

府食第819号
平成24年10月5日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

肥料・飼料等専門調査会

座長 唐木 英明

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）に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第1号から第10号まで及び第44号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた別紙に掲げる対象外物質に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

<別紙>

(諮問文書) 日付	(諮問文書) 発番	評価要請物質
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第1号	アスパラギン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第2号	アラニン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第3号	アルギニン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第4号	グリシン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第5号	グルタミン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第6号	セリン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第7号	チロシン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第8号	バリン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第9号	ヒスチジン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第10号	メチオニン
平成22年2月15日	厚生労働省発食安0215第44号	ロイシン

対象外物質※ 評価書

アスパラギン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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) 遺伝毒性試験	5
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	7
・参照	8

〈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1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

〈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）とされているアスパラギンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

アスパラギンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常アスパラギ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。

動物に投与されたアスパラギンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、アスパラギ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アスパラギ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。

アスパラギンは、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、アスパラギンは、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-アスパラギン

英名：L-Asparagine

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2,4-diamino-4-oxobutanic acid

CAS (No. 70-47-3)

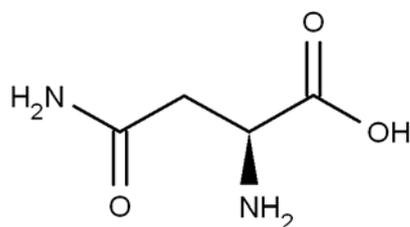
4. 分子式

$C_4H_8N_2O_3$

5. 分子量

132.12

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

アスパラギンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、アスパラガスの汁から発見され、植物に広く分布しているアミノ酸である。

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アスパラギンをはじめとする 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。L-アスパラギンは、L-アスパラギン酸との間でアンモニアの授受をし、アンモニア代謝に寄与しており、特に肝臓におけるアミノ基転移反応で、アミノ基供与体として重要な働きをしている。（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-アスパラギ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-アスパラギン酸が、低タンパク血症、低栄養状態等におけるアミノ酸補給等を目的として用いられている。

アスパラギンは、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、対象外物質アスパラギンについて、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-アスパラギン等の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る α -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、アスパラギン酸を経てオキサロ酢酸へと代謝され、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

ラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は > 16,000 mg/kg 体重であった。(参照 3)

(2) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験及び染色体異常試験が実施され、いずれの試験も陰性であった。
(参照 3)

3. 国際機関における評価の概要

アスパラギンは、生体内でアスパラギンシンテターゼにより、アスパラギン酸から生合成される。(参照 2)

(1) JECFA における評価

JECFA では、第 63 回会議 (2004 年) において、アスパラギン酸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。

アスパラギン酸が、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 5)

(2) EFSA における評価

EFSA では、アスパラギン酸は、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 として使用し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

アスパラギンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常アスパラギ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。

動物に投与されたアスパラギンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、アスパラギ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アスパラギ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。

アスパラギンは、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 7)

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、アスパラギン酸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、アスパラギンは、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
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

<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. p487-494.
3. “L-アスパラギン”. 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, pD41-43
4. “アスパラギン”. 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、p1118
5. JECFA. Safty evaluation of certain food additives. WHO FOOD ADDITIVES SERIES 54. 2006. p435-481
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. 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.

アスパラギ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>本資料は随分と粗い資料です。動物への投与とはいえ、それなりの毒性情報の開示があつてしかるべきと感じます。以下に意見を述べさせていただきます。</p> <p>1.本物質に関する毒性情報は膨大にあるはずですが、したがって専門家に毒性内容を整理していただいたものを開示し、一般の方々に分かりやすくするのが、行政側の役目かと存じます。</p> <p>2.経済動物における本物質の投与試験（耐量試験）のデータとしての 28 日間連続投与試験データが存在して、しかるべきではないでしょうか。</p> <p>3.つまり、国民の健康に関する備えを行政側としてしておく必要があるものと感じたしだいです。</p> <p>4.従いまして、今回のみのデータ開示だけで、当該物質はヒトに対し、安心できる化学物質と断定するには、早々と考えます。</p>	<p>本評価は、アスパラギンをヒトが直接摂取することについて評価をしたものではなく、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、各種評価書等を参考に行っており、アスパラギンが食用動物体内で蓄積されることはないこと、ヒトは通常アスパラギ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こと、様々な分野での使用実績において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こと等から、肥料・飼料等専門調査会は、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、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると判断しています。</p>
2	<p>全体的な意見</p> <p>アスパラギ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>アスパラギンに関する評価書にかかわらず、L-アスパラギン酸も言及されていますが、化学的に両者は異なる物質です。従って両者が、安全性を評価する上で全く同等であるかは疑問です。両者は区別して評価されるべきでしょう。</p> <p>L-アスパラギンおよびアスパラギンは食品</p>	<p>本評価は、アスパラギンをヒトが直接摂取することについて評価をしたものではなく、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>アスパラギンは、生体内でアスパラギン酸から生合成されることから、今回の評価書（案）では、アスパラギンのみならず、アスパラギン酸の既存の各種評価書等について food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、必要な情報について参照し、</p>

添加物(既存添加物)として認められていますが、これらに関しては別の調査会において、入手可能なデータと情報に基づいて、健康影響評価が実施されるべきでしょう。

また、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。

記

個別意見

1. 'I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要の7. 使用目的及び使用状況等' に関して

「食品添加物としては、L-アスパラギ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。」と述べられている。L-アスパラギンの食品添加物としての健康影響評価は食品安全委員会によって行われていない。健康影響評価を実施しないとしても、L-アスパラギンに関する入手可能な情報・データのレビュー結果が公表されることが望ましい。

「ヒト用医薬品としては、L-アスパラギン酸が、・・・用いられている。」との記述があるが、この評価書はアスパラギンに関するものである以上、この記述は削除されるべきであろう。

「アスパラギンは、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、・・・要請がなされた。」に関する記述に関連して、厚生労働省発食安第1128001号、平成17年11月28日の厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛ての文書“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ついて(回答)”の中の表“食品衛生法第11条第3項に定める対象外物質一覧”の番号5アスパラギンに関

評価しております。

アスパラギン及びアスパラギン酸の食品添加物としての食品健康影響評価につきましては、現時点では、リスク管理機関からの評価要請はなされておらず、評価を実施する予定はありません。

