloxazine

CAS (No83-88-5)

英名：Riboflavin

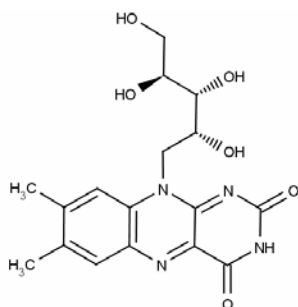
4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_4O_6$

5. 分子量

376.36

6. 構造式



7. 経緯

リボフラビンは水溶性のビタミンでビタミン B₂ といわれ、成長促進・皮膚粘膜の保護といった働きがある。生体内においては脂肪、炭水化物及びタンパク質の代謝や呼吸、赤血球の形成、抗体の生産に必要とされる。

1 リボフラビンは薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水
2 産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

3 リボフラビンは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和 28 年法
4 律第 35 号)第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に
5 指定されている。

6 またリボフラビンは指定添加物で食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 10
7 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表 1 に収載され
8 ている。

9 なお、リボフラビンは、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項
10 の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入した
11 ことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労
12 働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められた
13 65 物質の 1 つである。

14 15 **II. 安全性に係る知見の概要**

16 **1. 吸収・分布・代謝(参照 1、2)**

17 リボフラビンを多く含む食品としてアーモンド、鶏や牛や豚の肝臓が挙げられ、
18 その量は 1~3.6 mg/100 g である。

19 経口投与されたリボフラビンは、主に回腸下部から比較的速やかに吸収される。
20 吸収された後、小腸、肝臓でリン酸化され FMN (Flavin mononucleotide) となり、
21 更に大部分は ATP の作用により FAD (Flavin adenine dinucleotide) に変換され
22 る。この FAD、FMN がフラビン酵素の補酵素として細胞内の酸化還元系やミトコ
23 ンドリアにおける電子伝達系に働き、糖質、脂質、タンパク質等の生体内代謝に広
24 く関与している。

25 ヒトに経口投与すると、約 40 mg までは投与量に比例して吸収量は増加するが、
26 それ以上は投与量を増加しても吸収量は低下し、飽和現象が見られる。ビタミン
27 B₂ は主要臓器内では常に一定量が保持されていて、投与された過量のビタミン B₂
28 は生体内のビタミン B₂ と交換代謝を受けて尿、糞便中に排泄され、数時間以内に
29 ほぼ正常値に戻ることが知られている。

30 31 **2. 毒性情報(参照 2、3)**

32 食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

33 リボフラビンは経口的又は非経口的投与によって明らかな薬力学的作用を示さな
34 い。マウスに対し、リボフラビンの必要量の約 1,000 倍に相当する 0.34 g/kg を投
35 与したが毒性は現れなかった。

36 「健康食品」の安全性・有効性情報、ビタミン B₂ に記載の、ヒトでのリボフラ
37 ビンの不足、過剰による障害は以下のとおりである。

ビタミン B₂ が不足すると成長障害、脂漏性皮膚炎、口内炎等を引き起こすことが知られている。過剰摂取（400 mg/日）すると下痢や多尿を起こすことがある。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5）

（1）EFSA

EFSAはリボフラビンの評価を行っている。食品科学部会（SFC）によるEFSAへの報告書は以下のとおりである。

リボフラビンはフラビンモノヌクレオチド（FMN）やフラビン-アデニンディヌクレオチド（FAD）等の補酵素の前駆体である。

食材中リボフラビンはフリー体もしくはタンパク質とコンプレックスを形成した FAD や FMN 等、さまざまな形で存在する。

SFC が定める推奨栄養所要量（RDA）は、男児で 0.8～1.6 mg/日、女児で 0.8～1.3 mg/日、男性成人で 1.3 mg/日、及び女性の成人で 1.1 mg/日である。

