

## 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた対象外物質（水溶性ビタミン類）イノシトールほか 8 品目（平成 22 年 2 月 15 日付 厚生労働省発食安 0215 第 45、46 及び 48～54 号）については、平成 22 年 7 月 28 日に開催された第 39 回及び平成 22 年 10 月 27 日に開催された第 42 回肥料・飼料等専門調査会（座長：唐木英明）において審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. 対象外物質（水溶性ビタミン類）に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

下記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### ○対象外物質審議結果（案）

イノシトール、コバラミン、チアミン、ナイアシン、パントテン酸、ビオチン、ピリドキシン、葉酸、リボフラビン

#### 1) 募集期間

平成 25 年 1 月 28 日（月）開催の食品安全委員会（第 461 回会合）の翌日、平成 25 年 1 月 29 日（火）から平成 25 年 2 月 27 日（水）まで。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

対象外物質※ 評価書

イノシトール

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.....	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.....	5
2. 毒性に関する知見.....	6
(1) ヒトにおける知見.....	6
3. FDA における評価.....	6
III. 食品健康影響評価.....	6
・ 別紙 検査値等略称.....	8
・ 参照.....	8

### 〈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、イノシトール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45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 葭子	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）とされているイノシトールについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

イノシトールは、水溶性ビタミン様作用物質で、ヒトの体内でも生合成される。広く動植物中に存在し、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ことから、水溶性ビタミン様作用物質であるイノシトールについても同様と考える。

したがって、動物に投与されたイノシトールは、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イノシトールをヒトが過剰に摂取することはないと考える。

また、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。

以上のことから、イノシトールは、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

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：イノシトール

英名：Inositol

### 3. 化学名

IUPAC

英名：cyclohexane-1,2,3,4,5,6-hexol

CAS (No.87-89-8)

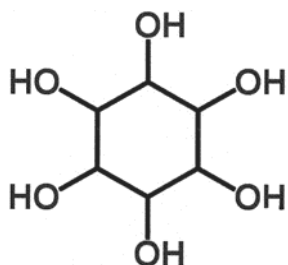
### 4. 分子式

$C_6H_{12}O_6$

### 5. 分子量

180.16

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等

イノシトールは、ビタミン様作用物質であり、広く動植物中に分布している。（参照 2、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。（参照 4）

また、ビタミンと同様の作用を持ちながら、一般にヒト及びほ乳動物において必ずしも栄養素として外部から摂取する必要がないものをビタミン様作用物質といい、これら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。イノシトールは、かつては水溶性ビタミンに分類されていたが、現在は水溶性ビタミン様作用物質として分類されている。(参照 3、4、5)

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。そのうち、ミオイノシトールのみが生理活性を有する。(参照 2)

日本では、イノシトールは、動物用医薬品としての承認はない。

飼料添加物としては、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、肝臓加水分解物製剤等に使用されている。

イノシトールは、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イノシトールについて、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、各種評価書等のイノシトール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

大部分のほ乳動物において、イノシトールはグルコースから生合成される。また、その他の糖（ガラクトース、キシロース等）からも生合成される。ヒトにおいて、生合成は腎臓その他の臓器で認められている。

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、米穀類や種子に多く含まれている。動物体内では遊離型のイノシトール又はイノシトール・リン脂質（主としてホスファチジルイノシトール）として、肝臓や筋肉に多く含まれている。

イノシトールの腸管吸収は、能動輸送によって行われ、腸管からのイノシトールの取り込みはほぼ完全に行われていると考えられるが、フィチン酸はカルシウムイオンとキレートを生成することから、カルシウムの多い食事などの場合、イノシトールの利用が半減する。

イノシトールは、大部分が遊離の形態で血液中を移行するが、少量ながらホスファチジルイノシトールが血液中のリポタンパク質と結合した形で見出される。腎臓及び脳におけるイノシトール含有量は高く、血漿からの移行が特異的であると考え

られている。遊離のイノシトールはこれらの組織には能動輸送で、また、肝臓にはキャリアによる担体輸送で取り込まれることが知られている。

イノシトールの大部分の分解は、腎臓において、グルクロン酸サイクル及びペントースサイクルによって行われる。(参照 2、6)

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る。水溶性ビタミン様作用物質であるイノシトールについても顕著な過剰症はないと考えられる。(参照 5)

## 2. 毒性に関する知見

ミオイノシトールは鳥類及びほ乳類の必須栄養源で、その欠乏は例えばマウスの脱毛、ラットの眼の周辺の異常などを引き起こす。ヒトでは欠乏症は知られていない。(参照 7)

### (1) ヒトにおける知見

イノシトールは広く臨床で使用されているが、安全性及び副作用に関する情報は少ない。唯一最高用量での経口投与(12 g/ヒト/日)において、吐き気、放屁、下痢などの軽度の胃腸障害を誘引するが、重篤には至らないとの知見が得られている。(参照 8)

## 3. FDA における評価

FDA では、イノシトールについて、適正製造規範(Good Manufacturing Practice ; GMP)に基づいて食品に使用する場合、GRAS 物質(Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質)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 9、10)

## III. 食品健康影響評価

イノシトールは、水溶性ビタミン様作用物質で、ヒトの体内でも生合成される。広く動植物中に存在し、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ことから、水溶性ビタミン様作用物質であるイノシトールについても同様と考える。

したがって、動物に投与されたイノシトールは、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イノシトールをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

また、海外における評価において、安全性に懸念を生じさせる知見は得られておらず、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。(参照 11)



以上のことから、イノシトールは、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
FDA	米国食品医薬品庁

〈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. "myo-イノシトール" , 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.D201-203
3. "ビタミン様作用物質". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1743
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "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
6. "イノシトール". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編, 木村修一, 朝倉書店, 1996, p.431-441
7. "イノシトール". 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.85
8. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safty: clinical evidences, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011, 15(8), 931-6
9. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1370 Inositol
10. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5370 Inositol
11. 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

(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 葭子	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 B<sub>12</sub>）

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)

ヒドロキシコバラミン（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

C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P（シアノコバラミン）

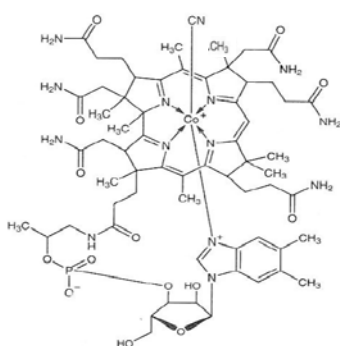
C<sub>62</sub>H<sub>89</sub>CoN<sub>13</sub>O<sub>15</sub>P（ヒドロキシコバラミン）

### 5. 分子量

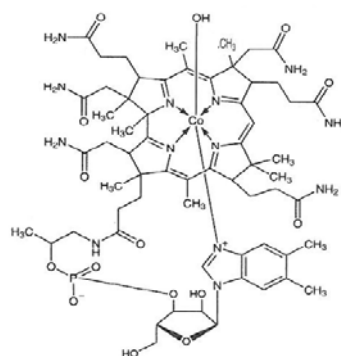
1,355.37（シアノコバラミン）

1,346.35（ヒドロキシコバラミン）

## 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> で、生体からビタミン B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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  $\mu\text{g}$  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 LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>吸収障害患者の治療目的で、高用量のビタミン B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub>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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 <sub>50</sub>	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 B<sub>12</sub>". 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 B<sub>12</sub>". 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 B<sub>12</sub>, 2000
8. Watanabe F. Vitamin B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> on P-Dimethylaminoazobenzene-fed rats. ", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 74, 845
13. CRN: Hathcock JN. "Vitamin B<sub>12</sub>". 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

(案)

対象外物質※ 評価書

チアミン

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.....	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.....	5
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) 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) JECFA における評価.....	8
(2) SCF における評価.....	8
(3) FDA における評価.....	8
(4) その他.....	8
III. 食品健康影響評価.....	8
・ 別紙 検査値等略称.....	10
・ 参照.....	10

### 〈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チア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48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 葭子	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）とするチアミンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

チアミンは水溶性ビタミンで、穀類、肉類、豆類、緑色野菜及び魚等に含まれ、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、動物に投与されたチアミンは、動物体内で蓄積しないと考えられ、食品を介して動物用医薬品及び飼料添加物由来のチアミンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

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。

以上のことから、チアミンは、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：チアミン

英名：Thiamine

### 3. 化学名

IUPAC

英名：2-[3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-4-methyl-1,3-thiazol-3-ium-5-yl]ethanol

CAS (No 59-43-8)

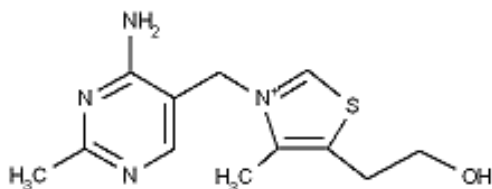
### 4. 分子式

$C_{12}H_{17}N_4OS^+$

### 5. 分子量

265.35

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

チアミン（ビタミン B<sub>1</sub>）は、水溶性ビタミンの 1 つであり、糖質代謝に関する酵素の成分で、穀類、肉類、豆類、緑色野菜、魚、果物、牛乳等に多く含まれる。  
(参照 2)

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)

食品中には、チアミン 1 リン酸、チアミン 2 リン酸及びチアミン 3 リン酸の 3 種類のチアミンリン酸エステルが存在するが、消化管内のホスファターゼの作用により加水分解されてチアミンになる。(参照 4)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による疾病の予防及び治療等を目的としたチアミン塩酸塩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、塩酸ジベンゾイルチアミン、塩酸チアミン及び硝酸チアミンが、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、チアミンの塩酸塩、硝酸塩等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、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の予防、治療等に使用されている。

チアミンは、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チアミンについて、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、各種評価書等のチアミン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

経口投与されたチアミンは主として十二指腸から吸収されるが、ヒトに 8~15 mg/ヒト以上投与すると、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みられる。

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 2 リン酸（チアミンピロリン酸）となり、その一部は漿膜側で脱リン酸化される。

吸収されたチアミンは、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。

代謝及び排泄は著しく速く、静脈内投与されたチアミンの T<sub>1/2</sub> はラットで 20 分以下、また、ウサギでは 45~50 分であり、投与後 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。

<sup>14</sup>C-チアゾール標識チアミンをヒトに経口投与すると、投与後 10 日で尿中に約 32% が排泄され、投与後 3 日で糞中に 3.8%が排泄された。呼気中には放射活性は

