

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
ATP	アデノシン三リン酸
EFSA	欧州食品安全機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
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. p. 487-494
3. "メチオニン". 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, p.
4. “DL-メチオニン/L-メチオニン”. 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. D1614-1621.
5. JECFA. Safty evaluation of certain food additives, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 54. 2006. P435-481
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. 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.
8. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : DL-METHIONINE, 2004.
9. 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

葉酸

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) 過剰摂取による影響（ラット）.....	7
(3) ヒトにおける知見.....	7
3. 国際機関等における評価について.....	8
(1) JECFA における評価.....	8
(2) SCF における評価.....	9
(3) EMEA における評価.....	9
(4) その他.....	9
III. 食品健康影響評価.....	9
・別紙 検査値等略称.....	11
・参照.....	12

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示 (参照 1)
- 2010年 2月 16日 厚生労働大臣から食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質として
定められている葉酸に関する食品健康影響評価について要
請 (厚生労働省発食安第 0215 第 53 号)、関係資料の接受
- 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）とされている葉酸について、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

葉酸は、ビタミン B 複合体の水溶性ビタミンの一つであり、動物の肝臓及び肉、緑色野菜、酵母等に含まれ、通常、食品を通じて摂取されている。

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

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

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

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

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）

英名：Folic acid

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No.59-30-3)

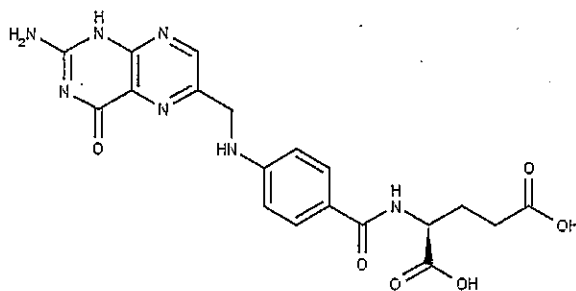
4. 分子式

$C_{19}H_{19}N_7O_6$

5. 分子量

441.40

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

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

ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れな

ければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。（参照 5）

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

日本では、動物用医薬品としては、水溶性ビタミンの補給並びに水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防及び治療を目的とした葉酸を有効成分とする製剤が承認されている。

飼料添加物としては、葉酸は飼料の栄養分その他の有効成分の補給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等を定めている規程はない。

食品添加物としては、葉酸の使用が認められており、使用基準は定められていない。

ヒト用の医薬品としては、葉酸欠乏症の予防及び治療、悪性貧血の補助療法等を目的とした経口投与剤及び注射剤が使用されている。

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

II. 安全性に係る知見の概要

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

1. 吸収・分布・代謝・排泄

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

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

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

小腸粘膜上皮細胞内に取り込まれたモノグルタミン酸型は、細胞内で速やかに還

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

元、メチル化され5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-メチル THF) となり、再びタンパク質と結合して門脈経由で肝臓に運ばれる。血漿中の葉酸¹の主要形態は 5-メチル THF であり、5~30 nM の濃度で存在する。その約 45%は非特異的にアルブミンと結合し、 α_2 -マクログロブリンやトランスフェリンなどとも一部は結合して体内循環する。

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

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

経口投与された葉酸は胃液及び腸液の pH の影響並びに種々の酵素作用を受けるため、葉酸各誘導体の吸収性は必ずしも同一ではない。また卵、酵母及び肝臓の葉酸は吸収されやすいが、その他の食品では全葉酸活性の約 10%しか利用されないとされている。(参照 2)

³H 標識葉酸を用いたヒトを対象とした経口投与試験において、50~60%が尿及び糞中に排泄された。一方、静脈内投与では短時間で血漿中から大部分が消失するが、葉酸は組織親和性が強く、1回の体循環でその 60%が組織に取り込まれ、投与後 2 時間の尿中排泄は 2%以下と著しく少なく、以降毎時 0.5%以下しか排泄されなかった。(参照 2)

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

葉酸は乳汁中にも排出される。(参照 7)

水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰の場合は尿中に排出されるため、過剰症はみられないとされている。(参照 9)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

葉酸の LD₅₀ を表 1 に示した。(参照 2、10)

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

表1 マウス、ラット及びウサギにおける葉酸のLD₅₀

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

(2) 過剰摂取による影響 (ラット)