実験動物を用いた毒性試験の記載は以下のとおりである。

マウス及びラットを用いたリボフラビンの腹腔内投与による急性毒性試験が行われ、LD₅₀ はそれぞれ 340 mg/kg 及び 560 mg/kg であった。

ラット（Wistar 系）を用いた 13 週間混餌試験より、NOAEL を 50 mg/kg とした。この値は JECFA によりリボフラビン及びリボフラビン-5 リン酸に設定された ADI（JECFA、1969）、0～0.5 mg/kg を否定するものでない。

（2）CRN

CRN はリボフラビンの LOAEL を 400mg とした。UK EVM が採用した UF10 を、厳しすぎると判断し、UF は 2 を採用した。以下に各国(機関)の許容上限摂取量比較を示す。

CRN ULS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SFC UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
200 mg	未設定	未設定	40 mg サプリメントとして (GL)	未設定

1：サプリメントとしての上限値

2：許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）

3：安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

4：ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）

5：第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、リボフラビンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また、リボフラビンは水溶性であることから、組織蓄積性はない。

国際機関等における評価を見ると、リボフラビンに対して、CRN 及び UKEVM は補助食品を対象とした許容上限摂取量を設定している。しかし、リボフラビンには組織蓄積性がないことから、通常の食生活でこの許容上限摂取量を超えることはあり得ず、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

< 参照 >

1. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン B2 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報 : 詳細. [文献 180]
2. 谷村顕雄. "リボフラビン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. DD1715-1721. [文献 177]
3. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン B2 (リボフラビン)". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 179]
4. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₂. 2000. [文献 182]
5. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin B-2 (Riboflavin)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 181]

3 2 レチノール

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（有効成分の補給）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：レチノール

英名：Retinol

＊ ビタミン A として、ビタミン A 脂肪酸エステル及びビタミン A 油について調査を実施した。

3. 化学名

IUPCA

英名：(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-dimethyl9-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl) nonatetraen-1-ol

CAS (No68-26-8)

英名：Retinol

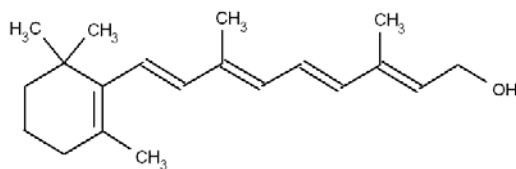
4. 分子式

$C_{20}H_{30}O$

5. 分子量

286.45

6. 構造式



7. 経緯

レチノールはビタミン A といわれ、動物性食品に含まれている脂溶性ビタミンの 1 つであり、植物性食品に含まれるカロテンからも体内で生成される。上皮、器官、臓器の成長・分化に関与することから、妊婦や授乳婦にとっては特に必要なビタミンであり、目や粘膜を正常に保ち、夜盲症を防ぎ、がんのリスクを軽減すること等

が知られている。

ビタミン A は薬事法(昭和 35 年法律 145 号)第 14 条第 1 項に基づき、農林水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

ビタミン A 粉末及びビタミン A 油は、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物に指定されている。

またレチノールは指定添加物で、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号) 第 10 条に基づき、厚生労働大臣が定めたもので、食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている。

なお、レチノールは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ビタミン A のファクトシート（参照 1）

食品安全委員会では、2006 年 9 月、ファクトシートを作成している。

（1）毒性情報等の概要

EU の食品科学委員会は、ビタミン A の過剰摂取による健康障害を起こす最小用量を下表のとおり報告している。

健康障害項目	摂取量
頭蓋内圧上昇による泉門の隆起	7,500 µgRE（幼児の 1 回摂取）
肝毒性	7,500 µgRE/日を 6 年間摂取
骨密度の減少と骨折（34～77 歳の女性）	1,500 µgRE/日の摂取
脂肪代謝（コレステロールの上昇）	7,500 µgRE/日を 4 年間毎日摂取
催奇形性	3,000 µgRE/日を超える摂取

また、英国食品基準庁（FSA）が、栄養諮問委員会（SACN）の提言)に基づき行った注意喚起の内容は以下のとおりである。

- ① レバーもしくはパテのようなレバー製品を週1回以上食べている人は、これ以上摂取量を増やさないこと。そしてビタミンAのサプリメントを摂らないこと。
- ② 閉経後の女性及び65歳以上の男性といった骨粗しょう症になるリスクの高い人は1日1.5 mg以上のビタミンAを摂らないこと。具体的には、レバーもしくはレバー製品を週1回以上摂らないこと。
- ③ 妊娠中または妊娠を希望する女性は、ビタミンAを含むサプリメントを摂らな