先にも述べましたとおり、本評価は、アスパラギ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、アスパラギンが生体内でアスパラギン酸から生合成されることから、アスパラギンのみならず、アスパラギン酸に関する既存の各種評価書等も必要に応じ参照して評価したものです。

なお、今回の評価を行うために必要な情報は得られたと肥料・飼料等専門調査会は判断しております。

平成17年11月28日付厚生労働省発食安第1128001号文書の表“食品衛生法第11条第3項に定める対象外物質一覧”に関する御意見につきましては、厚生労働省にお伝えいたしますが、Commission Regulation (EU) No.37/2010 on pharmacology active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin では、アスパラギン (Asparagine) 及びアスパラギン酸 (Aspartic acid) とともに、残留基準 (MRL) の設定は不要とされており、使用に関する制限もございません。

して、“EUにおいて残留基準を設定する必要がないと規定されており、かつ、使用方法等に特に制限を設けていない。”と記述されている。しかしながら、動物の栄養に使用するための添加物に関する規則(EC) No 1831/2003に基づく European Union Register of Feed Additives (Edition 137) には、アスパラギン酸の記載 (86ページ) はあるものの、アスパラギンの記載はない。なおアスパラギン酸は‘sensory additives’のカテゴリーにおいてのみ登録されている。

従って、厚生労働省発食安第1128001号、平成17年11月28日の厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛ての文書“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ついて(回答)”の中の表は、十分にチェックされるべきである。

2. '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加盟国のみに関係する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。

3. '(1) JECFA における評価の概要' に関して

「JECFAは、第63回会議(2004年)において、アスパラギン酸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。アスパラギン酸が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)」

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。

3、4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、アスパラギ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、アスパラギン及びアスパラギン酸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。JECFA の参照 5 及び EFSA の参照 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。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

の記述は、読者には理解不能（意味不明）である。また、JECFAはL-アスパラギン酸を評価したのであり、アルパラギン（原文ママ）を評価したのではない。

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）。

JECFAは、第63回会議（2004年）において、L-アスパラギン酸を含む12のアミノ酸に対して、上述の手続きを適用することは、これらの物質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、従って食品を通じてのヒトの曝露量は、flavouring agentsとしての使用に由来する曝露量の幾倍にもなるという理由で、適切でないと表明した。

そしてJECFAは、これら12のアミノ酸が、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、これらの物質のflavouring agentsとしての使用は、現在の推定摂取量において安全上の問題を提起しないであろうと思われると結論している。

4. '(2) EFSAにおける評価' に関して

「EFSAでは、アスパラギン酸は、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として使用し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）」は、読者にとって理解しにくい記述である（意味不明である）。

EFSAは、EUではfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されているアスパラギン酸に、flavouring substanceの評価のための手続きを適用す

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、本専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。

ることは、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測曝露レベルの幾倍にもなるという理由で、不適切であると結論した。しかしEFSAは、アスパラギン酸は、**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る。

また、'曝露量'は、'曝露量'ないしは'ばく露量'とすべきであろう。'曝露量'は誤用である。

5. 'III.食品健康影響評価'に関して

「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、アスパラギン酸の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（既存添加物）と分類されているアスパラギン酸を、**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、アスパラギン酸は、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。

「以上のことから、アスパラギンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用されている限りにおいて、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。」の記述は、アスパラギンではなく、アスパラギン酸に関する情報に基づいており、修正されるべきである。

6. 〈別紙検査値等略称〉に関して

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。

先にも述べましたとおり、本評価は、アスパラギ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。

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。

本評価書（案）は動物用医薬品及び飼料添加物であるアスパラギンについての評価を行ったものであり、アスパラギンのみならずアスパラギン酸に関する既存の各種評価書等を参照しておりますが、入手できた知見を総合的に判断した上で、アスパラギンとして結論を記載しているものです。

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。

対象外物質※ 評価書

アラニン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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) 遺伝毒性試験	6
(4) ヒトにおける知見	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	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2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

〈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）とされているアラニンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

アラニンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常アラ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。

動物に投与されたアラニンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、アラ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アラ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。

アラニンは、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、アラニンは、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

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-アラニン、L-アラニン

英名：DL-alanine、L-alanine

3. 化学名

DL-アラニン

IUPAC

英名：(2RS)-2-Aminopropanoic acid

CAS (No. 302-72-7)

L-アラニン

IUPAC

英名：(2R)-2-Aminopropanoic acid

CAS (No.56-41-7)

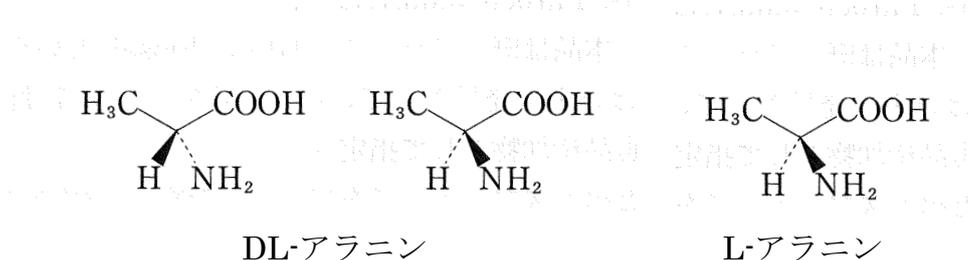
4. 分子式

$C_3H_7NO_2$

5. 分子量

89.09

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

アラニンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、甘味及びうま味を有するアミノ酸である。

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

ちアラニンをはじめとする 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。アラニンは、生体内で糖新生や脂肪酸合成、又はエネルギーの生成に利用されやすく重要なアミノ酸である。（参照 2、3）

日本では、食用動物を対象とした動物用医薬品は承認されていない。

飼料添加物としては、DL-アラニンが、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、DL-アラニン及び L-アラ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-アラニンが、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。

アラニンは、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、対象外物質アラニンについて、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-アラニン及び L-アラ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

ハトを用いた DL-アラニンの経口投与及び腹腔内投与による急性毒性試験が実施された。経口投与では、1,500 mg/羽で 24 時間以内に死亡し、腹腔内投与では、1,000 mg/羽で 40 分以内、500 mg/羽では 75 分以内に死亡したが、350 mg/羽では死亡はみられなかった。(参照 3)

