

以上のことから、イノシトールは、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
FDA	米国食品医薬品庁

〈参考〉

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. "myo-イノシトール"，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.D201-203
3. "ビタミン様作用物質". 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. "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
6. "イノシトール". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編, 木村修一, 朝倉書店, 1996, p.431-441
7. "イノシトール". 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.85
8. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safty: clinical evidences, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011, 15(8), 931-6
9. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1370 Inositol
10. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5370 Inositol
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安全影響評価に関する情報収集調査報告書, 平成 21 年 3 月

対象外物質※ 評価書

グリシン

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) 急性毒性試験	5
(2) 慢性毒性及び発がん性試験	6
(3) 遺伝毒性試験	6
(4) その他の試験	6
3. 國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	7
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4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）
畠江 敬子	畠江 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 真	細川 正清	江馬 真	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 葵子	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）とされているグリシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

グリシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常グリ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。

動物に投与されたグリシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、グリ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グリシンをヒトが過剰に摂取することはないと考えられる。

グリシンは、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。

以上のことから、グリシンは、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：グリシン

英名：glycine

3. 化学名

IUPAC

英名：2-aminoacetic acid

CAS (No. 56-40-6)

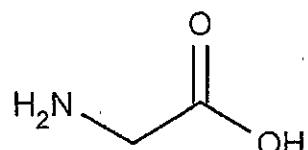
4. 分子式

$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$

5. 分子量

75.07

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

グリシンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、最も簡単で、かつ不斉炭素原子のない唯一のアミノ酸である。

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グリシンをはじめとする 12 種類のアミノ酸については、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体から合成できるため、栄養学的には非必須アミノ酸とされている。グリシンからは、クレアチニン、グルタチオン、プリン等生理的に重要な物質が生合成されることが知られている。（参照 2、3）

グリシンは、動物性タンパク質中に比較的多く含まれており、綿糸フィブロイン中に 43.6 %、腱コラーゲン中に 27.2 % 含まれている。グリシンは、生体内でセリ

ンなどから生合成される。また、イカ、エビ、カニの呈味成分といわれている。(参照3)

日本では、動物用医薬品として、グリシンを有効成分とする製剤が代謝性用薬として承認されている。

飼料添加物としては、グリ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、添加量等の規定はない。

食品添加物としては、グリ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、グリシンが、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。

グリシンは、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、対象外物質グリシンについて、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、各種評価書等のグリ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る遊離アミノ酸は、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る α -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、ピルビン酸、アセチルCoAへと代謝され、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

ラットを用いたグリシンの経口投与による急性毒性試験におけるLD₅₀は、約

3,340 mg/kg 体重であった。(参照 4)

鶏(白色レグホン)を用いたグリシンの経口投与による急性毒性試験が実施された。4,000 mg/日以上の投与で、中毒症状を呈し、極度の疲憊、昏睡及び死亡がみられた。さらに水分の排泄量は減少し、その窒素含量は4倍に増加し、プリン濃度も上昇した。腎臓は著しく萎縮した。(参照 3)

(2) 慢性毒性及び発がん性試験

ラット(F344系)を用いたグリシンの飲水投与(2.5及び5.0%:1,250及び2,500 mg/kg 体重/日に相当)による108週間慢性毒性/発がん性試験が実施された。雌雄ともに用量に依存した体重減少、腎乳頭部の壊死が、また雌の8%(2.5%群)及び6%(5.0%群)に腎孟乳頭腫が認められた。NOAELは設定できなかった。(参照 3、4、5)

(3) 遺伝毒性試験

Salmonella typhimurium (TA97、TA102、TA98、TA100、TA1535、TA1537)を用いた復帰突然変異試験、*Escherichia coli* (*uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB LexA*)を用いた変異原性試験及び*Bacillus subtilis* (H17、M45)を用いたDNA修復試験はすべて陰性であった。

ヒトリンパ球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、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 4、6)

(4) その他の試験

ラットを用いたグリシンの混餌投与(10%)による毒性試験が実施された。発育遅延が観察され、著しいクレアチニン尿症及び軽度の白血球減少症が認められた。(参照 3)

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、グリ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。

グリシンが、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 7)

(2) EFSAにおける評価

EFSAでは、グリシンは、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 6)

III. 食品健康影響評価

グリシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常グリ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。

動物に投与されたグリシンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、グリ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グリ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。

グリシンは、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 8)

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、グリ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、グリシンは、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。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
EFSA	歐州食品安全機関
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

<参考>

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. “グリシン”.食品添加物公定書解説書.第8版.谷村顯雄.棚元憲一監修.廣川書店, 2007, p. D483-488.
4. 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.
5. Yoshiteru K. et al. : Carcinogenicity study of glycine in fischer 344 rats. J Toxicol Pathol 7: 471-480, 1994.
6. 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.
7. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : GLYCINE, 2004.
8. 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.

グリシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成24年2月23日～平成24年3月23日
2. 提出方法 インターネット及び郵送
3. 提出状況 2通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する肥料・飼料等専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>当該物質の毒性情報は膨大なものと思われます。専門家のまとめにより、分かりやすい毒性情報を開示して欲しいとおもいます。以下の意見をのべさせていただきます。</p> <p>1. グリシンは健康食品(?)として広く常用されているようですので(ヒトへの影響)、市場で出回っている用量と、経済動物へ投与されている用量とどれくらいの開きがあるのか、大変興味深いところです。</p> <p>2. つまり上述した開きが数値として表示できれば、説得力ある判断がなされると感じました。</p>	<p>いただきました御意見はリスク管理機関である農林水産省及び厚生労働省にお伝えします。</p>
2	<p>全体的な意見</p> <p>グリシンに関して関連する文献に基づいて食品健康影響評価が実施されたことを歓迎します。</p> <p>ただ、いくつかの記述を修正すべきと考えます。特に、本評価書の作成者は、JECFAおよびEFSAがfood additivesとflavouring agents (EFSAにおいてはflavouring substancesと呼ばれる)とを区別し、評価していることを理解・認識していないことが指摘されるべきでしょう。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>個別意見</p> <p>1. 「II.安全性に係る知見の概要」に関して</p> <p>「本評価書では、各種評価書等のグリシンに関する主な科学的知見を整理した。」と述べられているが、JECFAの第63回会議の報告書(WHO Technical Report Series 928) およびこれに関連するWHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives) も参照されるべき</p>	<p>本評価は、グリシンをヒトが直接摂取することについて評価したものではなく、動物用医薬品及び飼料添加物として食用動物等に使用された場合の、動物由来食品中への残留に起因する健康影響について評価したものです。</p> <p>評価は、food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、グリシンに関する既存の各種評価書等の必要な情報について参考して行っています。</p> <p>JECFA等の評価については、必要な範囲で引用しており、他の文献から必要な知見が得られたと考えられ、グリシンの評価においては、御指摘の資料は参照しておりません。</p>

<p>であろう。</p> <p>2. '3 国際機関における評価の概要' の表記に関して</p> <p>EFSAは、あくまでもEU加盟国のみに関するregionalな機関であり、日本を含む国連加盟国全体が関係するJECFAのようなinternationalな機関ではない。従って、この表題は‘国際機関および外国政府機関における評価の概要’、もしくは‘国際機関等における評価の概要’とすべきである。</p> <p>3 '(1) JECFA における評価の概要' について</p> <p>「JECFAでは、第63回会議(2004年)において、グリ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。グリシンが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7)」の記述は、意味不明である。</p> <p>JECFAは、日本では食品添加物とされているflavouring agentsを、food additivesと区別して、EHC240のChapter 9に示された手続き(the Procedure for the Safety Evaluation of Flavouring Agents)に従って評価している(なお、このようなflavouring agentsとfood additivesとの区別は、Codex Alimentarius CommissionおよびEFSAにおいても同じである)。</p> <p>この関連でJECFAは、第63回会議(2004年)において、グリシンを含め、20のアミノ酸から成るflavouring agentsを評価した。JECFAは、グリシンを含む12のアミノ酸はマクロ栄養素であり、また蛋白質の通常の構成要素であることに照らし、これらアミノ酸の食品を経由するヒトの曝露量は、これらアミノ酸をflavouring agentsと</p>	<p>EFSAは、EUの専門機関であることから、国際機関と整理しています。</p> <p>3、4についてはまとめて回答させていただきます。</p> <p>先にも述べましたとおり、本評価は、グリシンが動物用医薬品及び飼料添加物として食用動物等に使用された場合の健康影響について評価したものです。</p> <p>評価は、グリシンに関する既存の各種評価書等を参照して行っており、JECFA等の評価について必要な範囲で引用しておりますが、グリシンについては、他の文献から必要な知見は得られたと考えられ、御指摘の資料は参照しておりません。JECFAの参考7及びEFSAの参考6は、評価結果の引用として必ずしも不適切なものではないと考えます。</p> <p>また、food additives及びflavouring agents等の安全性に関する内容についても、今回の評価に必要な範囲で記載しているものです</p> <p>「暴露」、「曝露」の表記に関しましては、用語としては両者が使用されていますが、本専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。</p>
--	---

