J.Fd Hyg.Safety 20(2), 77-82 (2005)

Niacin의 상한섭취량 제안 및 식품과 복합비타민제 섭취를 통한 인체 노출평가

박신희† · 이효민 · 윤은경 · 민충식 · 김현정 · 전은아 · 제금련
국립독성연구원 위해성평가과

Niacin Upper Level Recommendation and Exposure Assessment of Foods and Multivitamin drugs

Shin Hee Park†, Hyo Min Lee, Eun Kyung Yoon, Chung Sik Min,
Hyeon Jeong Kim, Eun Ah Jun and Keum Ryon Ze
Division of Risk Assessment, National Institute of Toxicological Research
231 Jinheung-ro, Eunpyung-ku, Seoul, 122-704, Korea
(Received February 18, 2005; Accepted March 12, 2005)

ABSTRACT - Niacin (vitamin B_3) is the generic term for nicotinic acid (pyridine 3-carboxylic acid) and nicotinamide (nicotinic acid amide), and coenzyme forms of the vitamin. Large doses of nicotinic acid are associated with a number of adverse effects in human. The effects include flushing, skin itching, nausea, vomiting and gastrointestinal disturbance. This study was conducted to estimate daily intake of niacin by ingestion of food and multivitamin, and to identify risk value related with side effects, which can be caused by large dose intake in population having a typical lifestyle. Induced risk values by comparing only dietary intake level and intake level from both food and multivitamin with upper level as 35 mg/day were 0.53 and 0.81~6.24 respectively. Hazard Index over 1 means that occurrence of side effects would be expected in some population. When people intake multivitamin and functional food including niacin, risk value may increase more than risk value identified in this study.

Key words: Niacin, Upper Level, Exposure Assessment, Risk Assessment

비타민은 신진 대사 및 성장에 필수적인 미량 영양소로, 체내에서 전혀 합성되지 않거나 필요량에 비해 소량만이 합성되어 균형잡힌 식사를 통한 일정량의 섭취가 반드시 요구되는 영양소이며, 비타민 섭취가 부족하면 신체의 대사가 정상적으로 이루어지지 못하므로 결핍증이 나타난다. 과거에는 식량부족 및 영양공급의 부족 등으로 인해 비타민 섭취가 부족한 경우가 많아 결핍증에 대한 연구가 활발히 이루졌으며, 영양권장량을 설정하여 비타민을 충분히 섭취하도록 권고해왔다.

최근에는 비만으로 인한 다이어트 및 편식, 인스턴트 음식의 범람 등으로 불균형적인 식생활 습관에 대한 우려와 건강에 대한 인식이 높아지면서, 식이보충제의 섭취가 일반화되고 있는 추세이다. Han 등의 연구[1]에 따르면 청소년의 보충제 복용률은 31.3% 나 되어 건강유지를 위한 보충제 의존도를 알 수 있게 한다. 또한, 비타민의 여러 질병에 대한 치료 및 예방 관련 연구가 활발히 진행되어, 항암효과, 노화방지, 면역 증진, 노인성 치매에 대한 효과 등 여러 기능이 알려지면서[2] 복합비타민제 등의 식이보충제를 통한 비타민의 과잉섭취가 이루어지고 있는 실정이다.

그러나, 시판 비타민과 미네랄 보충제가 건강에 악영향을 미칠 가능성이 잇따라 보고되면서 비타민 섭취량에 대한 문제점이 새롭게 대두되고 있다. 영국 식품표준청(FSA, EVM)은 다이어트하는 사람들과 당뇨환자 등이 복용하는 보충제, 피콜린산 크롬 등은 호흡기와 위에 암을 일으킬 수 있다고 보고하였다. 또한 이 보고서에서는, 비타민 C를 하루 1000 mg 이상 섭취할 경우 소화기능에 문제를 일으킬 수 있으며, 비타민 B_6도 하루 10 mg이상을 복용하면 말초신경 마비가 발생할 수 있다고 설명하면서, 비타민 B_3(niacin), 베타카로틴, 철분, 아연등도 과다 복용시 악영향 발생이 우려되므로 보충제 함량에 대한 엄격한 지침이 필요하다고 강조하였다.[3] 또한, 미 국립과학원 산하 의학연구소(IOM)는 비타민 A의 과다한 섭취는 간 및 신경손상, 뼈 및 관절통증, 뼈 손상은 물론 선천적 기형아 출산까지 우려된다는 내용의 보고를 통해 한 사람이 하루에 1만 국제단위(IU) 또는 3000 μg 이상의 비타민 A를 섭취하지 말 것을 권고하고 있다.