(2) 亜急性毒性試験

ラット及びヒヨコを用いた L-アラニンの混餌投与 (5% L-アラニンを含む低タンパク食) による 2 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。体重抑制及び摂餌量の減少はみられなかった。(参照 3)

ラット (雄雌各 16 匹/群) を用いた DL-アラニンの混餌投与 (0、5、10、20% : 0、2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日に相当) による 26 週間亜急性毒性試験が実施された。血清ピルビン酸及び中性脂質が減少し、20% 投与群において体重増加が 20~30% 減少したが、一般状態に変化は見られなかった。NOAEL は 10% (5,000 mg/kg 体重/日) とされた。(参照 3、4)

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験及び染色体異常試験が実施されたが、いずれも陰性であった。(参照 3)

大腸菌 (*Escherichia coli uvrB*, *uvrB umuC*, *uvrB lexA*) を用いた DL-アラニンの変異原性試験 (プレート法) 及び枯草菌 (*Bacillus subtilis* H17、M45) を用いた DNA 修復試験は陰性であった。

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、5)

(4) ヒトにおける知見

ヒトの内分泌の研究では、L-アラニンを 50 g/ヒト/日で数日間、経口及び静脈内摂取することにより、血中成長ホルモン、グルカゴン及びインスリン濃度が上昇した。50 g/ヒト/日の L-アラニンを 7 日間摂取した肥満患者において吐気及び下痢症状が認められた。(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 は、DL-アラニンが、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 6)

(2) EFSA における評価

EFSA は、DL-アラニンについて、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 5)

Ⅲ. 食品健康影響評価

アラニンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常アラ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。

動物に投与されたアラニンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、アラ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アラ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。

アラニンは、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 7)

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、アラ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、アラニンは、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。

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

<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
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. "DL-アラニン、L-アラニン". 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. D92-98
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. 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
6. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : DL-ALANINE, 2004
7. 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.

アラニ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	本資料もかなり粗い資料開示ですが、ヒトへの試験成績が開示されておましたので、当該物質に関する委員会の判断は妥当なものと思います。	御意見ありがとうございました。
2	<p>全体的な意見</p> <p>アラニ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 substnces (原文ママ) 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、各種評価書等のアラニ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、特にWHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives) も参照されるべきであろう。</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加盟国のみに関係するregionalな機関であり、日本を含む</p>	<p>本評価は、アラニンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、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、アラニ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>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、アラニ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>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>

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。

3. ‘(1) JECFA における評価’ に関して

「JECFAは、DL-アラニンが、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6)」の記述には、JECFAの方針もしくはアプローチについての説明が付加されるべきであろう。

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)。

この関連でJECFAは、第63回会議(2004年)において、DL-アラニンを含め、8のアミノ酸から成るflavouring agentsに上述の手続きを適用し、そしてこれらの8つのflavouring agentsの使用は、現在の推定摂取量において安全上の問題を提起しないであろうと思われると結論している。この結論はDL-アラニンの一人当たりの推定一日摂取量が、DL-アラニンに関するヒトの一日摂取量の閾値(一日当たり1800µg/人)未満であることをベースとしている。

なお、参照6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’ に関して

「EFSAは、DL-アラニンについて、

3、4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、アラニ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、アラニ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、アラニンについては、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6及びEFSAの参照5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。

なお、御指摘を踏まえ、MSDIに関する説明文を脚注に追記しました。

MSDI(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)」は、読者にとって理解しにくい記述である。

EFSAは、EUではfood additive ではなく、flavouring substance として分類されているDL-アラニンをflavouring substance の評価のための手続きに従って評価し、MSDIアプローチをベースに、

“ flavouring substanceとしての推定摂取量レベルにおいて安全性上問題はない “というJECFAの結論に合意している。そしてその合意には、DL-アラニンの一人当たりの推定一日摂取量が、DL-アラニンに関するヒトの一日摂取量の閾値(一日当たり1800µg/人)未満であることが含まれている。

なお、MSDI(Maximised Survey-derived Daily Intake) は一般的な用語ではない。これに関する説明が必要であろう。

5. ' III. 食品健康影響評価' に関して

「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、アラニンの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アラニンを、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、アラニンは、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。また、飼料添加物として使用されるアラニンに由来する曝露量とアラニンが flavouring agent (flavouring substance) として摂取される量とを比較して、この記述が適切であるか否かが検討されるべきであろう。

先にも述べましたとおり、本評価は、アラニ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。

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。

また、飼料添加物由来のアラニンについては、動物の生体内で速やかに代謝され、生体内に蓄積するものではないことから、飼料添加物由来のアラニンの曝露量と flavouring agent (substance) として摂取される量を比較する必要はないと考えます。

<p>6. 〈別紙 検査値等略称〉に関して 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>
---	---

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

対象外物質「アラニン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
P7L2	EFSA は、DL-アラニンについて、 <u>MSDI</u> (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。	EFSA は、DL-アラニンについて、 <u>MSDI</u> ¹ (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。
P7 ページ 下欄外		<u>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</u>

※修正箇所は、第 420 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

対象外物質※ 評価書

アルギニン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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) 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	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3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	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	2月	23日	第420回食品安全委員会（報告）
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

〈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）とされているアルギニンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

アルギニンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常アルギ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。

動物に投与されたアルギニンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、アルギ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アルギ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。

アルギニンは、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、アルギニンは、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：L-アルギニン

英名：L-arginine

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid

CAS (No. 74-79-3)

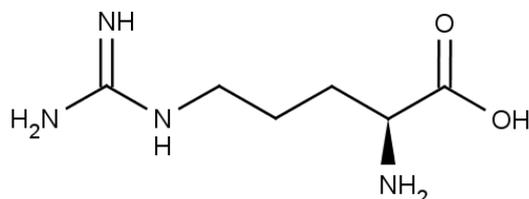
4. 分子式

$C_6H_{14}N_4O_2$

5. 分子量

174.20

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

アルギニンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、グアニジノ (-NHC(=NH) NH₂) 基を持つ最も塩基性の高いアミノ酸である。高塩基性タンパク質である魚の白子のプロタミンでは全構成アミノ酸の約 2/3 を L-アルギニンが占め、植物種子やにんにく中には遊離の状態に含まれている。緑茶、にんにく、イカなどの特徴的な呈味成分であり、調味料として水産加工食品などに使用される。