いこと。また、レバー及びレバー製品を摂らないこと。

(2) 我が国及び諸外国における最近の状況

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2005年版）」における、ビタミンAに関する、健康な人を対象とした習慣的な摂取量の基準としての目安量及び上限量について解説している。さらにEU(SCF)及び米国(NIH)の参照摂取量、上限量等について解説している。

各機関における成人のビタミンA 摂取推奨量及び上限量

国/地域	性別	推奨量(μgRE/日)	上限量(μgRE/日)
日本（18～29歳）	男性	750	3,000
	女性	600	3,000
EU（成人）	男性	700*	3,000
	女性	600*	3,000
米国（19歳以上）	男性	900	3,000
	女性	700	3,000

*：EUでは参照摂取量

2. 吸収・分布・代謝（参照 2、3）

ビタミン A を多く含む食品として鶏や豚の肝臓が挙げられ、その量は 13～14 mg/100 g である。

ビタミンの事典に記載のビタミン A の吸収・分布・代謝に関する記載は以下のとおりである。

体内に摂取されたビタミン A は、小腸から吸収され、肝臓で高級脂肪酸とのエステル体として貯蔵される。肝臓に存在するビタミン A のエステル体は、必要に応じて加水分解され、レチノール結合タンパク質に結合し、他の細胞に運搬された後、酸化されて生理作用を発現する。

ビタミン A の生理作用は、視覚作用と全身作用に分けられる。ビタミン A が視覚に関与していることは、欠乏すると夜盲症になることが良い証拠であり、このときの活性本体としてはビタミン A（レチノール）からの第一の酸化段階であるアルデヒド（レチナール）が関与している。

全身作用には、第二の酸化段階であるカルボン酸（レチノイン酸）がかかわっており、細胞の分化や発生、生物の正常な成長促進作用や皮膚粘膜形成等多くの作用がある。これらの作用は、核内受容体を介して遺伝子の発現調節により行われ、現在活発な分子生物学的な研究が行われている。

3. 毒性情報（参照 4、5）

食品添加物公定書解説書第8版に記載のビタミンAの毒性情報は以下のとおりである。

ビタミンAによる催奇形性については、多くの動物実験による報告がある。ヒトでは疫学的に催奇形性を完全に証明するのは困難であるが、妊婦が大量のビタミンAを継続的に摂取することは避けるべきであるとされている

「健康食品」の安全性・有効性情報に記載のビタミンAの実験動物における毒性情報は以下のとおりである。

サルにおける急性毒性は、560,000 IU/kg であった。妊娠中のラットを用い、1 mg/kg 及び 0.1 mg/kg のビタミンAを、妊娠20日に1回又は妊娠19日と20日に2回投与する生殖発生毒性試験が実施された。胎仔の出生後の剖検で、0.1 mg/kg、1回の低投与量においても動脈管収縮促進作用が認められた。

妊娠中のマウスを用い、レチン酸 80 mg/kg を投与する生殖発生毒性試験が実施された。胎仔の口蓋裂の形成が認められ、TUNEL法による検討では、アポトーシス（細胞死）を起こした間質細胞数が多数認められた。

雌マウスにビタミンA添加食（ビタミンA、950 IU/5 g 食）、700mg 粗肝臓ホモジネート添加食（ビタミンA、1,029 IU/5 g 食）、その親油性成分添加食（ビタミンA、950 IU/5 g 食）を交尾1週間前から妊娠18日まで25日間与えたところ、胎仔の外形異常が見られた。