して用いることに由来する予想曝露量レベルの幾倍にもなるという理由で、これらアミノ酸には上述の手順を用いることは適切でないとした、そしてグリシンを含む12のアミノ酸をflavouring agentsとして用いることは、現在の摂取量推定値においては安全性上の問題を提起することはないと結論した。

JECFA はグリシンを、feed additiveあるいはfood additiveとしてではなく、flavouring agentとして評価したことが認識されるべきである。

なお、参考7にはsummaryではなく、WHO Technical Report Series 928) およびこれに関連するWHO Food Additives Series:54 (Safety evaluation of certain food additives) が引用されるべきであろう。

4. 「(2) EFSAにおける評価の概要」について

「EFSAでは、グリシンは、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は安全性上の懸念はない」と結論している。(参考6)」は、読者にとって理解しにくい(意味不明の)記述である。

EUでは、グリシンはfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されている。従ってEFSAは、グリシンをflavouring substanceの評価のための手続きに従って評価したが、この手続きはグリシンには、食品を通じてのヒトの曝露量が、flavouring substanceとしての使用に由来する予想される曝露レベルの幾倍にもなるので、不適切であると結論した。従ってEFSAは、グリシンにはこの手続きを取りなかったが、グリシンは、flavouring substanceとしての推定摂取量レベルにおいて安全性上問題にならないと結論してい

<p>る。</p> <p>なお、「暴露量」は「曝露量」もしくは「ばく露量」であろう。暴露は普通、機密を暴露するような場合に用いられる。</p>	
<p>5. 'III. 食品健康影響評価'について</p> <p>「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、グリ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。」の記述は誤りであり、修正されるべきである。</p> <p>例えば、“国際機関等は、日本では食品添加物と分類されているグリシンを、food additive もしくは feed additive としてではなく、flavouring agent (EFSA では flavouring substance と呼ばれる) として評価し、グリシンは、食品を通じてのヒトの曝露量が flavouring substance としての使用に由来する予想される曝露レベルの幾倍にもなるので、安全性上問題にならないと結論している。”とすべきであろう。</p>	<p>先にも述べましたとおり、本評価は、グリシンが動物用医薬品及び飼料添加物として食用動物等に使用された場合の健康影響について評価したものです。</p> <p>御指摘の記述につきましては、国際機関の科学的な評価のまとめとして記載しているもので、food additive 等の制度上の詳細についての記述は必要ないものと考えます。</p> <p>本評価書（案）の日本語表記で、科学的正確性が損なわれることはないと考えておりますが、今後とも分かりやすい表記を行うよう努めてまいります。</p>
<p>なお、「また、国際機関・・・」のセンテンスだけではないが、主格（主語）が明確ではない。この評価書は科学文書である以上、正確さを期するために英語のセンテンスのように主格（主語）及び主格と述語の関係が明確にされるべきであろう。</p> <p>7. 〈別紙 検査値等略称〉について</p> <p>JECFA は Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives であるので、これは FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会と称されるであろう。committee には、会議という訳語はない。</p>	<p>食品安全委員会及び厚生労働省等関係省庁では、従前から JECFA は「FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議」と表記しており、本評価書（案）においてもこの表記を用いています。</p>

対象外物質※ 評価書

グルタミン

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) 急性毒性試験	5
(2) 亜急性毒性試験	6
(3) 遺伝毒性試験	6
3. 國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5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）
畠江 敬子	畠江 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 真	細川 正清	江馬 真	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 薫子	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）とされているグルタミンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

グルタミンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常グルタミ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。

動物に投与されたグルタミンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、グルタミ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グルタミ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。

グルタミンは、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、グルタミンは、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

2. 一般名

和名 : L-グルタミン

英名 : L-glutamine

3. 化学名

IUPAC

英名 : (2S)-2,5-diamino-5-oxopentanoic acid

CAS (No. 56-85-9)

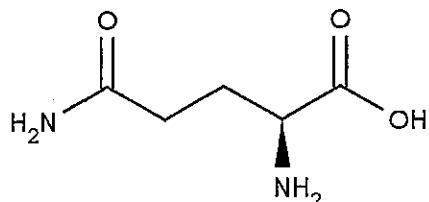
4. 分子式

C₅H₁₀N₂O₃

5. 分子量

146.14

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

グルタミンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、生体内に最も多く含まれるアミノ酸であり、グルタミン酸とアンモニアから生合成される。

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グルタミンをはじめとする 12 種類のアミノ酸については、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体から合成できるため、栄養学的には非必須アミノ酸とされている。グルタミンは、アンモニアの運搬体として生体内で重要な働きを担っており、腸管のエネルギーとして利用されるほか、肝臓中のグルタチオン濃度の維持に役立つとされている。(参照 2、3、4)