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アルギニンをはじめとする 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。アルギニンは、成長に必要な十分量は生合成されないため、成長期は外部よ

り摂取する必要がある、この点で準必須アミノ酸とされている。（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-アルギニン塩酸塩を有効成分とする静脈注射用の製剤が承認されている。

飼料添加物としては、L-アルギニンが、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、L-アルギ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-アルギニンが、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。

アルギニンは、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、対象外物質アルギニンについて、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 L-アルギ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ので、過剰のアミノ酸は、蓄積されない。（参照 2）

アルギニンは、生体内ではアンモニアの代謝や尿素の合成に係わる尿素回路の中間体として、アルギニノコハク酸から生合成される。（参照 3）

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、グルタミン酸を経て α -ケトグルタル酸へと代謝され、クエン酸回路において利用される。（参照 2）

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（系統不明）を用いた経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀は約12,000～16,000 mg/kg 体重であった。（参照 3、4）

(2) 亜急性毒性試験

ラット（系統不明）を用いた L-アルギニンの混餌投与（カゼイン 15 %含有飼料：L-アルギニン 7.5 %添加）による亜急性毒性試験が実施された。明らかな発育の遅延が認められた。（参照 3）

ラット（CD(SD)系、6 週齢、雌雄各 15 匹/群）を用いた L-アルギニンの強制経口投与（2,000 mg/kg 体重/日）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。一般症状、体重、摂餌量、眼検査、血液学的検査、臓器重量及び剖検では影響は認められなかった。雌雄数例で尿中の pH 上昇（pH 9）及びタンパク陽性が増加した。胃の境界縁扁平上皮の軽度の過形成が雌雄で認められた。この変化はアルギニンの投与方法に起因するものと考えられた。また、投与終了後 2 週間の休薬期間中に変化は見られなくなり、可逆的な変化と考えられた。（参照 5）

ラット（系統不明、雌雄）を用いた L-アルギニンの 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 %（3,320 mg/kg 体重/日）とされた。（参照 4）

ラット（CD(SD)系、雌雄各 12 又は 18 匹/群）を用いた L-アルギニンの 13 週間混餌投与（0、1.25、2.5 及び 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 %（3,131 mg/kg 体重/日）とされた。（参照 5）

(3) 遺伝毒性試験

大腸菌（*Escherichia coli uvrB*、*uvrB umuC*、*uvrB LexA*）を用いた L-アルギニンの変異原性試験（プレート法）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は陽性であったが、この試験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）

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-アルギニンは天然に存在す

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-アルギニンが、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 7)

(2) EFSA における評価

EFSA では、L-アルギニンは、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。しかし、EU における生産状況が不明のため最終的な評価にはできなかったとしている。(参照 6)

Ⅲ. 食品健康影響評価

アルギニンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常アルギ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。

動物に投与されたアルギニンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、アルギ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アルギ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。

アルギニンは、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 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、アルギニ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、アルギニンは、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。

<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. 265-293,487-494
3. "L-アルギニン". 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. D112-114.
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. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the safety and efficacy of the product containing L-arginine produced by fermentation from *Corynebacterium glutamicum*(ATCC-13870) for all animal species Adopted on 17 April The EFSA Journal(2007)473,1-19
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 : L-ARGININE, 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.

アルギニ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にあるにもかかわらず、専門家による整理した資料開示の開示がなかったのは残念に存じます。</p> <p>しかし、反復毒性試験結果をふまえた議論がなされた最終結論なので、現時点の判断は妥当と感じました。</p>	<p>御意見ありがとうございました。</p> <p>なお、評価書の参照資料等につきましては、個人情報等を除き、食品安全委員会事務局で閲覧いただけます。</p>
2	<p>全体的な意見</p> <p>アルギニ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 style="text-align: center;">記</p> <p>個別意見</p> <p>1. 物質名‘アルギニン’に関して</p> <p>本評価書では、アルギニンとL-アルギニンの双方が用いられているが、本評価書においてはL-アルギニンが取り扱われているので、L-アルギニンが表紙を含め、全体を通じて用いられるべきである。</p> <p>2. ‘Ⅱ.安全性に係る知見の概要’に関して</p>	<p>本評価は、アルギニンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、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、アルギニ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>アルギニンの評価において得られた知見はL-アルギニンに関するものがほとんどであり、本評価においてもL-アルギニ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アルギニンについての評価をしたものであり、アルギニンとの記載は適切なものです。</p>

「本評価書では、各種評価書等のL-アルギニ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) も参照されるべきであろう。

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加盟国のみに関係する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。

4. '(1) JECFA における評価の概要' に関して

「JECFAは、第63回会議(2004年)において、L-アルギニ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-アルギニンが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7)」の記述は、読者に意味不明である。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)。JECFAは、第63回会議(2004年)において、

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、アルギニ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。

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、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、アルギニ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、アルギニ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、アルギニンについては、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 7 及び EFSA の参照 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。

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、本専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。

L-アルギニンを含め、20のアミノ酸から成るflavouring agentsを評価した。JECFAはL-アルギニンを含む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L-アルギニンを含む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。

JECFAはL-アルギニンを、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、参照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。

5. ‘(2) EFSAにおける評価’ に関して

「EFSAでは、L-アルギニンは、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。(参照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-アルギニンはfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されている。従ってEFSAは、L-アルギニンを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L-アルギニンには、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-アルギニンにはこの手続きを取らなかったが、L-アルギニンは、**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る。

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。

6. 'Ⅲ. 食品健康影響評価' に関して

「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-アルギニンの食品としての摂取量が多いことを考慮して、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-アルギニンを、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-アルギニンは、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。

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。

7. 〈別紙 検査値等略称〉に関して

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。

先にも述べましたとおり、本評価は、アルギニ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。

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。

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。

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。

対象外物質※ 評価書

グリシン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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. 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	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

〈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。

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：aminoacetic acid

CAS (No. 56-40-6)

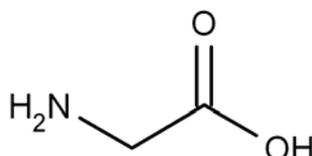
4. 分子式

$C_2H_5NO_2$

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、絹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) に腎盂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	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. “グリシン”. 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. 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照して行っています。</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>

であろう。

2. '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加盟国のみに関係する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。

3 '(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、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。

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)。

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

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。

3、4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。

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 の参照 7 及び EFSA の参照 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。