検出されなかった。 $T_{1/2}$ は18日であった。

ヒト成人では1日約1mgを代謝するため、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、未変化体又は代謝物が尿中へ排泄される。心臓、腎臓、肝臓及び脳ではチアミン濃度が最も高く、脾臓、リンパ節、副腎及び筋肉でも高い。(参照2)

補酵素や神経機能に利用されたチアミンリン酸エステル類は、チアミンに変換され、更に、酵素などの作用によりチアミンの分解産物であるチアゾール、ピリミジン等に分解され、主として尿中に排泄されるが、一部は胆汁から糞便中に排泄される。過剰のチアミンが投与されればチアミンのまま排泄される。(参照5)

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6)

## 2. 毒性に関する知見

### (1) 急性毒性試験

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ことから、過剰症のおそれは少ない。

チアミンの塩酸塩及び硝酸塩では静脈内投与における $LD_{50}$ は大差がなく、また、摘出心臓、摘出腸管、呼吸、血圧等に対する作用もほとんど同じである。

マウス(系統不明)及びウサギを用いた経口、腹腔内及び静脈内の各投与経路によるチアミン塩酸塩及びチアミン硝酸塩の急性毒性試験における $LD_{50}$ を表1に示した。

マウス(系統不明)にチアミン塩酸塩を経口投与(10,000 mg/kg 体重)すると、投与2日後に体重の8~13%の減少がみられ、40~60%が呼吸促迫及び痙攣を起こし、呼吸停止により死亡した。

チアミン塩酸塩の静脈内投与により、血管拡張による低血圧、徐脈及び神経系抑制による不整呼吸の症状を呈した。(参照2、7)

表1 チアミンの急性毒性試験の概要

塩	動物種	投与方法	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
チアミン塩酸塩	マウス	経口	7,700 (7,064~8,393)
	マウス	経口	9,160.5 (8,297~10,114)
	マウス	経口	15,000
	マウス	経口	3,000~15,000
	マウス	静脈内	70~125
	マウス	腹腔内	317~500
チアミン硝酸塩	マウス	腹腔内	387.3 ± 1.65
	マウス	静脈内	84.24 ± 1.14
	マウス	静脈内	105
	ウサギ	静脈内	112.58

## (2) 亜急性毒性試験

ラット（系統不明）を用いてチアミン塩酸塩の10日間経口投与（2,000 mg/kg 体重/日）試験を実施した。急激な体重減少が現れ、投与開始4~5日後に3/5例が死亡した。剖検により肝臓、脾臓及び腎臓の腫大が認められた。（参照2）

ラット（系統不明）を用いてチアミン塩酸塩の6か月間混餌投与（10、40、200及び1,000 ppm）試験を実施した。体重、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について検討したが、対照動物との間に有意な差はみられなかった。（参照2）

## (3) ヒトにおける知見

チアミンは経口投与した場合は10 mg/ヒト以上は吸収されないで、そのまま糞便とともに排泄されることから過剰症が発生することはないとされている。また、大量（100 mg/ヒト以上）に注射投与しても組織や臓器が必要とする量以上は急速に尿から排泄されることから、過剰症はまず起こらないと考えられている。

しかし、100 mg/ヒト以上のチアミンを頻回注射投与した結果、アナフィラキシーショックを起こしたという例が国内外で報告されている。（参照5）チアミンはハプテンとして作用し、非経口的投与により、過敏反応を起こすことがある。10 mg/ヒトの単回静脈内投与により過敏症患者が死亡したという報告がある。（参照2）

経口薬としてのチアミンは、数百 mg/ヒト/日の用量で投与しても有害影響の報告はない。

チアミン250 mg/ヒト/日を1日2回、11日間経口摂取しても有害な影響はみられなかった。500 mg/ヒト/日を1日1回、1か月間投与した場合でも有害な影響はみられなかった。（参照7）

### 3. 国際機関等における評価について

#### (1) JECFA における評価

チアミンが、flavouring agent として使用される場合において、現在の摂取量では安全性上の懸念はないとされ、現在の使用を認める (Acceptable) と結論している。(参照 8)

#### (2) SCF における評価

SCF では、現在の知見からは、チアミンの UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許容上限摂取量) は設定できないと結論したが、長年の治療使用などの既存の臨床研究に基づく知見から、現状の摂取量では健康上の懸念はないとしている。(参照 7)

#### (3) FDA における評価

FDA では、チアミンの塩酸塩及び硝酸塩について、適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて食品に使用する場合、GRAS 物質 (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質) とされている。

また、GMP 及び Good Feeding Practice (GFP) 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 9、10、11、12)

#### (4) その他

CRN では、サプリメントとしてのチアミン塩酸塩について、Observed Safe Level (OSL) を 100 mg/ヒト/日と設定した。

はるかに高い濃度のチアミン含有製品が市販されていること及び臨床試験データから更に高い用量でも安全であることが強く示唆された。(参照 13)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

チアミンは、水溶性ビタミンで、穀類、肉類、豆類、緑色野菜及び魚等に含まれ、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、動物に投与されたチアミンは、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チアミンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

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。(参照 14)

以上のことから、チアミンは、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。

〈別紙 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
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
SCF	欧州食品科学委員会
T <sub>1/2</sub>	消失半減期

〈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. "チアミン塩酸塩, チアミン硝酸塩", 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.D1109-1117
3. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 谷村顕雄, 南山堂, 2004, p.17424
4. "チアミン". 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.895
5. "ビタミン B1". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編, 糸川嘉則, 朝倉書店, 1996, p.150-167
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 on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B1, 2001
8. JECFA : "THIAMINE HYDROCHLORIDE" . Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2002
9. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1875 Thiamine hydrochloride
10. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5875 Thiamine hydrochloride
11. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1878 Thiamine mononitrate
12. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5878 Thiamine mononitrate
13. CRN : Hathcock JN. "Vitamin B1 (Thiamin)". 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

(案)

対象外物質※ 評価書

ナイアシン

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.....	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	6
2. 毒性に関する知見.....	7
(1) 遺伝毒性試験.....	7
(2) 急性毒性試験.....	8
(3) 亜急性毒性試験.....	8
(4) 発がん性試験.....	9
(5) 生殖発生毒性試験.....	9
(6) 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.....	11
(1) OECD における評価.....	11
(2) SCF における評価.....	12
(3) FDA における評価.....	12
(4) その他.....	12
III. 食品健康影響評価.....	13
・別紙 検査値等略称.....	14
・参照.....	14

### 〈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ナイアシ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49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）とされているナイアシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ナイアシンは、ニコチン酸及びニコチン酸アミドにより構成されるビタミン B 複合体に属する水溶性ビタミンであり、ヒトの体内でも生合成される。広く動植物中に存在し、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。

したがって、動物に投与されたナイアシンは、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ナイアシンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

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。

以上のことから、ナイアシンは、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：ナイアシン

英名：Niacin

### 3. 化学名

ニコチン酸（Nicotinic Acid）

IUPAC

英名：pyridine-3-carboxylic acid

CAS（No. 59-67-6）

ニコチン酸アミド（Nicotinamide）

IUPAC

英名：pyridine-3-carboxamide

CAS（No. 98-92-0）

### 4. 分子式

$C_6H_5NO_2$ （ニコチン酸）

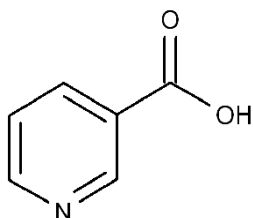
$C_6H_6N_2O$ （ニコチン酸アミド）

### 5. 分子量

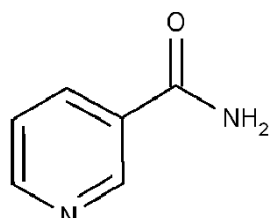
123.11（ニコチン酸）

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（参照 2、3）

### 7. 使用目的及び使用状況等

ナイアシンは、栄養学上、ニコチン酸及びニコチン酸アミドの総称である。ニコ

チン酸及びニコチン酸アミドはビタミン B 複合体に属する水溶性ビタミンで、広く動植物中に存在し、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する。自然界では、動物の肝臓及び腎臓のほか豆類（ピーナッツ）等に多く含まれる。（参照 2、4、5、6）

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 7）

ナイアシンを構成するニコチン酸及びニコチン酸アミドは、生体内でいずれも NAD（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）及び NADP（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸）に生合成され、種々の脱水素酵素の補酵素として酸化還元反応に関与する。NAD 及び NADP は生体内で腸内細菌により合成され、また、トリプトファンからも一部生合成されるので欠乏症は起こりにくい。ニコチン酸及びニコチン酸アミドはいずれも抗ペラグラ<sup>1</sup>因子である。（参照 5、6）

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給、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ニコチン酸及びニコチン酸アミド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、ニコチン酸及びニコチン酸アミド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、ニコチン酸及びニコチン酸アミドの使用が認められているが、使用基準が設けられており、食肉及び鮮魚介類（鯨肉を含む）に使用してはならないとされている。

ヒト用の医薬品としては、神経痛等の諸症状の緩和及び肉体疲労時のビタミン補給などを目的とした内服液等に使用されている。

ナイアシンは、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ナイアシンについて、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。

---

<sup>1</sup> Pellagra：イタリア語の pelle-agra=荒れ肌から由来した風土病。北部イタリア、中南米等トウモロコシを常食とする労働者に、トウモロコシ中のタンパク質に含まれるトリプトファンが少ないことからナイアシン欠乏状態となり発現した。（参照 2）主症状は、皮膚炎、下痢及び精神神経障害（参照 8）。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等のニコチン酸及びニコチン酸アミド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

ナイアシンは、食品からの摂取ばかりでなく、生体内でトリプトファンからも一部生合成される。(参照 4)

生細胞中のナイアシンは、主に補酵素型の NAD(P)として存在する。食品を調理・加工する過程で NAD(P)は分解され、食品中に NAD(P)が残っていたとしても、消化管内でニコチン酸アミドに加水分解される。(参照 4)

ニコチン酸は、胃及び上部小腸より速やかに吸収される。ニコチン酸はニコチン酸アミドに変換され、続けて NAD が形成される。NAD は ATP と反応して NADP になる。