이에 본 연구에서는 niacin에 대한 인체독성자료를 근거로 하여 niacin의 상한섭취량(Tolerable Upper Intake Levels,

†Author to whom correspondence should be addressed.

ULs)을 제안하고, 일반적인 우리나라 성인의 식품 및 복합비타민제 섭취를 통한 niacin의 인체노출평가를 실시하여, 현 노출에서의 안전여부를 판단하고자 하였다.

연구방법

식품과 복합비타민제 섭취를 통한 인체노출량 산출

우리나라 일반 국민의 niacin 섭취 유형은 크게 식품을 통한 섭취와 복합비타민제를 통한 섭취로 나눌 수 있다. 현재 우리나라의 복합비타민제는 의약품, 의약외품, 기능성식품으로 분류되어 있으나, 대부분의 복합비타민제가 일반의약품으로 시판되고 있으므로,[4] 본 연구에서는 가장 일반적 섭취 형태를 식품을 통한 섭취와 일반의약품으로서의 복합비타민제를 통한 섭취로 보고 각각의 섭취량을 조사하였다. 또한 식품 단일섭취의 경우와 식품과 복합비타민제 병용섭취의 경우로 노출시나리오를 설정하여 각각에 대한 1일 인체노출량을 산출하였다.

식품을 통한 niacin의 섭취량은 '2001 국민건강·영양조사 보고서'[5]의 영양소별 1인 1일 평균 섭취량 자료를 활용하였다. 제시된 자료 중 연령별자료를 통해 20-64세 성인에 해당하는 섭취량 자료의 평균값을 사용하였다.

현재로서는 우리나라 사람들의 복합비타민제 복용량에 대한 정확한 조사자료가 미흡한 실정이므로, 복합비타민제를 통한 niacin의 섭취량은 의약품의 연도별(2000-2003년) 생산실적 20위 내에 속하는 제약사의 비타민제를 중심으로 시중 유통 복합비타민제 20여종 중 niacin이 함유된 복합비타민제 10여종의 성분, 함량 및 용법을 조사하여 섭취량을 계산하였다.

· 섭취량 = 함량(mg)/정 × 정/회 × 회/day = 함량(mg)/day

Niacin의 UL 설정과 위해지수 산출

비타민 고유의 생리적 기능 이외의 약리적 효용성이 알려지면서 비타민에 대한 과도한 기대로 섭취량이 점차 증가하고 있어, 몇몇 나라에서는 이미 각 비타민의 과잉섭취로 인해 유발될 수 있는 독성영향을 고려하여 상한섭취량(Tolerable Upper Intake Levels, UL)을 설정하고 있는 추세이다. 그러나 우리나라는 아직 UL이 설정되어 있지 못하므로 이미 niacin에 대한 UL이 설정되어 있는 미국, 영국 및 EU의 자료를 검토하여 가장 적합한 자료를 선별하고 그로부터 niacin에 대한 UL을 제안하였다. 제안된 UL을 근거로 노출시나리오에 따라 niacin의 식품 단일섭취와 식품과 복합비타민제 병용섭취에 대한 위해지수를 산출하였다.