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

い。

食品添加物としては、L-グルタミ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-グルタミン酸が、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。

グルタミンは、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、対象外物質グルタミンについて、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-グルタミ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、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、 α -ケトグルタル酸に変換され、クエン酸回路において利用される。（参照 2）

グルタミンの分解は、主に活発な有糸分裂をしている細胞で起こっており、その結果、アスパラギン酸やアラニンの前駆体を誘導する α -アミノ基及びアンモニアになる。（参照 3）

腎尿細管上皮細胞によって生成されたアンモニアの尿中への排泄は、陽イオンの維持と酸一塩基平衡の調節を助ける。グルタミンからのアンモニア生成は代謝性アシドーシスで増加し、代謝性アルカローシスで減少する。

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

ラット及びマウスを用いた経口投与による急性毒性試験における LD₅₀ は、それ

ぞれ 7,500 及び 21,700 mg/kg であった。(参照 3)

(2) 亜急性毒性試験

ラット (SD 系、雌雄、10 匹/群) に 5 %アラビアゴムに懸濁した L-グルタミンを週 6 日、30 日間強制経口投与した。対照群には蒸留水を投与した。

その結果、10,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 2 例、雌で 1 例死亡が認められた。胃カタールの軽度増加が 4,000 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた (6,000 mg/kg 体重群のデータなし)。(参照 3、5)

ラット (SD 系、雌雄) に L-グルタミンを 13 週間混餌投与 (0、1.25、2.5、5.0 %、雄 : 0、833、1,650 及び 3,380 mg/kg 体重/日、雌 : 0、964、1,980 及び 4,030 mg/kg 体重/日) した。

死亡は認められず、摂餌量及び病理組織学的検査では異常はみられなかった。雌雄とも 2.5 %以上の群で尿のパラメーターに若干の変化が認められた。NOAEL は、1.25 % (雄で 833 mg/kg 体重/日、雌で 964 mg/kg 体重/日) であった。(参照 6、7)

(3) 遺伝毒性試験

Escherichia coli (*uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB LexA*) を用いた L-グルタミンの変異原性試験 (プレート法、292 µg/mL) 及び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 (292 µg/mL) の結果は、全て陰性であった。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (229、269 及び 319 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)

ラットを用いた単回強制経口投与 (600 mg/kg 体重) による *in vivo* 骨髄染色体異常試験の結果は、陰性であった。(参照 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-グルタミ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-グルタミンが、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 9、10)

(2) EFSA における評価

EFSA では、L-グルタミンは、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 8)

III. 食品健康影響評価

グルタミンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常グルタミ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。

動物に投与されたグルタミンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、グルタミ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グルタミ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。

グルタミンは、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、グルタミ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、グルタミンは、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
EFSA	欧洲食品安全機関
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

<参考>

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-グルタミン". 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. D543-545.
4. "グルタミン". 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, p365.
5. 大黒友路 他, N-Acetyl-L-Glutamine Aluminum Complex(KW-110)の安全性に関する研究, 基礎と臨床. 1974, 8, 902
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 L-glutamine in rats., Int. J. Toxicol. 2004, 23, 107-112
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.26 Rev1. 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 : GLUTAMINE, 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.

グルタミンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成24年2月23日～平成24年3月23日
2. 提出方法 インターネット及び郵送
3. 提出状況 2通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する肥料・飼料等専門調査会の回答

	御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
1	<p>当該物質に関する毒性情報は膨大なものと思います。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 経済動物への投与量の実態がどの程度なのかという情報開示がなされていない様子を感じました。 2.かかる状況が分かれば、経済動物を介するであろう、ヒトへの影響を数値として表現できるのではと想像しましたので、考慮していただきたくお願ひいたします。 3.ヒトでの影響がわかっているので、経済動物への投与状況をふまえれば、ヒトでの安全性は、数値として表現できるのではと感じ 	<p>いただきました御意見はリスク管理機関である農林水産省及び厚生労働省にお伝えします。</p>
2	<p>全体的な意見</p> <p>グルタミンに関して関連する文献に基づいて食品健康影響評価が実施されたことを歓迎します。</p> <p>ただ、いくつかの記述を修正すべきと考えます。特に、本評価書の作成者は、JECFAおよびEFSAがfood additivesとflavouring agents (EFSAにおいてはflavouring substancesと呼ばれる)とを区別して、評価していることを理解・認識していないことが指摘されるべきでしょう。</p>	<p>本評価は、グルタミンをヒトが直接摂取することについて評価したものではなく、動物用医薬品及び飼料添加物として食用動物等に使用された場合の、動物由来食品中への残留に起因する健康影響について評価したものです。</p> <p>評価は、food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、グルタミンに関する既存の各種評価書等の必要な情報について参照して行っています。</p>
	<p>記</p> <p>個別意見</p> <p>1. 物質名‘グルタミン’について</p> <p>本評価書では、グルタミンとL-グルタミンの双方が用いられているが、本評価書においてはL-グルタミンが取り扱われているので、L-グルタミンが表紙を含め、全体を通じて用いられるべきである。</p>	<p>グルタミンの評価において得られた知見はL-グルタミンに関するものがほとんどであり、本評価においてもL-グルタミンについての既存の評価書等を参考としていますが、今回、動物用医薬品及び飼料添加物であるグルタミンについて評価したものであり、グルタ</p>