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

(3) ヒトにおける知見

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

合成葉酸の使用による有害影響として、1) ビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) マスキング、2) 神経毒性作用、3) 亜鉛吸収への影響、4) 発がん性、5) 薬物間相互作用及び 6) 過敏症が懸念される。(参照 11)

① ビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) マスキング

ビタミン B₁₂ 欠乏による悪性貧血の患者に、治療を目的に葉酸を投与することにより血液学的徴候がマスキングされ、ビタミン B₁₂ 欠乏症の診断を遅延させ、その間に神経疾患が進行する可能性がある。(参照 11)

② 神経毒性作用

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

③ 亜鉛吸収への影響

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

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

る。(参照 12)

④ 発がん性

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

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

⑤ 葉酸の薬物間相互作用

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

⑥ 過敏症

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

3. 国際機関等における評価について

(1) JECFA における評価

自然の食品由来の葉酸¹を大量摂取した場合における毒性リスクの可能性を示す証拠はない。しかし、このことは、強化食品等として摂取された葉酸については、当てはまらない。高用量の葉酸が貧血状態を改善するため、ビタミン B₁₂ 欠乏による悪性貧血がマスクングされてしまう。その結果、ビタミン B₁₂ を投与しても回復できない程度にまで神経障害が診断されることなく進行してしまうことが問題となるため、米国科学アカデミーの提案した UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

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

(2) SCF における評価

SCF では、葉酸のビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) への影響、てんかん誘発性及び神経毒性作用、葉酸拮抗薬との相互作用、亜鉛吸収に及ぼす影響、発がん性及び葉酸過敏症について検討した。その結果、食品由来の葉酸の過剰な摂取による有害影響の報告はないが、強化食品としての葉酸が有害影響を引き起こす可能性はあると結論した。5 mg/ヒト/日以上 of 葉酸を摂取した場合の、ビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) 患者における神経症状の悪化の可能性が最も重大な有害影響とされ、1 mg/ヒト/日までの用量では、血液学的徴候のマスキングは起こらないことから、UL として 1 mg/ヒト/日が設定された。また、この UL は妊娠女性又は授乳中の女性にも適用可能であるとされた。(参照 11)

(3) EMEA における評価

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

(4) その他

CRN²では、サプリメントとしての葉酸と食品中の葉酸の総計が 1 mg/ヒト/日であれば、いかなる有害影響も発現しないという事実からこの投与量を NOAEL とすることができると考えられた。また、葉酸を 1.25 mg/ヒト/日摂取しても神経学的な影響をマスキングする有意な危険性はないとされていることから、CRN ではサプリメントとしての葉酸の NOAEL として、また、葉酸の Tolerable Upper Intake Level from Supplements (ULS) として 1 mg/ヒト/日が設定されている。(参照 12)

III. 食品健康影響評価

葉酸は、ビタミン B 複合体の水溶性ビタミンのひとつであり、通常、食品を通じて摂取されている。

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

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

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

また、国際機関における評価等において、大量投与によるもの以外に安全性に懸念
を生じさせる知見は得られておらず、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績にお
いても、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さらに葉酸を含む食品
の長年の食習慣における弊害も認められていない。(参照 16)

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

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
CRN	米国有用栄養物評議会
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
SCF	欧州食品科学委員会

〈参照〉

1. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 498 号）
2. "葉酸". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 谷村顕雄, 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p.D1655-1660
3. "葉酸". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.2129
4. EMEA : Committee For Veterinary Medicinal Products. "Folic Acid" Summary Report. 1997
5. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
6. 厚生労働省. "葉酸". 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 2009. p.162-164
7. Chemical Safty Information from Intergovernmental Organizations, Folic Acid, PIM238
8. 小橋昌裕. "葉酸". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p.283-298.
9. "水溶性ビタミン". 岩波 生物学辞典, 第 4 版, 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.716
10. RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances:Material safety date sheet . Folic acid. NO.200-419-0
11. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Folate. 2000
12. CRN : Hathcock JN. "Folic Acid". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
13. EFSA : ESCO REPORT, Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid, EFSA Scientific Cooperation working Group. 2009
14. Joel B.M. *et al.* "A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles : A hypothesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007. 16(7)
15. WHO/FAO : Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition. 2004
16. 食品安全委員会、平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書, 平成 21 年 3 月

