

照 2、3)

日本では、動物用医薬品としての承認及び飼料添加物としての指定はされていない。

食品添加物としては、L-チロ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-チロ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等を目的として用いられている。

チロシンは、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、対象外物質チロシンについて、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、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、各種評価書等のチロシ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。（参照 2）

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 α -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、フマル酸及びアセチル CoA に変換され、クエン酸回路において利用される。（参照 2）

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、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素として排泄される。（参照 2）

2. 毒性に関する知見

(1) 亜急性毒性試験

ラット（Donryu 系、雄）を用いたチロシンの 3 週間混餌投与試験を実施した。5 % チロシン添加・10 % カゼイン飼料では体重及び摂餌量減少、5 % チロシン添加・25 % カゼイン飼料では体重増加抑制傾向がみられた。（参照 4）

ラット (Wistar系、雄) を用いたチロシンの 21 日間混餌投与試験 (炭水化物の代わりに 10%チロシン添加・20%カゼイン飼料) を実施した。

その結果、摂餌量及び体重に投与の影響は見られなかったが、肝比重量増加、血清総コレステロール及び肝 HMG-CoA 還元酵素 (コレステロール合成に関与) 活性の増加が認められた。(参照 5)

(2) 生殖発生毒性試験

ラット (SD系、雌) にチロシン 500 mg/kg 体重/日を妊娠 11~20 日に経口投与した試験では、出生児に行動異常が認められた。

ラット (SD系、雌) にチロシン 500 mg/kg 体重/日を妊娠 15~21 日に経口投与した試験では、出生児にドーパミン系神経の異常が認められた。(参照 6)

(3) 遺伝毒性試験

L-チロシンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC* 及び *uvrB LexA*) を用いた変異原性試験 (プレート法、362 µg/mL、-S9)、DL-チロシンの *E. coli* (WP2 *uvrA/pkM101oxyR⁺* 及び *oxyR⁻*) を用いた変異原性試験 (1,000 µg/plate、±S9)、L-チロシンのマウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/Tk⁺/-) を用いた前進突然変異試験 (~272 µg/mL、±S9) 及び L-チロシンのチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験 (181 µg/mL) は全て陰性であった。また、L-チロシンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (~115 µg/mL、-S9) は陽性であったが、これら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 7)

(4) その他の試験

ラット (若齢雄) に低タンパク食 (6%カゼインを含む飼料) に L-チロシンを 3% の濃度で添加し、混餌投与すると、白内障及び皮膚障害が認められた。(参照 3、8)

(5) ヒトにおける知見

ヒト (11人の男性) に 100 mg/kg 体重のチロシンを単独若しくは、食事とともに単回又は数回に分けて摂取させた結果、血漿チロシン濃度の上昇が認められたが、他の中性アミノ酸は増加しなかった。血圧、心拍数、尿量、胃腸の不快感、神経系及び心理学的現象の異常はみられなかった。(参照 3、9)

3. 国際機関における評価の概要

(1) JECFA における評価

JECFA では、第 63 回会議 (2004 年) において、L-チロ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-チロシンが 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。(参照 10、11)

(2) EFSA における評価

EFSA では、L-チロシンは、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。(参照 7)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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。(参照 12)

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、チロシ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、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と考えられる。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
EFSA	欧州食品安全機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

<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.
3. "L-チロシン". 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. D1128-1130.
4. Muramatsu, K. et al, Effect of excess levels of individual amino acids on growth of rats fed casein diets, J. Nutr., 1971, 101, 1117
5. Nagaoka, S., et al., Effects of excess dietary tyrosine or certain xenobiotics on the cholesterologenesis in rats. J. Nutr. 1986, 116, 726
6. Santana, C., et al., Tyrosine ingestion during rat pregnancy alters postnatal development of dopaminergic neurons in the offspring. Brain Res., 1994, 635, 96
7. 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.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46.
8. Alam, S.Q., et al., Effect of threonine on the toxicity of excess tyrosine and cataract formation in the rat. J Nutrition. 89. 91-96. 1966
9. Melamed, E., et al., Plasma tyrosine in normal humans: effects of oral tyrosine and protein-containing meals. J Neural Transm. 47. 299-306. 1980
10. JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series. 928. 2004.p98-106
11. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : TYROSINE, 2004.
12. 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

ナイアシン

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	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 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)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年 6月 30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年 7月 1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 洌子
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)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 館田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葎子
高木 篤也 吉田 敏則

(2011年 10月 1日から)

唐木 英明 (座長)
津田 修治 (座長代理)
青木 宙 館田 一博
秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子
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)

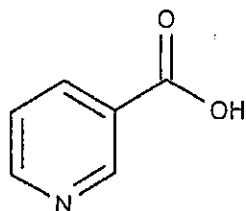
$C_6H_6N_2O$ (ニコチン酸アミド)

5. 分子量

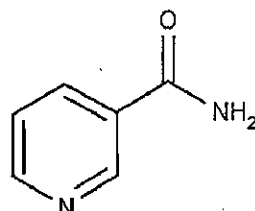
123.11 (ニコチン酸)

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¹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、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。

