

別添

対象外物質※ 評価書

ビオチン

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	5
(1) 遺伝毒性試験	5
(2) 急性毒性試験	6
(3) 亜急性毒性試験	6
(4) ヒトにおける知見	6
3. 国際機関等における評価について	7
(1) SCF における評価	7
(2) FDA における評価	7
(3) その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・別紙 検査値等略称	9
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示 (参照1)
- 2010年 2月 16日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質として
定められているビオチンに関する食品健康影響評価につい
て要請 (厚生労働省発食安第0215第51号)、関係資料接受
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年 7月 28日 第39回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 1月 28日 第461回食品安全委員会 (報告)
- 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）とされているビオチンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ビオチンは水溶性ビタミンで、ヒトの体内でも生合成されるが、動物の肝臓及び肉、乳、卵等に含まれており、通常、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に過剰症はみられない。

したがって、動物に投与されたビオチンは、動物体内で蓄積しないと考えられ、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のビオチンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

また、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績において、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さらにビオチンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、ビオチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：ビオチン

英名：Biotin

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No.58-85-5)

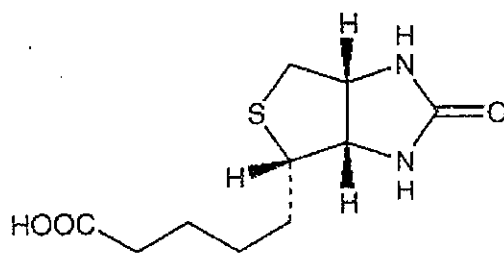
4. 分子式

$C_{10}H_{16}N_2O_3S$

5. 分子量

244.31

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

ビオチンは、ビタミン B 複合体の一つで、動物の肝臓及び肉、乳、卵並びに酵母に含まれるほか、通常は腸内細菌によって合成されている。(参照 3)

ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。(参照 4)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給、水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防及び治療等を目的とした α 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、 α ビオチンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等を定めている規程はない。

食品添加物としては、ビオチンの保健機能食品への使用が認められている。

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

ビオチンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。今回、厚生労働大臣から対象外物質ビオチンについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等のビオチンの主な科学的知見を整理した。
検査値等略称は別紙に記載した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

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

ビオチンは食品中でタンパク結合型として存在しており、取り込まれた結合型ビオチンはまず腸内で、膵臓由来のビオチニダーゼによって遊離型となり吸収される。血液中に移行した遊離ビオチンは、肝臓由来のビオチニダーゼと結合して細胞内に取り込まれ、4 種のカルボキシラーゼの補酵素として利用される。

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

水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰の場合は尿中に排出されるため、過剰症はみられない。（参照 6）

2. 毒性に関する知見

(1) 遺伝毒性試験

Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538) 及び *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (33.3、100.0、333.3、

10,000.0 µg/plate) において、*d*-ビオチンは変異原性を示さなかった。

L5178Yマウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験 (0.5、0.9、1.3、1.7、2.1 及び2.5 mg/mL) では、S9の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。(参照 2)

(2) 急性毒性試験

マウス (系統不明) を用いてビオチンの経口投与 (10,000 mg/kg 体重) による急性毒性試験において、LD₅₀ は 10,000 mg/kg 体重以上であった。

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

(3) 亜急性毒性試験

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

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

ラット (系統不明、雄 5 匹/群) を用いた *d* 及び *dl*-ビオチンの 120 日間経口投与 (5 mg/匹/日) 試験を実施した。試験終了時の平均体重において、対照群に比べ *dl*-ビオチン群で 48 g/匹、*d*-ビオチン群で 35 g/匹の減少が認められたが、その他の一般状態、血液学的検査等においては投与に起因する影響は認められなかった。(参照 2)

〈参考データ〉

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

(4) ヒトにおける知見

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

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

ていない。(参照 7)

3. 国際機関等における評価について

(1) SCF における評価

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

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

(2) FDA における評価

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

また、GMP 及び Good Feeding Practice (適正飼養規範) に基づいて飼料に使用する場合についても、GRAS 物質とされている。(参照 8、9)