別添

対象外物質※ 評価書

リボフラビン

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.....	6
2. 毒性に関する知見.....	6
(1) 遺伝毒性試験.....	6
(2) 急性毒性試験.....	7
(3) 亜急性毒性試験.....	7
(4) 生殖発生毒性試験.....	8
(5) ヒトにおける知見.....	9
3. 国際機関等における評価について.....	9
(1) JECFA における評価.....	9
(2) SCF における評価.....	10
(3) FDA における評価.....	10
(4) その他.....	10
III. 食品健康影響評価.....	10
・別紙 検査値等略称.....	12
・参照.....	13

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 対象外物質告示 (参照 1)

2010年 2月 16日 厚生労働大臣から食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質として定められているリボフラビンに関する食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0215 第 54 号)、関係資料の
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 冽子
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）とされているリボフラビンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

リボフラビンは水溶性ビタミンで、動物の肝臓及び肉、牛乳、卵、酵母等に多く含まれており、通常、食品を通じて摂取されている。

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

したがって、動物に投与されたリボフラビンは動物体内で蓄積しないと考えられ、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のリボフラビンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。さらに、ヒトの経口投与において、投与量が一定量を超えるとそれ以上は投与量を増加しても吸収率は低下し、飽和現象がみられる。

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

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

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：リボフラビン

英名：Riboflavin

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No.83-88-5)

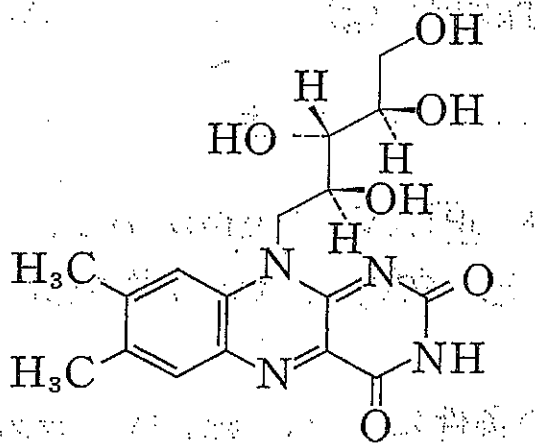
4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_4O_6$

5. 分子量

376.36

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

リボフラビン（ビタミン B₂）は、ビタミン B 複合体のうちの熱に安定な因子（成長促進因子）として見出された水溶性ビタミンである。（参照 3）

ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが

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

リボフラビンは、食品としては動物の肝臓及び肉、牛乳、卵、酵母等に多く含まれており、腸内細菌によっても合成され、ある程度利用される。

リボフラビンは、網膜、乳汁、皮膚及び尿中には遊離の形で含まれるほか、フラビン酵素の補酵素であるフラビンモノヌクレオチド（FMN¹）又はフラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）の成分として、生細胞中に広く見出され、生体反応を触媒する。（参照 5）

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防及び治療等を目的としたリボフラビン、リン酸リボフラビン、リン酸リボフラビンエステル等を有効成分とする製剤が承認されている。

飼料添加物としては、リボフラビン及びリボフラビン酪酸エステルが飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等を定めている規程はない。

食品添加物としては、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル及びリボフラビン 5'-リン酸エステルナトリウムの使用が認められており、使用基準は定められていない。

ヒト用の医薬品としては、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル等が高コレステロール血症の治療、ビタミン B₂ 欠乏症の予防、治療等を目的に使用されている。

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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等のリボフラビン等の主な科学的知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

¹ FMN は、リボフラビンの末端がリン酸エステル化されたビタミン B₂ の補酵素型物質。リボフラビン 5'-リン酸と同義

1. 吸収・分布・代謝・排泄

リボフラビンの大半は、食品中で FAD 又は FMN として存在している。食品中の FAD は、小腸粘膜上皮の酵素により脱リン化され、リボフラビンとして速やかに吸収された後、アデノシン三リン酸 (ATP) の働きで FMN となり、更に、アデニル酸と結合して FAD となって、フラビン酵素の補酵素として生理活性を発揮する。(参照 3)

