

(案)

対象外物質※ 評価書

コバラミン

2010年7月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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

目次

	頁
〈審議の経緯〉	2
〈食品安全委員会委員名簿〉	2
〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉	2
要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	4
1. 用途	4
2. 一般名	4
3. 化学名	4
4. 分子式	4
5. 分子量	4
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄	6
2. 毒性に関する知見	6
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	7
(3) 発がん性試験	7
(4) ヒトにおける知見	7
3. 国際機関等における評価等について	8
(1) SCF における評価	8
(2) その他	8
III. 食品健康影響評価	9
〈別紙1 検査値等略称〉	10
〈参照〉	11

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）
2010年 2月 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第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物質を
定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働
省発食安第0215第46号）
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 7月 28日 第39回肥料・飼料等専門調査会

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年7月1日から）

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2009年7月9日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2009年10月1日から）

唐木 英明（座長）
酒井 健夫（座長代理）
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葎子
高木 篤也 吉田 敏則

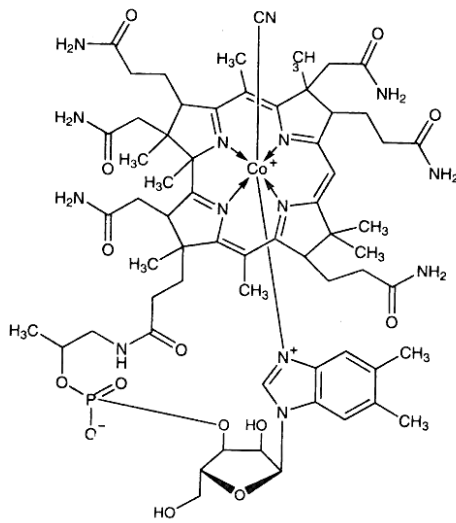
要 約

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（対象外物質）コバラミンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

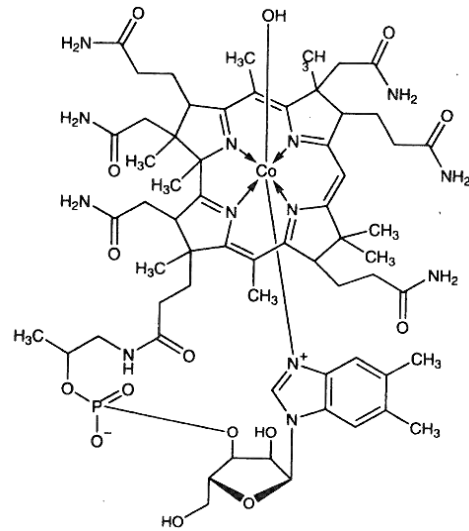
以下、調査会終了後作成。

- 1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要
- 2 1. 用途
- 3 動物用医薬品（代謝性用薬、ビタミン剤）
- 4 飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）
- 5
- 6 2. 一般名
- 7 和名：コバラミン（ビタミン B₁₂）
- 8 英名：Cobalamin
- 9
- 10 3. 化学名
- 11 シアノコバラミン（Cyanocobalamin）
- 12 IUPAC
- 13 英名：Co α -[α -(5,6-dimethylbenzimidazolyl)-Co β -cyanocobamide
- 14 CAS（No.68-19-9）
- 15
- 16 ヒドロキソコバラミン（Hydroxocobalamin）
- 17 IUPAC
- 18 英名：Co α -[α -(5,6-dimethylbenzimidazolyl)-Co β -hydroxocobamide
- 19 CAS（No. 13422-51-0）
- 20
- 21 4. 分子式
- 22 C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P（シアノコバラミン）
- 23 C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P（ヒドロキソコバラミン）
- 24
- 25 5. 分子量
- 26 1355.37（シアノコバラミン）
- 27 1346.35（ヒドロキソコバラミン）
- 28

1 6. 構造式



2
3 シアノコバラミン



4
5 ヒドロキシコバラミン

6 7. 使用目的及び使用状況等(参照 2、3、4)

