

(案)

対象外物質※ 評価書

コバラミン

2013年1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〈参考データ〉.....	6
(2) 亜急性毒性試験〈参考データ〉.....	7
(3) 発がん性試験〈参考データ〉.....	7
(4) ヒトにおける知見.....	7
3. 国際機関等における評価について.....	8
(1) SCFにおける評価.....	8
(2) その他.....	8
III. 食品健康影響評価.....	8
・ 別紙 検査値等略称.....	9
・ 参照.....	9

〈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 16日 厚生労働大臣から食品衛生法第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として定められているコバラミンに関す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）、関係資料接受
- 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
- 2013年 1月 28日 第461回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2011年1月13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〉

(2011年9月30日まで)	(2011年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子 元井 葎子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

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）とされている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。

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、通常、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に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、内因子を介した腸管吸収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る。

また、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績において、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さら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。

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。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

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：コバラミン（ビタミン B₁₂）

英名：Cobalamin

3. 化学名

シアノコバラミン（Cyanocobalamin）

IUPAC

英名：

cobalt(3+);[(2R,3S,4R,5S)-5-(5,6-dimethylbenzimidazol-1-yl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)oxolan-3-yl][(2R)-1-[3-[(1R,2R,3R,5Z,7S,10Z,12S,13S,15Z,17S,18S,19R)-2,13,18-tris(2-amino-2-oxoethyl)-7,1,17-tris(3-amino-3-oxopropyl)-3,5,8,8,13,15,18,19-octamethyl-2,7,12,17-tetrahydro-1H-corrin-24-id-3-yl]propionylamino]propan-2-yl]phosphate;cyanide

CAS (No.68-19-9)

ヒドロキソコバラミン（Hydroxocobalamin）

IUPAC

英名：

cobalt(2+);[(2R,3S,4R,5S)-5-(5,6-dimethylbenzimidazol-1-yl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)oxolan-3-yl][(2R)-1-[3-[(2R,3R,4Z,7S,9Z,12S,13S,14Z,17S,18S,19R)-2,13,18-tris(2-amino-2-oxoethyl)-7,1,17-tris(3-amino-3-oxopropyl)-3,5,8,8,13,15,18,19-octamethyl-2,7,12,17-tetrahydro-1H-corrin-21-id-3-yl]propionylamino]propan-2-yl]phosphate;hydrate

CAS (No.13422-51-0)

4. 分子式

C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P（シアノコバラミン）

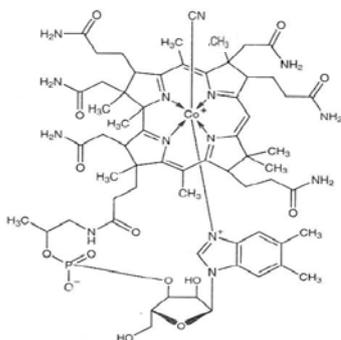
C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P（ヒドロキソコバラミン）

5. 分子量

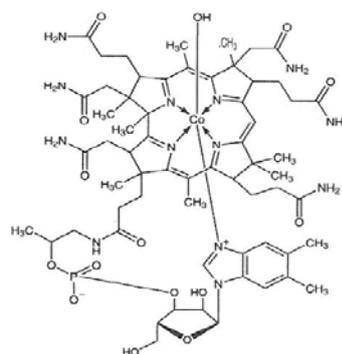
1,355.37（シアノコバラミン）

1,346.35（ヒドロキソコバラミン）

6. 構造式



シアノコバラミン



ヒドロキシコバラミン (参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

コバラミンは、水溶性ビタミンであるビタミン B₁₂ 類の総称である。

コバラミンは、細菌によって作られ、食品では、牛肝臓のほか、卵黄、魚肉中に多く含まれる。

ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、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関与している。(参照 3、4)

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、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 5)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防及び治療等を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製剤が承認されている。

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給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等を定めている規程はない。

食品添加物としては、シアノコバラミンの使用が認められており、使用基準は定められてない。

ヒト用の医薬品としては、ビタミン B₁₂ 欠乏症の予防及び治療等に使用されている。

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量に含まれる栄養分量は、上限値が 60 µg、下限値が 0.6 µg となっている。(参照 6)

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、暫定的に定められている。今回、厚生労働大臣から対象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 2 項の規定に基づき食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等のシアノコバラミン等の主な科学的知見を整理した。検査値等略称は別紙に記載した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

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蓄えることができる。（参照 7）

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、十二指腸において内因子（Intrinsic 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タンパク質と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される量もかなりあるとされている。（参照 5）

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、血漿タンパクの結合能を超える場合にのみ増加する。（参照 7）