ヒトに経口投与すると、約 40 mg までは投与量に比例して吸収量は増加するが、それ以上は投与量を増加しても吸収率は低下し、飽和現象がみられる。リボフラビンは主要臓器内では常に一定量が保持されており、投与された過剰のリボフラビンは生体内のリボフラビンと動的な代謝を受けて入れ替わり、未変化体として尿及び糞中に排泄され、数時間以内に正常値に戻る。

糞中には常にリボフラビンが存在し、摂取量が少ないときは糞中の排泄量は摂取量を超過する。摂取量を超過したリボフラビンは、腸内細菌によって合成され菌体内に存在するものである。しかし、この細菌により合成されたリボフラビンが吸収されるという証明はなされていない。(参照 2)

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

2. 毒性に関する知見

(1) 遺伝毒性試験

Salmonella typhimurium を用いたリボフラビンの復帰突然変異試験の結果を表 1 に示した。(参照 7、8、9)

表 1 リボフラビンの復帰突然変異試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA97a、TA102	0、0.05、0.1、0.5、1、5 mg/plate(±S9)	弱陽性*
	<i>S.typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100	0、25、50、100 µg/mL (±S9)	陰性

*TA102(+S9)で用量依存性の復帰コロニー数の有意な増加がみられたが、変異原性は、非常に弱いものであった。

光とともに総合ビタミン剤で処理したヒト培養細胞において DNA の損傷がみられたことから、リボフラビンは、光学的損傷に関与していると考えられた。しかし、リボフラビン単独では、30 倍の高濃度においても、DNA 損傷はみられなかったことから、総合ビタミン剤中の他の成分との相乗作用による影響の可能性が示唆

された。(参照 7)

(2) 急性毒性試験

リボフラビンは経口又は非経口的投与により明らかな薬力学的作用を示さない。マウス(系統不明)にリボフラビンを投与(340 mg/kg 体重、投与経路不明)したが毒性徴候は発現しなかった。(参照 2)

ラット(系統不明)を用いた経口投与(10,000 mg/kg 体重)及び皮下投与(5,000 mg/kg 体重)試験並びにイヌを用いた経口投与(2,000 mg/kg 体重)試験で、毒性影響はみられなかった。(参照 7)

ラット(系統不明)を用いたリボフラビンの腹腔内投与(600 mg/kg 体重)試験では、無尿及び尿細管におけるリボフラビン結晶が観察された。(参照 7)

リボフラビンの腹腔内投与によるマウス及びラット(いずれも系統不明)のLD₅₀は、それぞれ340及び560 mg/kg 体重であった。投与2~5日後の死亡は、腎臓におけるリボフラビン結晶形成によるもので、無尿症や高窒素血症を引き起こした。ラットでは、腎臓における結晶化は、リボフラビンの血中濃度が20 µg/mLを超えるとときに生じ、150 µg/mLの尿中濃度は毒性の指標となり得ると考えられた。(参照 7)

リボフラビンの経口投与における毒性の低さは、おそらく消化管の吸収能に限界があることにより説明できると考えられた。(参照 7)

(3) 亜急性毒性試験

① 13週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌雄各16匹/群)を用いたリボフラビン(化学合成又は発酵生成剤、純度98%)の混餌投与(20、50及び200 mg/kg 体重/日)による13週間亜急性毒性試験が実施された。認められた毒性所見は以下のとおりであった。

摂餌量、飼料効率及び飲水量に用量依存的な変化はみられなかった。

6%の発育遅延が、200 mg/kg 体重/日(発酵生成剤)群の雌、50 mg/kg 体重/日(化学合成剤)群の雌雄においてみられた。

血液学的パラメータ、尿検査、臨床化学検査において、用量依存的な変化はみられなかったが、200 mg/kg 体重/日(化学合成剤)群の雌においてHb並びに赤血球及び網状赤血球数の境界域の変化がみられた。

剖検及び病理組織学的変化は、いずれの試験群においてもみられなかった。(参照 7)