· HI (hazard index, 위해지수)$_{UL}$

$$= \frac{\text{1일 niacin 섭취량 (mg/day)}}{\text{niacin의 상한 섭취량, UL (mg/day)}}$$

: $HI_{UL} > 1$ Niacin을 과잉 섭취하는 건강한 인구집단에게서 일어날 수 있는 경우로서 부작용 발생이 우려됨

실험결과 및 고찰

식품과 복합비타민제 섭취를 통한 인체노출량 산출

Niacin은 체내에서 에너지 대사 특히 ATP 생성과정에 조효서로서 중요한 역할을 하므로 niacin의 체내 필요량은 에너지 섭취량과 비례하여 정해진다. Niacin의 좋은 급원식품은 땅콩, 생선, 육류 등이며 niacin은 식품 중에 nicotinic acid 및 nicotinamide와 같은 전구체로 존재한다. 또한 단백질 중 tryptophan의 체내 대사과정에 의해 일부 생성되기도 하는데, 일반적으로 60 mg tryptophan은 1 mg niacin으로 전환된다고 보며 이를 1 mg NE라고 정하고 있다.[6]

'2001년 국민건강·영양조사' 보고서[5]에 제시된 niacin의 1인 1일 평균 섭취량은 Table 1과 같았다.

에너지 섭취량을 기준으로 정해진 niacin의 권장량은 6.6 mg NE/1000kcal로 성인 남자의 경우는 에너지 섭취량 2500 kcal 기준 17 mg/day이며, 성인 여자의 경우는 2000 kcal 기준 13 mg/day이다.

Table 1. Niacin daily intake from foods

구분	섭취량 (mg/day)	구분	구분	섭취량 (mg/day)	구분
지역별	대도시	17.4	연령별	1-2	7.7
	중소도시	17.0		3-6	10.3
	읍·면지역	15.1		7-12	13.6
성별	남성	18.7		13-19	16.3
	여성	14.8		20-29	17.9
				30-49	19.8
				50-64	17.4
				65≤	12.9

Table 2. Regulatory nicotinamide content level in vitamin (per one day)

Ingredient	Unit	drug		quasi-drug		nutritional supplements	
		min.	max.	min.	max.	min.	max.
Nicotinamide	mg	10	500	10	100	3.9	15

Table 3. Niacin (nicotinamide) daily intake from multivitamin drugs

제품구분	함량 (mg/정)	용법 (정,회/day)	섭취량 (mg/day)	제품구분	함량 (mg/정)	용법 (정,회/day)	섭취량 (mg/day)
A	-	-	-	L	-	-	-
B	20	1정,2회	40	M	20	1정,2회	40
C	50	1정,2회	100	N	-	-	-
D	-	-	-	O	30	1정,2-4회	60-120
E	24	1정,3회	72	P	5	1정,2회	10
F	-	-	-	Q	-	-	-
G	20	1정,1회	20	R	100	1정,1회	100
H	-	-	-	S	100	1정,2회	200
I	-	-	-	T	40	1정,3회	120
J	-	-	-	U	100	1정,1회	100
K	50	1정,2회	100	V	50	1정,2회	100

Table 1을 살펴보면 우리나라 남성의 1일 niacin 평균섭취량은 18.7 mg/day, 여성의 niacin 평균섭취량은 14.8 mg/day이며, 20-64세 성인의 1일 niacin 평균섭취량은 18.4 mg/day로 산출되어 현재 권장량 이상의 섭취가 이루어지고 있는 것으로 나타났다.

현재 우리나라의 복합비타민제는 의약품, 의약외품, 기능성식품으로 분류되어 있으며, 그 범주에 따라 함량기준 등이 다르게 적용되고 있는 실정이다 (Table 2).[4]

본 연구에서는 복합비타민제의 범위를 일반의약품으로서의 복합비타민제로 제한하여, 해당제품들의 성분, 함량 및 용법을 적용한 niacin의 섭취량을 산출하였다. 의약품의 연도별 (2000-2003년) 생산실적 20위 내 제약사[7]의 복합비타민제를 중심으로 시중 유통 복합비타민제 20여종의 성분, 함량을 조사한 결과, 13종의 제품에서 niacin의 성분인 nicotinamide가 확인되었다. 각 제품 중 nicotinamide의 함량과 용법을 Table 3에 정리하였다. 본 연구의 대상을 성인으로 제한하였기에 용법은 성인에 해당하는 용법을 따랐다.