(3) その他

CRN¹では、ビオチンについて、これまでに用いられてきた摂取量で有害影響の報告がないことから、適切な UL を設定できないとしている。米国内では、1日の用量として 5 及び 7.5 mg/ヒト/日の製品が流通しているが、有害影響の報告はない。

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

III. 食品健康影響評価

ビオチンは、水溶性ビタミンで、ヒトの体内でも生合成されるが、動物の肝臓及び肉、乳、卵等に含まれており、通常、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に過剰症はみられない。

したがって、動物に投与されたビオチンは、動物体内で蓄積しないと考えられ、

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

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と考える。

また、国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる知見は得られておらず、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績においても、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さらにビオチンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。(参照 11)

以上のことから、ビオチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
CRN	米国栄養評議会
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
LD ₅₀	半数致死量
RBC	赤血球数
SCF	欧州食品科学委員会
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 498 号）
2. "ビオチン" 食品添加物公定書解説書. 第 8 版, 谷村頭雄, 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p.D1319-1322
3. "ビオチン". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇. 南山堂, 2004, p.1720
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "福井徹 他, 母乳および人工栄養乳児におけるビオチンの体内動態の検討", Trance Nutrients Research, 2006, 23, p.5-12
6. "水溶性ビタミン". 岩波 生物学辞典. 第 4 版, 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.716
7. SCF : Opinion of the on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Biotin . 2001
8. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 182, Subpart I, Sec. 182. 8159 Biotin
9. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5159 Biotin
10. CRN : Hathcock JN . "Biotin". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
11. 食品安全委員会、平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書, 平成 21 年 3 月

別添

対象外物質※ 評価書

ヒスチジン

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) 亜急性毒性試験	5
(2) 遺伝毒性試験	6
(3) ヒトに関する知見	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	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9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 蔑子 | 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）とされているヒスチジンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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。

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であると考えられる。

I. 評価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-ヒスチジン

英名：L-histidine

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-5-yl)propanoic acid

CAS (No. 71-00-1)

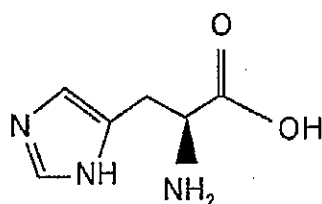
4. 分子式

$C_6H_9N_3O_2$

5. 分子量

155.15

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

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。(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。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。(参照 3、4)

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-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。(参照 3)

ヒスチジンは、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、対象外物質ヒスチジンについて、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-ヒスチジ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り α -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、L-グルタミン酸、次いで α -ケトグルタル酸に変換され、クエン酸回路に入る。

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(F344、6週齢、雌雄、10匹/群)を用いたL-ヒスチジン塩酸塩の13週間亜急性毒性試験が実施された。L-ヒスチジン塩酸塩を0、0.31、0.62、1.25、2.5、5.0%の濃度で飼料に添加して混餌投与した(雄;0、190、400、780、1,630、3,480 mg/kg 体重/日、雌;0、220、440、870、1,760、3,590 mg/kg 体重/日に相当)。

投与期間を通して死亡は認められなかった。5.0%群の雄で体重増加抑制が認められた。血液学的検査で、5.0%群の雄でHb及びHtの増加が、血液生化学的検査で5.0%群の雌でBUN及びクレアチニンの増加がそれぞれ認められた。臓器重量では2.5%以上の群の雄で片側の腎比重量増加及び片側の精巣比重量増加が、5.0%群の雌で腎比重量増加がそれぞれ認められた。病理組織学的検査では、5.0%群の

雄で精巣上体の精子肉芽腫が 5/10 例に認められたが、その他の群では認められなかった。それ以外の臓器には、組織学的な異常は認められなかった。

NOAEL は雄で 1,630 mg/kg 体重/日 (2.5 %群)、雌で 1,760 mg/kg 体重/日 (2.5 %群) であった。(参照 5)