7 コバラミンは、水溶性ビタミンのビタミン B₁₂ 類の総称である。

8 ビタミンは、生物が正常な生理機能を維持するため、必要量は微量であるが体内
9 でそれを生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れ
10 なければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機
11 質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類
12 される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に

13 コバラミンは、塩基として 5,6-ジメチルベンズイミダゾールを含むコバミドで、
14 自然界に最も普遍的に存在するコリン環（テトラピロール様骨格）を含む化合物で
15 ある。シアノコバラミンは狭義のビタミン B₁₂ で、生体からビタミン B₁₂ 類を効率
16 よく抽出する目的でシアンを用いるために生成する人工産物である。（参照 3：ビ
17 タミンの事典）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
18 いる。（参照 4：栄養研）

19 日本では、動物用医薬品としては、ビタミン欠乏による疾病の予防及び治療等を
20 目的としたシアノコバラミン及び酢酸ヒドロキシコバラミンを有効成分とするが
21 代謝性用薬及びビタミン製剤がとして承認されている。

22 飼料添加物としては、シアノコバラミンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補
23 給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

24 食品添加物としては、シアノコバラミンが既存添加物（強化剤）として使用され
25 ており、使用基準は定められてない。

26 ヒト用医薬品としては、ビタミン B₁₂ 欠乏症の予防及び治療等を目的として使用
27 されている。

1 また、栄養機能食品としての規格基準が定められており、1日当たりの摂取目安
2 量に含まれる栄養成分量は、上限値が 60 µg、下限値が 0.6 µg となっている。

3
4 コバラミンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴
5 い、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
6 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
7 質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。今回、対象
8 外物質コバラミンについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第
9 2 項の規定に基づく食品健康影響評価が厚生労働省から食品安全委員会に要請され
10 た。

11 II. 安全性に係る知見の概要

12 本評価書は、食品添加物公定書解説書等のシアノコバラミン等の主な科学的知見
13 を整理したものである。

14 1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 3、4、5）

15
16 コバラミンは、微生物以外では合成されないため、植物性食品にはほとんど含ま
17 れず、動物性食品である貝類及び牛、豚や鶏等の肝臓に多く（25～60 µg/100 g）含
18 まれる。（参照 4：栄養研）

19 コバラミンは、ビタミン B 群の中で例外的に特に肝臓及び腎臓にかなりの量を蓄
20 えることができる。（参照 8：SCF p4）

21
22 食物中のコバラミンは、多くの場合タンパク質と結合しており、摂取されたコバ
23 ラミンは、上部消化管で胃酸や消化酵素の作用により遊離し、内因子（Intrinsic
24 factorIntrinsic Factor：IF）と結合、回腸において IF レセプターと結合して腸上皮細
25 胞を経て吸収される。その後、トランスコバラミンと呼ばれる血中のタンパク質と
26 結合して肝臓及び標的細胞に送られる。コバラミンの体外への排泄は、肝臓から胆
27 汁を経て糞便中に出るのが主要経路であるが、腸上皮細胞の剥離脱落に伴って排泄
28 される量もかなりあるとされる。（参照 3：ビタミンの辞典）

29 尿中排泄は、通常は少なく、例えば非経口投与や静脈内投与後のように、血漿タ
30 ンパクの結合能を超える場合にのみ増加する。（参照 8：SCF p4）

31 また、コバラミンは、1回の食事当たり 1.5~2.0 µg で IF レセプターが飽和状態
32 になるため、それを超える分については吸収されない。（参照 4：「栄養研」）

33 水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰の場合は尿中に排泄さ
34 れるため、過剰症はみられない。（参照 5：生物学辞典「水溶性ビタミン」p716）