食品添加物公定書解説書第8版に記載のヒトでのビタミンAの過剰投与に関する情報は以下のとおりである。

ビタミンAを10,000 IU/日以上摂取した女性が出産した児に頭蓋神経稜を中心とする奇形の発現が見られたとの疫学調査の報告がある。その他、両側尿管水瘤（40,000 IU）*、Goldenhar complex（500,000 IU）、中枢神経系の奇形（150,000 IU）、両側尿管水瘤（25,000～50,000 IU）、部分的な人魚体奇形（150,000 IU）、小頭症（25,000 IU）の報告がある。

*：（ ）内は、1日の摂取量（IU）

ビタミンA過剰症は乳幼児に圧倒的に多く、これには急性中毒症と慢性中毒症がある。

（1）急性中毒症は、ビタミンA摂取後12時間で発病し、主症状は、反復性吐乳、下痢、嗜眠、大泉門隆起、痙攣、水頭症等脳脊髄圧亢進症状である。これに、複視、乳頭浮腫等の脳腫瘍を思わせるような症状を伴う。乳児に急性中毒をもたらす1回の投与量は外国では350,000 IUで、60,000～90,000 IUの注射では起こらないとの報告がある。日本では50,000 IUの単回投与で発現したとの報告がある。投与を中止すると24～48時間で症状は消失する。

（2）慢性中毒症を誘導する量は、総摂取量250,000～480,000 IUで最低1ヵ月、多くは、3～6ヵ月で発症すると報告されている。特別の場合を除き、成人に

は1日 50,000 IU 2 ヶ月以上の連用、乳児では1日 4,000 IU 以上の長期連用
が危険視されている。

主症状は小児では食欲不振、体重増加停止、便秘、不機嫌、不眠、興奮、と
きに肝肥大等の一般症状、中枢神経症状としては、頭痛、嘔吐、神経過敏、痘
撃、複視、斜視、脳圧亢進、脳水腫等、骨症状は、四肢の有痛性長管骨腫脹が
特徴的で、骨幹が紡錘状に腫脹し、骨膜の増殖、局限性骨粗鬆症を起こし、歩
行障害となる。成人でもっとも著明な症状は全身の倦怠感である。皮膚症状は、
まず毛髪乾燥、ついで、脱毛、脂漏、口唇乾燥亀裂、口角亀裂、下縁疼痛、水
泡形成等、腹部では肝臓、脾臓の肥大、リンパ節の軽度肥大、泌尿器では、尿
意頻回等が起こり、神経系の障害は、小児ほど顕著ではない。

血液では、軽度貧血、白血球増加又は減少が起こる。血中のビタミン A 量の
増加が著しく、血清リポイド及びアルカリホスファターゼが増加する。

74 歳男性で 34 ヶ月間にわたり、ビタミン A の 15,523 IU/日という過剰摂取によ
り無症候性の過カルシウム血症が見られた。

成人のビタミン A 中毒による肝性胸水症続発による呼吸困難の誘発が報告され
ている。52 歳の女性患者は 18 年間の間に少なくとも 162,300,000 IU を摂取し、
特に、入院前の年は急速に摂取量が増加し、270,000 IU/日であった。肝臓の生検
では、肝細胞肥大、クッパー細胞の増加、繊維化、脂肪肝が見られ、肝硬変はない
ものの、門脈圧の亢進が見られた。

妊婦に関しては過剰摂取で胎児の催奇形性の危険があるため、日本では上限量が
3,000 µgRE/日（日本人の食事摂取基準 2005 年版）と定められている。

3. 国際機関における評価の概要（参照 6、7、8、9）

（1）IPCS INCHEM

主なリスクとして 100,000 IU/日以上、数ヶ月摂取することによる過剰ビタミン
A 症がある。

また、臨床的影響として成人では、慢性ビタミン A 中毒として、筋肉骨格系及び
皮膚の障害、乾性毛髪、脱毛症、貧血、頭痛、肝臓の肥大、発熱、胃腸障害が発生
する。動物の肝臓はビタミン A を含有し、その過剰摂取又は 1,500,000 IU のビタ
ミン A の 1 回投与で、頭痛、悪心、嘔吐、掻痒感が生じる。これらの毒性症状は、
摂取中止又は投与中止後に回復する。