		ミンとの記載は適切なものです。
2.	‘II.安全性に係る知見の概要’に関して 「本評価書では、各種評価書等のL-グルタミンに関する主な科学的知見を整理した。」と述べられているが、JECFAの第63回会議の報告書(WHO Technical Report Series 928)および、これに関連するWHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives) も参考されるべきであろう。	JECFA 等の評価については、必要な範囲で引用しており、他の文献から必要な知見が得られたと考えられ、グルタミンの評価においては、御指摘の資料は参照しておりません。
3.	‘3 国際機関における評価の概要’の表記に関して EFSAは、あくまでもEU加盟国のみに關係するregionalな機関であり、日本を含む国連加盟国全体が關係するJECFAのようなinternationalな機関ではない。従って、この表題は‘国際機関および外国政府機関における評価の概要’、もしくは‘国際機関等における評価の概要’とすべきである。	EFSAは、EUの専門機関であることから、国際機関と整理しています。
4.	’(1) JECFAにおける評価の概要’に関して 「JECFAでは、第63回会議(2004年)において、L-グルタミ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-グルタミンが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7)」の記述は、読者には意味不明である。 JECFAは、日本では食品添加物とされているflavouring agentsを、food additivesと区別して、EHC240のChapter 9に示された手続き(the Procedure for the Safety Evaluation of Flavouring Agents)に従つ	4、5についてはまとめて回答させていただきます。 先にも述べましたとおり、本評価は、グルタミンが動物用医薬品及び飼料添加物として食用動物等に使用された場合の健康影響について評価したものです。 評価は、グルタミンに関する既存の各種評価書等を参照して行っており、JECFA等の評価について必要な範囲で引用しておりますが、グルタミンについては、他の文献から必要な知見は得られたと考えられ、御指摘の資料は参照しておりません。JECFAの参照9、10及びEFSAの参照8は、評価結果の引用として必ずしも不適切なものではないと考えます。 また、food additives 及び flavouring agents等の安全性に関する内容についても、今回の評価に必要な範囲で記載しているものです。 「暴露」、「曝露」の表記に関しましては、用語としては両者が使用されていますが、本

<p>て評価している(なお、このような flavouring agents と food additivesとの区別は、Codex Alimentarius Commission およびEFSAにおいても同じである)。</p> <p>JECFAは、第63回会議(2004年)において、L-グルタミンを含め、20のアミノ酸から成るflavouring agentsを評価した。JECFAはL-グルタミンを含む12のアミノ酸はマクロ栄養素であり、また蛋白質の通常の構成要素であることに照らし、これらアミノ酸の食品を経由するヒトの曝露量は、これらアミノ酸をflavouring agentsとして用いることに由来する予想曝露レベルの幾倍にもなるという理由で、これらアミノ酸には上述の手順を用いることは適切でないとした、そしてL-グルタミンを含む12のアミノ酸をflavouring agentsとして用いることは、現在の摂取量推定値においては安全性上の問題を提起することはないであろうと思われると結論した。</p> <p>JECFA はL-グルタミンを、feed additiveあるいはfood additiveとしてではなく、flavouring agentとして評価したことが認識されるべきである。</p> <p>なお、参考7にはsummaryではなく、WHO Technical Report Series 928) およびこれに関連するWHO Food Additives Series:54 (Safety evaluation of certain food additives) が引用されるべきであろう。</p>	<p>専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。</p>
--	----------------------------------

5. 「(2) EFSAにおける評価」に関して

「EFSAでは、L-グルタミンは、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、食品を通じたヒトの曝露量はflavouring substanceとしての使用を通じた推定曝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は安全性上の懸念はないと結論している。(参考6)」は、読者にとって理解しにくい(意味不明の)記述である。

EUでは、L-グルタミンはfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されている。従ってEFSAは、L-グルタミン

