

(案)

対象外物質※ 評価書

リボフラビン

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.....	4
7. 使用目的及び使用状況等.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	6
2. 毒性に関する知見.....	6
(1) 遺伝毒性試験.....	6
(2) 急性毒性試験.....	7
(3) 亜急性毒性試験.....	7
(4) 生殖発生毒性試験.....	8
(5) ヒトにおける知見.....	9
3. 国際機関等における評価について.....	9
(1) JECFA における評価.....	9
(2) SCF における評価.....	10
(3) FDA における評価.....	10
(4) その他.....	10
III. 食品健康影響評価.....	10
・ 別紙 検査値等略称.....	12
・ 参照.....	13

### 〈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リボフラビ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54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 10月 27日 第42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）とされているリボフラビンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

リボフラビンは水溶性ビタミンで、動物の肝臓及び肉、牛乳、卵、酵母等に多く含まれており、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。

したがって、動物に投与されたリボフラビンは動物体内で蓄積しないと考えられ、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のリボフラビンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。さらに、ヒトの経口投与において、投与量が一定量を超えるとそれ以上は投与量を増加しても吸収率は低下し、飽和現象がみられる。

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。

以上のことから、リボフラビンは、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：リボフラビン

英名：Riboflavin

### 3. 化学名

IUPAC

英名：7,8-dimethyl-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]  
benzo[g]pteridine-2,4-dione

CAS (No.83-88-5)

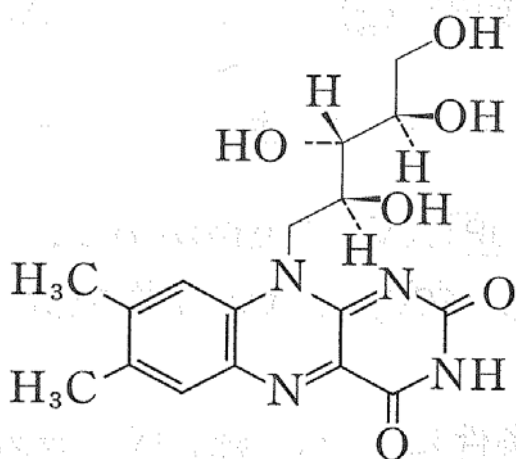
### 4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_4O_6$

### 5. 分子量

376.36

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

リボフラビン（ビタミン B<sub>2</sub>）は、ビタミン B 複合体のうちの熱に安定な因子（成長促進因子）として見出された水溶性ビタミンである。（参照 3）

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 4）

リボフラビンは、食品としては動物の肝臓及び肉、牛乳、卵、酵母等に多く含まれており、腸内細菌によっても合成され、ある程度利用される。

リボフラビンは、網膜、乳汁、皮膚及び尿中には遊離の形で含まれるほか、フラビン酵素の補酵素であるフラビンモノヌクレオチド（FMN<sup>1</sup>）又はフラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）の成分として、生細胞中に広く見出され、生体反応を触媒する。（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リボフラビン、リン酸リボフラビン、リン酸リボフラビンエステル等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、リボフラビン及びリボフラビン酪酸エステル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、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル及びリボフラビン 5'-リン酸エステルナトリウムの使用が認められており、使用基準は定められていない。

ヒト用の医薬品としては、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル等が高コレステロール血症の治療、ビタミン B<sub>2</sub> 欠乏症の予防、治療等を目的に使用されている。

リボフラビンは、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リボフラビンについて、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、各種評価書等のリボフラビ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。

---

<sup>1</sup> FMN は、リボフラビンの末端がリン酸エステル化されたビタミン B<sub>2</sub> の補酵素型物質。リボフラビン 5'-リン酸と同義

## 1. 吸収・分布・代謝・排泄

リボフラビンの大半は、食品中で FAD 又は FMN として存在している。食品中の FAD は、小腸粘膜上皮の酵素により脱リン化され、リボフラビンとして速やかに吸収された後、アデノシン三リン酸 (ATP) の働きで FMN となり、更に、アデニル酸と結合して FAD となって、フラビン酵素の補酵素として生理活性を発揮する。(参照 3)