小児では、慢性ビタミン A 中毒として、骨の生育抑制が生じる可能性がある。3
～7 月齢の乳児が 350,000 IU 摂取したところ、嘔吐、掻痒感、泉門の膨隆、脳骨
髄液圧の上昇が見られた。

ビタミン A の急性中毒は通常摂取 6 時間後に生じる。過剰投与により、乳児では
水頭症が生じ、小児や成人では脳圧の上昇が見られる。

1 急性の過剰投与で見られる症状として、歯茎、口内からの出血、頭部に軟らかい
2 点状の膨らみが生じる。乳児では錯乱状態、異常興奮、下痢、めまい、嗜眠、二重
3 視、強い頭痛、強い掻痒感、唇や掌の皮膚のはがれ、てんかん様発作、強い嘔吐が
4 報告されている。

5 また動物実験での発がん性に関し、以下の記載がある。

6 ビタミン A はラットのテストステロン合成に関与している。これはヒトでも同様
7 である。ビタミン A がテストステロンの体内濃度を上昇させると、前立腺がんを
8 発生させ、これは、テストステロン濃度が減少している高齢の動物（及びヒト）に、
9 より顕著に発生する。

11 (2) FSA

12 定期的にレバーを摂取している人及び骨粗しょう症になるリスクの高い人等に
13 対して、ビタミンA摂取量に関する注意喚起が行われている。英国食品基準庁(FSA)
14 が、栄養諮問委員会 (SACN) の提言に基づき行った注意喚起の内容は以下のとお
15 りである。

16 レバーもしくはパテのようなレバー製品を週1回以上食べている人は、これ以上
17 摂取量を増やさないこと。そしてビタミンAのサプリメントを摂らないこと。

18 閉経後の女性及び65歳以上の男性といった骨粗しょう症になるリスクの高い人
19 は1日1.5 mg以上のビタミンAを摂らないこと。具体的には、レバーもしくはレバ
20 ー製品を週1回以上摂らないこと。

21 妊娠中または妊娠を希望する女性は、ビタミンAを含むサプリメントを摂らない
22 こと。また、レバー及びレバー製品を摂らないこと。

24 (3) EMEA

25 飼料中のビタミン A 濃度と体内ビタミン A 濃度の関連性の報告がある。

26 ラットを用いた試験で、肝臓中のビタミン A 濃度(0.4~331 µg/g、1.32~100 IU/g
27 に相当)は投与量(5~170 µg レチノール)と投与期間(7~12 週間)に依存する
28 ことが判明した。肝臓中ビタミンA濃度は日々のビタミンA摂取量におおよそ比例
29 し、血清中レチノールビタミンA濃度は肝臓中レチノール濃度に比例した。レチノ
30 ールを 8~176 µg/日与えた場合のレチノールの血清中と肝臓中濃度比は 0.65 であ
31 った。

32 肉牛にビタミン A を投与(0、25、50、100 IU/kg : 0、7.5、15、30 µg/kg) し
33 たところ、肝臓中のビタミン A は、非投与群が 0.040~0.066 µmol/g (11.5~18.9
34 µg/g) であったのに対し、0.15 µmol/g (43 µg/g) に達した。

35 豚に 500,000 IU (150,000 µg) の脂溶性ビタミン A を筋肉内注射したところ、
36 25 日及び 32 日後の注射部位のビタミン A は 228 000 IU 及び 87000 IU (68,400
37 及び 2,610 µg) であった。肝臓での濃度は 116~154 IU/g (34.8~46.2 µg/g) で

あったが、同量を水溶性の形で投与した場合は 353～500 IU/g (106～150 µg/g) であった。豚に 50,000 IU～500,000 IU を経口投与した場合は、投与量に比例して肝臓中のビタミン A 濃度が上昇した。

(4) CRN

米国栄養評議会 (CRN) は、レチノールもしくはそのエステルとして 3,000 µg (10,000 IU) をサプリメントとして摂取しても安全であると判断している。レチノールを強化した食品もしくはレチノール含有の非常に高い食品を大量に摂取した場合には、ULS として 1,500 µg (5,000 IU) が適切としている。これらの値は、以下に示す根拠に基づいて設定された。