② 29 週間亜急性毒性試験（ラット）

離乳ラット（系統不明、雌、10 匹/群）を用いた FMN モノジエタノールアミンの混餌投与（5、20、50 及び 200 mg/kg 体重/日、5 日/週投与）による 29 週間亜急性毒性試験を実施した。20 mg/kg 体重/日以下の投与では影響はみられなかったが、50 mg/kg 体重/日群で軽度の Hb の減少がみられ、200 mg/kg 体重/日群では 2 例が死亡し、残りの 8 例に軽度の貧血と体重増加抑制がみられた。（参照 7）

③ 3 週間亜急性毒性試験（ウサギ）

ウサギ（4 匹/群）を用いたリボフラビンモノジエタノールアミンの静脈内又は筋肉内投与（5 及び 50 mg/kg 体重/日、5 回/週投与）による 3 週間亜急性毒性試験を実施した。静脈内投与では、50 mg/kg 体重/日群の 1 例が 7 回目投与後の腎臓への影響を呈して死亡した。筋肉内投与では、毒性影響はみられなかった。（参照 7）

④ 5 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（10 週齢、4 匹/群）にリボフラビンの混餌投与（25 mg/kg 体重/日）による 5 か月間亜急性毒性試験を実施した。成長は正常で、試験期間終了後の剖検でも異常はみられず、毒性影響はみられなかった。（参照 7）

（4）生殖発生毒性試験

① 多世代生殖毒性試験（ラット）

離乳ラット（系統不明、3 週齢、雄雌）を用いたリボフラビンの混餌投与（10 mg/kg 体重/日）による 3 世代生殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は 3 週齢から、交配、妊娠及び哺育期間を通じて 3 世代、140 日間以上にわたり実施された。発育、成長、成熟及び繁殖について、投与群と対照群との間に差異はみられなかった。試験終了後の剖検でも、変化はみられなかった。（参照 7）

② 1 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、雌、13 匹/群）を用いてリボフラビンの混餌投与（100 ppm：投与群、4 ppm：対照群）による生殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は交配 2 週前から妊娠及び哺育期間を通じて実施された。投与群の同腹児数は対照群より少なかった。出生時の平均体重、出生児数及び離乳時の平均体重は、両群で差異はみられなかった。しかし、投与群では児の生存率が低下した。

ラット（Wistar 系、雌）を用いてリボフラビンの混餌投与（4 及び 40 ppm）による生殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は妊娠及び哺育期間を通じて実施された。同腹児数、児の死亡率及び体重増加に差異はみられなかった。（参照 7）

(5) ヒトにおける知見

偏頭痛患者 49 人に、リボフラビンを食事時に少なくとも 3 か月間投与 (400 mg/ヒト/日) したが、リボフラビン投与に起因する有害影響はみられなかった。

偏頭痛患者 55 人に、リボフラビンを 3 か月間投与 (400 mg/ヒト/日及び偽薬の無作為試験) した。リボフラビン投与群の 2 例に軽度の有害影響として下痢及び多尿症が、偽薬群の 1 例に腹痛が観察された。(参照 7)

慢性疲労の女性 (24 歳) にリボフラビンを 2 年間投与 (100 mg/ヒト/日) したが、有害影響はみられず、同様の症状を示す少女 (14 歳) にリボフラビンを 1 年間投与 (200 mg/ヒト/日) 後更に 2 年間投与 (100 mg/ヒト/日) したが、有害影響はみられなかった。(参照 7)

FMN ナトリウムをボランティアに単回経口投与 (5~500 mg/ヒト/日) した。血漿及び尿中の遊離リボフラビンは顕著に増加したが、50 mg/ヒト/日より多い投与量では尿中排泄量は増加せず、飽和メカニズムが働いていると考えられた。有害影響はみられなかった。(参照 10)

初期の高シュウ酸尿患者 (7 歳) にリボフラビンを 9 日間投与 (4,000 mg/ヒト/日、投与方法不明) した結果、有害影響はみられなかった。(参照 10)

310 名の乾癬患者に FMN (0.1~1.0 mg/kg 体重) 又はリボフラビン (0.3~15 mg/kg 体重) を 42 か月間まで毎日経口投与したが有害影響は報告されていない。(参照 10)