ニコチン酸アミドの主要な代謝経路は、メチオニンや ATP と反応することによるメチル化で、肝臓において、N<sup>1</sup>-メチルニコチン酸アミドになる。N<sup>1</sup>-メチルニコチン酸アミドは、生物活性がない極性の水溶性の排出型で、更に酸化され、N<sup>1</sup>-メチル-6-ピリドン-3-カルボキサミドになる。ニコチン酸は、高用量を投与した場合、ニコチン酸アミド又はそのグリシン抱合体として尿中に排泄される。(参照 9)

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 10)

ヒトにニコチン酸アミドを投与したときの薬物動態パラメータを表 1 に示した。(参照 11、12、13、14)

表1 ヒトにニコチン酸アミドを投与したときの薬物動態パラメータ

対象	投与方法		人数	投与量 (mg/ヒト/日)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ mol/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
健常 ボランティア	単回 経口 投与	錠剤 (絶食)	6	3,000~9,000	0.7~2.0	0.3~1.7	
		錠剤 (食事時)	3	3,000~6,000	1.8~3.0	0.3~0.5	
		液剤 (絶食)	3	3,000~6,000	0.5~1.3	0.51~0.64	
		液剤 (食事時)	7	3,000~6,000	0.5~2.0	0.3~1.3	
放射線治療中 患者	2回/週(>3週間) 錠剤		3	6,000	1~3	0.8~1.8	
	5回/週→1回/週 錠剤		2	5,000	4	0.7~0.9	
	5回/週→1回/週 液剤		3	5,000~6,000	0.5~4	0.9~1.5	
放射線治療中 のがん患者	単回経口投与		40	80 mg/kg 体重 (Max : 6,000 mg/ヒト)	0.25~3	0.75~2.0	
がん患者	経口投与		3	3,000	0.5	0.89~1.02	
			3	4,000	0.5	0.9~1.26	
			3	5,000	0.5	0.79~1.2	
			6	6,000	0.5	0.55~2.2	
			6	10,000	2~4	0.94~2.2	
健常 ボランティア	単回経 口投与	粉剤	8	2.5mg/kg 体重	0.3	0.027*	0.6
		錠剤		6.7mg/kg 体重	1.0	0.017*	1.0
		粉剤		25 mg/kg 体重	0.5	0.34*	3.5
		錠剤		27 mg/kg 体重	1.0	0.13*	2.7

\* : 1  $\mu$ mol=122  $\mu$ g として換算

## 2. 毒性に関する知見

### (1) 遺伝毒性試験

ニコチン酸アミドの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* (Ames 試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験) 及び *in vivo* 試験 (雌雄マウスを用いた小核試験) が実施された。

*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538) を用いた Ames 試験が実施され、S9(ラット由来)の有無にかかわらず陰性であった。*S. typhimurium* 及び S9 (ラット、マウス又はサル由来) を用いた別の Ames 試験でも同様の結果であった。*S.typhimurium* (TA97a 及び TA102) を用いた Ames 試験では、TA102 (-S9) において、非常に弱い陽性であった。

酵母 (D4) を用いた試験では、ニコチン酸アミドによる変異原性はみられなかった。

試験方法に関して情報が限られている古い総説においては、構造及び数的異常の

両方の存在が示されている。しかしながら、現行の基準に従って適切に実施された試験では、染色体異常は認められていない。

数多くの姉妹染色分体交換試験で陽性結果が報告されているが、最も信頼性のある試験では、非常に高濃度（15 mM 以上）においてのみその影響がみられた。また、この影響は、ニコチン酸アミドによる DNA 鎖切断の修復に関わるポリ（ADP-リボース）トランスフェラーゼの阻害によるものと考えられた。これらの試験からは、ニコチン酸アミドの変異原性について結論付けることはできなかった。

雌雄マウスへの腹腔内投与による小核試験が 2 試験実施された。一方の試験において、1,000 mg/kg 体重投与 48 時間後の雄に小核を有する赤血球のわずかな増加が観察された以外には、いずれの試験においても増加はみられず、本試験系においてニコチン酸アミドに染色体異常誘発性はないと結論された。（参照 11）

以上より、ニコチン酸アミドは、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## （2）急性毒性試験

ラット、マウス及びウサギを用いたニコチン酸及びニコチン酸アミドの急性毒性試験における経口 LD<sub>50</sub> はそれぞれ表 2 に示すとおりであった。（参照 2、3、11）

表 2 ニコチン酸及びニコチン酸アミドの経口 LD<sub>50</sub>

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
ニコチン酸	マウス	3,720	
	ラット	7,000	
	ウサギ	4,550	
ニコチン酸アミド	マウス	2,500	
		3,100	
	ラット	3,500	
		3,500	3,500
		7,100	5,500

ニコチン酸アミドの大量投与は呼吸中枢を麻痺させる。また、ラットに 400 mg/kg 体重のニコチン酸アミドを投与したときには、腎臓に出血が認められた。（参照 3）

ニコチン酸アミドをマウスに大量投与した場合、投与 60 分以内に活動性の消失が観察されたが、生残動物では投与 24 時間後まで無症状であった。（参照 11）

## （3）亜急性毒性試験

### ① 4 週間亜急性毒性試験（ラット）



ラット（系統不明、雌雄各 5 匹/投与群）を用いたニコチン酸アミドの 4 週間強制経口投与（0、215 及び 1,000 mg/kg 体重/日）試験を実施した。

投与群の雄で、有意な摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられた。投与群の全例で肝臓重量が増加した。この所見では、病理組織学的に軽度の小葉中心性肝細胞肥大を伴っていた。これらの影響は雄におけるニコチン酸アミド投与に対する適応反応と考えられた。1,000 mg/kg 体重/日群の雌で脾臓の髓外造血が認められた。

以上より、本試験における NOAEL は 215 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 11）

## ② 亜急性毒性試験（ラット、鶏、イヌ）

ニコチン酸ナトリウムによる、ラットを用いた 40 日間経口投与（1,000 mg/kg 体重/日）試験、鶏を用いた 21 日間経口投与（100 mg/kg 体重/日）試験、幼若イヌを用いた 63 日間経口投与（1,000 mg/kg 体重/日）試験及び成熟イヌを用いた 35 日間経口投与（2,000 mg/kg 体重/日）試験を実施した。いずれも中毒症状はみられず、各臓器に病理学的変化は認められなかった。（参照 2）

## （4）発がん性試験

マウス（Swiss 系）を用いたニコチン酸アミドの生涯混餌投与（1%）による発がん性試験を実施した。腫瘍の発生及び増加はみられなかった。（参照 11）

## （5）生殖発生毒性試験

妊娠ラット（SD 系）にニコチン酸を妊娠 6～15 日に経口投与（0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）し、妊娠 20 日に帝王切開し、母動物及び胎児への影響を調べた。

1,000 mg/kg 体重/日群の母動物で、わずかな体重増加抑制がみられ、胎盤重量が有意に減少した。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日群の胎児（雄）に有意な体重の低値がみられた以外、有害影響は観察されなかった。本試験の最高用量（1,000 mg/kg 体重/日）まで催奇形性はみられなかった。

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児ともに 200 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 11）

## （6）ヒトにおける知見

ニコチン酸及びニコチン酸アミドの大量投与によるヒトへの影響は、低コレステロール血症、脂質異常症、糖尿病等の予防又は治療に用いられた結果、血管拡張作用、消化管への影響、肝臓毒性及び耐糖能異常といった主要な有害影響のほか、血小板減少症、血漿中ホモシステイン濃度の増加、類のう胞黄斑浮腫等が数多く報告されている。（参照 9）

### ① 血管拡張作用

ニコチン酸による皮膚潮紅反応は半世紀以上前から認識されている。(参照 15) 高用量の投与で通常軽度で一過性の潮紅がみられるが、低用量でも空腹時に摂取すると潮紅発現の可能性があるとされている。しかし、ニコチン酸アミドの投与では、糖尿病患者に対しての高用量の静脈内投与又は経口投与においても発現しない。(参照 9)

### ② 消化管への影響

ニコチン酸及びニコチン酸アミドの高用量の投与により、吐き気、嘔吐、消化不良、下痢及び便秘といった消化管への影響がみられる。(参照 9)

大量のニコチンアミドの反復投与により、散発性で一過性の頭痛、吐き気、嘔吐といった有害影響がみられる。(参照 11)

### ③ 肝臓毒性

ニコチン酸の高用量の投与における最も重篤な有害影響は肝臓毒性である。肝臓への影響は 1,000 mg/ヒト/日以上ニコチン酸を摂取したヒトに時々発現する。肝臓毒性は、肝細胞損傷により肝臓由来の血清トランスアミナーゼが増加することにより検出されるが、トランスアミナーゼの血清中濃度のわずかな増加は肝臓の重篤な損傷を示唆するものではなく、ニコチン酸の摂取を中断すれば正常に戻る。より重篤な反応では、黄疸及び倦怠感発生のほか、劇症肝不全の報告もある。(参照 15)

3,000 mg/ヒト/日のニコチン酸を 5 年間に渡って投与された患者 1,119 人の約 3 分の 1 に、血清 AST 及び ALP の上昇がみられたと報告されている。高コレステロール血症又は高トリグリセリド血症の患者におけるニコチン酸使用の結果、重篤な肝臓毒性を示した多くの症例報告がされている。徐放性ニコチン酸の投与 4 例 (2,500 mg/ヒト/日の 5 か月間投与、1,500 mg/ヒト/日の 3 か月間投与、2,250 mg/ヒト/日の投与期間不明及び 2,000 mg/ヒト/日の投与期間不明) で肝臓毒性が発症した。全例で、ニコチン酸の投与を中止した結果、肝臓の毒性徴候は消失した。ある報告では、1 か月間の投与試験で、投与量が 1,000、3,000 及び 4,000 mg/ヒト/日と増加するに従い、最終投与後に食欲不振、疲労及び持続性の吐き気が生じたことから、徐放性のニコチン酸による用量依存性の影響が示唆された。この試験では、ニコチン酸を用いた治療の中止 3 週間後には、迅速な症状の回復がみられた。(参照 9)

標準型 (非徐放性) 及び徐放性のニコチン酸の投与による肝臓毒性及び有害影響について、有害影響は被験薬が標準型 (非徐放性) から徐放性のニコチン酸に変更後短時間のうちにしばしばみられる。徐放性ニコチン酸は全ての試験で常に観察されるものではないが、より重篤な肝臓毒性を発現させることを示唆する複数の試験報告がある。(参照 9)

I 型糖尿病と初めて診断された 28 名の患者にニコチン酸アミドを 12 か月間投与 (25 mg/kg ヒト/日) し、同様の人数の被験者に偽薬を投与した。有害影響はみら