시중 유통 복합비타민제 중 nicotinamide의 함유량은 5-100 mg 범위이며, 이를 용법에 따라 복용할 경우 복합비타민제를 통한 nicotinamide의 섭취량은 10-200 mg 범위이다.

식품과 복합비타민제의 niacin 섭취량 자료를 활용하여, niacin의 인체노출량을 산출하였다. 설정된 노출 시나리오에 따라 식품만을 통해 niacin을 섭취하는 경우와 식품과 복합비타민제를 병용 섭취하는 경우에 대한 인체 노출량은 각각 18.4 mg/day와 28.4-218.4 mg/day로 산출되었다.

Niacin의 UL 설정과 위해도 산출

비타민의 영양권장량 (Recommended Dietary Allowances, RDA)은 대다수의 건강한 사람이 영양소의 필요량을 충족시키기 위해 요구되는 영양소의 섭취수준으로서, RDA와 안전성은 서로 별개의 것이다. 그러므로 비타민의 안전성을 결정하는 기준을 마련하기 위해서는 위해성평가를 통한 신뢰할 수 있는 과학적 근거의 마련, 즉 NOAEL 및 LOAEL의 산출과 UL의 설정이 요구된다.

Tolerable Upper Intake Levels (UL)은 어떤 영양소 섭취 시 연령과 성별에 따라 구분된 인구집단의 거의 모든 (97.5%) 건강한 개개인 (apparently healthy individuals)에게서 건강상의 악영향이 발생될 가능성이 없는 최대섭취량을 뜻하며, 그 설정 단계는 다음과 같다.

1. 위험성 확인 악영향
2. 용량-반응 평가를 통한 NOAEL (or LOAEL)의 확인
3. 불확실성 계수 지정
4. UL 산출; UL = NOAEL / UF
5. 민감 그룹과 다른 요소들을 고려
6. 위해지수 산출 (UL에 대한 섭취량으로부터 산출)

본 연구의 대상물질인 niacin (vitamin B_3)의 일반적인 형태는 nicotinic acid (pyridine 3-carboxylic acid)와 nicotinamide (nicotinic acid amide)이다.

Nicotinic acid는 high-density lipoprotein (HDL) chole-

Table 4. UL levels of nicotinic acid and nicotinamide from US NB, EC SCF and UK EVM

	US FNB	EC SCF	UK EVM
Substance		Nicotinic acid	
Subject	Human	Human	Human
Endpoint	flushing	flushing	flushing
NOAEL (or LOAEL)	50 mg/day (L) Sebrell & Butler (1938)	30 mg/day (L) Sebrell & Butler (1938)	50 mg/day (L) Spies et al. (1938)
UF	1.5	3	3
UL	35 mg/day	10 mg/day	17 mg/day
Substance		Nicotinamide	
Subject	Human	Human	Human
Endpoint	flushing	-	-
NOAEL (or LOAEL)	50 mg/day (L) Sebrell & Butler (1938)	25 mg/kg/day Pozzilli (1995)	25 mg/kg/day Pozzilli (1995)
UF	1.5	2	3
UL	35 mg/day	900 mg/day	500 mg/day

sterol을 증가시키고, 심혈관 질환 사망률(cardiovascular mortality rate)을 감소시키는 효과가 있다고 알려져 있어 hypercholesterolemia 치료제에 사용되어왔다. 그러나 이것은 고용량 섭취시 사람에게서 악영향이 발생되는 것으로 확인되었으며, 그 영향으로는 홍조, 가려움증, 메스꺼움, 구토와 위장장애 등이 보고되어 있다. Nicotinamide 역시 고용량 섭취시 메스꺼움, 구토 및 간 독성 증상 등의 악영향이 나타난 것으로 보고되고 있다[8].