<p>をflavouring substanceの評価のための手続きに従って評価したが、この手続きはL-グルタミンには、食品を通じてのヒトの曝露量が、flavouring substanceとしての使用に由来する予想される曝露レベルの幾倍にもなるので、不適切であると結論した。従ってEFSAは、L-グルタミンにはこの手続きを取りなかつたが、L-グルタミンは、flavouring substanceとしての推定摂取レベルにおいて安全性上問題にならないと結論している。</p> <p>なお、「暴露量」は「曝露量」もしくは「ばく露量」であろう。暴露は普通、機密を暴露するような場合に用いられる。</p> <p>6. 'III. 食品健康影響評価'について 「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、L-グルタミ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。」の記述は誤りであり、修正されるべきである。 例えば、“国際機関等は、日本では食品添加物と分類されているL-グルタミン（原文ママ）を、food additiveもしくはfeed additiveとしてではなく、flavouring agent (EFSAではflavouring substanceと呼ばれる)として評価し、L-グルタミン（原文ママ）は、食品を通じてのヒトの曝露量がflavouring substanceとしての使用に由来する予想される曝露レベルの幾倍にもなるので、安全性上問題にならないと結論している。”とすべきであろう。</p> <p>なお、「また、国際機関・・・」のセンテンスだけではないが、主格（主語）が明確ではない。この評価書は科学文書である以上、正確さを期するために英語のセンテンスのように主格（主語）及び主格と述語の関係が明確にされるべきであろう。</p> <p>7. 〈別紙 検査値等略称〉について</p>	<p>先にも述べましたとおり、本評価は、グルタミンが動物用医薬品及び飼料添加物として食用動物等に使用された場合の健康影響について評価したものです。</p> <p>御指摘の記述につきましては、国際機関の科学的な評価のまとめとして記載しているもので、food additive等の制度上の詳細についての記述は必要ないものと考えます。</p> <p>本評価書（案）の日本語表記で、科学的正確性が損なわれることはないと考えておりますが、今後とも分かりやすい表記を行うよう努めてまいります。</p>
---	--

JECFAはJoint FAO/WHO Expert Committee on Food Additivesであるので、これはFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会と称されるであろう。committeeには、会議という訳語はない。	食品安全委員会及び厚生労働省等関係省庁では、従前から JECFA は「FAO／WHO 合同食品添加物専門家会議」と表記しており、本評価書（案）においてもこの表記を用いています。
--	--

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

別添

対象外物質※ 評価書

コバラミン

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	5
7. 使用目的及び使用状況等.....	5
 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	6
(1) 急性毒性試験〈参考データ〉	6
(2) 亜急性毒性試験〈参考データ〉	7
(3) 発がん性試験〈参考データ〉	7
(4) ヒトにおける知見	7
3. 國際機関等における評価について	8
(1) SCFにおける評価	8
(2) その他	8
 III. 食品健康影響評価	 8
- 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コバラミ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46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）
畠江 敬子	畠江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 利子
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	青木 宙
秋葉 征夫	秋葉 征夫
池 康嘉	池 康嘉
今井 俊夫	今井 俊夫
江馬 真	江馬 真
桑形 麻樹子	桑形 麻樹子
下位 香代子	下位 香代子
高木 篤也	吉田 敏則

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）とされているコバラミンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

コバラミンは水溶性ビタミンで、動物性の食品中に存在し、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。

コバラミンは過剰に経口摂取された場合でも、内因子を介した腸管吸収が飽和状態になるため、一定量以上は吸収されないことから、過剰摂取による問題は生じないと考える。

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。さらにコバラミ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、コバラミンは、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：コバラミン（ビタミンB₁₂）

英名：Cobalamin

3. 化学名

シアノコバラミン (Cyanocobalamin)

IUPAC

英名：

cobalt(3+);[(2R,3S,4R,5S)-5-(5,6-dimethylbenzimidazol-1-yl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)oxolan-3-yl][(2R)-1-[3-[(1R,2R,3R,5Z,7S,10Z,12S,13S,15Z,17S,18S,19R)-2,13,18-tris(2-amino-2-oxoethyl)-7,1,17-tris(3-amino-3-oxopropyl)-3,5,8,8,13,15,18,19-octamethyl-2,7,12,17-tetrahydro-1H-corrin-24-id-3-yl]propionylamino]propan-2-yl]phosphate;cyanide

CAS (No.68-19-9)

ヒドロキソコバラミン (Hydroxocobalamin)