35 2. 毒性に関する知見（参照 4、6、7、8、10）

36 (1) 急性毒性試験

37 ~~マウス（平均体重：11 g、10 匹/群）を用いて、シアノコバラミンの腹腔内（0.7、~~

1 ~~1.5 及び 3 mg/kg 体重) 及び皮下投与 (3 mg/kg 体重) による急性毒性試験を実施~~
2 ~~した。腹腔内及び皮下投与の 3 mg/kg 体重投与群の全例並びに腹腔内投与 1.5 mg/kg~~
3 ~~体重投与群の 2/10 例に痙攣を伴った死亡がみられた。0.7 mg/kg 体重群では、死亡~~
4 ~~例はみられなかった。(参照 6 : 公定書)~~

5 専門委員コメント

6 1950 年の古い論文で、最新の報告 (下記) ととも一致しないので削除し、下記
7 の急性毒性試験と亜急性毒性試験を追加しました。

8
9
10
11
12 マウス (系統不明) にシアノコバラミンを 1600 mg/kg 体重まで腹腔内及び静脈
13 内投与しても、死亡は認められず、剖検所見においても病理学的変化は認められか
14 った (参照 6 : 日本薬局方医薬品情報 JPDI2001)。

15
16 マウス (系統不明) 腹腔内投与での LD₅₀ は、>500 mg/kg 体重、筋肉内投与で
17 の LD₅₀ は>500 mg/kg 体重であった。

18 ラット (系統不明) 腹腔内投与での LD₅₀ は、>125 mg/kg 体重、筋肉内投与で
19 の LD₅₀ は>125 mg/kg 体重とされている (参照 7 : 日本薬局方医薬品情報
20 JPDI2006)

21 22 (2) 亜急性毒性試験

23 ラット (系統不明) にシアノコバラミンを 100 mg/kg/日を 30 日間腹腔内投与し
24 た結果、成長曲線、飼料・水の摂取量、血液所見、剖検、病理組織所見に変化は認
25 められなかった (参照 7 : 日本薬局方医薬品情報 JPDI2006)

26 27 (3-2) 発がん性試験

28 ラットにおけるビタミン B₁₂ の発がんプロモーション作用が報告されている。メ
29 チオニン欠乏飼料で飼育されているラットに、ビタミン B₁₂ 剤 (5 µg/100 g) を添
30 加し、さらに発がん物質である p-ジメチルアミノアゾベンゼン (DAB) を投与した。
31 ラットでは、ビタミン B₁₂ を加えていない群に比べビタミン B₁₂ 添加群は高い発生
32 率で肝臓がんがみられた。の発生率が高かった。DAB 非投与の対照群では、肝臓が
33 んの発生はみられなかった。(参照 8 : SCF p6)

34 35 (4-3) ヒトにおける知見

36 健康なヒトにおいて、食品やサプリメントからのビタミン B₁₂ 過剰摂取に関する
37 有害影響はみられていない。胃切除や吸収不良のようなビタミン B₁₂ 吸収障害患者
38 の治療目的で、高用量のビタミン B₁₂ を経口又は筋肉内注射投与により、安全に長

1 期間使用してきた歴史がある。ビタミン B₁₂ の補充療法として、経口又は筋肉内注
2 射で、1～5 mg/ヒトのビタミン B₁₂ が使用されているが、有害影響を示す報告はな
3 い。(参照 8 : SCF p4)

4
5 透析患者のグループに高用量のビタミン B₁₂ 含有サプリメントを投与し、その影
6 響を調べた。106 人の患者のグループに、ビタミン B₁₂ 2.5 mg、葉酸 0.7 mg、ナイ
7 アシン 12mg 及びビタミン C 150 mg を含む複合ビタミン剤を、3 年間各透析期間
8 の終了時に投与した。血清中のビタミン B₁₂ 濃度は、投与終了時では正常値の 4 倍
9 以上であったが、有害影響の報告はなかった。(参照 8 : SCF p5)

10
11 睡眠覚醒リズム障害の治療など、概ね短期間で、高用量を用いた試験が行われて
12 いる。被験者 13 人に対しビタミン B₁₂ (1.5～3 mg/ヒト/日) を 8 週間投与したが、
13 有害影響の記録はなかった。(参照 8 : SCF p5)