(2) 遺伝毒性試験

L-ヒスチジンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB LexA*) を用いた変異原性試験(プレート法、310 µg/mL、-S9)及び、*E.coli* (WP2 *uvrA/p k M101oxyR⁺*, *oxyR*) を用いた変異原性試験 (5,000 µg/plate、±S9) は全て陰性であった。また、L-ヒスチジンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (~111 µg/mL、-S9) 及び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、-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 6)

(3) ヒトに関する知見

ヒトにヒスチジンを摂取させ (24~64 g/日の漸増投与)、味覚及び臭覚並びにそれらの閾値の変化を比較したが、異常はみられなかった。尿中の亜鉛の排出増加、不快症状 (頭痛、吐き気等) が報告された。(参照 3、7)

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-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。(参照 8、9)

(2) EFSA における評価

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。(参照 6)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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。(参照 10)

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があると考えられる。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
BUN	血中尿素窒素
EFSA	欧州食品安全機関
FAO	国際連合食糧農業機関
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NOAEL	無毒性量
UNU	国連大学
WHO	世界保健機関

<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.
3. "L-ヒスチジン". 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. D1329-1331.
4. "ヒスチジン". 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、p.1,150
5. 池崎信一郎 他, F344 ラットを用いた L-ヒスチジン塩酸塩の13週間亜慢性毒性試験, 国立衛生試験所報告, 1994年, 第112号, 17
6. 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.
7. Geliebter, A. A., et al, Oral L-histidine fails to reduce taste and smell acuity but induces anorexia and urinary zinc excretion. Am. J. Clin. Nutr. 1981. 34, 119
8. JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series 928. 2004.-p98-106
9. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : HISTIDINE, 2004.
10. 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

ピリドキシン

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.....	5
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	5
2. 毒性に関する知見.....	6
(1) 急性毒性試験.....	6
(2) 亜急性毒性試験.....	6
(3) 生殖発生毒性試験.....	7
(4) ヒトにおける知見.....	7
3. 国際機関等における評価について.....	8
(1) EUにおける評価.....	8
(2) FDAにおける評価.....	9
(3) その他.....	9
III. 食品健康影響評価.....	9
・別紙 検査値等略称.....	11
・参照.....	11

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）

2010年 2月 16日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質として定められているピリドキシンに関する食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第52号）、関係資料の接受

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)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2011年10月1日から)
唐木 英明 (座長)	唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)	津田 修治 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子 元井 葭子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされているピリドキシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ピリドキシンは、水溶性ビタミンであるビタミン 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懸念を生じさせる毒性影響は認められていない。さらにピリドキシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、ピリドキシンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：ピリドキシン

英名：Pyridoxine

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No.65-23-6)

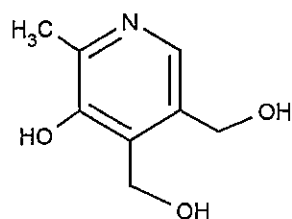
4. 分子式

$C_8H_{11}NO_3$

5. 分子量

169.18

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

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。(参照 3)

ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。(参照 4)

ビタミン B₆ は、ピリドキシン、ピリドキサール (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。(参照 5)

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。(参照 6)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給等を目的とした塩酸ピリドキシンを有効成分とする製剤が承認されている。

飼料添加物としては、塩酸ピリドキシンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等を定めている規程はない。

食品添加物としては、ピリドキシン塩酸塩の使用が認められており、使用基準は定められてない。

ヒト用の医薬品としては、滋養強壮、ビタミン補給等に使用されている。

ピリドキシンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められている。今回、厚生労働大臣から対象外物質ピリドキシンについて、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条第 2 項の規定に基づき食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等の塩酸ピリドキシン等の主な科学的知見を整理した。検査値等略称は別紙に記載した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

ビタミン B₆のうち、動物性食品中に多く存在する PLP 及び PMP は、経口摂取後ホスファターゼ等の酵素により、それぞれ PL 及び PM に加水分解される。植物性食品中にはピリドキシン及びピリドキシングルコシドが多く含まれ、このピリドキシングルコシドの一部はピリドキシン及びグルコースに加水分解される。(参照 5)