れず肝機能及び腎機能を含む生化学的パラメータの追跡調査では正常であった。  
(参照 9)

#### ④ 耐糖能異常

高血糖症において高用量のニコチン酸により有害影響が生じるのはまれであるが、臨床的には重要であるといえる。ボランティアに 3,000 mg/ヒト/日のニコチン酸を 10～14 日間投与した結果、血清中の空腹時血糖及び免疫反応性インスリンが増加した。1,000～3,000 mg/ヒト/日のニコチン酸を 2 週間以上投与された真性糖尿病患者 6 名において、血糖値の上昇、糖尿、血清ケトン体増加及び血糖降下薬要求性の上昇が報告された。また、高用量のニコチン酸（平均 1,700 mg/ヒト/日）を投与された高齢の脂質異常症患者において高血糖症の発現率が高いことも報告されている。3,000 mg/ヒト/日のニコチン酸を 4 か月間投与後に重篤な高血糖症を発症した入院患者では、インスリンを投与し、血糖降下薬を経口投与した後に回復し、血糖値は安定した。

ニコチン酸アミドが糖尿病の発現の危険性を低減させることについて調べられたが、投与群において糖尿病の徴候が悪化したという報告はない。(参照 9)

#### ⑤ その他の影響

ニコチン酸の投与開始 10 年後に肝炎を発症した患者における血小板減少症は、ニコチン酸の投与を中止すると消失した。(参照 9)

重篤な可逆性の類のう胞黄斑浮腫が高用量のニコチン酸を投与された患者 3 名で報告された。脂質異常症の治療を目的にニコチン酸を投与 (3,000 mg/ヒト/日以上) の用量) された 116 名の患者及びニコチン酸を投与されていない同様の人数の患者を調べた結果、乾燥症候群、眼けん浮腫又は黄斑浮腫を伴う視力低下の発現率の増加が明らかとなった。(参照 9)

また、種々の試験結果から、ニコチン酸及びニコチン酸アミド投与の有害影響発現率は、被験者の年齢が異なっても同様であった。(参照 9)

### 3. 国際機関等における評価について

#### (1) OECD における評価

OECD では、ニコチン酸アミドについて急性毒性は非常に低いとされ、雄ラットを用いた経口投与による 4 週間亜急性毒性試験及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、NOAEL がそれぞれ 215 及び 200 mg/kg 体重/日と設定されているが、遺伝毒性はないと考えられている。ヒトにおける急性暴露後の主要な影響として吐き気がみられ、嘔吐を伴う場合と伴わない場合がある。これらの症状は通常、5,000 mg/ヒト/日を超える投与量でみられるが、持続性の影響は報告されていないとされている。(参照 11)

## (2) SCF における評価

SCF では、ナイアシンの過剰投与による有害影響は主に高コレステロール症や高脂質血症の治療のためにニコチン酸を高用量で投与した場合に発生するとされ、ニコチン酸及びニコチン酸アミドにおいて、有害影響が異なることから、異なる UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許容上限摂取量) が設定されるべきであると考えられた。

ニコチン酸では、30 mg/ヒト/日の投与で潮紅が発現することから、不確実係数 3 を適用して、UL として 10 mg/ヒト/日が設定され、ニコチン酸アミドでは、糖尿病患者及び糖尿病の危険性のある患者における投与試験の結果から得られた NOAEL 25 mg/kg 体重/日に、不確実係数に 2 を適用して 12.5 mg/kg 体重/日又は 900 mg/ヒト/日と設定された。(参照 9)

## (3) FDA における評価

FDA では、ナイアシンについて、を適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて食品に使用する場合、GRAS 物質 (Generally Recognized as safe ; 一般に安全とみなされる物質) とされている。(参照 16)

## (4) その他

CRN では、ニコチン酸について、潮紅反応は一過性で病理組織学的変化を伴わないことから、不快要因ではあるが危害要因ではないと判断された。

臨床試験の結果から、肝臓又は消化管への影響に対し、NOAEL 500 mg/ヒト/日及び LOAEL 1,000 mg/ヒト/日が設定されたが、標準型 (非徐放性) のニコチン酸 1,000 mg/ヒト/日を摂取した場合の有害反応は主に消化管への影響で、同用量における徐放性ニコチン酸で引き起こされる肝臓毒性よりも、通常重篤な症状が発現する可能性は少ないことが知られている。また、消化管への影響は消費者 (摂取者) が気付くことにより自己制限又は自己制御する傾向があることから、徐放性ニコチン酸の NOAEL 及び LOAEL は標準型 (非徐放性) のニコチン酸の 2 分の 1 程度と考えられた。

標準型 (非徐放性) ニコチン酸の LOAEL レベルの摂取による肝臓毒性への影響は稀で、一過性及び短時間型であることを考慮して、NOAEL が Tolerable Upper intake Level from Supplements (ULS) として適切であると考えられ、標準型 (非徐放性) ニコチン酸の ULS は、潮紅に対する適切なラベル付けを条件として 500 mg/ヒト/日、徐放性ニコチン酸の ULS は、250 mg/ヒト/日と設定された。

また、ニコチン酸アミドについては、臨床試験の結果から ULS は 1,500 mg/ヒト/日と設定された。(参照 15)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

ナイアシンは、ニコチン酸及びニコチン酸アミドにより構成されるビタミン B 複合体に属する水溶性ビタミンであり、ヒトの体内でも生合成される。広く動植物中に存在しており、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、動物に投与されたナイアシンは、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ナイアシンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

また、国際機関における評価等において、大量投与によるもの以外に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。(参照 17)

以上のことから、ナイアシンは、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
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
ATP	アデノシン三リン酸
C <sub>max</sub>	最高濃度
CRN	米国栄養評議会
FDA	米国食品医薬品庁
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
OECD	経済協力開発機構
SCF	欧州食品科学委員会
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間

〈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. "ニコチン酸" 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. D236-1240
3. "ニコチン酸アミド" 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.D1241-1243
4. 厚生労働省. "ナイアシン". 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 2009. p.154-156
5. "ニコチン酸". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1549
6. "ニコチン酸アミド". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1549-1550
7. "ビタミン". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1742
8. "ペラグラ". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1916
9. SCF : Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Nicotinic Acid and Nicotinamide(Niacin). 2002
10. "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

11. OECD : OECD SIDS Initial Assessment Report , "Pyridinecarboxamide (nicotinamide) ". SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15, 2002
12. Micheal R.L.Stratford , Madeleine F.Dennis et.Nicotinamide pharmacokinetics in normal volunteers and patients undergoing palliative radiotherapy, Acta Oncologica Vol 35, No2, 1996, p.213-219
13. Johannes H.A.M.Kaanders, Michel R.L.et al. ; Administration of nicotinamide during a five- to seven-week course of radiotherapy, pharmacokinetics, tolerance, and compliance. ;radiotherapy and Oncology 43, 1997, p.67-73
14. Jadranka Dragovic , Sang Hie Kim , Stephen L. Browwn , Jae ho Kim;Nicotinamide pharmacokinetics in patients;radiotherapy and oncology 36, 1995, p.225-228
15. CRN : Hathcock JN. "Niacin, Nicotinic Acid and Nicotinamide". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
16. The Code of Federal Regulation, Title 21 (food and drugs) , Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1530 Niacin
17. 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

(案)

対象外物質※ 評価書

パントテン酸

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.....	5
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.....	6
(3) 生殖発生毒性試験.....	6
(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.....	7
(1) SCF における評価.....	7
(2) FDA における評価.....	7
(3) その他.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
・ 別紙 検査値等略称.....	9
・ 参照.....	10

### 〈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パントテン酸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50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460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 葭子	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）とされているパントテン酸について、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

パントテン酸は水溶性ビタミンで、広く植物性及び動物性食品中に存在しており、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、動物に投与されたパントテン酸は、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パントテン酸をヒトが過剰に摂取することはないと考える。

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認められていない。

以上のことから、パントテン酸は、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：パントテン酸

英名：Pantothenic acid

### 3. 化学名

IUPAC

英名：3-[[[(2R)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanoyl]amino]propanoic acid

CAS (No. 79-83-4)

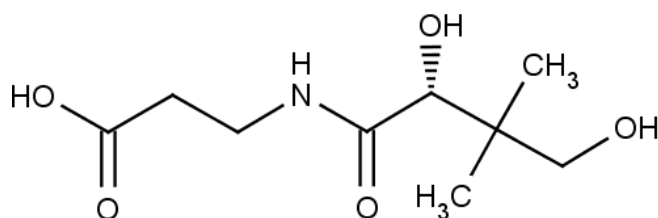
### 4. 分子式

$C_9H_{17}NO_5$

### 5. 分子量

219.23

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

パントテン酸は、ビタミン B 群に属する水溶性ビタミンであり、広く植物性及び動物性食品中に存在しており、コエンザイム A (CoA) の構成要素で生体内では CoA として機能する。(参照 3、4)

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 5)

パントテン酸は、生体内では大部分が CoA となって吸収され、肝臓及び腎臓に存

在する。クエン酸回路、脂肪酸代謝、アミノ酸代謝などに補酵素として関与する。  
(参照 6)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給等を目的とした DL-パントテン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム及びパントテン酸ナトリウム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、DL-パントテン酸カルシウム及び D-パントテン酸カルシウムが、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、パントテン酸カルシウム及びパントテン酸ナトリウムの使用が認められている。なお、パントテン酸カルシウムの使用量は、使用基準において、カルシウムとして食品の 1.0%以下とされているが、パントテン酸ナトリウムには使用基準は定められていない。

ヒト用の医薬品としては、手術後患者の栄養保持、口内炎、湿疹、皮膚炎等の症状の緩和、体力低下時のビタミン補給等に使用されている。

パントテン酸は、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パントテン酸について、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、各種評価書等のパントテン酸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

パントテン酸は、CoAの構成成分であり、 $\beta$ -アラニン及びD-パント酸からパントイン酸- $\beta$ -アラニンリガーゼにより生合成される。生体内では、CoAとして、あるいは4'-ホスホパンテテインの形で各種酵素の補欠分子族として機能する。（参照7）

パントテン酸は、大部分遊離のパントテン酸として、また一部が 4'-ホスホパンテテインとして、尿中に排泄される。（参照 8）

イヌに  $^{14}\text{C}$  標識パントテン酸を経口投与した結果、パントテン酸は 81 及び 94% が吸収され、排泄は主に尿中であつたが、排泄速度は比較的遅く、投与後 1 週間以内に回収された量は 56 及び 48%であつた。尿中に排泄されたパントテン酸は、大部分が  $\beta$ -グルクロニドであつた。（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