- ① 先天性の欠損を指標にした LOAEL は、レチノールとして少なくとも 7,500 µg (25,000 IU) になる。レチノールとしての LOAEL が 6,510 µg^(注) (21,675 IU) を下回る可能性を示唆するデータとして信頼できるものはない。
- ② FNB はレチノールの NOAEL として 4,500 µg (15,000 IU) を選んでいるが、UF に控え目にみて 1.5 を適用し、UL として 3,000 µg (10,000 IU) を設定している。
- ③ サプリメント以外の食事から摂取されるレチノール及びそのエステルの量が、1,000 µg (3,330 IU) を超える可能性は低い。
- ④ FNB の NOAEL が 4,500 µg (15,000 IU) に等しく、サプリメント以外の摂取源から最も高いと考えられる摂取量が 1,000 µg (3,330 IU) という設定は、ULS が 3,000 µg (10,000 IU) という結果とほぼ一致する。
- ⑤ 骨の脆弱性に対して危険性があると考えられているレチノールの影響は、疫学的な調査に基づくものであり、推測の域を出ておらず、確認されたとはいえない。

(注)：母親が毎日 10,000 IU (3,000 µgRE) 以上のビタミン A を摂取した場合、神経堤の出生児欠損のリスクが増大するとの報告がある。このような女性が、サプリメントとして摂取するビタミン A の量の平均値が 6,510 µg であった。

以下に各国 (機関) の許容上限摂取量比較を示す。

CRN URS ¹ 2004	US FBN UL ²	EC SCF UL	UK EVM SUL ³ or GL ⁴	Japan UL (2005) ⁵
3,000 µg (10,000 IU) ⁶ 1,500 µg (5,000 IU) ⁷	3,000 µg	3,000 µg (妊娠可能年齢の女性を含む)	1,500 µg (GL) 骨への影響を基に	3,000 µg

1：サプリメントとしての上限値

- 2 : 許容上限摂取量（食事全体からの摂取量に適用）
3 : 安全上限（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）
4 : ガイダンスレベル（食事全体からの摂取量もしくはサプリメントとしての摂取に適用）
5 : 第 7 次改定日本人の栄養所要量について（2005）
6 : 食事からレチノールを標準的に摂取しているヒトの ULS
7 : レバーの多食もしくはレチノール強化食品を摂取しているヒトの ULS

III. まとめ

我が国における動物用医薬品、飼料添加物やヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、レチノールを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。またレチノール（ビタミン A）は生体必須物質である。

レチノール（ビタミン A）はしばしば、過剰投与の害が問題になる。「第 7 次改定日本人の栄養所要量について」では許容上限摂取量として 3,000 µg/日が定められている。しかしレチノールが動物用医薬品及び飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、動物に残留したレチノールが食品を介してヒトに移行し、ヒトの健康を損なうおそれはないと考えられる。サプリメント等による障害とは区別されなくてはならない。

国際機関等における評価を見ると、ビタミン A に対して、多くの国で補助食品を対象とした許容上限摂取量が設定されている。食品摂取のスタイルによっては、許容上限摂取量を低めに設定する等の工夫がなされていることから、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。ただし、飼料中のビタミン A（レチノール）濃度を引き下げるべきとの勧告が、EFSA より出されている。

< 参照 >

1. 内閣府食品安全委員会. ビタミン A の過剰摂取による影響（平成 18 年 9 月 15 日）. 2006. [文献 184]
2. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン A 解説". 「健康食品」の安全性・有効性情報：詳細. [文献 188]
3. 西脇伸二, 奥野正隆, 中村憲昭, 畠山啓朗. "ビタミン A". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p. 16-49. [文献 186]
4. 谷村顕雄. "ビタミン A 脂肪酸エステル/ビタミン A 油". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1338-1348. [文献 185]
5. 国立健康・栄養研究所. "ビタミン A （レチノール）". 「健康食品」の安全性・有効性情報. [文献 187]