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、本専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。

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であろうと思われると結論した。

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、参照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’ に関して

「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。(参照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らなかったが、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

る。
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。

5. ‘Ⅲ. 食品健康影響評価’に関して

「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、グリシンの食品としての摂取量が大いことを考慮して、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。

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。

7. 〈別紙 検査値等略称〉に関して

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。

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。

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。

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。

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。

対象外物質※ 評価書

グルタミン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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. 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

〈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：(S)-2,5-diamino-5-oxopentanoic acid

CAS (No. 56-85-9)

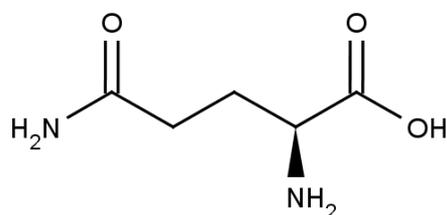
4. 分子式

$C_5H_{10}N_2O_3$

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、 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-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-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-Gultamine 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-gultamine 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> <p>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。</p> <p>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いいたします。</p> <p>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>	<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 style="text-align: center;">記</p> <p>個別意見</p> <p>1. 物質名‘グルタミン’に関して</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>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>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>

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) も参照されるべきであろう。

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加盟国のみに関係する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。

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) に従っ

ミンとの記載は適切なものです。

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。

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、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

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)。

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。

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。

なお、参照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。

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。(参照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

専門調査会では、これまで「曝露」で統一しています。

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らなかったが、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。

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。

6. 'Ⅲ. 食品健康影響評価' に関して

「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多いことを考慮して、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。

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。

7. 〈別紙 検査値等略称〉に関して

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。

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。

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。</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>
---	---

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

対象外物質「グルタミン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
P1L24	(4) ヒトにおける知見.....6	削除
P6L28	(4) ヒトにおける知見 ヒトに 1 週間間欠投与 (27 mg/kg 体重) した試験において、多幸症が認められた。(参照 3)	削除

※修正箇所は、第 420 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

対象外物質※ 評価書

セリン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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) 投与試験	5
(2) 遺伝毒性試験	5
(3) ヒトにおける知見	6
3. 国際機関における評価の概要	6
III. 食品健康影響評価	6
・別紙 検査値等略称	7
・参照	8

〈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6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

〈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）とされているセリンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

セリンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常セリ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。

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

セリンは、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、セリンは、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. 評価対象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-セリン

英名：L-serine

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-amino-3-hydroxypropanoic acid

CAS (No. 56-45-1)

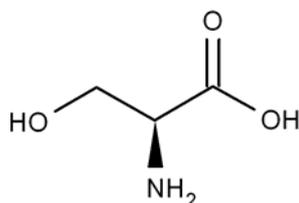
4. 分子式

$C_3H_7NO_3$

5. 分子量

105.09

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

セリンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、絹の表面タンパク質（セリシン）の加水分解によって得られた、生体内で合成可能なアミノ酸である。

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セリンをはじめとする 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。また、生体内ではグリシンと相互変換され、クレアチン、ポルフィン、プリン等重要な生体成分の合成にも関与している。（参照 2、3）

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-セリ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-セリンが、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。

セリンは、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、対象外物質セリンについて、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、各種評価書等のセリ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、鳥類は尿酸に、高等脊椎動物は尿素に変換して排泄される。（参照 2）

2. 毒性に関する知見

(1) 投与試験

ラット及び鶏を用いた DL-セリンの混餌投与（ラットで 2 %、鶏で 5 %）試験では、いずれにおいても、体重減少、死亡等は見られなかった。

カゼインを 18 %含む飼料に DL-セリンを 3.15 %の濃度でラットに混餌投与すると鉍質沈着を伴う近位曲尿細管の障害が認められた。なお、D-セリンは腎障害性を有するが L-セリンには腎障害性が無いことが報告されている。（参照 5）

ラットを用いた L-セリンの低タンパク食混餌投与（4～6 % 添加）試験では、体重の減少が見られた。（参照 3、5）

(2) 遺伝毒性試験

セリンの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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）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 4)

(3) ヒトにおける知見

ヒトの経口摂取による不快症状は、ほとんど報告されていない。(参照 3)

3. 国際機関における評価の概要

EFSA は、セリンについて、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ている。(参照 4)

Ⅲ. 食品健康影響評価

セリンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常セリ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。

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

セリンは、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 6)

また、国際機関における食品添加物の **flavouring substance** としての評価において、セリンの安全性上の懸念はないとしている。

以上のことから、セリンは、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。

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

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
EFSA	欧州食品安全機関

<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.p.487-494
3. “L-セリン”. 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. D1030-1032.
4. 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.
5. Harper, A. E., *et al.*, *Physiol. Rev.* 1970, 50, 428
6. 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.

セリ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>当該に資料にヒトへの影響が記載されてい ましたので、表記された判断は妥当なもの と思います。しかし、経済動物での投与量 などに関する情報量が少ないように感じま したので、情報開示していただきたくお願 いするしだいです。</p>	<p>御意見ありがとうございました。 いただきました御意見は、リスク管理機関 である農林水産省にお伝えします。 なお、評価書の参照資料等につきましては、 個人情報等を除き、食品安全委員会事務局で 閲覧いただけます。</p>
2	<p>全体的な意見 セリ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。 セリンは食品添加物（既存添加物）として 認められていますが、これに関しては別の 調査会において、入手可能なデータと情報 に基づいて、健康影響評価が実施されるべ きでしょう。</p> <p>また、本評価書の作成者は、EFSAがfood additivesとflavouring substances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 style="text-align: center;">記</p> <p>個別意見</p> <p>1. 'I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加 物の概要の7. 使用目的及び使用状況等' に関して 「食品添加物としては、セリンの使用が 認められており、使用基準は定められてい ない。」と述べられている。セリンの食品 添加物としての健康影響評価は食品安全委</p>	<p>本評価は、セリンをヒトが直接摂取するこ とについて評価したのではなく、動物用医 薬品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。 評価は、food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、セリンに関する 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>先にも述べましたとおり、本評価は、セリ ンが動物用医薬品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。 平成 17 年 11 月 28 日付厚生労働省発食安 第 1128001 号文書の表“食品衛生法第 11 条 第 3 項に定める対象外物質一覧”に関する御</p>