비타민에 대한 영양권장량 및 상한섭취량등을 평가, 제안하는 기관으로는 미국 Food and Nutrition Board (FNB), 유럽연합 Scientific Committee on Food (SCF), 영국 Expert Group on Vitamins and Mineral (EVM) 등이 있다. 이들 기관의 동물자료 및 인체자료를 중심으로 niacin의 위해성 평가 자료를 수집하여 검토하였다.

Table 4를 살펴보면, 미국 FNB는 nicotinic acid와 nicotinamide에 대한 UL을 구분없이 하나의 값으로 설정하였고, 유럽연합 SCF와 영국 EVM에서는 niacin에 대한 각각의 형태를 구분하여 UL값을 설정하였다는 차이가 나타나고 있다. 세 기관에서 사용한 모든 자료는 인체독성 자료였으며, 악영향이 나타난 경우 독성종말점은 홍조(flushing)였다. Nicotinic acid의 UL 설정에 근거로 사용한 용량-반응 평가 자료는 Sebrell & Butler (1938)[9]와 Spies et al. (1938)[10] 두 가지였으며 두 실험 모두에서 NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)은 확인되지 않았다. FNB와 SCF의 경우 두 기관 모두 Sebrell & Butler (1938)[9]의 용량-반응평가 자료를 사용하였지만, 악영향의 정도를 판단하는 차이에 의해 LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)을 각각 50 mg/day와 30 mg/day로 설정하였고, 또한 불확실성에 대해서도 FNB는 flushing 영향의 일시성을 이유로 불확실성계수 (Uncertainty Factor, UF) 1.5를 사용하였고, SCF의 경우 flushing 영향이 경미하며 적은 수의 피실험자에 대한 결과라는 이유로 UF 3을 사용하여 nicotinic acid의 UL은 각각 35 mg/day (FNB)와 10 mg/day (SCF)로 설정되었다. 영국 EVM의 경우는 Spies et al. (1938)[10]의 자료에 근거하여 LOAEL을 50 mg/day로 설정하였으며, 불확실성계수는 NOAEL에 대한 외삽을 이유로 3을 적용했고 그 결과에 따라 17 mg/day를 UL로 설정하였다. 그러나 이 값은 식품으로부터의 niacin 섭취를 통한 악영향이 보고된 바 없으며, 식품에 들어있는 niacin의 수준은 매우 낮다는 이유로 supplements를 통해 섭취하는 nicotinic acid에만 적용하는 것으로 제한하였다.[3]

Nicotinamide의 UL 설정에 관해 미국 FNB는 비록 nicotinamide는 flushing 영향과 관련이 없는 것으로 나타났지만, flushing에 근거하여 설정된 nicotinic acid에 대한 UL을 nicotinamide에도 적용하는 것은 nicotinamide 섭취에의해 초래될 수 있는 악영향 가능성을 고려한 것이라고 설명하였다. 유럽연합 SCF와 영국 EVM에서는 Pozzilli (1995)[11]의 용량-반응 평가 자료에 근거하여 Nicotinamide에 대한 UL을 설정하였다. Pozzilli (1995)[11] 연구에서는 당뇨병으로 진단된 5-35세의 환자 56명에게 25 mg/kg bw/day nicotinamide 또는 위약을 12개월동안 섭취시켰고 그 후 실시된 간기능과 신장기능 검사를 포함하는 생화학적 검사에서 악영향은 발견되지 않았으며, 그 결과 NOAEL은 25 mg/kg bw/day라고 보고하였다. 유럽연합 SCF는 UL을 설정하면서 성인의 대사과정은 Pozzilli의 연구대상인 5-35세의 경우보다 더 느릴 수 있다는 것을 고려하여 UF 2를 적용하였고, 그 결과 UL을 12.5 mg/kg bw/day로 설정하였으며 이는 약 900 mg/day에 해당된다고 보고하였다. 또한, 영국 EVM에는 개인간의 다양성 차이를 고려한 UF 3을 적용하여 UL을 8.3 mg/kg bw/day로 설정하였는데, 이는 성인 체중을 60 kg으로 계산하였을 때 500 mg/day에 해당되며, 이 값은 supplements를 통한 nicotinamide의 섭취에 대해서만 적용되

