

## 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
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況等.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	8
2. 毒性に関する知見.....	8
(1) 遺伝毒性試験.....	8
(2) 急性毒性試験.....	9
(3) 眼・皮膚に対する刺激性.....	10
(4) 発がん性試験（ラット）〈参考データ〉.....	10
(5) 生殖発生毒性試験.....	10
(6) ヒトにおける知見.....	11
3. 国際機関における評価について.....	12
(1) OECDにおける評価.....	12
(2) JECFAにおける評価.....	12
III. 食品健康影響評価.....	13
・別紙 検査値等略称.....	14
・参照.....	15

〈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リ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 0215 第 47 号)、関係資料の接受
- 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 4月 9日 第 92 回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 5月 13日 第 473 回食品安全委員会 (報告)
- 2013年 5月 14日 から 2013年 6月 12 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 6月 17日 肥料・飼料等専門調査会座長及び農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 6月 24日 第 479 回食品安全委員会 (報告)
- 同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈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  
高木 篤也

元井 葎子  
吉田 敏則

下位 香代子  
高橋 和彦

〈食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿〉

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑

小林裕子  
三枝順三

八田稔久

若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)

三枝順三

松本清司

西川秋佳 (座長代理)

永田 清

吉田 緑

赤池昭紀

長野嘉介

上路雅子

本間正充

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

津田修治

山崎浩史

赤池昭紀 (座長代理)

福井義浩

義澤克彦

相磯成敏

堀本政夫

若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)

桑形麻樹子

藤本成明

松本清司 (座長代理)

腰岡政二

細川正清

泉 啓介

根岸友恵

本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)

小野 敦

永田 清

納屋聖人 (座長代理)

佐々木有

八田稔久

浅野 哲

田村廣人

増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)

代田眞理子

森田 健

長野嘉介 (座長代理)

玉井郁巳

山手文至

川口博明

根本信雄

與語靖洋

〈第92回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿〉

小澤正吾

林 真

## 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）とされているコリンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

コリンは、水溶性ビタミン様作用物質であり、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ことから、水溶性ビタミン様作用物質であるコリンについても同様と考える。

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

また、農薬、動物用医薬品、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。さらにコリ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、コリンは、農薬、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. 評価対象農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の概要

## 1. 用途

農薬 (植物成長調整剤)

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 : コリン

英名 : Choline

## 3. 化学名

コリン

IUPAC

英名 : 2-hydroxyethyl(trimethyl)azanium

CAS (No.62-49-7)

塩化コリン (Choline chloride)

IUPAC

英名 : 2-hydroxyethyl(trimethyl)azanium chloride

CAS (No.67-48-1)

## 4. 分子式

コリン :  $C_5H_{14}NO^+$

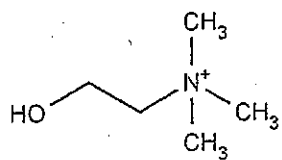
塩化コリン :  $C_5H_{14}ClNO$

## 5. 分子量

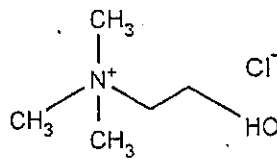
コリン : 104.17

塩化コリン : 139.62

## 6. 構造式



コリン



塩化コリン

(参照 2)

## 7. 使用目的及び使用状況等

ビタミンB群に属するコリンは、ビタミン様作用物質であり、広く動植物中に存在している。(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。(参照5)

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。コリンは、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5、6)

動物組織のコリンは、食物由来リン脂質中のコリンに由来し、細胞膜の主要構成成分として重要である。また、アセチル CoA 及びコリンから生成されるアセチルコリンは神経系の化学伝達物質として機能する。(参照7)

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塩化コリ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、塩化コ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、添加量等を定めている規程はない。

また、農薬として、塩化コリンが植物成長調整剤として登録されている。

食品添加物としては、外国ではコリン塩が食塩代替品及び乳化剤として使用されているが、日本では指定されていない。

ヒト用の医薬品としては、栄養補給等を目的とした滋養強壮薬等に使用されている。

コリンは、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リンについて、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、各種評価書の塩化コリ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

コリンは、生体内でセリンから合成され、特に、脳、卵黄などにはレシチンの構成成分として多量に含まれている。(参照 4、8)