3. 国際機関等における評価について

(1) JECFA における評価

JECFA では、合成リボフラビン及び FMN の Group ADI として 0.5 mg/kg 体重/日を設定している。

リボフラビンはヒトにとって必須の栄養素であり、動植物中に広く存在する。FMN も自然界に存在し、摂取すると速やかにリボフラビン及びリン酸に加水分解される。リボフラビン及び FMN は吸収されると代謝平衡状態となる。リボフラビン及び FMN の吸収は、消化管の飽和メカニズムにより制限されることを示唆する証拠もある。ラットを用いた多世代生殖毒性試験において、通常の要求量の 100 倍量を投与しても毒性はみられなかった。リボフラビンを大量摂取したヒトにおいて毒性影響は報告されていない。(参照 10)

(2) SCFにおける評価

SCF では、高用量のリボフラビンを投与しても有害影響がみられない理由は、溶解度が低い、特にヒトの消化管からのリボフラビン吸収能には限界があるという物理化学的特性によると考えられるとしている。

また、食品又はサプリメント由来のリボフラビンの過剰摂取による重篤な有害影響の報告はないが、このことは、高用量摂取による有害影響の可能性を否定するものではないとされた。現在の知見からリボフラビンの UL (Tolerable Upper Intake Level : 許容上限摂取量) を設定することはできないものの、限定的ではあるが臨床試験の結果から、全ての摂取源からのリボフラビンは、現在の摂取レベルであればヒトの健康に危険を及ぼさないと考えられ、食品着色剤としての使用を認めている。(参照 7)

(3) FDAにおける評価

FDA では、リボフラビン及び FMN (ナトリウム) が適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて食品に使用される場合、GRAS 物質 (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる) とされている。

また、GMP 及び Good Feeding Practice (適正飼養規範) に基づいて飼料に使用する場合についても、GRAS 物質とされている。(参照 11、12)

(4) その他

CRN²では、ヒトにおけるリボフラビンの3か月間投与 (400 mg/ヒト/日及び偽薬の無作為試験) 試験³から、400 mg/ヒト/日は重篤な有害影響を発現しない用量であると考えられた。400 mg/ヒト/日のリボフラビンサプリメント摂取で報告された有害影響はわずかで一貫性がないことから、CRN では LOAEL 400 mg/ヒト/日から NOAEL を 200 mg/ヒト/日と設定し、不確実係数は 2 で十分であると考えられたことから Tolerable Upper Intake Level from Supplements (ULS) は 200 mg/ヒト/日と設定された。200 mg のリボフラビンサプリメントは広く流通しており有害影響の報告はない。(参照 13)

III. 食品健康影響評価

リボフラビンは、水溶性ビタミンで、動物の肝臓及び肉、牛乳、卵、酵母等に多く含まれており、通常、食品を通じて摂取されている。

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

したがって、動物に投与されたリボフラビンは動物体内で蓄積しないと考えられ、

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

³ 「2. (5) ヒトにおける知見」の偏頭痛患者 55 人への試験と同一試験

食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のリボフラビンをヒトが過剰に摂取することはないと考える。また、ヒトの経口投与において、投与量が一定量を超えるとそれ以上は投与量を増加しても吸収率は低下し、飽和現象がみられる。

JECFA では合成リボフラビン及びFMNの Group ADI (0.5 mg/kg 体重/日) が設定されているが、ヒトにおけるリボフラビンの大量摂取による毒性影響は報告されていないとしており、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績においても、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さらにリボフラビンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。(参照 14)

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

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CRN	米国栄養評議会
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	最小毒性量
LD 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. "リボフラビン". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 谷村顕雄, 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p.D1715-1721
3. "リボフラビン". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.2183
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "リボフラビン". 岩波 生物学辞典. 第 4 版. 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.1476
6. "水溶性ビタミン". 岩波 生物学辞典. 第 4 版. 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.716
7. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Vitamin B₂. 2000
8. Hiroshi Fujita, Mieko Sasak ; *Salmonella typhimurium* TA97a, TA102 を用いた食品添加物の変位原性試験 (第 1 報) ; 東京衛研年報, 1986 : 37, p447-452
9. Hema Kale , P.Harikumar , P.M.Nair and M.S. Netrawali : Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin A :Mutation Research, 298, 1992, p.9-16
10. JECFA: " RIBOFLABIN -5'-PHOSPHATE". Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additive Series:16 (FAS16) . 1981
11. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1695 Riboflavin
12. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5695 Riboflavin
13. CRN : Hathcock JN . " Vitamin B-2 (Riboflavin)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
14. 食品安全委員会、平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書, 平成 21 年 3 月