Table 5. Hazard Index (HIUL) based on niacin intake scenario

Population	Food (mg/day)	Drug (mg/day)	UL (mg/day)	HIUL
건강한 개인 (20-64 세)	18.4	-	35	0.53
	18.4	10-200	35	0.81-6.24

는 것으로 보고하였다.

본 연구에서는 자료의 충실성과 보편성을 고려하여 niacin의 성인에 대한 UL값을 35 mg/day로 제안하였으며, 설정한 두 가지의 시나리오에 따른 niacin의 섭취량에 이 UL값을 적용하여 위해지수를 산출하였다(Table 5).

위해도 산출 결과, 식품을 통해서만 niacin을 섭취하는 경우의 위해지수는 0.53, 식품과 복합비타민제를 병용 섭취하는 경우의 위해지수는 0.81-6.24로 산출되었는데, 복합비타민제를 병용 섭취하는 일부 경우에서는 위해지수(HIUL)가 1이상인 것으로 산출되어 부작용 발생의 우려가 있는 것으로 판단되었다.

'01년 국민건강·영양조사[5]에 나타난 비타민/건강보조식품/보신식품/보약의 섭취여부에 따른 조사대상자 분포를 살펴보면, 3세 이상 조사대상자의 56.3%가 조사시점 이전 1년동안 이러한 보충제나 식품을 먹지 않은 것으로 나타났고, 보충제/식품을 섭취한 조사대상자 중에서 비타민을 섭취한 경우는 23.5%였으며, 연령에서는 3~6세의 비타민 섭취비율이 33.7%로 나타나 비타민 섭취가 가장 많은 연령대로 보고되었다. 그러나, 이 조사를 통해 보고되고 있는 자료는 연령대별, 지역별 비타민 섭취인구 비율에 관한 것일 뿐, 그에 따른 비타민의 섭취량이나 비타민제의 성분 등에 대한자료가 부족하였다. 무엇보다도 앞서 제시한 우리나라의 비타민 분류체계 의약품, 의약외품, 기능성식품)를 고려할 때, 조사보고서에서 언급하는 비타민의 개념조차 모호한 실정이어서, 구체적 섭취량 산출에 다소 어려움이 있었다. 그러므로, 현재로써는 비타민의 분류체계 정립 및 그에 따른 섭취실태 조사가 시급하다고 할 수 있겠다. 특히, 최근들어 다양한 비타민 성분이 함유되어 있는 건강음료 또는 피로회복제 및 건강기능식품 등의 소비량이 급증하고 있는 것을 감안할 때, 비타민의 위해지수 산출을 위해서는 다양한 섭취실태에 따른 비타민 섭취량을 바탕으로 노출시나리오를 계획하여 비타민의 섭취 비율이 높은 아동기와 노인기를 대상으로 지속적인 위해성평가가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

끝으로, 본 연구에서 제안한 niacin의 UL은 일반적 성인에게 적용되는 값이며, 그러므로 이 UL값을 의사의 처방하에서 치료를 목적으로 nicotinic acid 또는 nicotinamide를 복용하는 환자에게 적용하는 것은 의미가 없다는 것을 밝혀둔다. 마찬가지로 간질환 병력이 있는 사람이나 간기능장애 환자, 심장 부정맥 환자 등과 같이 과량의 niacin 섭취시 발생하는 악영향에 대해 더욱 민감한 반응을 나타낸 민감그룹에게도 이 UL값을 적용하는 것은 적합하지 않다.