食品中のコリンは、小腸から吸収される。食品中にはホスファチジルコリン(レシチン)の構成成分として大量に含まれ、膵酵素により遊離型コリンとなる。小腸から吸収される前に、一部のコリンは腸内細菌により代謝され、ベタイン及びメチルアミンに変換される。(参照 9)

また、コリンは、特にコリン性神経終末で取り込まれ、アセチル CoA とコリンアセチル転移酵素によりアセチルコリンとなり、シナプス小胞に貯蔵される。コリン性神経刺激によりアセチルコリンが放出され、アセチルコリンエステラーゼにより加水分解されコリンとなり、再び終末から取り込まれ、この一連の反応を繰り返す。(参照 8)

ヒトの空腹時血漿中コリン濃度は、9~20  $\mu\text{mol/L}$  で、ほとんどは 10  $\mu\text{mol/L}$  であった。(参照 9)

長期間、非経口的に栄養摂取している患者に対して、塩化コリンの 4 日間連続静脈内漸増投与(7、14、28 及び 56 mmol(最高用量として 8,000 mg/ヒト))試験を実施した。なお、投与は各被験者について 12 時間以上かけて点滴により実施した。投与前の血漿中遊離型コリンのベースラインは、 $5.2 \pm 2.1$  nmol/L であった。被験者 4 名全員において血漿中コリン濃度の増加が 4 日間の間歇的投与期間中にみられた。血漿中コリン濃度の最高値は、ほとんどの場合各用量の投与開始 6 時間後に、最低値は各投与終了 12 時間後にみられた。(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 6)

## 2. 毒性に関する知見

### (1) 遺伝毒性試験

塩化コリンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 試験の結果を表 1 に示した。



表1 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0、333、1,000、3,333、10,000、 20,830 µg/plate (±S9)	陰性
		0、100、333、1,000、3,333、 10,000 µg/plate (±S9)	
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0、12.5、25、50 mg/mL (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.0763、0.305、1.22、4.88、 19.5、78.1、313、1,250、5,000 µg/plate (±S9)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞	0.005、0.05、0.5、50、500 µg/mL (±S9)	陰性
		0.05、0.5、5、50、500、 5,000 µg/mL (±S9)	
		0、2,000、3,000、4,000、5,000 µg/mL (±S9)	陰性
姉妹染色分体 交換試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞	0.005、0.05、0.5、5、50、500 µg/mL (±S9) <sup>1)</sup>	疑陽 性 <sup>3)</sup>
		0.05、0.5、5、50、500、5,000 µg/mL (+S9) <sup>2)</sup>	
		0、16、50、160、500、1,600、 5,000 µg/mL (±S9)	陰性
遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> strain D4	0、12.5、25、50 mg/mL (±S9)	陰性

1) : -S9 下では疑陽性、+S9 下では弱陽性と判定された。

2) : +S9 下で陽性であったが用量依存性は無かった。

3) : 対照細胞数が不十分であったため不明確。

以上より、塩化コリンは、*in vitro* 試験で、遺伝子突然変異、染色体異常及びDNA損傷を誘発せず、遺伝毒性に対する structural alert も有していないことから、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。(参照9)

## (2) 急性毒性試験

ラット(系統不明)における塩化コリンの経口LD<sub>50</sub>は、3,150から5,000 mg/kg体重以上であった。投与後には、臨床症状として不穏、呼吸促迫、自発運動の抑制、

痙攣、立毛、失調性歩行及び呼吸困難がみられた。下痢を呈する動物もあり、剖検で、高用量群の10例中3例が肺の炎症を示した試験もあった。(参照9)

### (3) 眼・皮膚に対する刺激性

ウサギを用いた塩化コリンの眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、軽度の刺激性が認められた。(参照9)

### (4) 発がん性試験(ラット)〈参考データ〉

ジエチルニトロソアミン(DEN)でイニシエートされたラット(Fischer 344系)を用いた塩化コリンの72週間混餌投与(塩化コリンとして0及び約500 mg/kg体重/日)により塩化コリンの肝発がんに対するプロモーション作用を調べた。被験動物の観察は、最終投与30週後まで実施し(塩化コリン無添加飼料給餌)、試験開始103週後に剖検し、肝臓及び肉眼的異常がみられた臓器についてのみ病理組織学的検査を実施した。