IUPAC

英名：

cobalt(2+);[(2R,3S,4R,5S)-5-(5,6-dimethylbenzimidazol-1-yl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)oxolan-3-yl][(2R)-1-[3-[(2R,3R,4Z,7S,9Z,12S,13S,14Z,17S,18S,19R)-2,13,18-tris(2-amino-2-oxoethyl)-7,1,17-tris(3-amino-3-oxopropyl)-3,5,8,8,13,15,18,19-octamethyl-2,7,12,17-tetrahydro-1H-corrin-21-id-3-yl]propionylamino]propan-2-yl]phosphate;hydrate

CAS (No.13422-51-0)

4. 分子式

C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P (シアノコバラミン)

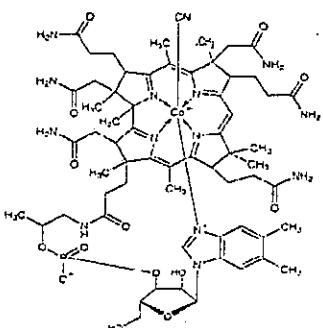
C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P (ヒドロキソコバラミン)

5. 分子量

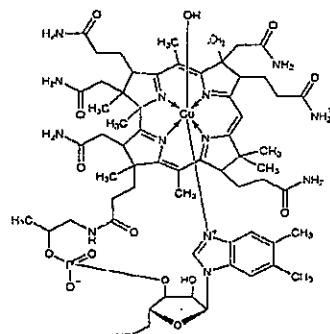
1,355.37 (シアノコバラミン)

1,346.35 (ヒドロキソコバラミン)

6. 構造式



シアノコバラミン



ヒドロキソコバラミン (参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

コバラミンは、水溶性ビタミンであるビタミン B₁₂類の総称である。

コバラミンは、細菌によって作られ、食品では、牛肝臓のほか、卵黄、魚肉中に多く含まれる。

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 3、4）

コバラミンは、塩基として 5,6-ジメチルベンズイミダゾールを含むコバミドで、自然界に最も普遍的に存在するコリン環（テトラピロール様骨格）を含む化合物である。シアノコバラミンは狭義のビタミン B₁₂で、生体からビタミン B₁₂類を効率よく抽出する目的でシアンを用いるために生成する人工産物である。（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シアノコバラミン及び酢酸ヒドロキソコバラミ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、シアノコバラミ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、シアノコバラミン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、ビタミン B₁₂欠乏症の予防及び治療等に使用されている。

また、栄養機能食品としての規格基準が定められており、1 日当たりの摂取目安量に含まれる栄養成分量は、上限値が 60 μg、下限値が 0.6 μg となっている。（参照 6）

コバラミンは、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コバラミンについて、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、各種評価書等のシアノコバラミ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

コバラミンは、ビタミン B 群の中で例外的に特に肝臓及び腎臓に蓄えることができる。（参照 7）

食物中のコバラミンは、多くの場合タンパク質と結合しており、摂取されたコバラミンは、上部消化管で胃酸や消化酵素の作用により遊離し、十二指腸において内因子（Intrinsic factor : IF）と結合、回腸において IF レセプターと結合して腸上皮細胞を経て吸収される。その後、トランスコバラミンと呼ばれるタンパク質と結合して肝臓及び標的細胞に送られる。コバラミンの体外への排泄は、肝臓から胆汁を経て糞便中に出るのが主要経路であるが、腸上皮細胞の剥離脱落に伴って排泄される量もかなりあるとされている。（参照 5）

尿中排泄は通常は少なく、例えば非経口投与や静脈内投与後のように、血漿タンパクの結合能を超える場合にのみ増加する。（参照 7）

コバラミンは、生理的な条件化において、IF を介した腸管吸収は 1 回の食事当たり約 1.5~2.0 μg で飽和状態に達すると推定されることから、1 回当たりの摂取量の増加に伴いコバラミンの生物学的利用率は低下すると考えられる。（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〈参考データ〉

マウス（系統不明）にシアノコバラミンを 1,600 mg/kg 体重まで腹腔内及び静脈内投与しても、死亡は認められず、剖検所見においても病理学的变化は認められなかった。（参照 10）

マウス（系統不明）の腹腔内投与及び筋肉内投与での LD₅₀ は 500 mg/kg 体重より大きく、ラット（系統不明）の腹腔内投与及び筋肉内投与での LD₅₀ は 125 mg/kg

体重より大きいとされている。(参照 11)

(2) 亜急性毒性試験〈参考データ〉

ラット(系統不明)にシアノコバラミンを30日間腹腔内投与(100 mg/kg 体重/日)した結果、成長曲線、飼料及び飲水の摂取量、血液所見、剖検並びに病理組織学的所見に変化は認められなかった。(参照 11)