パントテン酸カルシウムの急性毒性試験の結果を表 1 に示した。（参照 10）

表 1 パントテン酸カルシウムの急性毒性試験

動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	経口	10,000
	皮下	2,700
ラット	皮下	3,400

### (2) 亜急性毒性試験

#### ① 190 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明）を用いてパントテン酸カルシウムの190日間経口投与（50～200 mg/匹/日）試験を実施した。発育は正常であり、主要臓器（詳細不明）の重量及び組織に異常は認められなかった。（参照11）

#### ② 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、サル）

イヌを用いた 6 か月間経口投与（50 mg/kg 体重/日）試験及びサルを用いた 6 か月間経口投与（1 g/頭/日（250～400 mg/kg 体重/日））において、パントテン酸カルシウムの毒性影響はみられなかった。（参照 10）

### (3) 生殖発生毒性試験

ラット（系統不明）を用いたパントテン酸カルシウムの交配前及び妊娠期間中の混餌投与試験において、催奇形性及び胎児毒性は認められていない。（参照 10）

妊娠前から妊娠期間を通じてパントテン酸カルシウムを混餌投与（0.1 及び 1 mg/匹/日）したラット（Wistar 系、雌）から生まれた児動物には、血液生化学的検査（血清中アスコルビン酸、ALP 及び血中ピルビン酸）及び組織学的検査（肝臓、副腎、十二指腸及び脛骨における ALP）に異常は認められなかった。（参照 10、12、13）

妊娠期間中パントテン酸カルシウムを混餌投与（50 mg/匹/日）したラットの児動物（系統不明、離乳後同一の用量を混餌投与）では、発育は正常であり体重増加量は対照群と同様であった。（参照 10）

#### (4) ヒトにおける知見

これまで、ヒトにおけるパントテン酸の毒性については報告されていない。

MEDLINE 及び TOXLINE における 1966 年以降の検索において、パントテン酸に関する有害影響についての報告はされていない。(参照 10)

関節炎症候群の患者(投与群 47 人、プラセボ群 46 人)におけるパントテン酸の効果に関するプラセボ対照二重盲検試験が実施された。

この試験では、パントテン酸カルシウムを最初の 2 日間に 500 mg/ヒト/日、次の 3 日間に 1,000 mg/ヒト/日、続く 4 日間は 1,500 mg/ヒト/日、投与 10 日目から試験終了までは 2,000 mg/ヒト/日の用量で計 8 週間漸増投与した。

関節リウマチの患者において、痛み及び身体障害に対する効果に関するいくつかの証拠が得られたが、有害影響はみられなかった。

外傷の治療に関する試験等の治療試験において、200~900 mg/ヒト/日の用量では有害影響は報告されなかった。

ストレス緩和及び白髪予防に関する試験において、10,000~20,000 mg/ヒト/日の用量で散発的な下痢及び水分貯留がみられた。(参照 10)

### 3. 国際機関等における評価について

#### (1) SCF における評価

SCF では、パントテン酸は非常に毒性が低く、10,000~20,000 mg/ヒト/日という非常に高い用量でのみ下痢や水分貯留のような胃腸管への重篤でない有害影響が散発的にみられることから、UL (Tolerable Upper Intake Level; 許容上限摂取量)を設定することはできなかったが、高用量のパントテン酸を用いた臨床研究の結果より、すべての摂取源からの現在の摂取量を相当に上回る摂取が、一般集団に対する健康のリスクとはならないことを示していると結論した。(参照 10)

#### (2) FDA における評価

FDA では、パントテン酸について、適正製造規範(Good Manufacturing Practice; GMP)に基づいて食品に使用する場合、GRAS 物質 (Generally Recognized as Safe; 一般に安全とみなされる物質)とされている。(参照 14)

#### (3) その他

CRN では、パントテン酸について、経口投与による毒性試験において LOAEL の根拠となる報告はないとしている。また、10,000 mg/ヒト/日までの摂取及び 1,000 mg/ヒト/日の経口摂取による体系的に実施された臨床試験において有害影響がみられなかったことから、Observed Safe Level (OSL) を 1,000 mg/ヒト/日と設定し

た。(参照 15)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

パントテン酸は水溶性ビタミンで、広く植物性及び動物性食品中に存在しており、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、動物に投与されたパントテン酸は、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パントテン酸をヒトが過剰に摂取することはないと考える。

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認められていない(参照 16)。

以上のことから、パントテン酸は、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
ALP	アルカリホスファターゼ
CRN	米国栄養評議会
FDA	米国食品医薬品庁
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
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. The Merck Index. 14<sup>th</sup> edition 2006
3. "パントテン酸". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1710
4. "D(+)-パントテン酸". 生化学辞典, 今堀和友. 山川民夫. 井上圭三. 大島泰郎. 鈴木紘一. 脊山洋右ら, 第3版, 東京化学同人, 1998, p1079
5. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
6. "パントテン酸カルシウム". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1710
7. "パントテン酸". 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.1127
8. 糸川嘉則. "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, 1996, p.255-282
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. SCF : Opinion of the on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Pantothenic Acid, 2002
11. "パントテン酸カルシウム". 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.D1313-1319. 11
12. Everson G. *et al.*, "Effect of varying the intake of calcium pantothenate of rats during pregnancy. I. Chemical findings in the young at birth.", *J.Nutr.*, 1954, 53, 341
13. Chung NY, *et al.* "Effect of varying the intake of calcium pantothenate of rats during pregnancy. II. Histological and histochemical studies." *J.Nutr.*, 1954, 54, 97
14. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1212 Calcium pantothenate
15. CRN : Hathcock JN. "Pantothenic Acid", *Vitamin and Mineral Safety*, 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
16. 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

(案)

対象外物質※ 評価書

ビオチン

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.....	5
2. 毒性に関する知見.....	5
(1) 遺伝毒性試験.....	5
(2) 急性毒性試験.....	6
(3) 亜急性毒性試験.....	6
(4) ヒトにおける知見.....	6
3. 国際機関等における評価について.....	7
(1) SCF における評価.....	7
(2) FDA における評価.....	7
(3) その他.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
・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ビオチ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51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 葭子	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）とされているビオチンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ビオチンは水溶性ビタミンで、ヒトの体内でも生合成されるが、動物の肝臓及び肉、乳、卵等に含まれており、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、動物に投与されたビオチンは、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ビオチンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

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。

以上のことから、ビオチンは、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：ビオチン

英名：Biotin

### 3. 化学名

IUPAC

英名：5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoic acid

CAS (No.58-85-5)

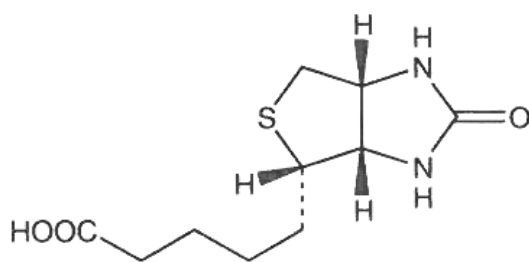
### 4. 分子式

$C_{10}H_{16}N_2O_3S$

### 5. 分子量

244.31

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

ビオチンは、ビタミン B 複合体の一つで、動物の肝臓及び肉、乳、卵並びに酵母に含まれるほか、通常は腸内細菌によって合成されている。(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)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給、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 *d*-ビオチン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、*d*-ビオチ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、ビオチンの保健機能食品への使用が認められている。

ヒト用の医薬品としては、湿疹、皮膚炎の症状の緩和、栄養補給等を目的として使用されている。

ビオチンは、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ビオチンについて、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、各種評価書等のビオチン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

ビオチンは、腸内細菌が合成するが十分ではなく、食品から摂取する必要がある。ビオチンは様々な食品に含まれており、特に動物の肝臓、卵黄、豆類等に含まれている。

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、膵臓由来のビオチニダーゼによって遊離型となり吸収される。血液中に移行した遊離ビオチンは、肝臓由来のビオチニダーゼと結合して細胞内に取り込まれ、4 種のカルボキシラーゼの補酵素として利用される。

細胞内で利用されたビオチンは、再度ビオチニダーゼにより遊離され、細胞内で再利用されるか、血液中へ移行し再利用される。ビオチンは代謝され尿中へ排泄される。（参照 2、3、5）

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 6）

### 2. 毒性に関する知見

#### (1) 遺伝毒性試験

*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538) 及び *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) において、*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 (0.5、0.9、1.3、1.7、2.1 及び2.5 mg/mL) では、S9の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。(参照 2)

## (2) 急性毒性試験

マウス (系統不明) を用いてビオチンの経口投与 (10,000 mg/kg 体重) による急性毒性試験において、LD<sub>50</sub> は 10,000 mg/kg 体重以上であった。

マウス (系統不明) を用いたビオチンの静脈内投与 (1,000 mg/kg 体重) による急性毒性試験において、毒性徴候は認められなかった。(参照 2)

## (3) 亜急性毒性試験

マウス (系統不明、10~15 匹/群) を用いた *d* 及び *dl* ビオチンの 60 日間経口投与試験 (1 mg/kg 体重/日) では、投与に起因する影響はみられなかった。

ラット (系統不明、雄 5 匹) を用いた *d* ビオチンの 10 日間経口投与 (50 mg/匹/日) 試験を実施した。毒性症状は認められず、RBC、WBC 及び Hb、また剖検時の肉眼的所見においても投与に起因する影響は認められなかった。

ラット (系統不明、雄 5 匹/群) を用いた *d* 及び *dl* ビオチンの 120 日間経口投与 (5 mg/匹/日) 試験を実施した。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/匹、*d* ビオチン群で 35 g/匹の減少が認められたが、その他の一般状態、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。(参照 2)

## 〈参考データ〉

イヌ (4 匹) を用いた *d* ビオチンの静脈内投与 (10 mg/匹/日) による 10 日間亜急性毒性試験を実施した。一般状態、体重、尿検査及び血球数等について、投与に起因する影響は認められなかった。また、1 匹を剖検した結果、肉眼的変化は認められなかった。(参照 2)

## (4) ヒトにおける知見

ホロカルボキシラーゼ合成酵素及びビオチニダーゼ欠損症の患者にビオチンを経口投与 (~100 mg/ヒト/日) したが、投与による影響はみられなかった。しかし、代謝障害による毒性の遮蔽又はマスキングがあったと考えられる。