投与群の生存率、体重及び肝比重量には、対照群との間に有意な差はみられなかった。

病理組織学的検査では、投与群において肝腫瘍性結節(変異細胞巣/肝細胞腺腫に相当)、肝細胞がん、肺腫瘍、白血病その他の腫瘍の増加はみられなかった。

本試験におけるNOAELは唯一の用量である500 mg/kg体重/日と考えられた。(参照9)

### (5) 生殖発生毒性試験

#### ① 生殖毒性試験(ラット)

ラット(系統不明、雄)を用いた塩化コリンの12又は24日間腹腔内投与(80 mg/kg体重/日)試験を実施した。並行して塩化コリンの混餌投与(推計10~12 mg/kg体重/日)を実施した。経時的(最終投与2、5、8及び12日後)に、無作為抽出した10例のstage X IIの精細管の病理組織学的検査を実施し、精祖細胞、ザイゴテン期及びパキテン期の精母細胞の定量化を行なった。

対照群と比較して、体重並びに精巣、精巣上体、肝臓、腎臓及び副腎の重量に差はみられなかった。

病理組織学的検査では、12日間投与試験で、最終投与2日後には精上皮細胞の空胞化、核濃縮及び細胞破片が顕著であったが、最終投与5日後には、正常な精細管が形成され投与の影響からの回復像を呈した。24日間投与試験では、最終投与2日後に、stage I~IVではわずかな精細管に、stage IX~X IIIではほとんどの精細管に投与の影響がみられた。最終投与5及び8日後には、精祖細胞は正常であったが、パキテン期精母細胞の壊死が一部にみられた。最終投与12日後にはほとんどの精細管で回復像を示していた。本試験は、投与経路が経口でないこと及び精巣に対する影響だけを調べた試験であるため、安全性評価に用いることはできない。(参照

9)

塩化コリンは動物の餌にサプリメントとして広く使用されてきているが、繁殖に関する有害影響の報告はされていない。(参照 9)

## ② 発生毒性試験 (マウス)

マウス (NMRI 系) を用いて妊娠 1~18 日に塩化コリンの混餌投与 (1、2.5、5 及び 10% ; 塩化コリンとして 1,250、4,160、10,800 及び 20,000 mg/kg 体重/日) 試験を実施した。

母動物では、4,160 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の増加抑制がみられた。胚・胎児吸収がみられるため、母動物の体重は、4,160 mg/kg 体重/日以上投与群では大部分が実重量の増加はなく、20,000 mg/kg 体重/日投与群では減少した。

児動物では、20,000 mg/kg 体重/日投与群の全例で胎児吸収がみられた。10,800 及び 4,160 mg/kg 体重/日投与群の胚吸収の頻度はそれぞれ 69 及び 35%であった。1,250 mg/kg 体重/日投与群では、胚吸収の増加はみられなかった。4,160 mg/kg 体重/日以上投与群で発生毒性がみられ、母体毒性も明瞭であった。統計学的に有意ではないが、奇形の発生率が増加し、口蓋裂については背景データの 1.02%に対し 1,250 mg/kg 体重/日投与群では 1.2%であった。癒合肋骨の発生率は、1,250 及び 10,800 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 166 例中 1 例及び 32 例中 1 例であった。奇形の発生率に用量相関性はみられなかった。

本試験において、母体毒性及び発生毒性に対する NOAEL は 1,250 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性に対する NOAEL は、評価例数が不十分であったため設定できなかった。(参照 9)

## (6) ヒトにおける知見

トリサリチル酸コリンマグネシウムの投与では、ヒトにおいて 3 g/ヒトの経口用量以上でコリンの急性毒性は観察されなかった。(参照 9)

遅発性ジスキネジー及び小脳性運動失調症の患者に塩化コリンを 2~6 週間経口投与 (150 及び 220 mg/kg 体重/日 ; 10,000 及び 16,000 mg/ヒト/日) した結果、魚体臭、嘔吐、流涎、発汗及び消化管への影響が観察された。魚体臭は、微生物により生成された代謝物であるトリメチルアミンの過剰な排泄並びに摂取されたコリン及びレシチンからのメチルアミンの生成によるものと考えられた。(参照 9)