14
15 高齢の認知症患者に対し、シアノコバラミンの高用量筋肉内投与 (1 mg を週 1
16 回 1 ヶ月間、その後月 1 回最低 6 ヶ月間) 試験が行われ、数人の患者の認知回復を
17 得られたが、有害影響の報告はなかった。(参照 8 : SCF p4)

18 19 3. 国際機関等における評価等について (参照 8、9)

20 (1) SCF における評価

21 ビタミン B₁₂ については、系統立てた毒性試験は報告さ~~が行われていない~~。シア
22 ノコバラミンについては、発がん性、変異原性及び催奇形性を有するとの報告はな
23 い。ラットを発がんモデルにおいてした肝発がん性プロモーション作用の試験を示
24 したとの報告が一つあるが、本試験はヒトの安全性評価とは関連が適切ではない
25 と考えられた。(参照 8 : SCF p6)

26 SCF では、ビタミン B₁₂ については、Tolerable Upper Intake Level (UL) を
27 導き出すことはできないが、現状の摂取レベルでは健康リスクがあるという証拠は
28 ないとしている。

29 さらに、体系的な有害影響についての評価はなされていないが、ビタミン B₁₂ の
30 吸収障害を有する患者に対する長期にわたる 1,000 µg/ヒト/日までの経口投与にお
31 いて有害影響はみられていないとしている。(参照 8 : SCF p7)

32 33 (2) その他

34 CRN では、ビタミン B₁₂ の、3,000 µg/ヒト/日の経口摂取について十分な使用実
35 績と安全性の証明があり、より高用量を摂取しても安全であると考えられることか
36 ら、この量をサプリメントとして摂取した場合の Observed Safe Level (OSL) と
37 して設定することができると判断した。このサプリメントの量に比べると、食事か
38 らの摂取量は非常にわずかなものとなる。(参照 9 : CRN)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

Ⅲ. 食品健康影響評価（参照 10）

コバラミンは水溶性ビタミンで、動物性の食品中に存在し、日常的に食品から摂取されている。

~~水溶性ビタミンが過剰に摂取された場合は尿中に排泄されるため、過剰症はみられない。~~

コバラミンは過剰に経口摂取された場合でも、回腸における吸収に関与する IF レセプターが飽和状態になるため、一定量以上は吸収されないことから、過剰摂取による問題は生じないと考えられる。

~~コバラミンが動物用医薬品及び飼料添加物として、動物において必要とされる量を投与されたとしても、食品を介してそれらを由来とするコバラミンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。~~

国際機関における評価等において、添加物及び動物の飼料は安全性に懸念を生じさせる知見は得られていない。

また、動物用医薬品、飼料添加物、食品添加物及びヒト用医薬品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（参照 10）。

以上のことから、コバラミンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留すること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であると考えられる。

1

2 <別紙1 検査値等略称>

略称	名称
CRN	米国栄養評議会
FDA	米国食品医薬品庁
H b	ヘモグロビン
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
SCF	欧州食品科学委員会

3

1 <参照>

- 2 1. 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を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
- 3
- 4
- 5 2. "ビタミン". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1742
- 6 3. 虎谷哲夫. 山田正二. 前川昭男. 稲田雅美. "ビタミン B₁₂". ビタミンの事典. 日本
- 7 ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p. 324-353.
- 8 4. "ビタミン B₁₂ (シアノコバラミン)". 国立健康・栄養研究所. 「健康食品」の安
- 9 全性・有効性情報
- 10 5. "水溶性ビタミン". 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆. 岩波 生物学辞典. 第4
- 11 版. 岩波書店, 2002, p.716
- 12 6. 日本薬局方医薬品情報 JPDI2001
- 13 7. 日本薬局方医薬品情報 JPDI2006
- 14 8. Scientific Committee on Food (SCF) . Opinion of the on the Scientific
- 15 Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₁₂, 2000
- 16 9. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin B₁₂".
- 17 Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004.
- 18 10.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
- 19 評価に関する情報収集調査 報告書 平成21年3月.

20

21