胎児にホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症のリスクがある女性に、ビオチンを経口投与 (妊娠後期、10 mg/ヒト/日) したが、投与による影響はみられなかった。しかしながら、健康なヒトに対するビオチンの影響についての系統的な研究はされ

ていない。(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

SCF では、ビオチンの UL ( Tolerable Upper Intake Level ; 許容上限摂取量) について検討している。ビオチンの必要摂取量は正確には算定できないとしているが、成人のビオチン摂取の参考値を 15~100 µg/ヒト/日とした。

ビオチンについては、定量的なリスク評価を行うための系統的な経口投与試験が不足しているため、UL を定めることはできなかったが、現在得られているデータからは、日常的に食品やサプリメントからのビオチンの摂取においては、ヒトに対する毒性のリスクは低いと考えられる。なお、非常に高用量のサプリメントの安全性についてはデータが不足しており、結論付けられないとしている。(参照 7)

#### (2) FDA における評価

FDA では、ビオチンについては、適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて食品に使用する場合、GRAS 物質 ( Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質) 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 8、9)

#### (3) その他

CRN では、ビオチンについて、これまでに用いられてきた摂取量で有害影響の報告がないことから、適切な UL を設定できないとしている。米国内では、1 日の用量として 5 及び 7.5 mg/ヒト/日の製品が流通しているが、有害影響の報告はない。

また、9 mg/ヒト/日の摂取でも有害影響がみられなかったとの報告もあり、低用量の摂取では安全であることを示唆しているとし、Observed Safe Level (OSL) を一般的に流通している低用量サプリメント製品の用量である 2.5 mg/ヒト/日としている。(参照 10)

### III. 食品健康影響評価

ビオチンは、水溶性ビタミンで、ヒトの体内でも生合成されるが、動物の肝臓及び肉、乳、卵等に含まれており、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、動物に投与されたビオチンは、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ビオチンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

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（参照 11）

以上のことから、ビオチンは、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
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
LD <sub>50</sub>	半数致死量
RBC	赤血球数
SCF	欧州食品科学委員会
WBC	白血球数

〈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. "ビオチン" 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.D1319-1322
3. "ビオチン". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇. 南山堂, 2004, p.1720
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "福井徹 他, 母乳および人工栄養乳児におけるビオチンの体内動態の検討", *Trance Nutrients Research*, 2006, 23, p.5-12
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 : Opinion of the on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Biotin . 2001
8. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 182, Subpart I, Sec. 182. 8159 Biotin
9. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5159 Biotin
10. CRN : Hathcock JN . "Biotin". *Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition*, Council for Responsible Nutrition, 2004
11. 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

(案)

対象外物質※ 評価書

ピリドキシン

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.....	5
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.....	6
(3) 生殖発生毒性試験 .....	7
(4) ヒトにおける知見 .....	7
3. 国際機関等における評価について .....	8
(1) EU における評価 .....	8
(2) FDA における評価.....	9
(3) その他.....	9
III. 食品健康影響評価.....	9
・別紙 検査値等略称.....	10
・参照.....	10

### 〈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ピリドキシ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52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 菫子	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）とされているピリドキシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ピリドキシンは、水溶性ビタミンであるビタミン B<sub>6</sub> 群の一つで、卵黄、動物の肝臓及び腎臓、緑色植物、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、動物に投与されたピリドキシンは、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ピリドキシンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

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懸念を生じさせる毒性影響は認められていない。さら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。

以上のことから、ピリドキシンは、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：ピリドキシン

英名：Pyridoxine

### 3. 化学名

IUPAC

英名：4,5-bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol

CAS (No.65-23-6)

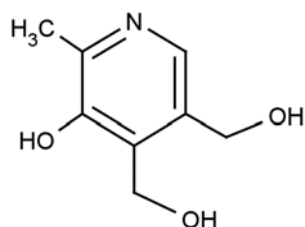
### 4. 分子式

$C_8H_{11}NO_3$

### 5. 分子量

169.18

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等

ピリドキシンはビタミン B<sub>6</sub> 複合体に属する水溶性ビタミンで、卵黄、動物の肝臓及び腎臓、緑色植物、酵母等に多く含まれている。(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)

ビタミン B<sub>6</sub> は、ピリドキシン、ピリドキサル (PL)、ピリドキサミン (PM)、

並びにこれらのリン酸エステル型であるピリドキシン 5'-リン酸 (PNP)、ピリドキサール 5'-リン酸 (PLP)及びピリドキサミン 5'-リン酸 (PMP)の総称である。これらの化合物は、いずれも動物に摂取されると動物体内で相互に代謝転換され、ビタミン B<sub>6</sub>としての生理活性を示す。(参照 5)

タンパク質摂取量が増加するとビタミン B<sub>6</sub>の必要量は増加する。血漿 PLP 濃度は、タンパク質当たりのビタミン B<sub>6</sub>摂取量とよく相関することが知られている。(参照 6)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給等を目的とした塩酸ピリドキシ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、塩酸ピリドキシ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、ピリドキシン塩酸塩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、滋養強壮、ビタミン補給等に使用されている。

ピリドキシンは、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ピリドキシンについて、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、各種評価書等の塩酸ピリドキシ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

ビタミン B<sub>6</sub>のうち、動物性食品中に多く存在する PLP 及び PMP は、経口摂取後ホスファターゼなどの酵素により、それぞれ PL 及び PM に加水分解される。植物性食品中にはピリドキシン及びピリドキシングルコシドが多く含まれ、このピリドキシングルコシドの一部はピリドキシン及びグルコースに加水分解される。(参照 5)

このようにして生じた、ピリドキシンをはじめとする各種遊離型ビタミン B<sub>6</sub>は、上部小腸（空腸）から速やかにほぼ完全に吸収される。一部分は腸粘膜上皮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なわれる。小腸基底膜を通過した各種遊離型ビタミン B<sub>6</sub>は門脈を経て肝臓に送られる。ピリドキシンは肝細胞でリン酸化され PNP となり、更に PLP へと転換される。生

物学的活性を持つビタミン B<sub>6</sub> の活性型は、一部を除いてはすべて PLP だけであり、肝細胞に存在する多くのビタミン B<sub>6</sub> 依存性酵素と結合してアミノ酸代謝の酵素反応に補酵素として働く。その後、PL に加水分解された後、肝臓から血漿中に出る。また、PL の一部は 4'位が酸化された 4-ピリドキシン酸 (PiA) となり、血漿に出る。(参照 2、5)

投与したピリドキシン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、代謝物の大部分は PiA として排泄される。(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 7)

## 2. 毒性に関する知見

### (1) 急性毒性試験

ラット(系統不明)を用いた塩酸ピリドキシンの急性毒性試験において、経口 LD<sub>50</sub> はそれぞれ 6,000 及び 4,000 mg/kg 体重であった。中毒症状は強直性痙攣で、数日から 3 週間続いた。(参照 2)

ラット(系統不明)に高用量のピリドキシンを単回投与(1,200 mg/kg 体重、投与経路不明)した結果、ニューロノパチー(神経細胞体に対する損傷)が観察された。(参照 8)

### (2) 亜急性毒性試験

マウス(系統不明)を用いたピリドキシンの 2 週間静脈内投与(100 mg/kg 体重/日、5 日/週投与)による亜急性毒性試験を実施した結果、毒性は全くみられなかった。(参照 2)

ラット(系統不明)にピリドキシンを 12 週間投与(200 mg/kg 体重/日、投与経路不明)した結果、知覚神経末梢部に及ぶ軸索変性症が観察された。(参照 7)

ラット(系統不明、3 週齢)を用いた塩酸ピリドキシンの 87 日間経口投与(0.25、1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験を実施したが、有害影響はみられなかった。(参照 2)

イヌ(ビーグル種)にピリドキシンを 78 日間経口投与(300 mg/kg 体重/日)した結果、投与開始 4~9 日以内に動揺歩行を呈し、投与 8~30 日には重篤な運動失調が発現した。病理組織学的検査では、背根神経節及び三叉神経節における広範にわたる神経細胞変性並びに末梢神経、脊髄脊索及び三叉神経の下行脊髄路における知覚神経線維の変性がみられた。(参照 8)

イヌ（ビーグル種、雌、5匹/投与群、4匹/対照群）に塩酸ピリドキシンを100～112日間経口投与（ゼラチンカプセル使用；0、50及び200 mg/kg 体重/日）した。200 mg/kg 体重/日投与群では、5例中4例が投与開始45日後に運動失調及び平衡感覚障害を示した。他の動物は投与開始75日後に臨床症状を示した。最終投与後の病理組織学的検査では、脊索における両側性のミエリン及び軸索の消失並びに背根における神経線維の消失が観察された。50 mg/kg 体重/日投与群では、臨床症状は示さなかったが、病理組織学的検査では、全5例に背根神経線維のミエリンの消失がみられた。（参照8）

イヌ（雌雄各5匹）にピリドキシンを100～112日間投与（150 mg/kg 体重/日、投与経路不明）した。全例に運動失調を特徴とする神経障害が発現した。この運動失調は、最初は主に後肢に影響がみられ、時間経過とともに前肢が影響を受けた。姿勢反応試験では固有受容性の異常が認められた。後肢屈筋反射は2例で中等度に減少し、疼痛知覚（小針で刺す反応）は4例で中等度に減少した。しかし、全例において動作の機敏性は保たれ、脳神経及び眼検査では正常であった。（参照8）

### （3）生殖発生毒性試験

ラット（系統不明）の妊娠6～15日にピリドキシンを経口投与（20～80 mg/kg 体重/日）した結果、催奇形性はみられなかった。これらのピリドキシンの投与量では、着床数、黄体数及び生存胎児数に投与に起因した影響はみられなかった。より高い投与量（100～800 mg/kg 体重/日）では、投与群の着床数、生存胎児数及び黄体数が対照群に比べて増加したが、400又は800 mg/kg 体重/日投与群では、胎児体重が有意に減少した。（参照8）