アルツハイマー病の患者に塩化コリンを反復経口投与 (10,000 mg/ヒト/日 ; コリンとして 7,500 mg/ヒト/日、投与期間不明) した結果、わずかな血圧降下作用がみられ、この用量がヒトにおける LOAEL と考えられた。(参照 9)

トリサリチル酸コリンマグネシウム (1,500 mg/ヒトを1日2回8日間経口投与) を投与された患者において中等度の肝臓毒性が報告されている。トリサリチル酸コリンマグネシウムの経口摂取後重篤な過敏性肝炎の報告も1例あるが、肝臓毒性は、コリンによるものではなく、サリチル酸によるものと考えられた。肝硬変の有無にかかわらず、コリンを大量経口投与 (6,000 mg/ヒト/日、4週間投与) しても肝臓毒性はみられなかった。(参照9)

トリサリチル酸コリンマグネシウムを6週間経口投与 (3,000 mg/ヒト/日) した患者において耳鳴及び搔痒感が報告された。これらの有害影響は一過性のもので、サリチル酸によるものと考えられた。(参照9)

コリンの大量経口摂取 (20,000 mg/ヒト/日までの用量で3~4週間摂取) で、まれにうつ病が発現したという報告がある。また、遅発性ジスキネジー患者への高用量 (コリンとして127,000 mg/ヒト/日) の塩化コリンの経口投与により、中等度で一過性のパーキンソン病様徴候 (動作緩慢、振戦及び硬直) が観察された。一方、遅発性ジスキネジー及びハンチントン病の患者が治療のためにコリンを20,000 mg/ヒト/日までの用量で4週間摂取しても有害影響は認められなかったとする報告がある。(参照9)

ヒトは、食品中からかなりの量 (1,000 mg/ヒト/日) の塩化コリンを食品から摂取しており、また、いくつかの代謝経路の必須の主要な構成物として生体内で生成されている。(参照9)

### 3. 国際機関における評価について

#### (1) OECD における評価

OECD では、塩化コリンについて、種々の動物試験及びヒトに関する知見から、遺伝毒性や発生毒性は認められず毒性は非常に低いとされている。塩化コリンは家畜の飼料添加物として広く使用されており、明らかな繁殖毒性も認められていないとされている。(参照9)

#### (2) JECFA における評価

JECFA では、コリンは動物の体内で生理学的に重要な物質として存在しており、経口投与の場合有害影響はみられないとされている。コリン及びコリン塩の長い使用歴があるうえ、遊離型及び合成のコリンは多くの食物の構成成分となっていることから、コリン塩は適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて使用される場合、ADI を制限しない (not limited) 物質と評価されている。(参照10、11)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

コリンは、水溶性ビタミン様作用物質であり、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ことから、水溶性ビタミン様作用物質であるコリンについても同様と考える。

したがって、動物に投与されたコリンは、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コリ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、農薬、動物用医薬品、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。さらにコリ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2)

以上のことから、コリンは、農薬、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
ADI	一日摂取許容量
CoA	補酵素 A
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
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

〈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. 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
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. "コリン". 南山堂 医学大辞典，鈴木肇，南山堂，2004，p.737
5. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典，鈴木肇，南山堂，2004，p.1742
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. "コリン"生化学辞典，第 3 版，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，東京化学同人，1998，p543
8. "コリン". 最新 医学大辞典，第 2 版，後藤稠，医歯薬出版株式会社，2000，p.598
9. OECD : OECD SIDS Initial Assessment Report "Choline chloride". SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19, 2004
10. JECFA : "Choline salt" EVALUATION OF FOOD ADDITIVES, SOME ENZYMES , MODIFIED STARCHES , AND CERTAIN OTHER SUBSTANCES , TOXICOLOGICAL EVALUATIONS AND SPECIFICATIONS AND A REVIEW OF THE TECHNOLOGICAL EFFICACY OF SOME ANTIOXIDANTS, 1971, WHO Technical Report Series No.488, FAO Nutrition Meeting Report Series No.50p16-17
11. JECFA : "CHOLINE SALTS". Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1971