このようにして生じた、ピリドキシンをはじめとする各種遊離型ビタミン B₆は、上部小腸(空腸)から速やかにほぼ完全に吸収される。一部分は腸粘膜上皮細胞によりリン酸化されるが、大部分はそのままの形で単純輸送により膜透過が行なわれる。小腸基底膜を通過した各種遊離型ビタミン B₆は門脈を経て肝臓に送られる。ピリドキシンは肝細胞でリン酸化され PNP となり、更に PLP へと転換される。生

物学的活性を持つビタミンB₆の活性型は、一部を除いてはすべてPLP だけであり、肝細胞に存在する多くのビタミン B₆ 依存性酵素と結合してアミノ酸代謝の酵素反応に補酵素として働く。その後、PL に加水分解された後、肝臓から血漿中に出る。また、PL の一部は4位が酸化された4-ピリドキシン酸 (PiA) となり、血漿に出る。(参照 2、5)

投与したピリドキシンは投与量によっても異なるが、ラットでは50~70%、ヒトでは20%以下が未変化体で尿中に排泄され、代謝物の大部分はPiAとして排泄される。(参照 2)

水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰の場合は尿中に排出されるため、過剰症はみられないとされている。(参照 7)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

ラット(系統不明)を用いた塩酸ピリドキシンの急性毒性試験において、経口LD₅₀はそれぞれ6,000及び4,000 mg/kg 体重であった。中毒症状は強直性痙攣で、数日から3週間続いた。(参照 2)

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

(2) 亜急性毒性試験

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

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

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

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

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

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

（3）生殖発生毒性試験

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

（4）ヒトにおける知見

ビタミンB₆依存症¹患者では、更に大量のビタミンB₆を投与する必要がある。しかし、健常者はもちろん依存症患者でも、あまりに大量（600～4,000 mg/ヒト/日）のビタミンB₆を経口投与すると、過剰症（感覚神経障害、末梢感覚神経障害、骨の疼痛、筋肉の脆弱、精巣萎縮、精子数の減少等）が発現する。音響刺激反応では、必要量の10倍の摂取では影響はみられなかったが、100～300倍の摂取で刺激応答が有意に低下した。数百mg/ヒト/日以上ピリドキシンを長期間摂取すると副作用発現の可能性があるとされている。（参照5）

① ヒトにおける神経毒性に関する知見

ビタミンB₆投与によるヒトの神経毒性は、大量投与により重度の症状（運動失

¹ 通常の生理的要求量のビタミンB₆摂取では不十分で、大量のビタミンB₆投与によって一過性にその異常が消失する疾患。

調、四肢末梢障害、知覚神経障害等)を呈した一連の症例報告でみられる。これらの症例で重要なのは、症状が進行するまでの摂取期間である。摂取量及び摂取期間はビタミン B₆ の神経毒性発現において重要であることから、多くの試験が実施されており、その結果から、臨床的なニューロパチーは、2,000 mg/ヒト/日以下の摂取量でも12か月以上の摂取期間で発現する一方、2,000 mg/ヒト/日より多い摂取量では12か月未満の摂取期間でも発現する。(参照8)

② ヒトにおける神経毒性以外の知見

ピリドキシンの摂取による副作用として、光線過敏症が報告されている。ピリドキシシン 200 mg を含む総合ビタミン剤を投与された35歳の患者は、紫外線に暴露された後、紅斑が発現し、総合ビタミン剤中のピリドキシシンに起因すると考えられた。4年間大量(4,000 mg/ヒト/日)投与された女性で、皮膚の病変が報告された。薬用量(35 mg/ヒト/日)のビタミン B₆ を投与されたダウン症候群の患者400名に認められた副作用には、日光に暴露されたことに関連した皮膚疱疹、嘔吐及び末梢神経障害が含まれており、水疱を発現した患者は全て最低4年半の投与期間経過後であった。50 mg/kg 体重/日までの用量を9年間投与後に、運動性及び感覚性の多発性ニューロパチーを発症した2名の患者は、ビタミン B₆ の投与を一時的に中止すると体調は回復した。(参照8)