### （4）ヒトにおける知見

ビタミンB<sub>6</sub>依存症患者では、更に大量のビタミンB<sub>6</sub>を投与する必要がある。しかし、健常者はもちろん依存症患者でも、あまりに大量（600～4,000 mg/ヒト/日）のビタミンB<sub>6</sub>を経口投与すると、過剰症（感覚神経障害、末梢感覚神経障害、骨の疼痛、筋肉の脆弱、精巣萎縮、精子数の減少等）が発現する。音響刺激反応では、必要量の10倍の摂取では影響はみられなかったが、100～300倍の摂取で刺激応答が有意に低下した。数百mg/ヒト/日以上ピリドキシンを長期間摂取すると副作用発現の可能性があるとされている。（参照5）

#### ① ヒトにおける神経毒性に関する知見

ビタミンB<sub>6</sub>投与によるヒトの神経毒性は、大量投与により重度の症状（運動失調、四肢末梢障害、知覚神経障害等）を呈した一連の症例報告でみられる。これらの症例で重要なのは、症状が進行するまでの摂取期間である。摂取量及び摂取期間

はビタミン B<sub>6</sub> の神経毒性発現において重要であることから、多くの試験が実施されており、その結果から、臨床的なニューロパチーは、2,000 mg/ヒト/日以下の摂取量でも 12 か月以上の摂取期間で発現する一方、2,000 mg/ヒト/日より多い摂取量では 12 か月未満の摂取期間でも発現する。（参照 8）

## ② ヒトにおける神経毒性以外の知見

ピリドキシンの摂取による副作用として、光線過敏症が報告されている。ピリドキシン 200 mg を含む総合ビタミン剤を投与された 35 歳の患者は、紫外線に暴露された後、紅斑が発現し、総合ビタミン剤中のピリドキシンに起因すると考えられた。4 年間大量（4,000 mg/ヒト/日）投与された女性で、皮膚の病変が報告された。薬用量（35 mg/ヒト/日）のビタミン B<sub>6</sub> を投与されたダウン症候群の患者 400 名に認められた副作用には、日光に暴露されたことに関連した皮膚疱疹、嘔吐及び末梢神経障害が含まれており、水疱を発現した患者は全て最低 4 年半の投与期間経過後であった。50 mg/kg 体重/日までの用量を 9 年間投与後に、運動性及び感覚性の多発性ニューロパチーを発症した 2 名の患者は、ビタミン B<sub>6</sub> の投与を一時的に中止すると体調は回復した。（参照 8）

1961 年に実施された二重盲検法による脳機能低下の観察の追加試験として、医学生 58 名にビタミン B<sub>6</sub> を 10 日間経口投与（100 及び 500 mg/ヒト/日、偽薬）した結果、500 mg/ヒト/日投与群では有意な記憶力の低下がみられたが、100 mg/ヒト/日投与群では有意な低下はみられなかった。（参照 8）

30 名の肥満体の患者を無作為にピリドキシンの 15 日間投与試験（20 及び 1,000 mg/ヒト/日、偽薬）に割り振り、投与前、投与直後に数種の試験を実施した。ピリドキシン投与群において、投与後、言葉の認識には投与に起因する用量依存的な影響がみられたが、言葉及び視覚的な記憶には影響はなかった。同時に行った視覚保持テスト（visual retention test）では点数が低下した。これらの試験結果は、短期投与後に報告され、用量及び投与期間の関係については調べられていない。（参照 8）

## 3. 国際機関等における評価について

### (1) EU における評価

SCF では、ビタミン B<sub>6</sub> について、UL（Tolerable Upper Intake Level；許容上限摂取量）を成人で 25 mg/ヒト/日、子どもの場合は体重により異なり 5～20 mg/ヒト/日と設定した。

SCF では、ビタミン B<sub>6</sub> の UL（25 mg/ヒト/日）と食品からのみの摂取量とは大きな差があるため、食品からのビタミン B<sub>6</sub> の摂取においては安全性に問題はなく、食品とサプリメントの併用でも通常は UL より少なくなるとしている。しかし、近年サプリメント使用により UL を超える量のビタミン B<sub>6</sub> を摂取する場合がありますと

いう報告もあり、医師の監視下で個別にビタミン B<sub>6</sub> を摂取する場合、UL は適用しないとされた。(参照 8)

EFSA では、PLP についての評価で、生物学的利用率や安全性については、他のビタミン B<sub>6</sub> リン酸塩と同様であり、ビタミン B<sub>6</sub> に設定されている UL の範囲であれば安全性に問題はないと結論づけた。(参照 9)

## (2) FDA における評価

FDA では、塩酸ピリドキシンについて、適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて食品に使用する場合、GRAS 物質 (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質) とされている。(参照 10)

## (3) その他

CRN では、ピリドキシンが過剰摂取による神経学的副作用を示す下限値が 200 mg/ヒト/日であったことから、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/ヒト/日と設定した。ピリドキシン摂取の安全性に関して、200 mg/ヒト/日ではほとんどの場合有害影響はみられないが、皆無ではなく、100 又は 150 mg/ヒト/日では、その危険性はかなり減少することになる。通常の食事からの摂取は 3 mg/ヒト/日未満であるので、一般の食品を通じて摂取した場合の安全性に関しては問題とならないとされている。(参照 11)

## Ⅲ. 食品健康影響評価

ピリドキシンは、水溶性ビタミンであるビタミン B<sub>6</sub> 群の一つで、卵黄、動物の肝臓及び腎臓、緑色植物、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、動物に投与されたピリドキシンは、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ピリドキシンをヒトが過剰に摂取することはないと考える。

また、国際機関における評価等において、大量投与によるもの以外に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懸念を生じさせる毒性影響は認められていない。さら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。(参照 12)

以上のことから、ピリドキシンは、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
EFSA	欧州食品安全機関
FDA	米国食品医薬品庁
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. "ピリドキシン塩酸塩" 谷村顕雄. 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
3. "ビタミン B<sub>6</sub>". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1743
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. 虎谷哲夫. 山田正二. 前川昭男. 稲田雅美. "ビタミン B<sub>6</sub>". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p.201-227
6. 厚生労働省. "ビタミン B<sub>6</sub>"日本人の食事摂取基準（2010 年版） p.157-158
7. "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
8. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B<sub>6</sub>, 2000
9. EFSA : European Food Safety Authority . Opinion on Pyridoxal 5'-phosphate as a source for vitamin B<sub>6</sub> added for nutritional purposes in food supplements - Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. The EFSA Journal, 2008, 760, 1-13
10. Code of Federal Regulation, Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1676 Pyridoxine hydrochloride
11. CRN : Hathcock JN . "Vitamin B-6 (Pyridoxine)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
12. 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

(案)

## 対象外物質※ 評価書

葉酸

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.....	5
2. 毒性に関する知見 .....	6
(1) 急性毒性試験 .....	6
(2) 過剰摂取による影響（ラット） .....	7
(3) 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) JECFA における評価 .....	8
(2) SCF における評価 .....	9
(3) EMEA における評価 .....	9
(4) その他.....	9
III. 食品健康影響評価.....	9
・ 別紙 検査値等略称.....	11
・ 参照.....	12

### 〈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葉酸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53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）とされている葉酸について、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

葉酸は、ビタミン B 複合体の水溶性ビタミンの一つであり、動物の肝臓及び肉、緑色野菜、酵母等に含まれ、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。また、葉酸は過剰摂取しても胃から分泌される内因子が飽和され吸収されないため、一般に過剰症はみられない。

したがって、動物に投与された葉酸は、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葉酸をヒトが過剰に摂取することはないものとする。

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ていない。

以上のことから、葉酸は、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：葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）

英名：Folic acid

### 3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioicacid

CAS (No.59-30-3)

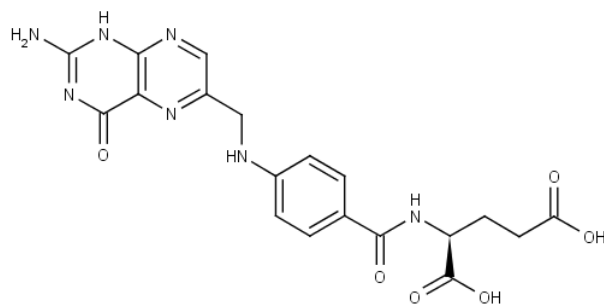
### 4. 分子式

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>

### 5. 分子量

441.40

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

葉酸は、ヒトやサルの抗貧血因子として、また、乳酸菌の増殖因子としてほうれんそうから見出されたビタミン B 複合体の水溶性ビタミンの一つである。葉酸は、動物の肝臓及び肉、緑色野菜、酵母等多くの食品に含まれている。体内においてはプリン及びピリミジンの生合成、すなわち核酸の合成に必須の成分である。(参照 3、4)

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 5）

「葉酸」は、狭義にはプテロイルモノグルタミン酸を意味するが、広義には補酵素型、すなわち、還元型、1炭素単位置換型及びこれらのポリグルタミン酸型も含む総称を意味する。（参照 6）

日本では、動物用医薬品としては、水溶性ビタミンの補給並びに水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防及び治療を目的とした葉酸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、葉酸は飼料の栄養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、葉酸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、葉酸欠乏症の予防及び治療、悪性貧血の補助療法等を目的とした経口投与剤及び注射剤が使用されている。

葉酸は、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葉酸について、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、各種評価書等の葉酸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

食品中の葉酸<sup>1</sup>の大半は、補酵素型の 1 炭素単位置換のポリグルタミン酸型として存在し、酵素タンパク質と結合した状態で存在している。このポリグルタミン酸型葉酸は、プテロイルモノグルタミン酸に比べ加熱調理によって活性が失われやすい。

食品を調理・加工する過程及び胃酸環境下でほとんどの葉酸補酵素型は遊離する。遊離した補酵素型のほとんどは腸内の酵素によって消化され、モノグルタミン酸型となった後、小腸の粘膜上皮細胞から吸収される。（参照 3、6）

経口投与後の血中葉酸活性は、投与 30～60 分後に最高値を示す。（参照 7）

小腸粘膜上皮細胞内に取り込まれたモノグルタミン酸型は、細胞内で速やかに還

---

<sup>1</sup> プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

元、メチル化され 5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-メチル THF) となり、再びタンパク質と結合して門脈経由で肝臓に運ばれる。血漿中の葉酸<sup>1</sup>の主要形態は 5-メチル THF であり、5~30 nM の濃度で存在する。その約 45%は非特異的にアルブミンと結合し、 $\alpha_2$ -マクログロブリンやトランスフェリンなどとも一部は結合して体内循環する。

肝臓から胆汁中に分泌され、小腸から再吸収されて血流に乗り末梢組織に分配される。葉酸<sup>1</sup>の体内恒常性はこのような腸肝循環系によって維持されている。(参照 8)