員会によって行われていない。健康影響評価を実施しないとしても、セリンに関する入手可能な情報・データのレビュー結果が公表されることが望ましい。

「セリンは、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、・・・要請がなされた。」に関する記述に関連して、厚生労働省発食安第1128001号、平成17年11月28日の厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛ての文書“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ついて(回答)”の中の表“食品衛生法第11条第3項に定める対象外物質一覧”の番号31セリンに関して、“EUにおいて残留基準を設定する必要がないと規定されており、かつ、使用方法等に特に制限を設けていない。”と記述されている。しかしながら、動物の栄養に使用するための添加物に関する規則(EC) No 1831/2003に基づく European Union Register of Feed Additives (Edition 137) には、セリン(75ページ)は ‘sensory additives’ のカテゴリーにおいてのみ登録されている。

従って、厚生労働省発食安第1128001号、平成17年11月28日の厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛ての文書“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ついて(回答)”の中の表は、十分にチェックされるべきである。

2. ‘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加盟国のみに関係する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‘外国政府機関における評価の概要’とすべきである。

3. ‘(2) EFSAにおける評価’に関して

「EFSAは、セリンについて、MSDI(Maximised Survey-derived Daily Intake) の手法により推定したflavouring

意見につきましては、厚生労働省にお伝えいたしますが、Commission Regulation (EU) No.37/2010 on pharmacology active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin では、セリン (Serine) は残留基準 (MRL) の設定は不要とされており、使用に関する制限もございません。

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。

本評価は、動物用医薬品としてセリンを評価したもので、food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、既存の各種評価

substanceとしての摂取量では安全性上の懸念はないとしている。(参照4)」は、読者にとって理解しにくい記述である(意味不明である)。

EFSAは、EUではfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されているセリンにflavouring substanceの評価のための手続きを適用した、そしてセリンは、MSDIアプローチによって計算された摂取量をベースにして、安全性上問題にならないとの結論を得た。

また、MSDI(Maximised Survey-derived Daily Intake)は一般的な用語ではない。これに関する説明が必要とされるであろう。

4. 'Ⅲ. 食品健康影響評価' に関して

「また、国際機関における食品添加物のflavouring substanceとしての評価において、セリンの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、“EFSAは、日本では食品添加物(既存添加物)と分類されているセリンを、food additiveもしくはfeed additiveとしてではなく、flavouring substanceとして評価し、セリンは、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。

書等の必要な情報について参照して行っており、EFSAの評価について必要な範囲で引用しておりますが、参照4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。

御指摘の記述につきまして、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。

なお、御指摘を踏まえ、MSDIに関する説明文を脚注に追記しました。

先にも述べましたとおり、本評価は、セリンが動物用医薬品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。

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 additives等の制度上の詳細についての記述する必要はないものと考えます。

対象外物質「セリン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
P6L8	EFSA は、セリンについて、 <u>MSDI</u> (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。	EFSA は、セリンについて、 <u>MSDI</u> ¹ (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。
P6 ページ 下欄外		<u>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</u>

※修正箇所は、第 420 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

対象外物質※ 評価書

チロシン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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) 亜急性毒性試験	5
(2) 生殖発生毒性試験	6
(3) 遺伝毒性試験	6
(4) その他の試験	6
(5) ヒトにおける知見	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	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7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

〈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
秋葉 征夫	館田 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
	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）とされているチロシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

チロシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常チロ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。

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

チロシンは、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、チロシンは、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

飼料添加物

2. 一般名

和名：L-チロシン

英名：L-tyrosine

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)- α -amino-4-hydroxybenzenepropanoic acid

CAS (No. 60-18-4)

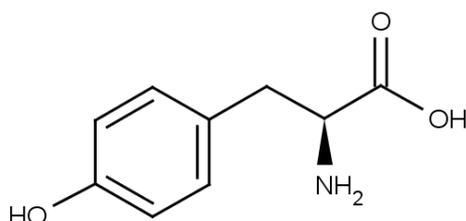
4. 分子式

$C_9H_{11}NO_3$

5. 分子量

181.19

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

チロシンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、カゼインやチーズから単離された。多くのタンパク質中に広く存在し、絹フィブロインに比較的多く含まれる。チロシンは、カテコールアミン神経伝達物質（エピネフリン、ドパミン等）、ホルモン、メラニン色素等の前駆体である。（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。タンパク質構成アミノ酸のうちチロ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。チロシンは、生体内では必須アミノ酸であるフェニルアラニンから合成されるが、小児では不足しやすいことから、育児用調製粉乳の成分として重要である。（参

照 2、3)

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。

食品添加物としては、L-チロ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-チロ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等を目的として用いられている。

チロシンは、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、対象外物質チロシンについて、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、各種評価書等のチロ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。（参照 2）

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、フマル酸及びアセチル CoA に変換され、クエン酸回路において利用される。（参照 2）

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として排泄される。（参照 2）

2. 毒性に関する知見

(1) 亜急性毒性試験

ラット (Donryu 系、雄) を用いたチロシンの 3 週間混餌投与試験を実施した。5% チロシン添加・10% カゼイン飼料では体重及び摂餌量減少、5% チロシン添加・25% カゼイン飼料では体重増加抑制傾向がみられた。（参照 4）

ラット（Wistar 系、雄）を用いたチロシンの 21 日間混餌投与試験（炭水化物の代わりに 10 %チロシン添加・20 %カゼイン飼料）を実施した。

その結果、摂餌量及び体重に投与の影響は見られなかったが、肝比重量増加、血清総コレステロール及び肝 HMG-CoA 還元酵素（コレステロール合成に関与）活性の増加が認められた。（参照 5）

（2）生殖発生毒性試験

ラット（SD 系、雌）にチロシン 500 mg/kg 体重/日を妊娠 11～20 日に経口投与した試験では、出生児に行動異常が認められた。

ラット（SD 系、雌）にチロシン 500 mg/kg 体重/日を妊娠 15～21 日に経口投与した試験では、出生児にドーパミン系神経の異常が認められた。（参照 6）