1961年に実施された二重盲検法による脳機能低下の観察の追加試験として、医学生58名にビタミン B₆ を10日間経口投与(100及び500 mg/ヒト/日、偽薬)した結果、500 mg/ヒト/日投与群では有意な記憶力の低下がみられたが、100 mg/ヒト/日投与群では有意な低下はみられなかった。(参照8)

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

3. 国際機関等における評価について

(1) EUにおける評価

SCFでは、ビタミン 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/日、子どもの場合は体重により異なり5~20 mg/ヒト/日と設定した。

SCFでは、ビタミン B₆ のUL (25 mg/ヒト/日)と食品からのみの摂取量とは大きな差があるため、食品からのビタミン 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を摂取する場合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。(参照 8)

EFSAでは、PLPについての評価で、生物学的利用率や安全性については、他のビタミン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。(参照 9)

(2) FDAにおける評価

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

(3) その他

CRN²では、ピリドキシンが過剰摂取による神経学的副作用を示す下限値が200 mg/ヒト/日であったことから、ピリドキシンをサプリメントとして摂取した場合のNOAELを100 mg/ヒト/日と設定した。ピリドキシン摂取の安全性に関して、200 mg/ヒト/日ではほとんどの場合有害影響はみられないが、皆無ではなく、100又は150 mg/ヒト/日では、その危険性はかなり減少することになる。通常の食事からの摂取は3 mg/ヒト/日未満であるので、一般の食品を通じて摂取した場合の安全性に関しては問題とならないとされている。(参照 11)

III. 食品健康影響評価

ピリドキシンは、水溶性ビタミンであるビタミン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と考える。

また、国際機関における評価等において、大量投与によるもの以外に安全性に懸念を生じさせる知見は得られておらず、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績においても、これまでに安全性に懸念を生じさせる毒性影響は認められていない。さらにピリドキシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。(参照 12)

以上のことから、ピリドキシンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用さ

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

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
EFSA	欧州食品安全機関
FDA	米国食品医薬品庁
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
SCF	欧州食品科学委員会

〈参照〉

1. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 498 号）
2. "ピリドキシン塩酸塩" 谷村顕雄. 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p.D1385-1390
3. "ビタミン B₆". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1743
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. 虎谷哲夫. 山田正二. 前川昭男. 稲田雅美. "ビタミン B₆". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p.201-227
6. 厚生労働省. "ビタミン B₆"日本人の食事摂取基準 (2010 年版) p.157-158
7. "水溶性ビタミン". 岩波 生物学辞典. 第 4 版, 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.716
8. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₆, 2000
9. EFSA : European Food Safety Authority : Opinion on Pyridoxal 5'-phosphate as a source for vitamin B₆ added for nutritional purposes in food supplements - Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. The EFSA Journal, 2008, 760, 1-13
10. Code of Federal Regulation, Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1676 Pyridoxine hydrochloride
11. CRN : Hathcock JN . "Vitamin B-6 (Pyridoxine)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
12. 食品安全委員会、平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書, 平成 21 年 3 月

別添

対象外物質※ 評価書

メチオニン

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.....	6
(1) 急性毒性試験.....	6
(2) 亜急性毒性試験.....	6
(3) 発がん性試験.....	6
(4) 遺伝毒性試験.....	7
3. 国際機関における評価の概要.....	7
(1) JECFA における評価.....	7
(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.....	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 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10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 3月 12日 第36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 葎子	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）とされているメチオニンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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。

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。

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：DL-メチオニン、L-メチオニン

英名：DL-methionine、L-methionine

3. 化学名

DL-メチオニン

IUPAC

英名：(2RS)-2-amino-4-methylsulfanylbutanoic acid

CAS (No. 59-51-8)

L-メチオニン

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-4-methylsulfanylbutanoic acid

CAS (No. 63-68-3)