- 1 6. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Retinol.
2 [文献 194]
- 3 7. Food Standards Agency (FSA). LOCAL AUTHORITY SAMPLING AND
4 ANALYSIS PROGRAMME FOR ANIMALFEEDS – VITAMIN A. 2005.
5 [文献 193]
- 6 8. European Medicines Agency (EMA). "Vitamin A". Committee for Medicinal
7 Products. 2001. [文献 191]
- 8 9. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin A". Vitamin
9 and Mineral Safety 2nd Edition. 2004. [文献 189]

3.3 ロイシン

I. 評価対象農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（肝臓疾患用剤及び解毒剤）

2. 一般名

和名：L-ロイシン

英名：L-leucine

＊ L-ロイシンについて調査を実施した。

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-Amino-4-methylpentanoic acid

CAS (No. 61-90-5)

英名：Leucine

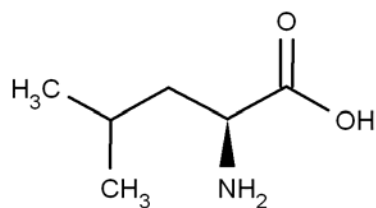
4. 分子式

$C_6H_{13}NO_2$

5. 分子量

131.17

6. 構造式



7. 経緯

L-ロイシンは必須アミノ酸の1つで、疎水性のタンパク質構成アミノ酸である。L-ロイシンは分岐鎖アミノ酸（BCAA：branched chain amino acid）の1種でもあり、筋タンパク質の分解を抑制する。ほとんどすべてのタンパク質に含まれるが、ゼインに約25%、ヘモグロビンに約29%、カゼインに約9%と特に多く含まれている。ヒト、ラット、鳥類等では必須アミノ酸ではあるが、タンパク質からの摂取が多く栄養上制限アミノ酸になることは少ない。

L-ロイシンは薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に基づき、農林

水産大臣の承認を受けた動物用医薬品に使用されている成分である。

L-ロイシンは食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿（平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号）に収載されている。

なお、L-ロイシンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められた 65 物質の 1 つである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 1）

大量の単一アミノ酸又は複数のアミノ酸混合物の摂取が生物の生理過程に与える影響はあまりよくわかっていない。摂取された小さいペプチドや単一アミノ酸が十二指腸や小腸で各種の担体機構によりブラシ縁膜を通して小腸粘膜細胞に移行する。過剰のアミノ酸は蓄積されることはなく、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体に代謝される。

D 体アミノ酸は L 体アミノ酸に比べ細胞膜を容易に通過できない。D 体アミノ酸と L 体アミノ酸は同じ輸送システムを使用して移行するが L 体の方が D 体より高い親和性がある。

L-ロイシンはケト原性アミノ酸で、プロピオニル-CoA、メチルマロニル-CoA を経てスクシニル-CoA と転換し、クエン酸回路に入る。また投与された過剰の L-ロイシンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は速やかに、動物種により異なった形で体外に排出される。すなわち魚類ではアンモニアとして、鳥類では尿酸として、哺乳類では尿素として排泄される。

2. 毒性情報（参照 2、3）

食品添加物公定書解説書第 8 版に記載の毒性情報は以下のとおりである。

ラットを用いた L-ロイシンの経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は 16 g/kg 以上であった。

アミノ酸の科学と最新応用技術に記載のロイシンの過剰投与による障害は以下のとおりである。

成長期のラットを用いた試験で、ロイシンを飼料に過剰量添加した場合、ラットの摂食及び体重増加を強力に抑制した。この毒性はカゼイン 20 %を含む基礎飼料中の約 6.2 倍量（10 g/100 g）のロイシン添加で発現し、他のアミノ酸もしくはタンパク質添加により解消している（基礎飼料中のロイシン量は 1.6 g/100 g）。この

現象は、ロイシンの大量摂取が、他の分岐アミノ酸、イソロイシンとバリンの異化を促進し、それらの生体内濃度の低下をもたらすことによる。したがってこの拮抗作用は低タンパク栄養の状態でのみ見られるものであると考えられる。ただしこの障害は、動物の代謝上のものであった。