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。

¹ 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、N¹-メチルニコチン酸アミドになる。N¹-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、N¹-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 _{max} (h)	C _{max} (μ mol/mL)	T _{1/2} (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 μ mol=122 μ 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* (復帰突然変異試験、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) を用いた復帰突然変異試験が実施され、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) を用いた別の復帰突然変異試験でも同様の結果であった。*S. typhimurium* (TA97a 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験では、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、構造及び数値的異常の

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 LD₅₀ 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 LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (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、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

CRN²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

² 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

/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 _{max}	最高濃度
CRN	米国栄養評議会
FDA	米国食品医薬品庁
LD ₅₀	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 _{1/2}	消失半減期
T _{max}	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

別添

対象外物質※ 評価書

バリリン

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) 亜急性毒性試験.....	5
(2) 遺伝毒性試験.....	6
3. 国際機関における評価の概要.....	6
(1) JECFA における評価.....	6
(2) EFSA 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.....	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8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 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）とされているバリリンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

バリリンは、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。

以上のことから、バリリンは、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。

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：L-バリン

英名：L- valine

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-3-methylbutanoic acid

CAS (No. 72-18-4)

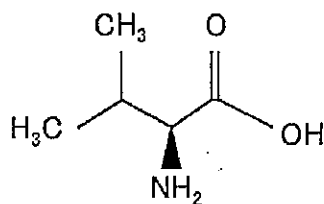
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2$

5. 分子量

117.15

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

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。（参照 2）

日本では、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。

バリンは、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、対象外物質バリンについて、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L-バ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。（参照2）

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。（参照2）

バリンは糖原性アミノ酸で、プロピオニル-CoAを経てスクシニル-CoAへと変換され、クエン酸回路において利用される。（参照4、5）

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、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素に変換して排泄する。（参照2）

2. 毒性に関する知見

(1) 亜急性毒性試験

ラット（SD系、雌雄）を用いたL-バリンの13週間混餌投与（0、1.25、2.5、5%）による亜急性毒性試験が実施された。各投与群におけるL-バリンの摂取量は、雄でそれぞれ0、823、1,600及び3,230 mg/kg 体重/日、雌でそれぞれ0、954、1,850及び3,720 mg/kg 体重/日であった。雌の5%群で体重増加抑制が軽度ではあるが有意に減少した。

NOAELは、雄で3,230 mg/kg 体重/日（5%）、雌で1,850 mg/kg 体重/日（2.5%）であった。（参照6、7）

(2) 遺伝毒性試験

DL-バリンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC* 及び *uvrB LexA*) を用いた変異原性試験 (プレート法、235 µg/mL)、*E. coli* (P3478) を用いた変異原性試験 (500 µg/plate)、*Bacillus subtilis* (H17, M45) を用いた DNA 修復試験 (2,000 µg/plate、10,000 µg/mL)、L-バリンの *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及び *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (62、185、556、1567 及び 5,000 µg/plate、±S9) は全て陰性であった。また、L-バリンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (~115 µg/mL) 及び DL-バ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 µg/mL) は陽性であったが、これら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 6、8)

3. 国際機関における評価の概要

(1) JECFA における評価

JECFA は、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。(参照 9、10)

(2) EFSA における評価

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。(参照 8)

III. 食品健康影響評価

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。(参照 11)

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

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

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
EFSA	欧州食品安全機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NOAEL	無毒性量

<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.
3. "L-バリン". 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. D1310-1313.
4. "バリン". 獣医学大辞典. 獣医学大辞典編集委員会. チクサン出版社. 2000 年. p1,231.
5. "バリン". 岩波生物学辞典. 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 第 4 版. 岩波書店. 2002 年. p1118.
6. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation 26: Amino acids from chemical group 34. The EFSA Journal (2006) 373. 1-48.
7. Tsubuku S. et al., Thirteen-week oral toxicity study of branched-chain amino acids in rats. Int. J Toxicol. 2004. 23. 119-126
8. 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. 26Rev1. The EFSA Journal(2008) 870. 1-46
9. JECFA. Evaluation of certain food additives, WHO Technical Report Series 928. 2004.p98-106
10. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : VALINE. 2004
11. 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

パントテン酸

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	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460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）

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

（2012年6月30日まで）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 洌子
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）

唐木 英明（座長）
酒井 健夫（座長代理）
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葭子
高木 篤也 吉田 敏則

（2011年10月1日から）

唐木 英明（座長）
津田 修治（座長代理）
青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子
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)

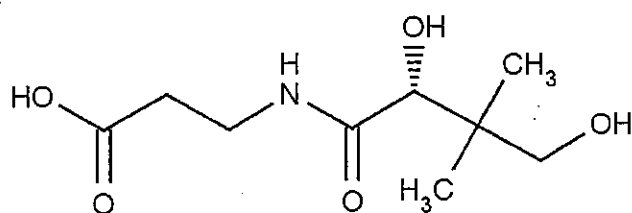
4. 分子式

$C_9H_{17}NO_5$

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、アミノ酸代謝等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、 β -アラニン及びD-パント酸からパントイン酸- β -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}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 β -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 ₅₀ (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

CRN¹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

¹ 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

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。(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 ₅₀	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. 14th 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. 鈴木絃一. 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