（3）遺伝毒性試験

L-チロシンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC* 及び *uvrB LexA*) を用いた変異原性試験（プレート法、362 µg/mL、-S9）、DL-チロシンの *E.coli* (WP2 *uvrA/pkM101oxyR⁺* 及び *oxyR⁻*) を用いた変異原性試験（1,000 µg/plate、±S9）、L-チロシンのマウスリンフォーマ細胞（L5178Y/Tk^{+/-}）を用いた前進突然変異試験（～272 µg/mL、±S9）及び L-チロシンの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（181 µg/mL）は全て陰性であった。また、L-チロシンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（～115 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 7）

（4）その他の試験

ラット（若齢雄）に低タンパク食（6 %カゼインを含む飼料）に L-チロシンを 3 %の濃度で添加し、混餌投与すると、白内障及び皮膚障害が認められた。（参照 3、8）

（5）ヒトにおける知見

ヒト（11 人の男性）に 100 mg/kg 体重のチロシンを単独若しくは、食事とともに単回又は数回に分けて摂取させた結果、血漿チロシン濃度の上昇が認められたが、他の中性アミノ酸は増加しなかった。血圧、心拍数、尿量、胃腸の不快感、神経系及び心理学的現象の異常はみられなかった。（参照 3、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-チロ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-チロシンが 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 10、11)

(2) EFSA における評価

EFSA では、L-チロシンは、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

チロシンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常チロ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。

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

チロシンは、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 12)

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、チロ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、チロシンは、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

<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-チロシン". 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. D1128-1130.
4. Muramatsu, K. et al, Effect of excess levels of individual amino acids on growth of rats fed casein diets, *J. Nutr.*, 1971, 101, 1117
5. Nagaoka, S., et al., Effects of excess dietary tyrosine or certain xenobiotics on the cholesterologenesis in rats. *J. Nutr.* 1986, 116, 726
6. Santana, C., et al., Tyrosine ingestion during rat pregnancy alters postnatal development of dopaminergic neurons in the offspring. *Brain Res.*, 1994, 635, 96
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.26Rev1. *The EFSA Journal* (2008) 870, 1-46.
8. Alam, S.Q., et al., Effect of threonine on the toxicity of excess tyrosine and cataract formation in the rat. *J Nutrition.* 89. 91-96. 1966
9. Melamed, E., et al., Plasma tyrosine in normal humans: effects of oral tyrosine and protein-containing meals. *J Neural Transm.* 47. 299-306. 1980
10. JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series. 928. 2004. p98-106
11. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : TYROSINE, 2004.
12. 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.

チロ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	当該物質のヒトとりわけ幼児など年少児への影響まで記載があるので、当該物質に対する判断は妥当なものと思います。	御意見ありがとうございました。
2	<p>全体的な意見</p> <p>チロ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 style="text-align: center;">記</p> <p>個別意見</p> <p>1. 物質名‘チロシン’に関して</p> <p>本評価書では、チロシンとL-チロシンの双方が用いられているが、本評価書においてはL-チロシンが取り扱われているので、L-チロシンが表紙を含め、全体を通じて用いられるべきである。</p> <p>2. ‘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L-チロ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、および、これに関連</p>	<p>本評価は、チロシンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、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、チロ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照して行っています。</p> <p>チロシンの評価において得られた知見はL-チロシンに関するものがほとんどであり、本評価においても主にL-チロシ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チロシンについて評価したものであり、チロシンとの記載は適切なものです。</p> <p>JECFA 等の評価については、必要な範囲で引用しております。</p> <p>チロシンの評価においては、御指摘の資料</p>

するWHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives) も参照されるべきであろう。

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加盟国のみに関係する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。

4. '(1) JECFA における評価の概要' に関して

「JECFAは、第63回会議(2004年)において、L-チロ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-チロシンが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、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)。

この関連でJECFAは、第63回会議(2004年)において、L-チロシンを含め、20のアミノ酸から成るflavouring agentsを評価

のうち、「JECFA の第 63 回会議の報告書 (WHO Technical Report Series 928)」については参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られたと考えられ、「WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)」については参照していません。

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、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、チロ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。

評価は、チロ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、御指摘の資料のうち「WHO Technical Report Series 928」は参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られたと考えられ、「WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)」については参照していません。JECFA の参照 10、11 及び EFSA の参照 7 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、本専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。

した。JECFAは、L-チロシンを含む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L-チロシンを含む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であろうと思われると結論した。

JECFAはL-チロシンを、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、参照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。

5. ‘(2) EFSAにおける評価’ に関して

「EFSAでは、L-チロシンは、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。(参照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-チロシンはfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されている。従ってEFSAは、L-チロシンを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L-チロシンには、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、L-チロシンにはこの手続きを取らなかったが、L-チロシンは、flavouring

<p>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’に関して 「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-チロ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L-チロシンを、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) として評価した、そしてL-チロシンは、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>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〉に関して 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>先にも述べましたとおり、本評価は、チロ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>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>
--	---

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

対象外物質「チロシン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
P5L29	チロシンの新生児における代謝障害として、代謝酵素の一過性の未成熟により、血漿チロシン濃度の上昇が発生することがある。また、チロシン代謝に関与する酵素の欠損による高チロシン血症により、新生児期、幼児期、長期生存者に各々、特有の病態を示すことが知られている。 (参照 2、3、4)	削除
P6L5	(参照 5)	(参照 4)
P6L11	(参照 6)	(参照 5)
P6L15	変異原性試験 (プレート法、362 µg/ml、-S9)	変異原性試験 (プレート法、362 µg/mL、-S9)
P6L18	(参照 7)	(参照 6)
P6L29	(参照 8)	(参照 7)
P6L34	(参照 9)	(参照 8)
P7L1	(参照 10)	(参照 9)
P7L11	(参照 11、12)	(参照 10、11)
P7L18	(参照 8)	(参照 7)
P7L28	(参照 13)	(参照 12)
P8L4	FAO/WHO 合同食品添加物会議	FAO/WHO 合同食品添加物 <u>専門家</u> 会議
P9	<参照> 1.~3. (略) 4. 万有製薬株式会社. "アミノ酸および有機酸の代謝障害-先天性代謝障害". メルク マニュアル 日本語版 第 18 版 Online. 2005. 5. Muramatsu, K. et al, Effect of excess levels of individual amino acids on growth of rats fed casein diets, J. Nutr., 1971, 101, 1117 6. Nagaoka, S., et al., Effects of excess dietary tyrosine or certain xenobiotics on the	<参照> 1.~3. (略) 削除 4. Muramatsu, K. et al, Effect of excess levels of individual amino acids on growth of rats fed casein diets, J. Nutr., 1971, 101, 1117 5. Nagaoka, S., et al., Effects of excess dietary tyrosine or certain xenobiotics on the

