

ナイアシン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：ナイアシン [Niacin]

(2) 用途：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

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。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。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リン酸）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因子である。

国内では、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、肉体疲労時のビタミン補給等を目的とした内服液等に使用されている。

(3) 化学名：

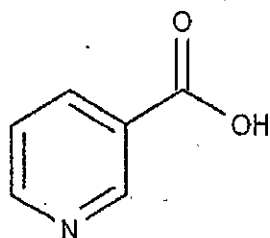
ニコチン酸

Pyridine-3-carboxylic acid (IUPAC)

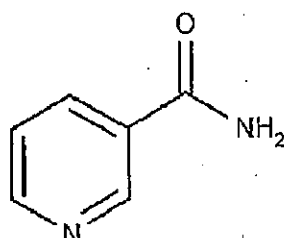
ニコチン酸アミド

Pyridine-3-carboxamide (IUPAC)

(4) 構造式



ニコチン酸



ニコチン酸アミド

分子式 : $C_6H_5NO_2$ (ニコチン酸)

: $C_6H_6N_2O$ (ニコチン酸アミド)

分子量 : 123.11 (ニコチン酸)

: 122.12 (ニコチン酸アミド)

(5) 適用方法及び用量

ナイアシンの使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
牛、馬、豚、山羊	0.05~0.5 mL/kg 体重を1日1~2回、静脈内、皮下、筋肉又は腹腔内投与

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。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたナイアシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

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。

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。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

経済協力開発機構 (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/day 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見られ、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/day を超える投与量で見られるが、持続性の影響は報告されていないとされている。

欧州食品科学委員会 (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/day 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/day 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/day に、不確実係数に 2 を適用して 12.5 mg/kg 体重/day 又は 900 mg/ヒト/day と設定された。

米国食品医薬品庁 (FDA) では、ナイアシンについて、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。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、ナイアシンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 4月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

バリン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：バリン [Valine]

(2) 用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

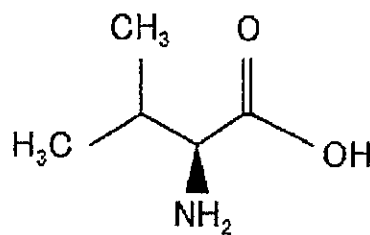
バリンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、筋肉で代謝される分岐鎖アミノ酸であり、筋肉のエネルギー代謝に深く関わっている。ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。タンパク質構成アミノ酸のうちバリンをはじめとする 8 種類のアミノ酸については、生体内で合成できないため、必須アミノ酸とされている。

国内では、動物用医薬品としての承認はない。飼料添加物としては、L-バリ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、添加量等の規定はない。食品添加物としては、L-バリンの使用が認められており、使用基準は定められていない。ヒト用医薬品としては、L-バリンが、低タンパク血症、低栄養状態等におけるアミノ酸補給等を目的として用いられている。

(3) 化学名：

(2S)-2-amino-3-methylbutanoic acid (IUPAC)

(4) 構造式



分 子 式 : C₅H₁₁NO₂
分 子 量 : 117.15

(5) 適用方法及び用量

国内では、動物用医薬品としての承認はない。飼料添加物としては、L-バリ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、添加量等の規定はない。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたバリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

バリンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常バリンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。動物に投与されたバリンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、バリンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のバリンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。バリンは、動物用医薬品、飼料添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。また、国際機関における食品添加物の flavouring agent 及び flavouring substance としての評価等において、安全性上の懸念はないとされている。

以上のことから、バリンは、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。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、DL-バリンについて、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。

欧州食品安全機関 (EFSA) は、DL-バリンについて、MSDI¹ (Maximised Survey-derived Daily Intake) の手法により推定した flavouring substance としての摂取量では安全性上の懸念はないとした JECFA の結論に同意した。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、バリンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

¹ 年間生産量を人口の 10%及び補正係数で割ることによる摂取量推定法

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年10月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

パントテン酸（案）

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：パントテン酸 [Pantothenic acid]

(2) 用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

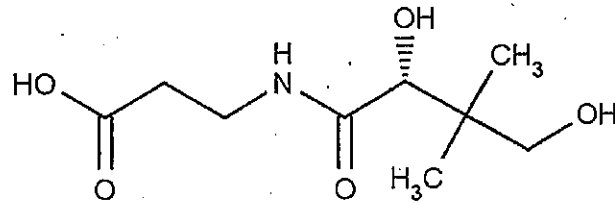
パントテン酸は、ビタミンB群に属する水溶性ビタミンであり、広く植物性及び動物性食品中に存在しており、コエンザイムA (CoA) の構成要素で生体内ではCoAとして機能する。ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。パントテン酸は、生体内では大部分がCoA となって吸収され、肝臓及び腎臓に存在する。クエン酸回路、脂肪酸代謝、アミノ酸代謝等に補酵素として関与する。