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、それ以上は投与量を増加しても吸収率は低下し、飽和現象がみられる。リボフラビンは主要臓器内では常に一定量が保持されており、投与された過剰のリボフラビンは生体内のリボフラビンと動的な代謝を受けて入れ替わり、未変化体として尿及び糞中に排泄され、数時間以内に正常値に戻る。

糞中には常にリボフラビンが存在し、摂取量が少ないときは糞中の排泄量は摂取量を超過する。摂取量を超過したリボフラビンは、腸内細菌によって合成され菌体内に存在するものである。しかし、この細菌により合成されたリボフラビンが吸収されるという証明はなされていない。(参照 2)

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とされている。(参照 6)

## 2. 毒性に関する知見

### (1) 遺伝毒性試験

*Salmonella typhimurium* を用いたリボフラビンの Ames 試験の結果を表 1 に示した。(参照 7、8、9)

表 1 リボフラビンの Ames 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>S.typhimurium</i> TA97a、TA102	0、0.05、0.1、0.5、1、5 mg/plate(+/-S9)	弱陽性*
	<i>S.typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100	0、25、50、100 µg/mL (±S9)	陰性

\*TA102(+S9)で用量依存性の復帰コロニー数の有意な増加がみられたが、変異原性は、非常に弱いものであった。

光とともに総合ビタミン剤で処理したヒト培養細胞において DNA の損傷がみられたことから、リボフラビンは、光学的損傷に関与していると考えられた。しかし、リボフラビン単独では、30 倍の高濃度においても、DNA 損傷はみられなかったことから、総合ビタミン剤中の他の成分との相乗作用による影響の可能性が示唆

された。(参照 7)

## (2) 急性毒性試験

リボフラビンは経口又は非経口的投与により明らかな薬力学的作用を示さない。マウス(系統不明)にリボフラビンを投与(340 mg/kg 体重、投与経路不明)したが毒性徴候は発現しなかった。(参照 2)

ラット(系統不明)を用いた経口投与(10,000 mg/kg 体重)及び皮下投与(5,000 mg/kg 体重)試験並びにイヌを用いた経口投与(2,000 mg/kg 体重)試験で、毒性影響はみられなかった。(参照 7)

ラット(系統不明)を用いたリボフラビンの腹腔内投与(600 mg/kg 体重)試験では、無尿及び尿細管におけるリボフラビン結晶が観察された。(参照 7)

リボフラビンの腹腔内投与によるマウス及びラット(いずれも系統不明)のLD<sub>50</sub>は、それぞれ340及び560 mg/kg 体重であった。投与2~5日後の死亡は、腎臓におけるリボフラビン結晶形成によるもので、無尿症や高窒素血症を引き起こした。ラットでは、腎臓における結晶化は、リボフラビンの血中濃度が20 µg/mLを超えるとときに生じ、150 µg/mLの尿中濃度は毒性の指標となり得ると考えられた。(参照 7)

リボフラビンの経口投与における毒性の低さは、おそらく消化管の吸収能に限界があることにより説明できると考えられた。(参照 7)

## (3) 亜急性毒性試験

### ① 13週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌雄各16匹/群)を用いたリボフラビン(化学合成又は発酵生成剤、純度98%)の混餌投与(20、50及び200 mg/kg 体重/日)による13週間亜急性毒性試験が実施された。認められた毒性所見は以下のとおりであった。

摂餌量、飼料効率及び飲水量に用量依存的な変化はみられなかった。

6%の発育遅延が、200 mg/kg 体重/日(発酵生成剤)群の雌、50 mg/kg 体重/日(化学合成剤)群の雌雄においてみられた。

血液学的パラメータ、尿検査、臨床化学検査において、用量依存的な変化はみられなかったが、200 mg/kg 体重/日(化学合成剤)群の雌においてHb並びに赤血球及び網状赤血球数の境界域の変化がみられた。

剖検及び病理組織学的変化は、いずれの試験群においてもみられなかった。(参照 7)



## ② 29 週間亜急性毒性試験（ラット）

離乳ラット（系統不明、雌、10 匹/群）を用いた FMN モノジェタノールアミンの混餌投与（5、20、50 及び 200 mg/kg 体重/日、5 日/週投与）による 29 週間亜急性毒性試験を実施した。20 mg/kg 体重/日以下の投与では影響はみられなかったが、50 mg/kg 体重/日群で軽度の Hb の減少がみられ、200 mg/kg 体重/日群では 2 例が死亡し、残りの 8 例に軽度の貧血と体重増加抑制がみられた。（参照 7）