## 対象外物質※ 評価書

### セリン

2012年10月

食品安全委員会

※ 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) 投与試験.....	5
(2) 遺伝毒性試験.....	5
(3) ヒトにおける知見.....	6
3. 国際機関における評価の概要.....	6
III. 食品健康影響評価.....	6
・別紙 検査値等略称.....	7
・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 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、  
人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を  
定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働  
省発食安第 0215 第 6 号）
- 2010年 2月 18日 第 320 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 4月 16日 第 37 回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 2月 23日 第 420 回食品安全委員会（報告）
- 2012年 2月 23日 から 2012年 3月 23日 まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 10月 5日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 10月 15日 第 449 回食品安全委員会（報告）  
（同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

〈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

\* : 2009年 7月 9日から      \* : 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	官島 敦子
江馬 眞	細川 正清	江馬 眞	山中 典子
桑形 麻樹子	官島 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	

\* : 2011年 11月 2日から

## 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）とされているセリンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

セリンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常セ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。

動物に投与されたセリンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、セ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由来のセ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。

セリンは、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。

以上のことから、セリンは、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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

動物用医薬品

### 2. 一般名

和名：L-セリン

英名：L-serine

### 3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-3-hydroxypropanoic acid

CAS (No. 56-45-1)

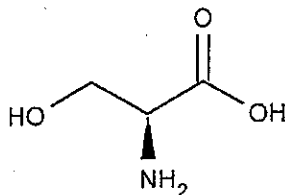
### 4. 分子式

$C_3H_7NO_3$

### 5. 分子量

105.09

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等

セリンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、絹の表面タンパク質（セリシン）の加水分解によって得られた、生体内で合成可能なアミノ酸である。

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セリンをはじめとする 12 種類のアミノ酸については、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体から合成できるため、栄養学的には非必須アミノ酸とされている。また、生体内ではグリシンと相互変換され、クレアチン、ポルフィン、プリン等重要な生体成分の合成にも関与している。（参照 2、3）

日本では、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-セ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-セリンが、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。

セリンは、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、対象外物質セリンについて、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、厚生労働大臣から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、各種評価書等のセリンに関する主な科学的知見を整理した。

### 1. 吸収・分布・代謝・排泄

タンパク質の分解によって生じた遊離アミノ酸は、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収される。

吸収された遊離アミノ酸は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用される。遊離されたアミノ酸の約 75 % は再利用される。新しいタンパク質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰のアミノ酸は蓄積されない。

アミノ基転移反応による  $\alpha$ -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、ピルビン酸、アセチル CoA へと代謝され、クエン酸回路において利用される。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、鳥類は尿酸に、高等脊椎動物は尿素に変換して排泄される。（参照 2）

### 2. 毒性に関する知見

#### (1) 投与試験

ラット及び鶏を用いた DL-セリンの混餌投与（ラットで 2 %、鶏で 5 %）試験では、いずれにおいても、体重減少、死亡等は見られなかった。

カゼインを 18 % 含む飼料に DL-セリンを 3.15 % の濃度でラットに混餌投与すると鉍質沈着を伴う近位曲尿細管の障害が認められた。なお、D-セリンは腎障害性を有するが L-セリンには腎障害性が無いことが報告されている。（参照 5）

ラットを用いた L-セリンの低タンパク食混餌投与（4~6 % 添加）試験では、体重の減少が見られた。（参照 3、5）

#### (2) 遺伝毒性試験

セリンのヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（10、50 及び 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は陽性であったが、この試験では細胞毒性が測定されておらず、また影響

に用量依存性がないことから、EFSA では、この結果は結論付けられないとしている。(参照 4)

### (3) ヒトにおける知見

ヒトの経口摂取による不快症状は、ほとんど報告されていない。(参照 3)

### 3. 国際機関における評価の概要

EFSA は、セリンについて、MSDI<sup>1</sup> (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ている。(参照 4)

## III. 食品健康影響評価

セリンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常セ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。

動物に投与されたセリンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、セ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由来のセ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。

セリンは、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。(参照 6)

また、国際機関における食品添加物の flavouring substance としての評価において、セリンの安全性上の懸念はないとしている。

以上のことから、セリンは、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。

---

<sup>1</sup> 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



<別紙 検査値等略称>

略称	名称
EFSA	欧州食品安全機関

<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. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳, "タンパク質とアミノ酸の代謝", イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版, 丸善, 2007, p. 265-293.p.487-494
3. "L-セリン". 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. D1030-1032.
4. European Food Safety Authority (EFSA). SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26 Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46.
5. Harper, A. E., *et al.*, *Physiol. Rev.* 1970, 50, 428
6. 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.

セリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成24年2月23日～平成24年3月23日
2. 提出方法 インターネット及び郵送
3. 提出状況 2通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する肥料・飼料等専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>当該に資料にヒトへの影響が記載されましたので、表記された判断は妥当なものと思います。しかし、経済動物での投与量などに関する情報量が少ないように感じましたので、情報開示していただきたく願います。</p>	<p>御意見ありがとうございました。 いただきました御意見は、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。 なお、評価書の参照資料等につきましては、個人情報等を除き、食品安全委員会事務局で閲覧いただけます。</p>
2	<p>全体的な意見 セリンに関して関連する文献に基づいて食品健康影響評価が実施されたことを歓迎します。 セリンは食品添加物（既存添加物）として認められていますが、これに関しては別の調査会において、入手可能なデータと情報に基づいて、健康影響評価が実施されるべきでしょう。</p> <p>また、本評価書の作成者は、EFSAがfood additivesとflavouring substancesとを区別して、評価していることを理解・認識していないことが指摘されるべきでしょう。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>個別意見</p> <p>1. 'I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要の7. 使用目的及び使用状況等' に関して 「食品添加物としては、セ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。」と述べられている。セリンの食品添加物としての健康影響評価は食品安全委</p>	<p>本評価は、セリンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、動物用医薬品として食用動物等に使用された場合の、動物由来食品中への残留に起因する健康影響について評価したものです。 評価は、food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、セリンに関する既存の各種評価書等の必要な情報について参照して行っています。</p> <p>先にも述べましたとおり、本評価は、セリンが動物用医薬品として食用動物等に使用された場合の健康影響について評価したものです。 平成17年11月28日付厚生労働省発食安第1128001号文書の表“食品衛生法第11条第3項に定める対象外物質一覧”に関する御</p>

員会によって行われていない。健康影響評価を実施しないとしても、セリンに関する入手可能な情報・データのレビュー結果が公表されることが望ましい。

「セリンは、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、・・・要請がなされた。」に関する記述に関連して、厚生労働省発食安第1128001号、平成17年11月28日の厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛ての文書“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ついて(回答)”の中の表“食品衛生法第11条第3項に定める対象外物質一覧”の番号31セリンに関して、“EUにおいて残留基準を設定する必要がないと規定されており、かつ、使用方法等に特に制限を設けていない。”と記述されている。しかしながら、動物の栄養に使用するための添加物に関する規則(EC) No 1831/2003に基づく European Union Register of Feed Additives (Edition 137) には、セリン(75ページ)は 'sensory additives' のカテゴリーにおいてのみ登録されている。従って、厚生労働省発食安第1128001号、平成17年11月28日の厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛ての文書“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ついて(回答)”の中の表は、十分にチェックされるべきである。

## 2. '3 国際機関における評価の概要' の表記に関して

EFSAは、あくまでもEU加盟国のみに関係するregionalな機関であり、日本を含む国連加盟国全体が関係するJECFAのようなinternationalな機関ではない。従って、この表題は '外国政府機関における評価の概要' とすべきである。

## 3. '(2) EFSAにおける評価' に関して

「EFSAは、セリンについて、MSDI(Maximised Survey-derived Daily Intake) の手法により推定したflavouring

意見につきましては、厚生労働省にお伝えいたしますが、Commission Regulation (EU) No.37/2010 on pharmacology active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin では、セリン (Serine) は残留基準 (MRL) の設定は不要とされており、使用に関する制限もございません。

EFSAは、EUの専門機関であることから、国際機関と整理しています。

本評価は、動物用医薬品としてセリンを評価したもので、food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、既存の各種評価

substanceとしての摂取量では安全性上の懸念はないとしている。(参照4)」は、読者にとって理解しにくい記述である(意味不明である)。

EFSAは、EUではfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されているセリンにflavouring substanceの評価のための手続きを適用した、そしてセリンは、MSDIアプローチによって計算された摂取量をベースにして、安全性上問題にならないとの結論を得た。

また、MSDI(Maximised Survey-derived Daily Intake)は一般的な用語ではない。これに関する説明が必要とされるであろう。

#### 4. 'III. 食品健康影響評価' に関して

「また、国際機関における食品添加物のflavouring substanceとしての評価において、セリンの安全性上の懸念はないとされている。」の記述は誤りであり、修正されるべきである。