国内では、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。

(3) 化学名：

3-[[(2*R*)-2, 4-dihydroxy-3, 3-dimethylbutanoyl]amino]propanoic acid (IUPAC)

(4) 構造式



分子式 : C₉H₁₇NO₅
 分子量 : 219.23

(5) 適用方法及び用量

パントテン酸の使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
牛、馬、豚、山羊、鶏	0.2~0.4 mL/kg 体重を1日1~2回、静脈内、皮下又は筋肉内投与

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。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたパントテン酸に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

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と考えられる。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

欧州食品科学委員会（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/day 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。

米国食品医薬品庁（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。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、パントテン酸を食品衛生法第11条第3項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年2月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年4月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | | |
|-----|----|-----------------------------|
| 石井 | 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 | 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 | 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 | 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 | 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 | 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 | 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 | 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 | 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 | 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 | 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 | 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 | 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 | 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

ビオチン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：ビオチン [Biotin]

(2) 用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

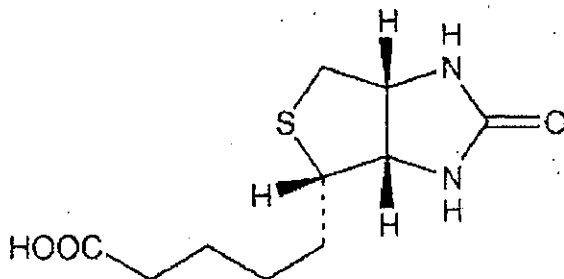
ビオチンは、ビタミンB 複合体の一つで、動物の肝臓、肉、乳及び卵並びに酵母に含まれるほか、通常は腸内細菌によって合成されている。ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。

国内では、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。

(3) 化学名：

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

(4) 構造式



分子式 : $C_{10}H_{16}N_2O_3S$
分子量 : 244.31

(5) 適用方法及び用量

ビオチンの使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
豚、鶏	豚 : 0.006~0.4 mL/kg 体重 鶏 : 0.026~0.87 mL/kg 体重 を1日量として直接投与、飼料混和又は飲水投与

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。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたビオチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

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。

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。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

欧州食品科学委員会（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 μ g/ヒト/day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。

米国食品医薬品庁 (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。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、ビオチンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 4月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

ヒスチジン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：ヒスチジン [Histidine]

(2) 用途：アミノ酸輸液、経口、経腸栄養剤等

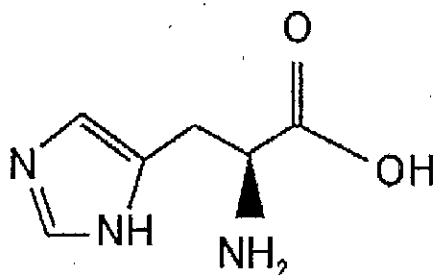
ヒスチジンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、タンパク質に広く分布しており、魚肉中でも遊離の状態に含まれていることが多い。ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。ヒスチジンはヒトに対しては必ずしも必須アミノ酸ではないが、L-ヒスチジンは生体内での合成が比較的遅く、1985 年にFAO、WHO、UNU が発表した基準アミノ酸をもとに、必須アミノ酸として扱われている。特に乳幼児の成長に必須なアミノ酸である。

国内では、動物用医薬品としての承認はない。食品添加物としては、L-ヒスチジン及びL-ヒスチジ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いない。L-ヒスチジンは、育児用調整粉乳等の栄養食品にも広く利用されているほか、ヒト用医薬品としてアミノ酸輸液、経口、経腸栄養剤が使用されている。

(3) 化学名：

(2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-5-yl)propanoic acid (IUPAC)

(4) 構造式



分 子 式 : C₆H₉N₃O₂
分 子 量 : 155.15

(5) 適用方法及び用量

国内では、動物用医薬品としての承認はない。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたヒスチジンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

ヒスチジンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常ヒスチジンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。動物に投与されたヒスチジンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、ヒスチジンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品由来のヒスチジンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。ヒスチジンは、動物用医薬品等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。また、国際機関における食品添加物の flavouring agent 及び flavouring substance としての評価等において、ヒスチジンの食品としての摂取量が大きいことを考慮して、安全性上の懸念はないとされている。