## ③ 3 週間亜急性毒性試験（ウサギ）

ウサギ（4 匹/群）を用いたリボフラビンモノジェタノールアミンの静脈内又は筋肉内投与（5 及び 50 mg/kg 体重/日、5 回/週投与）による 3 週間亜急性毒性試験を実施した。静脈内投与では、50 mg/kg 体重/日群の 1 例が 7 回目投与後の腎臓への影響を呈して死亡した。筋肉内投与では、毒性影響はみられなかった。（参照 7）

## ④ 5 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（10 週齢、4 匹/群）にリボフラビンの混餌投与（25 mg/kg 体重/日）による 5 か月間亜急性毒性試験を実施した。成長は正常で、試験期間終了後の剖検でも異常はみられず、毒性影響はみられなかった。（参照 7）

# （4）生殖発生毒性試験

## ① 多世代生殖毒性試験（ラット）

離乳ラット（系統不明、3 週齢、雄雌）を用いたリボフラビンの混餌投与（10 mg/kg 体重/日）による 3 世代生殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は 3 週齢から、交配、妊娠及び哺育期間を通じて 3 世代、140 日間以上にわたり実施された。発育、成長、成熟及び繁殖について、投与群と対照群との間に差異はみられなかった。試験終了後の剖検でも、変化はみられなかった。（参照 7）

## ② 1 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、雌、13 匹/群）を用いてリボフラビンの混餌投与（100 ppm：投与群、4 ppm：対照群）による生殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は交配 2 週間前から妊娠及び哺育期間を通じて実施された。投与群の同腹児数は対照群より少なかった。出生時の平均体重、出生児数及び離乳時の平均体重は、両群で差異はみられなかった。しかし、投与群では児の生存率が低下した。

ラット（Wistar 系、雌）を用いてリボフラビンの混餌投与（4 及び 40 ppm）による生殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は妊娠及び哺育期間を通じて実施された。同腹児数、児の死亡率及び体重増加に差異はみられなかった。（参照 7）

### (5) ヒトにおける知見

偏頭痛患者 49 人に、リボフラビンを食事時に少なくとも 3 か月間投与 (400 mg/ヒト/日) したが、リボフラビン投与に起因する有害影響はみられなかった。

偏頭痛患者 55 人に、リボフラビンを 3 か月間投与 (400 mg/ヒト/日及び偽薬の無作為試験) した。リボフラビン投与群の 2 例に軽度の有害影響として下痢及び多尿症が、偽薬群の 1 例に腹痛が観察された。(参照 7)

慢性疲労の女性 (24 歳) にリボフラビンを 2 年間投与 (100 mg/ヒト/日) したが、有害影響はみられず、同様の症状を示す少女 (14 歳) にリボフラビンを 1 年間投与 (200 mg/ヒト/日) 後更に 2 年間投与 (100 mg/ヒト/日) したが、有害影響はみられなかった。(参照 7)

FMN ナトリウムをボランティアに単回経口投与 (5~500 mg/ヒト/日) した。血漿及び尿中の遊離リボフラビンは顕著に増加したが、50 mg/ヒト/日より多い投与量では尿中排泄量は増加せず、飽和メカニズムが働いていると考えられた。有害影響はみられなかった。(参照 10)

初期の高シュウ酸尿患者 (7 歳) にリボフラビンを 9 日間投与 (4,000 mg/ヒト/日、投与方法不明) した結果、有害影響はみられなかった。(参照 10)

310 名の乾癬患者に FMN (0.1~1.0 mg/kg 体重) 又はリボフラビン (0.3~15 mg/kg 体重) を 42 か月間まで毎日経口投与したが有害影響は報告されていない。(参照 10)