葉酸を大量に投与した場合、肝臓で代謝されず葉酸がそのまま血中にみられる。(参照 7)

経口投与された葉酸は胃液及び腸液の pH の影響並びに種々の酵素作用を受けるため、葉酸各誘導体の吸収性は必ずしも同一ではない。また卵、酵母及び肝臓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%しか利用されないとされている。(参照 2)

<sup>3</sup>H 標識葉酸を用いたヒトを対象とした経口投与試験において、50~60%が尿及び糞中に排泄された。一方、静脈内投与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、投与後 2 時間の尿中排泄は 2%以下と著しく少なく、以降毎時 0.5%以下しか排泄されなかった。(参照 2)

健康なヒト (成人) に葉酸を単回経口投与 (0.1~0.2 mg/ヒト) 後、尿中には痕跡程度の量しかみられなかった。大量投与後には腎尿細管による再吸収の最高値を超え、過剰な葉酸は代謝されずに尿中に排泄される。経口投与された葉酸のうち糞中から回収されるのはわずかである。健康なヒトの肝臓に貯蔵されている葉酸のうち約 0.05 mg/ヒト/日が尿及び糞中排泄並びに分子の酸化的開裂に伴い失われる。

葉酸は乳汁中にも排出される。(参照 7)

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 9)

葉酸は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。(参照 2)

## 2. 毒性に関する知見

### (1) 急性毒性試験

葉酸の LD<sub>50</sub> を表 1 に示した。(参照 2、10)

---

<sup>1</sup> プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

表1 マウス、ラット及びウサギにおける葉酸のLD<sub>50</sub>

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	経口	10,000
ラット	静脈	500
ウサギ	静脈	410

## (2) 過剰摂取による影響 (ラット)

葉酸の過剰投与によりラットで腎臓肥大を生じると報告されている。その原因は溶解度の低い葉酸の大量投与により、尿細管が閉塞し物理的損傷を引き起こした結果生じた腎臓の代償性の増殖刺激によるものとされている。(参照 8)

## (3) ヒトにおける知見

食品由来の葉酸<sup>1</sup>の摂取による有害影響はみられていない。葉酸の有害影響は、合成葉酸の使用において報告されている。合成 5-メチル THF 及び 5-ホルミル THF は市販されているが、それらは補助食品及び強化食品へは使用されず、神経精神疾患患者等への治療目的で使用されるものである。

合成葉酸の使用による有害影響として、1) ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症 (悪性貧血) マスキング、2) 神経毒性作用、3) 亜鉛吸収への影響、4) 発がん性、5) 薬物間相互作用及び 6) 過敏症が懸念される。(参照 11)

### ① ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症 (悪性貧血) マスキング

ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による悪性貧血の患者に、治療を目的に葉酸を投与することにより血液学的徴候がマスキングされ、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の診断を遅延させ、その間に神経疾患が進行する可能性がある。(参照 11)

### ② 神経毒性作用

*in vitro* の組織及び細胞培養試験及び非常に高い用量を用いた静脈内投与試験 (用量: 60~90 mg) の結果から、葉酸は神経毒である可能性があり、実験動物に痙攣を起こす可能性があることが示された。しかし、ヒトにおいて葉酸誘発性の神経毒性に関する明らかな証拠はない。種々の試験データから、高用量の葉酸摂取で、患者のてんかん、あるいは抗痙攣薬阻害の危険性は増加しないと考えられた。(参照 11)

### ③ 亜鉛吸収への影響

葉酸と亜鉛の相互作用については、多くの報告がある。少量 (0.35 mg/ヒト) の葉酸でも、亜鉛の栄養状態に悪影響を及ぼす可能性があるとする報告もあるが、最近の報告では、葉酸は亜鉛の摂取あるいは機能に悪影響は及ぼさないとされてい

<sup>1</sup> プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

る。(参照 12)

#### ④ 発がん性

葉酸により、中咽頭、下咽頭及び全てのがんの発生率が増加するとされたが、疫学調査ではこれらのがんはほとんど喫煙あるいは飲酒と関連性があり、このことはこれらの交絡因子と関係がある可能性があることが示された。他の研究では、葉酸の摂取と結腸直腸がんの間には逆の関係がみられた。喫煙者に葉酸 10 mg/ヒト/日及びヒドロキソコバラミン 0.5 mg/ヒト/日を 4 か月間投与したところ、異型気管支扁平上皮化生は減少した。(参照 11)

EFSA において、葉酸と発がん性の関連性について検討され、次のとおり結論づけている。動物実験(動物種不明)の結果から高用量の葉酸と結腸直腸がんの発現及びプロモーション作用の関連性が示唆されている。また、米国及びカナダでは、葉酸欠乏リスクを低減させるために穀物製品への葉酸添加を義務化しているが、それとほぼ同時期に結腸直腸がんの発生が増加したとの疫学調査結果の報告がされている。この結果の解釈は、多くの理由から限定的なものとなっている。(参照 13、14)

#### ⑤ 葉酸の薬物間相互作用

非常に高用量の葉酸がてんかんをコントロールするのに用いられる抗痙攣薬の効果を妨げるという報告がある。葉酸(5~30 mg/ヒト)の経口投与で、てんかんの発作の発生頻度が増加するという証拠はあるが、より低用量の葉酸ではそのような結果は得られていない。(参照 12)

#### ⑥ 過敏症

限定的ではあるが、葉酸の経口及び非経口投与による過敏性反応についての症例報告があるが、これらの反応が製剤中の他の成分に起因する可能性は除外できない。したがって、過敏症の発生の可能性はあるが、非常にまれな場合であると考えられる。(参照 11)

### 3. 国際機関等における評価について

#### (1) JECFA における評価

自然の食品由来の葉酸<sup>1</sup>を大量摂取した場合における毒性リスクの可能性を示す証拠はない。しかし、このことは、強化食品等として摂取された葉酸については、当てはまらない。高用量の葉酸が貧血状態を改善するため、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による悪性貧血がマスクングされてしまう。その結果、ビタミン B<sub>12</sub> を投与しても回復できない程度にまで神経障害が診断されることなく進行してしまうことが問題となるため、米国科学アカデミーの提案した UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許

<sup>1</sup> プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。



容上限摂取量)を支持し、0.4~1 mg/ヒト/日の範囲であれば、悪性貧血の診断が多少困難になることを除き、大きな毒性のリスクは生じないであろうと考えられた。(参照 15)

## (2) SCF における評価

SCF では、葉酸のビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症 (悪性貧血) への影響、てんかん誘発性及び神経毒性作用、葉酸拮抗薬との相互作用、亜鉛吸収に及ぼす影響、発がん性及び葉酸過敏症について検討した。その結果、食品由来の葉酸の過剰な摂取による有害影響の報告はないが、強化食品としての葉酸が有害影響を引き起こす可能性はあると結論した。5 mg/ヒト/日以上 of 葉酸を摂取した場合の、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症 (悪性貧血) 患者における神経症状の悪化の可能性が最も重大な有害影響とされ、1 mg/ヒト/日までの用量では、血液学的徴候のマスキングは起こらないことから、UL として 1 mg/ヒト/日が設定された。また、この UL は妊娠女性又は授乳中の女性にも適用可能であるとされた。(参照 11)

## (3) EMEA における評価

EMEA では、葉酸について、動物用医薬品として鶏の大球性貧血の予防に用いているが、自然下において野菜、動物の肝臓及び腎臓、キノコ等に含まれ、通常のヒトの食品及び動物の飼料にも含まれているものであり、MRL を設定する必要はないとしている。(参照 4)

## (4) その他

CRN では、サプリメントとしての葉酸と食品中の葉酸の総計が 1 mg/ヒト/日であれば、いかなる有害影響も発現しないという事実からこの投与量を NOAEL とすることができると考えられた。また、葉酸を 1.25 mg/ヒト/日摂取しても神経学的な影響をマスキングする有意な危険性はないとされていることから、CRN ではサプリメントとしての葉酸の NOAEL として、また、葉酸の Tolerable Upper Intake Level from Supplements (ULS) として 1 mg/ヒト/日が設定されている。(参照 12)

## III. 食品健康影響評価

葉酸は、ビタミン B 複合体の水溶性ビタミンのひとつであり、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。また、葉酸は過剰摂取しても胃から分泌される内因子が飽和され吸収されないため、一般に過剰症はみられない。

したがって、動物に投与された葉酸は、動物体内で蓄積しないと考えられ、食品を通じ動物用医薬品及び飼料添加物由来の葉酸をヒトが過剰に摂取することはないもの

と考える。

また、国際機関における評価等において、大量投与によるもの以外に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ていない。(参照 16)

以上のことから、葉酸は、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
CRN	米国有用栄養物評議会
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MRL	最大残留基準値
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. "葉酸". 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.D1655-1660
3. "葉酸". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.2129
4. EMEA : Committee For Veterinary Medicinal Products. "Folic Acid" Summary Report. 1997
5. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
6. 厚生労働省. "葉酸". 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 2009. p.162-164
7. Chemical Safty Information from Intergovernmental Organizations, Folic Acid, PIM238
8. 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.283-298.
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. RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances:Material safety data sheet . Folic acid. NO.200-419-0
11. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Folate. 2000
12. CRN : Hathcock JN. "Folic Acid". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
13. EFSA : ESCO REPORT, Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid, EFSA Scientific Cooperation working Group. 2009
14. Joel B.M. *et al.* "A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles : A hypothesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007. 16(7)
15. WHO/FAO : Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition. 2004
16. 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

(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)

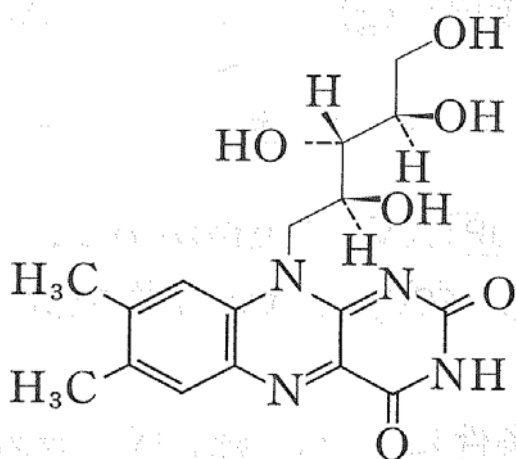
### 4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_4O_6$

### 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