以上のことから、ヒスチジンは、動物用医薬品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。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、L-ヒスチジンが天然に存在するアミノ酸で、多量栄養素であるタンパク質の構成要素であること、さらに flavouring agent として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent の安全性評価に関する手順を適用しないこととした。L-ヒスチジンが、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。

欧州食品安全機関（EFSA）では、L-ヒスチジンは、多量栄養素であること及びタンパク質の構成要素であることから、食品を通じたヒトへの暴露量は flavouring substance としての使用を通じた暴露量よりはるかに多いため、安全性評価手順は適用しないが、flavouring substance として使用された場合の推定摂取量では安全性上の懸念はないと結論している。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、ヒスチジンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年10月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

ピリドキシン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：ピリドキシン [Pyridoxine]

(2) 用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

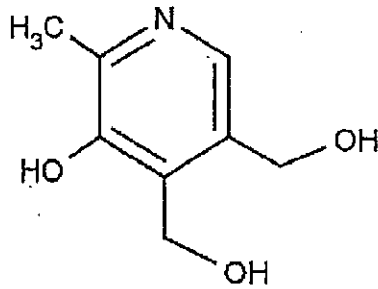
ピリドキシンはビタミンB₆複合体に属する水溶性ビタミンで、卵黄、動物の肝臓及び腎臓、緑色植物、酵母等に多く含まれている。ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。ビタミンB₆は、ピリドキシン、ピリドキサーール (PL)、ピリドキサミン (PM)、並びにこれらのリ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B₆としての生理活性を示す。タンパク質摂取量が増加するとビタミンB₆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B₆摂取量とよく相関することが知られている。

国内では、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。

(3) 化学名：

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

(4) 構造式



分 子 式 : $C_8H_{11}NO_3$
 分 子 量 : 169.18

(5) 適用方法及び用量

ピリドキシンの使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
牛、馬、豚、山羊、鶏	0.2~0.4 mL/kg 体重を1日1~2回、静脈内、皮下又は筋肉内投与

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。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたピリドキシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

ピリドキシンは、水溶性ビタミンであるビタミンB₆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、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。

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。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

欧州食品科学委員会 (SCF) では、ビタミンB₆ について、UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許容上限摂取量) を成人で25 mg/ヒト/day、子どもの場合は体重により異なり5 ~20 mg/ヒト/dayと設定した。SCF では、ビタミンB₆ のUL (25 mg/ヒト/day) 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B₆ 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B₆ を摂取するところがあるという報告もあり、医師の監視下で個別にビタミンB₆ を摂取する場合、UL は適用しないとされた。

欧州食品安全機関 (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B₆ リン酸塩と同様であり、ビタミンB₆ 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。

米国食品医薬品庁 (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。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、ピリドキシンを食品衛生法第11条第3項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 4月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

メチオニン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：メチオニン [Methionine]

(2) 用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

メチオニンは、タンパク質を構成する20種類のアミノ酸の一つで、含硫アミノ酸である。生体内ではメチル基供与体としての役割を担う必須アミノ酸である。ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。メチオニンは穀類に不足しがちなアミノ酸であり、アミノ酸バランスの改善に利用される。アミノ酸輸液、総合アミノ酸製剤としても用いられる。一般にD-アミノ酸は生化学的に無効であることが知られているが、メチオニンの場合は、例外的にD体も有効であることが明らかにされている。これはD-メチオニンがそのままの形で効果を発揮するのではなく、生体内で酵素の作用によりD体がL体に変化するためとされている。DL-メチオニンは、鶏・豚などの配合飼料のアミノ酸バランスを改善するために用いられている。

国内では、動物用医薬品として、メチオニンの補給、メチオニンの欠乏による肝機能障害の改善等を目的とした、DL-メチオニン及びL-メチオニ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、DL-メチオニンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に使用されており、対象飼料、添加量等の規定はない。食品添加物としては、DL-メチオニン及びL-メチオニンの使用が認められており、使用基準は定められていない。ヒト用医薬品としては、L-メチオニンが、低タンパク血症、低栄養状態等におけるアミノ酸補給等を目的として用いられている。

