

成分名	リボフラビン
英文名	Riboflavin
CAS No.	83-88-5
収載公定書	日局 食添 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/83-88-5

投与経路	用途
経口投与	着色剤
歯科外用及び口中用	

JECFA の評価

ラットでの無毒性量は 50mg/kg bw/day であり、ヒトでの 1 日の許容摂取量 (ADI) は 0～0.5 mg/kg bw/day である。¹⁾ ヒトでのリボフラビン及びリン酸リボフラビンの ADI はリボフラビンとして 0～0.5 mg/kg bw/day である。²⁾ 遺伝子組み換え枯草菌による醗酵由来品も合成品と変わらない評価が得られているので、醗酵由来品を含めたリボフラビンのヒトでの ADI は合成品及びリン酸リボフラビンで設定された値と同様 0～0.5 mg/kg bw/day である。³⁾

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	備考	文献
マウス	経口	>40,000 mg/kg	合成品	Bachtold, 1980 ³⁾
マウス	腹腔内	>340 mg/kg	合成品	Kuhn & Boulanger, 1936 ¹⁾
マウス	腹腔内	340 mg/kg	合成品	Kuhn & Boulanger, 1936 ²⁾
ラット	経口	>10,000 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾
ラット	経口	>10,000 mg/kg	合成品	Pellmont, 1962 ¹⁾
ラット	皮下	5,000 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾
ラット	皮下	5,000 mg/kg	合成品	Bachtold, 1980 ³⁾
ラット	腹腔内	560 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾
ラット	静脈内	50-100 mg/kg	合成品	Pellmont, 1962 ¹⁾
ラット	静脈内	560 mg/kg	合成品	Bachtold, 1980 ³⁾
イヌ	経口	>2,000 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

① 1 群雌雄各 10 匹から成る 6 週齢の Wistar 系ラットに、20、50、200 mg/kg 体重のリボフラビンを、13 週間に渡り、連日 (週 7 日間) 混餌投与した。使用したリボフラビンは純度 96% 及び純度 98% の醗酵由来品 1 及び純度 98% の合成品である。対照群には雌雄各 30 匹のラットを用いた。また、

回復性を検討するために雌雄各 6 匹から成るサテライト群を各群に設けた。食餌および水は自由に摂取させた。

② 脱毛が様々な群で頻繁に認められたが、一過性であり用量との関連性はみられなかった。いずれのリボフラビンにおいても高用量群ではラット排泄物は試験期間中を通して黄色がかった。摂餌量および摂水量には用量と関連する群間差は認められなかった。

③ 投与期間中、純度 98%の醗酵由来品 200 mg/kg 群の雌では、約 6%の有意な生育抑制を示した。純度 98%の合成由来品 50 mg/kg 群の雌雄でも有意な生育抑制が認められた。しかし、生育抑制はいずれもわずかであり食餌効率 (food conversion) への影響はなく、毒性学的に重大であるとは判断されなかった。回復期間中、体重は全群で同様であった。投与 6 週後の検査では血液学的パラメータに変化は見られなかったが、投与終了時 (13 週目) には純度 98%醗酵由来品の 200 mg/kg 群の雌でヘモグロビン量および赤血球数の有意な低下及び網状赤血球の有意な増加が認められた。平均値としての変化はわずかなものであったが、同群の雌 10 匹中 2 匹では網状赤血球数が著明高値を示し、他の 2 匹でも多少高かった。純度 98%醗酵由来品の最高用量群の雌及び純度 98%の合成品最高用量群の雄で認められた有意な平均血小板数増加は正常範囲内のものであった。従ってこれらの変化は毒性学的には重大ではないと判断された。6 および 13 週目に、いくつかの投与群で白血球数が有意に減少したが、用量反応性はなく投与に関連するとは判断されなかった。血液の臨床化学検査および尿検査では投与関連の変化は認められなかった。

④ 投与終了時、純度 98%の醗酵由来品 200 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量が、純度 96%の醗酵由来品 200 mg/kg 群および 50 mg/kg 群の雄で脾臓の相対重量がわずかではあるが有意に高値を示したが、用量反応性は認められなかった。臓器の肉眼的検査および顕微鏡的検査では投与に関連した異常は認められなかった。回復期間終了時、純度 98%醗酵由来品の 200 mg/kg 群の雌で血小板数が有意に低下した以外、すべての血液学的パラメータは正常であり、臓器重量にも顕著な変化は認められなかった。