3. 国際機関における評価の概要（参照 4、5）

（1）JECFA

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-ロイシンが天然に存在する L-アミノ酸で、flavouring agent^(注) として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent として使用するレベルの量に関する安全性は評価しないとした。

^(注) flavouring agent の定義に関しては、p.163 の「補遺 “flavouring agent” の定義」に詳細を記す。

（2）EFSA

大腸菌（*Escherichia coli uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB lexA*）を用いた L-ロイシンの変異原性試験（プレート法）は陰性であった。またヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、これらの試験では細胞毒性試験は行われておらず、また用量依存性がないことから、EFSA は、陽性との判定はできないとした。

EFSA は最大推定摂取量（MSDI）法より、L-ロイシンの欧州 MSDI が 12 µg/日、米国 MSDI が 24 µg/日であることから、食品からの曝露量が flavouring substance としての曝露量よりはるかに大きく、通常の摂取量推定は行わないものの、flavouring substance としての推定摂取レベルで安全性上の懸念はないとした。

III. まとめ

我が国における動物用医薬品やヒト用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、L-ロイシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。また投与された過剰の L-ロイシンが食肉等に残留し、食品としてヒトに摂取される懸念はない。L-ロイシンの分解に伴い生じたアンモニアは、それぞれの動物種に特有の形で速やかに排泄される。

国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

- 1 <参照>
- 2 1. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ
3 酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p.
4 265-293. [文献 009]
- 5 2. 谷村顕雄. "L-ロイシン". 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一 監修. 廣川
6 書店, 2007, p. D1814-1815. [文献 196]
- 7 3. 坂井良成, 増澤 (栗山) 陽子, 木村毅. "アミノ酸の安全性". アミノ酸の科学と最
8 新応用技術. 門脇基二, 鳥居邦夫, 高橋迪雄 監修. シーエムシー出版, 2008, p.
9 101-113. [文献 025]
- 10 4. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of
11 certain food additives: Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert
12 Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, 928. 2004.
13 [文献 023]
- 14 5. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring
15 Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related
16 substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino
17 acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1. The EFSA
18 Journal (2008) 870, 1-46. [文献 021]

補遺 ” Flavouring agent” の定義

JECFA 第 59 回会議において、委員会は”Flavouring agent”という用語の定義の作成の必要性を認識し、さらに専門的な会議で同意を得るべきであると進言した。この会議で委員会は、” Flavouring”及び類似の用語に関し、各国における幅広い規定が存在することから、Codex 等の国際会議で討議され定義されるべき であると の結論に達した。

委員会は、安全性評価に関する既存の手技に従って評価せねばならない個々の Flavouring agent がある場合、通常必要とする基準について再三主張している。

一物質は科学的な性状が明らかにされており、少なくとも使用されている物質の組成の 95 %が性状の明らかな化学物資で構成されており、かつ当該化学物質の二次的な構成要素が判明してなければならない。

一物質は食品の貯蔵もしくは調理の過程で活発な香味を発生することをも含め、食品に香味を与えることを目的に添加される。

一当該化学物資のみならず、代謝物や反応生成物の曝露に対して、正当な評価がなされている。

Flavouring agent として使用されるいくつかの物質は、他の食品添加物としての機作に関して、JECFA により 既に評価されている。そのような Flavouring agent もしくは、その生成物の使用は適切な ADI が含まれる。

< 参照 >

1. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). "Annex 3-General considerations". SUMMARY AND CONCLUSIONS. Sixty-first meeting, Rome, 10-19 June 2003. p.13-15. [文献 200]

平成 20 年度 食品安全確保総合調査報告書
農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の
食品健康影響評価に関する情報収集調査

平成 21 年 3 月

発行 財団法人 国際医学情報センター

〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 番地信濃町煉瓦館 2 階

電話 (03) 5361-7080

FAX (03) 5363-7155

<http://www.imic.or.jp/>