국문요약

본 연구에서는 식품 단일섭취 또는 식품과 일반의약품으로서의 복합비타민제의 병용섭취를 통해 niacin을 섭취한다는 노출시나리오를 설정하여 우리나라 성인의 niacin 1일 평균섭취량을 산출하였으며, 인체독성자료를 근거로 niacin의 상한섭취량(UL)을 제안하였고 그 값을 비교하여 niacin에 대한 위해지수를 산출하였다. 그 결과 식품 단일섭취 시 위해지수는 0.53, 식품과 복합비타민제의 병용섭취 시 위해지수는 0.81-6.24라는 값이 얻어졌다. 일반적으로 위해지수가 1이상이면 건강한 인구집단에서 부작용 발생이 우려됨을 나타낸다. 그러므로, 복합비타민제를 병용섭취하는 일부경우에서는 악영향이 발생할 가능성이 있다고 할 수 있다. 식품을 통한 자연적인 niacin의 섭취로는 악영향이 보고되고 있지 않으나[3),12)], 복합비타민제 또는 최근 소비량이 급증하고 있는 비타민 강화 건강기능식품 및 영양보조제 등의 섭취를 통해 niacin으로 인한 악영향의 발생이 우려되므로 지속적이고 세심한 위해성평가와 함께 민감그룹 및 임산부, 수유부 등 특정그룹에 대한 UL 설정연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Han, J.H. and Kim, S.H.: Vitamin-Mineral Supplement Use and Related Variables by Korean Adolescents, Korean J Nutrition, 32(3), p.268-276 (1999).
2. Kim, Y. and Na, H.J.: Food Sources of Thiamin, Riboflavin and Niacin Based on Food Composition Table and National Annual Food Supply Data in Food Balance

Sheet, 한국영양학회지, 34(7), p.809-820 (2001).
3. Food Standards Agency (U.K. FSA) : New FSA advice on safety of high doses of vitamins and minerals, FSA press releases (2003).
4. 장승엽, 최돈웅, 김미정, 김희성, 장수현, 정기숙, 김지하, 장성재, 최종원 : 복합비타민제의 안정성평가 국제조화에 관한 연구, 식품의약품안전청연구보고서, 7, p.468 (2003).
5. '01 국민건강·영양조사', 보건복지부 (2002).
6. Horwitt, M.K., Harper, A.E. and Henderson, L.M. : Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents, Am J Clin Nutr, 34, p.423 (1981).
7. 식품의약품안전청, 2004년 식품의약품 통계연보', 제6호, p.120 (2004).
8. Rader, J.I., Calvert, R.J., Hathcock, J.N. : Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin, Am J Med, 92, p.77 (1992).
9. Sebrell, W.H. and Butler, R.E. : A reaction to the oral administration of nicotinic acid, JAMA, 111, p.2286-2287 (1938).
10. Spies, T.D., Bean, W.B. and Stone, R.E. : The treatment of subclinical and classic pellagra. Use of nicotinic acid, nicotinic acid amide and sodium nicotinate, with special reference to the vasodilator action and the effect on mental symptoms. JAMA, 111, p.584-592 (1938).
11. Pozzilli, P., Visalli, N., Signore, A., Baroni, M.G., Buzzetti, R., Cavallo, M.G., Boccuni, M.L., Fava, D., Gragnoli, C., Andreani, D., Lucentini, L., Matteoli, M.C., Crino, A., Cicconetti, C.A., Teodonio, C., Paci, F., Amoretti, R., Pisano, L., Pennafina, M.G., Santopadre, G., Marozzi, G., Perrone, F., Greco, A.V., Ghirlanda, G. : Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAS III study), Diabetologia, 38, p.848-852 (1995).
12. Institute of Medicine of The National Academies : Dietary Reference Intakes for Tiamin, riboflavin, Niacin, Viamin B_6, Folate, Vitamin B_{12}, Pentothenic Acid, Biotin, and choline, The National Academies Press, p.138 (1999).