⑤ 以上の結果から全 3 種類の被験物質の最大無作用量 (NOEL) は 200 mg/kg bw/日であると結論された。雌ラット 2 匹以外では赤血球数低下と網状赤血球数増加に明らかな関連性が見られなかったため、純度 98%醗酵由来品 200 mg/kg 群の雌で認められたヘモグロビン濃度と赤血球数の低下は偶発的所見であると判断された。さらに、測定値は予想範囲を超過しておらず、いずれの群においても明らかな用量反応性は認められなかった。また、赤血球プロファイルの変動をもたらすと考えられる関連変化 (例えば、溶血、造血臓器の重量変化や病理組織学的変化) も認められなかった。³⁾ (Buser et al., 1995)

2-2 イヌ

10 週令のイヌ 4 匹に 25mg/kg/day のリボフラビンを 5 ヶ月間摂取させた。生育は正常であり、有害性は認められなかった。試験後剖検所見でも肉眼的に異常は認められなかった。²⁾ (Unna and Greslin, 1942)

3. 遺伝毒性

リボフラビン、Salmonella typhimurium の TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 又は Saccharomyces cerevisiae の D4 に対し、代謝活性化の有無にかかわらず突然変異原性を示さなかった。²⁾ (Litton Bionetics, 1977a)

枯草菌の醗酵由来品における突然変異原性試験

被験物	試験	試験系	濃度	結果	文献
純度 96%	復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98 TA100, TA102, TA1535	50～5000 μg/plate in DMSO	陰性	Albertini, 1995a ³⁾
純度 98%	復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98 TA100, TA102, TA1535	50～5000 μg/plate in DMSO	陰性	Albertini, 1995b ³⁾

4. 癌原性

該当文献なし

5. 生殖発生毒性

① 離乳したばかりの雌雄ラットに 1 日 10mg のリボフラビンを 140 日間投与した。それらのラットを交配して得られた正常な第1世代の仔に対して生後 3 週間後から 10mg /日を 140 日間投与した。同様にして第3世代まで続けた。発育、成長、繁殖において投与・対照群間に異常は認められなかった。試験終了時での解剖所見においても肉眼的な異常は認められなかった。¹⁾²⁾ (Unna and Greslin, 1942)

② 13 匹の雌ラットに 0.01%のリボフラビンを含む餌を 2 週間投与し交配させた。投与は妊娠期及び授乳期を通じて行った。0.0004%のリボフラビンを投与したものを対照群とした。投与群の胎仔の数は対照群よりも少なかった。出生時の胎仔体重、数および離乳期の平均体重は、投与群と対照群との間に有意差はなかった。しかし、投与群では胎仔の生命力は明らかに劣っている様子であり、一腹の胎仔群が死亡した。²⁾(Schumacher et al., 1965)

③ Wistar 系の若齢雌ラットに 0.0004%又は 0.004%のリボフラビンを妊娠及び授乳期間中、混餌摂取させた。1 母体あたりの胎仔数、死亡率、胎仔の体重増加について有意差はなかった。²⁾ (Le Clerc, 1974)

6. 局所刺激性

該当文献なし

7. その他の毒性

該当文献なし

8. ヒトにおける知見

① 7 歳のシュウ酸塩尿症の子供に 4g/day のリボフラビンを 9 日間投与したが有害性は認められなかった。²⁾ (Shepard et al., 1960)

② 乾癬患者 310 名の患者にリン酸リボフラビン 10-60mg(約 0.1-1.0mg/kg)又はリボフラビン 20-1000mg(約 0.3-15mg/day)を 42 ヶ月間経口投与したが有害性は認められなかった。²⁾ (Welsh and Ede, 1957)

引用文献

1) FAO Nutrition Meeting Report Series 46a, The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 1969

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46aje06.htm>

2) WHO Food Additives Series 16. Riboflavin-5'-Phosphate, The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 1981

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je21.htm>

3) WHO Food Additives Series 42. Fifty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 1999

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je05.htm>

PEC JAPAN SAFETY DATA