例えば、“EFSAは、日本では食品添加物(既存添加物)と分類されているセリンを、food additiveもしくはfeed additiveとしてではなく、flavouring substanceとして評価し、セリンは、安全性上問題にならないと結論している。”とすべきであろう。

書等の必要な情報について参照して行っており、EFSAの評価について必要な範囲で引用しておりますが、参照4は評価結果の引用として必ずしも不適切なものではないと考えます。

御指摘の記述につきまして、food additive等の制度上の詳細についての記述は必要ないものと考えます。

なお、御指摘を踏まえ、MSDIに関する説明文を脚注に追記しました。

先にも述べましたとおり、本評価は、セリンが動物用医薬品として食用動物等に使用された場合の健康影響について評価したものです。

御指摘の記述につきましては、国際機関の科学的な評価のまとめとして記載しているもので、food additives等の制度上の詳細についての記述する必要はないものと考えます。



別添

## 対象外物質※ 評価書

チアミン

2013年4月

食品安全委員会

※ 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)、関係資料の接受
- 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)
- 2013年 1月 29日 から 2月 27 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 4月 16日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 4月 22日 第 472 回食品安全委員会 (報告)
- 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

### 〈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、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)

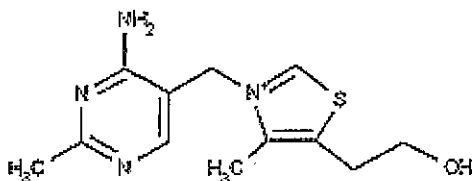
### 4. 分子式

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

### 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<sub>1/2</sub>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、酵素等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<sub>50</sub>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<sub>50</sub>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%が呼吸促迫及び痙れんを起こし、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<sup>1</sup>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

<sup>1</sup> Council for Responsible Nutrition : 米国に本拠を置く、栄養補助食品製造企業と原材料供給企業の代表者で構成される民間団体



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

別添

## 対象外物質※ 評価書

チロシン

2012年10月

食品安全委員会

※ 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.....	56
(1) 亜急性毒性試験.....	56
(2) 生殖発生毒性試験.....	6
(3) 遺伝毒性試験.....	6
(4) その他の試験.....	6
(5) ヒトにおける知見.....	6
3. 国際機関における評価の概要.....	67
(1) JECFAにおける評価.....	67
(2) EFSAにおける評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
・別紙 検査値等略称.....	8
・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 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第7号）
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 4月 16日 第37回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 2月 23日 第420回食品安全委員会（報告）
- 2012年 2月 23日 から2012年3月23日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 10月 5日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）  
（同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

〈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

\* : 2009年7月9日から      \* : 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            館田 一博
秋葉 征夫        館田 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

\* : 2011年11月2日から

## 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）とされているチロシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

チロシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常チロ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。

動物に投与されたチロシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、チロ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及び飼料添加物由来のチロ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。

チロシンは、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。

以上のことから、チロシンは、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  
飼料添加物

### 2. 一般名

和名：L-チロシン  
英名：L-tyrosine

### 3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

CAS (No. 60-18-4)

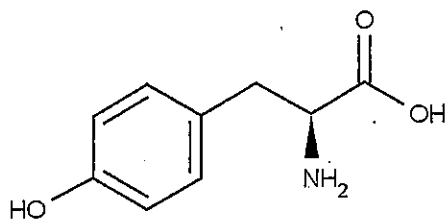
### 4. 分子式

$C_9H_{11}NO_3$

### 5. 分子量

181.19

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等

チロシンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、カゼインやチーズから単離された。多くのタンパク質中に広く存在し、絹フィブロインに比較的多く含まれる。チロシンは、カテコールアミン神経伝達物質（エピネフリン、ドパミン等）、ホルモン、メラニン色素等の前駆体である。（参照 2、3）

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チロシンをはじめとする 12 種類のアミノ酸については、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体から合成できるため、栄養学的には非必須アミノ酸とされている。チロシンは、生体内では必須アミノ酸であるフェニルアラニンから合成されるが、小児では不足しやすいことから、育児用調製粉乳の成分として重要である。（参