(3) 発がん性試験〈参考データ〉

ラットにおけるビタミン B₁₂の発がんプロモーション作用が検討されている。メチオニン欠乏飼料にビタミン B₁₂剤(5 µg/100 g)を添加し、同時に発がん物質である p-ジメチルアミノアゾベンゼン(DAB)を投与したラットでは、ビタミン B₁₂非添加群に比べ肝がんの発生率が高かった。DAB 非投与の対照群では、肝がんの発生はみられなかった。本試験は、DAB 及びビタミン B₁₂同時投与による試験であり、発がんプロモーションの結論付けは困難である。(参照 7、12)

(4) ヒトにおける知見

健康なヒトにおいて、食品やサプリメントからのビタミン B₁₂過剰摂取に関する有害影響はみられていない。胃切除や吸收不良のようなビタミン B₁₂吸収障害患者の治療目的で、高用量のビタミン B₁₂を経口又は筋肉内投与により、安全に長期間使用してきた歴史がある。ビタミン B₁₂の補充療法として、経口又は筋肉内投与で、1~5 mg/ヒトのビタミン B₁₂が使用されているが、有害影響を示す報告はない。(参照 7)

透析患者のグループに高用量のビタミン B₁₂含有サプリメントを投与し、その影響を調べた。106人の患者のグループに、ビタミン B₁₂ 2.5 mg、葉酸 0.7 mg、ナイアシン 12 mg 及びビタミン C 150 mg を含む複合ビタミン剤を、3年間各透析期間の終了時に投与した。血清中のビタミン B₁₂濃度は、投与終了時では正常値の4倍以上であったが、有害影響の報告はなかった。(参照 7)

睡眠覚醒リズム障害の治療など、概ね短期間で高用量を用いた試験が行われている。被験者 13 人に対しビタミン B₁₂を 8 週間投与(1.5~3 mg/ヒト/日)した結果、有害影響の記録はなかった。(参照 7)

高齢の認知症患者に対し、シアノコバラミンの高用量筋肉内投与(1 mg/ヒトを週 1 回 1 か月間、その後月 1 回最低 6 か月間)試験が行われ、数人の患者の認知回復を得られたが、有害影響の報告はなかった。(参照 7)

3. 國際機関等における評価について

(1) SCFにおける評価

ビタミンB₁₂については、系統立てた毒性試験は報告されていない。シアノコバラミンについては、発がん性、変異原性及び催奇形性を有するとの報告はない。ラット発がんモデルにおいて肝発がんプロモーション作用を示したとの報告があるが、本試験はヒトの安全性評価に適切ではないと考えられた。(参照7)

SCFでは、ビタミンB₁₂については、UL (Tolerable Upper Intake Level; 許容上限摂取量) を導き出すことはできないが、現状の摂取レベルでは健康リスクがあるという証拠はないとしている。

さらに、体系的な有害影響についての評価はなされていないが、ビタミンB₁₂の吸收障害を有する患者に対する長期にわたる1 mg/ヒト/日までの経口投与において有害影響はみられていないとしている。(参照7)

(2) その他

CRN¹では、ビタミンB₁₂の、3 mg/ヒト/日の経口摂取について十分な使用実績及び安全性の証明があり、より高用量を摂取しても安全であると考えられることから、この量をサプリメントとして摂取した場合の Observed Safe Level (OSL) として設定することができると判断した。このサプリメントの量に比べると、食事からの摂取量は非常にわずかであるとしている。(参照13)

III. 食品健康影響評価

コバラミンは水溶性ビタミンで、動物性の食品中に存在し、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。

コバラミンは過剰に経口摂取された場合でも、IF を介した腸管吸収が飽和状態になるため、一定量以上は吸収されないことから、過剰摂取による問題は生じないと考える。

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。さらにコバラミ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、コバラミンは、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。

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

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
CRN	米国栄養評議会
IF	内因子
LD ₅₀	半数致死量
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. "ビタミンB₁₂". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1744
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "ビタミンB₁₂". ビタミンの事典, 日本ビタミン学会編, 虎谷哲夫, 山田正二, 前川昭男, 稲田雅美, 朝倉書店, 1996, p.324-353
6. "シアノコバラミン". 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.D695-697
7. SCF: Scientific Committee on Food. Opinion of the on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B12, 2000
8. Watanabe F. Vitamin B12 Sources and Bioavailability. Exp Bio and Med. 2007, 232:1266-1274
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. 日本薬局方医薬品情報, JPDI2001
11. 日本薬局方医薬品情報, JPDI2006
12. Paul L. et.al, "Procarcinogenic effect of vitamin B12 on P-Dimethylaminoazobenzene-fed rats.", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 74, 845
13. CRN: Hathcock JN. "Vitamin B12". 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

コリン

2013年6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