## 3. 国際機関等における評価について

### (1) JECFA における評価

JECFA では、合成リボフラビン及び FMN の Group ADI として 0.5 mg/kg 体重/日を設定している。

リボフラビンはヒトにとって必須の栄養素であり、動植物中に広く存在する。FMN も自然界に存在し、摂取すると速やかにリボフラビン及びリン酸に加水分解される。リボフラビン及び FMN は吸収されると代謝平衡状態となる。リボフラビン及び FMN の吸収は、消化管の飽和メカニズムにより制限されることを示唆する証拠もある。ラットを用いた多世代生殖毒性試験において、通常の実験量の 100 倍量を投与しても毒性はみられなかった。リボフラビンを大量摂取したヒトにおいて毒性影響は報告されていない。(参照 10)

## (2) SCF における評価

SCF では、高用量のリボフラビンを投与しても有害影響がみられない理由は、溶解度が低い、特にヒトの消化管からのリボフラビン吸収能には限界があるという物理化学的特性によると考えられるとしている。

また、食品又はサプリメント由来のリボフラビンの過剰摂取による重篤な有害影響の報告はないが、このことは、高用量摂取による有害影響の可能性を否定するものではないとされた。現在の知見からリボフラビンの UL (Tolerable Upper Intake Level : 許容上限摂取量) を設定することはできないものの、限定的ではあるが臨床試験の結果から、全ての摂取源からのリボフラビンは、現在の摂取レベルであればヒトの健康に危険を及ぼさないと考えられ、食品着色剤としての使用を認めている。(参照 7)

## (3) FDA における評価

FDA では、リボフラビン及び FMN (ナトリウム) が適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて食品に使用される場合、GRAS 物質 (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる) とされている。

また、GMP 及び Good Feeding Practice (適正飼養規範) に基づいて飼料に使用する場合についても、GRAS 物質とされている。(参照 11、12)

## (4) その他

CRN では、ヒトにおけるリボフラビンの 3 か月間投与 (400 mg/ヒト/日及び偽薬の無作為試験) 試験<sup>2</sup>から、400 mg/ヒト/日は重篤な有害影響を発現しない用量であると考えられた。400 mg/ヒト/日のリボフラビンサプリメント摂取で報告された有害影響はわずかで一貫性がないことから、CRN では LOAEL 400 mg/ヒト/日から NOAEL を 200 mg/ヒト/日と設定し、不確実係数は 2 で十分であると考えられたことから Tolerable Upper Intake Level from Supplements (ULS) は 200 mg/ヒト/日と設定された。200 mg のリボフラビンサプリメントは広く流通しており有害影響の報告はない。(参照 13)

## III. 食品健康影響評価

リボフラビンは、水溶性ビタミンで、動物の肝臓及び肉、牛乳、卵、酵母等に多く含まれており、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。

したがって、動物に投与されたリボフラビンは動物体内で蓄積しないと考えられ、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のリボフラビンをヒトが過剰に摂取す

---

<sup>2</sup> 「2. (5) ヒトにおける知見」の偏頭痛患者 55 人への試験と同一試験

ることではないものとする。また、ヒトの経口投与において、投与量が一定量を超えるとそれ以上は投与量を増加しても吸収率は低下し、飽和現象がみられる。

JECFA では合成リボフラビン及び FMN の Group ADI (0.5 mg/kg 体重/日) が設定されているが、ヒトにおけるリボフラビンの大量摂取による毒性影響は報告されていないとしており、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。(参照 14)

以上のことから、リボフラビンは、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。

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CRN	米国栄養評議会
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	最小毒性量
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量
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. "リボフラビン". 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.D1715-1721
3. "リボフラビン". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.2183
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "リボフラビン". 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.1476
6. "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
7. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Vitamin B<sub>2</sub>. 2000
8. Hiroshi Fujita, Mieko Sasak ; *Salmonella typhimurium* TA97a, TA102 を用いた食品添加物の変位原性試験（第 1 報）；東京衛研年報, 1986 : 37, p447-452
9. Hema Kale , P.Harikumar , P.M.Nair and M.S. Netrawali : Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin A :Mutation Research, 298, 1992, p.9-16
10. JECFA: " RIBOFLABIN -5'-PHOSPHATE". Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additive Series:16 (FAS16) . 1981
11. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1695 Riboflavin
12. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5695 Riboflavin
13. CRN : Hathcock JN . " Vitamin B-2 (Riboflavin)". 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