(3) 化学名：

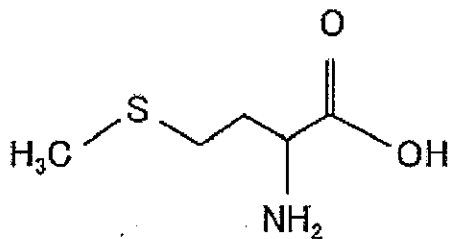
DL-メチオニン

(2*RS*)-2-amino-4-methylsulfanylbutanoic acid (IUPAC)

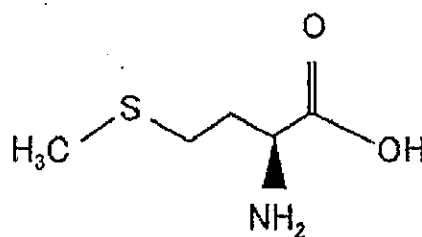
L-メチオニン

(2*S*)-2-amino-4-methylsulfanylbutanoic acid (IUPAC)

(4) 構造式



DL-メチオニン



L-メチオニン

分 子 式 : $C_5H_{11}NO_2S$
 分 子 量 : 149.21

(5) 適用方法及び用量

メチオニンの使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
牛・豚	牛：2～8mg/kg 体重、豚：2～10mg/kg 体重の量をDL-メチオニンとして1日1回皮下又は静脈内投与

飼料添加物としては、DL-メチオニンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に使用されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたメチオニンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

メチオニンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常メチオニンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。動物に投与されたメチオニンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、メチオニンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のメチオニンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。メチオニンは、動物用医薬品、飼料添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。また、国際機関における食品添加物のflavouring agent 及びflavouring substanceとしての評価において、メチオニンの安全性上の懸念はないとされている。以上のことから、メチオニンは、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。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、DL-メチオニンが、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。

欧州食品安全機関（EFSA）は、メチオニンについて、MSDI¹（Maximised Survey-derived Daily Intake）の手法により推定したflavouring substance としての摂取量では安全性上の懸念はないとしたJECFA の結論に同意した。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、メチオニンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

¹ 年間生産量を人口の 10%及び補正係数で割ることによる摂取量推定法

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年10月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

葉酸（案）

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：葉酸 [Folic acid]

(2) 用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

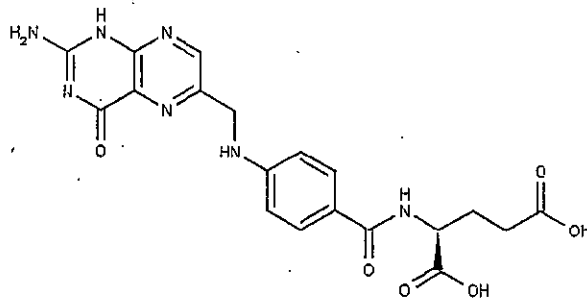
葉酸は、ヒトやサルの抗貧血因子として、また、乳酸菌の増殖因子としてほうれんそうから見出されたビタミンB 複合体の水溶性ビタミンの一つである。葉酸は、動物の肝臓及び肉、緑色野菜、酵母等多くの食品に含まれている。体内においてはプリン及びピリミジンの生合成、すなわち核酸の合成に必須の成分である。ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、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。「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。

国内では、動物用医薬品としては、水溶性ビタミンの補給及び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、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。

(3) 化学名：

(2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid (IUPAC)

(4) 構造式



分 子 式 : C₁₉H₁₉N₇O₆
 分 子 量 : 441.40

(5) 適用方法及び用量

葉酸の使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
牛、馬、豚、羊、 鶏、うずら	牛・馬・羊：0.006～0.15 g/kg 体重 豚：0.006～0.4 g/kg 体重 鶏・うずら：0.026～0.87 g/kg 体重 を1日量として、飼料混和又は飲水投与

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。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めた葉酸に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

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と考えられる。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、自然の食品由来の葉酸¹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 B₁₂ 欠乏による悪性貧血がマスキングされてしまう。その結果、ビタミン B₁₂ 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 ; 許容上限摂取量) を支持し、0.4~1 mg/ヒト/day 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されている。

欧州食品科学委員会 (SCF) では、葉酸のビタミン B₁₂ 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/day 以上の葉酸を摂取した場合の、ビタミン B₁₂ 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/day 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/day 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。

欧州医薬品審査庁 (EMA) 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。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、葉酸を食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 4月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

リボフラビン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：：リボフラビン [Riboflavin]