別添

対象外物質※ 評価書

ロイシン

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. 評価対象農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) 急性毒性試験	5
(2) 亜急性毒性試験	5
(3) 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 44 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 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）とされているロイシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ロイシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常ロイシンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたロイシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、ロイシンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品由来のロイシンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

ロイシンは、動物用医薬品等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。

以上のことから、ロイシンは、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものだと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

2. 一般名

和名：L-ロイシン

英名：L-leucine

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 61-90-5)

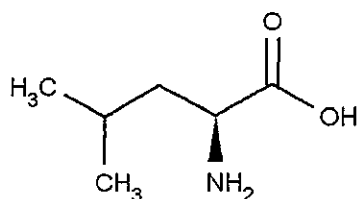
4. 分子式

$C_6H_{13}NO_2$

5. 分子量

131.17

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

ロイシンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、筋肉のエネルギー代謝に深く関わっている分岐鎖アミノ酸である。

ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。タンパク質構成アミノ酸のうちロイシンをはじめとする 8 種類のアミノ酸については、生体内で合成できないため、必須アミノ酸とされている。ロイシンはほとんどすべてのタンパク質に含まれるが、ゼインに約 25 %、ヘモグロビンに約 29 %、カゼインに約 9 % と特に多く含まれている。（参照 2、3）

日本では、動物用医薬品として、牛及び馬のアミノ酸の補給を目的とした、L-ロイシンを有効成分とする静脈注射用の製剤が承認されている。

食品添加物としては、L-ロイシンの使用が認められており、使用基準は定められていない。

ヒト用医薬品としては、L-ロイシンが、低タンパク血症、低栄養状態等におけるアミノ酸補給を目的として用いられている。

ロイシンは、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、対象外物質ロイシンについて、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 L-ロイ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。

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）

ロイシンはアミノ酸中唯一のケト原性アミノ酸で、生体内で、アミノ基転移・脱カルボキシルによってイソバレリル CoA となり、脂肪酸類似の代謝過程を経て二酸化炭素固定後にアセト酢酸とアセチル CoA とに分解され、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) 急性毒性試験

ラットを用いた L-ロイシンの経口投与による急性毒性試験における LD₅₀ は、> 16,000 mg/kg 体重であった。（参照 3）

(2) 亜急性毒性試験

ラット（雌雄）を用いた L-ロイシンの 13 週間混餌投与（0、1.25、2.5、5.0 %）試験が実施された。全投与群で毒性所見が認められなかったことから、NOAEL は本試験の最高用量である 5.0 %（雄で 3,330 mg/kg 体重/日、雌で 3,840 mg/kg 体重

1日)と考えられた。(参照 6)

(3) 遺伝毒性試験

Escherichia coli (*uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB LexA*) を用いた L-ロイシンの変異原性試験は陰性であった。また、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であったが、この試験では細胞毒性が測定されておらず、また、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、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-ロイシンは、天然に存在するアミノ酸で、多量栄養素であるタンパク質の構成要素であること、さらに、flavouring agent として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、flavouring agent の安全性評価に関する手順を適用しないこととした。

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

(2) EFSA における評価

EFSA では、L-ロイシンは、多量栄養素であること及びタンパク質の構成要素であることから、食品を通じたヒトへの暴露量は flavouring substance としての使用を通じた推定暴露量よりはるかに多いため、安全性評価手順は適用しないが、flavouring substance として使用された場合の推定摂取量では安全性上の懸念はないと結論している。(参照 7)

III. 食品健康影響評価

ロイシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常ロイシンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたロイシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、ロイシンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品由来のロイシンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

ロイシンは、動物用医薬品等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。(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 としての評価において、ロイシンの食品としての摂取量が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、ロイシンは、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、

食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるもの
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
LD ₅₀	半数致死量
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-ロイシン”. 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. D1814-1815.
4. “ロイシン”. 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
5. 獣医学大辞典編集委員会 獣医学大事典 チクサン出版社
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. 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.
8. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : L-LEUCINE, 2004.
9. 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.