コバラミンは、生理的な条件化において、IF を介した腸管吸収は 1 回の食事当たり約 1.5~2.0 μg で飽和状態に達すると推定されることから、1 回当たりの摂取量の増加に伴いコバラミンの生物学的利用率は低下すると考えられる。（参照 8）

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出されるため、過剰症はみられない。（参照 9）

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験〈参考データ〉

マウス（系統不明）にシアノコバラミンを 1,600 mg/kg 体重まで腹腔内及び静脈内投与しても、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なかった。（参照 10）

マウス（系統不明）の腹腔内投与及び筋肉内投与での LD₅₀ は 500 mg/kg 体重より大きく、ラット（系統不明）の腹腔内投与及び筋肉内投与での LD₅₀ は 125 mg/kg

体重より大きいとされている。(参照 11)

(2) 亜急性毒性試験〈参考データ〉

ラット(系統不明)にシアノコバラミンを30日間腹腔内投与(100 mg/kg 体重/日)した結果、成長曲線、飼料及び飲水の摂取量、血液所見、剖検並びに病理組織学的所見に変化は認められなかった。(参照 11)

(3) 発がん性試験〈参考データ〉

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検討されている。メチオニン欠乏飼料にビタミン B₁₂剤(5 µg/100 g)を添加し、同時に発がん物質である p-ジメチルアミノアゾベンゼン(DAB)を投与したラットでは、ビタミン B₁₂非添加群に比べ肝がんの発生率が高かった。DAB非投与の対照群では、肝がんの発生はみられなかった。本試験は、DAB及びビタミン B₁₂同時投与による試験であり、発がんプロモーションの結論付けは困難である。(参照 7、12)

(4) ヒトにおける知見

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吸収障害患者の治療目的で、高用量のビタミン B₁₂を経口又は筋肉内投与により、安全に長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、経口又は筋肉内投与で、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い。(参照 7)

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、ナイアシン 12 mg 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倍以上であったが、有害影響の報告はなかった。(参照 7)

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いる。被験者13人に対しビタミン B₁₂を8週間投与(1.5~3 mg/ヒト/日)した結果、有害影響の記録はなかった。(参照 7)

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/ヒトを週1回1か月間、その後月1回最低6か月間)試験が行われ、数人の患者の認知回復を得られたが、有害影響の報告はなかった。(参照 7)

3. 国際機関等における評価について

(1) SCF における評価

ビタミン B₁₂ については、系統立てた毒性試験は報告されていない。シア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い。ラット発がんモデルにおいて肝発がんプロモーション作用を示したとの報告があるが、本試験はヒトの安全性評価に適切ではないと考えられた。(参照 7)

SCF では、ビタミン B₁₂ については、UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許容上限摂取量) を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ないとしている。

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 の吸収障害を有する患者に対する長期にわたる 1 mg/ヒト/日までの経口投与において有害影響はみられていないとしている。(参照 7)

(2) その他

CRN では、ビタミン B₁₂ の、3 mg/ヒト/日の経口摂取について十分な使用実績及び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) として設定できると判断した。このサプリメントの量に比べると、食事からの摂取量は非常にわずかであるとしている。(参照 13)

III. 食品健康影響評価

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、通常、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に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、IF を介した腸管吸収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る。

また、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知見は得られておらず、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績においても、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さら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 14)

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と考えられる。

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
CRN	米国栄養評議会
IF	内因子
LD ₅₀	半数致死量
SCF	欧州食品科学委員会

〈参照〉

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）
2. The Merck Index. 14th edition 2006
3. "ビタミン B₁₂". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1744
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "ビタミン B₁₂". ビタミンの事典, 日本ビタミン学会編, 虎谷哲夫. 山田正二. 前川昭男. 稲田雅美, 朝倉書店, 1996, p.324-353
6. "シアノコバラミン". 食品添加物公定書解説書, 第 8 版, 谷村顕雄. 棚元憲一 監修, 廣川書店, 2007, p.D695-697
7. SCF: Scientific Committee on Food. Opinion of the on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₁₂, 2000
8. Watanabe F. Vitamin B₁₂ Sources and Bioavailability. Exp Bio and Med. 2007, 232:1266-1274
9. "水溶性ビタミン". 岩波 生物学辞典. 第 4 版, 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.716
10. 日本薬局方医薬品情報, JPDI2001
11. 日本薬局方医薬品情報, JPDI2006
12. Paul L . *et.al* , "Procarcinogenic effect of vitamin B₁₂ on P-Dimethylaminoazobenzene-fed rats. ", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 74, 845
13. CRN: Hathcock JN. "Vitamin B₁₂". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
14. 食品安全委員会: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