(2) 用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

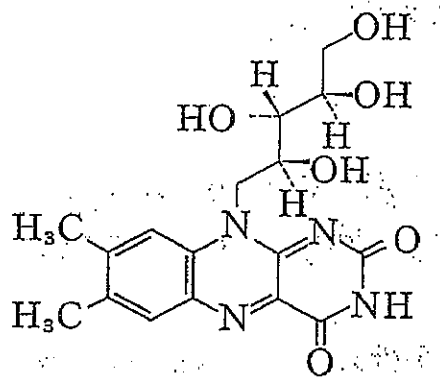
リボフラビン（ビタミンB₂）は、ビタミンB複合体のうちの熱に安定な因子（成長促進因子）として見出された水溶性ビタミンである。ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。リボフラビンは、食品としては動物の肝臓及び肉、牛乳、卵、酵母等に多く含まれており、腸内細菌によっても合成され、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) 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。

国内では、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B₂欠乏症の予防、治療等を目的に使用されている。

(3) 化学名：

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

(4) 構造式



分 子 式 : $C_{17}H_{20}N_4O_6$
 分 子 量 : 376.36

(5) 適用方法及び用量

リボフラビンの使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
豚、鶏	豚：0.006～0.4 mL/kg 体重 鶏：0.026～0.87 mL/kg 体重 を1日量として直接投与、飼料混和又は飲 水投与

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。

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたリボフラビンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

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。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/day) 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。

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と考えられる。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、合成リボフラビン及び FMN の Group ADI として 0.5 mg/kg 体重/day 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。

欧州食品科学委員会 (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。

米国食品医薬品庁 (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。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、リボフラビンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 4月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

ロイシン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入に伴い、食品衛生法に基づく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。）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において報告するものである。

1. 概要

(1) 品目名：ロイシン [Leucine]

(2) 用途：牛及び馬のアミノ酸の補給等

ロイシンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、筋肉のエネルギー代謝に深く関わっている分岐鎖アミノ酸である。ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。タンパク質構成アミノ酸のうちロイシンをはじめとする 8 種類のアミノ酸については、生体内で合成できないため、必須アミノ酸とされている。ロイシンはほとんどすべてのタンパク質に含まれるが、ゼインに約 25 %、ヘモグロビンに約 29 %、カゼインに約 9 % と特に多く含まれている。

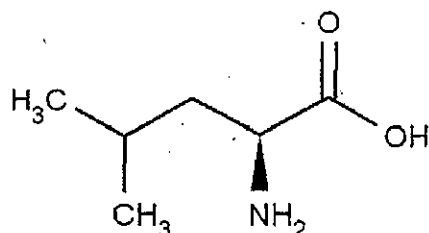
国内では、動物用医薬品として、牛及び馬のアミノ酸の補給を目的とした、L-ロイシンを有効成分とする静脈注射用の製剤が承認されている。食品添加物としては、L-ロイシンの使用が認められており、使用基準は定められていない。ヒト用医薬品としては、L-ロイシンが、低タンパク血症、低栄養状態等におけるアミノ酸補給を目的として用いられている。

(3) 化学名：

L-ロイシン

(2S)-2-amino-4-methylpentanoic acid (IUPAC)

(4) 構造式



分 子 式 : $C_6H_{13}NO_2$
分 子 量 : 131.17

(5) 適用方法及び用量

ロイシンの使用対象動物及び使用方法等の例を以下に示す。

【国内】

動物用医薬品としての使用方法

対象動物	使用方法
牛・馬	0.2～1.0 mL/kg 体重の量を静脈内投与

2. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたロイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

ロイシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常ロイシンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。動物に投与されたロイシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、ロイシンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品由来のロイシンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。ロイシンは、動物用医薬品等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。また、国際機関における食品添加物の flavouring agent 及び flavouring substance としての評価において、ロイシンの食品としての摂取量が多いことを考慮して、安全性上の懸念はないとされている。

以上のことから、ロイシンは、動物用医薬品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。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、L-ロイシンは、天然に存在するアミノ酸で、多量栄養素であるタンパク質の構成要素であること、さらに、flavouring agent として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent の安全性評価に関する手順を適用しないこととした。L-ロイシンが、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。

欧州食品安全機関（EFSA）では、L-ロイシンは、多量栄養素であること及びタンパク質の構成要素であることから、食品を通じたヒトへの暴露量は flavouring substance としての使用を通じた推定暴露量よりはるかに多いため、安全性評価手順は適用しないが、flavouring substance として使用された場合の推定摂取量では安全性上の懸念はないと結論している。

4. 対象外物質としての設定

今般、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、ロイシンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年10月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)