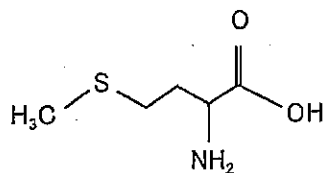
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2S$

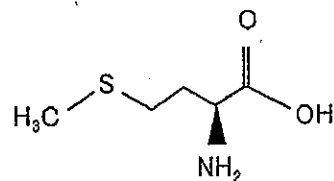
5. 分子量

149.21

6. 構造式



DL-メチオニン



L-メチオニン

7. 使用目的及び使用状況等

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。(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。

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。(参照4)

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。(参照4)

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。(参照4)

日本では、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。

メチオニンは、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、対象外物質メチオニンについて、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DL-メチオニン及びL-メチオニ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。

メチオニン、ATP と反応して S-アデノシルメチオニンを生成する。その後プロピオニル-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。

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) 急性毒性試験

急性毒性試験の結果について表1に示した。(参照4、5)

表1 メチオニンの急性毒性

物質名	動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)
L-メチオニン	ラット	腹腔	4,300
	鶏	腹腔	3,700
D-メチオニン	ラット	腹腔	5,200
DL-メチオニン	マウス	経口	>2,000

(2) 亜急性毒性試験

ラット (雄、10 匹) を用いた DL-メチオニンの混餌投与 (0、2,000 mg/kg 体重/日 相当) による 10 週間亜急性毒性試験が実施された。NOAEL は、2,000 mg/kg 体重/日であった。

ラット (雄、12 匹) を用いた DL-メチオニンの混餌投与 (0、1,000 mg/kg 体重/日 相当) による 2、8 又は 12 週間亜急性毒性試験が実施された。NOAEL を設定できなかった。(詳細不明)

また、ハムスター (雌、20 匹) を用いた DL-メチオニンの混餌投与 (0、2,400 mg/kg 体重/日 相当) による 32 週間亜急性毒性試験が実施された。NOAEL は、2,400 mg/kg 体重/日であった。(参照 6)

(3) 発がん性試験

ラット (F344 系、雄) を用いた DL-メチオニンの発がん性試験が実施された。ジエチルニトロソアミン (DEN) を単回腹腔内投与 (200 mg/kg 体重) し、5 日後より 1.5 %DL-メチオニン含有飼料、0.05 %フェノバルビタール及び 1.5 %DL-メチオニン含有飼料並びに 0.05 %ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) 及び 1.5 %DL-メチオニン含有飼料で 72 週間飼育し、その後基礎飼料に戻し、103 週後に剖検を行った。DL-メチオニン単独、DL-メチオニン及びフェノバルビタール又は DDT との混合投与は、DEN により引き起こされる肝発がん率に影響を及ぼさないことが報告された。(参照 4)

(4) 遺伝毒性試験

DL-メチオニン及びL-メチオニンの *in vitro* 変異原性試験は数多く行われている。*Salmonella typhimurium* を用いた Ames 試験は 8 報告があり、いずれも陰性であった。*Escherichia coli* を用いた突然変異試験は 5 報告とも陰性であった。*Saccharomyces cerevisiae* を用いた遺伝子変換試験は 3 報告とも陰性であった。マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験の 3 報告と、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の 1 報告は、陰性であった。ヒト線維芽細胞、HeLa 細胞及び WI-38 ヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験の 3 報告も陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた姉妹染色分体交換試験の 3 報告は陰性であったが、ヒトリンパ球を用いた 1 報告は陽性であった。しかし、この試験では細胞毒性が測定されておらず、また、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。

また *in vivo* 試験では、マウス (CBA/J) を用いた姉妹染色分体交換試験及びマウス (B6C3F1 及び CD-1) を用いた小核試験は、陰性であった。(参照 6、7)

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-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。(参照 8)

(2) EFSA における評価

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。(参照 7)

III. 食品健康影響評価

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。(参照 9)

また、国際機関における食品添加物の flavouring agent 及び flavouring substance

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

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。