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
	<p>cholesterogenesis in rats. J. Nutr. 1986, 116, 726</p> <p><u>7.</u> Santana, C., et al., Tyrosine ingestion during rat pregnancy alters postnatal development of dopaminergic neurons in the offspring. Brain Res., 1994, 635, 96</p> <p><u>8.</u> 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.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46.</p> <p><u>9.</u> Alam,S.Q., et al., Effect of threonine on the toxicity of excess tyrosine and cataract formation in the rat. J Nutrition. 89. 91-96. 1966</p> <p><u>10.</u> Melaned, E., et al., Plasma tyrosine in normal humans: effects of oral tyrosine and protein-containing meals. J Neural Transm. 47. 299-306. 1980</p> <p><u>11.</u> JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series. 928. 2004.p98-106</p> <p><u>12.</u> Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : TYROSINE, 2004.</p>	<p>cholesterogenesis in rats. J. Nutr. 1986, 116, 726</p> <p><u>6.</u> Santana, C., et al., Tyrosine ingestion during rat pregnancy alters postnatal development of dopaminergic neurons in the offspring. Brain Res., 1994, 635, 96</p> <p><u>7.</u> 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.26Rev1. The EFSA Journal (2008) 870, 1-46.</p> <p><u>8.</u> Alam,S.Q., et al., Effect of threonine on the toxicity of excess tyrosine and cataract formation in the rat. J Nutrition. 89. 91-96. 1966</p> <p><u>9.</u> Melaned, E., et al., Plasma tyrosine in normal humans: effects of oral tyrosine and protein-containing meals. J Neural Transm. 47. 299-306. 1980</p> <p><u>10.</u> JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series. 928. 2004.p98-106</p> <p><u>11.</u> Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : TYROSINE, 2004.</p>

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
	<p><u>13.</u> 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.</p>	<p><u>12.</u> 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.</p>

※修正箇所は、第 420 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

対象外物質※ 評価書

バリリン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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) 亜急性毒性試験	5
(2) 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8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

〈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）とされているバリリンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

バリリンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常バリリ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。

動物に投与されたバリリンは、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、バリリ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バリリ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。

バリリンは、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、バリリンは、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（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：L-バリン

英名：L- valine

3. 化学名

IUPAC

英名：(S)-2-amino-3-methylbutanoic acid

CAS (No. 72-18-4)

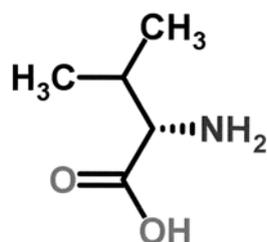
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2$

5. 分子量

117.15

6. 構造式



L-バリン

7. 使用目的及び使用状況等

バリンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、筋肉で代謝される分岐鎖アミノ酸であり、筋肉のエネルギー代謝に深く関わっている。

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バリンをはじめとする 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。（参照 2）

日本では、動物用医薬品としての承認はない。

飼料添加物としては、L-バリ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、L-バリ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-バリンが、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。

バリンは、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、対象外物質バリンについて、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-バリ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。（参照 2）

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）

バリンは糖原性アミノ酸で、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。（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) 亜急性毒性試験

ラット（SD 系、雌雄）を用いた L-バリンの 13 週間混餌投与（0、1.25、2.5、5 %）による亜急性毒性試験が実施された。各投与群における L-バリンの摂取量は、雄でそれぞれ 0、823、1,600 及び 3,230 mg/kg 体重/日、雌でそれぞれ 0、954、1,850 及び 3,720 mg/kg 体重/日であった。雌の 5 % 群で体重増加抑制が軽度ではあるが有意に減少した。

NOAEL は、雄で 3,230 mg/kg 体重/日（5 %）、雌で 1,850 mg/kg 体重/日（2.5 %）であった。（参照 6、7）

(2) 遺伝毒性試験

DL-バリンの *Escherichia coli* (*uvrB*, *uvrB umuC* 及び *uvrB LexA*) を用いた変異原性試験 (プレート法、235 µg/mL)、*E. coli* (P3478) を用いた変異原性試験 (500 µg/plate)、*Bacillus subtilis* (H17、M45) を用いた DNA 修復試験 (2,000 µg/plate、10,000 µg/mL)、L-バリンの *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及び *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (62、185、556、1567 及び 5,000 µg/plate、±S9) は全て陰性であった。また、L-バリンのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (~115 µg/mL) 及び DL-バリンの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) 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)

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-バリンについて、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 は、DL-バリンについて、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 8)

Ⅲ. 食品健康影響評価

バリンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常バリ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。

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

バリンは、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、安全性上の懸念はないとされている。

以上のことから、バリンは、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

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

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	欧州食品安全機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
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-バリン”. 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. D1310-1313.
4. “バリン”. 獣医学大辞典. 獣医学大辞典編集委員会. チクサン出版社. 2000 年. p1,231.
5. “バリン”. 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. p1118.
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 branched-chain amino acids in rats. Int. J Toxicol. 2004. 23. 119-126
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. 26Rev1. 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 : VALINE. 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

バリ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	当該物質のヒトへの使用例の記載があるので、当該物質に対する判断は妥当と思えます。	御意見ありがとうございました。
2	<p>全体的な意見 バリ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。 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 1. ‘Ⅱ.安全性に係る知見の概要’ に関して 「本評価書では、各種評価書等のバリ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、特にWHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives) も参照されるべきであろう。</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>本評価は、バリンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、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。 評価は、food additives 及び flavouring agents 等の区別に関係なく、バリ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>JECFA 等の評価については、必要な範囲で引用しております。 バリンの評価においては、御指摘の資料のうち、「JECFA の第 63 回会議の報告書(WHO Technical Report Series 928)」は参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られなかったと考えられ、「WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)」については参照しておりません。</p>

EFSAは、あくまでもEU加盟国のみに関係する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。

3. ‘(1) JECFA における評価’ に関して

「JECFAは、DL-バリリンが、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)」の記述には、JECFAの方針もしくはアプローチについての説明が付加されるべきであろう。

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)。

この関連でJECFAは、第63回会議(2004年)において、DL-バリリンを含め、8のアミノ酸から成るflavouring agentsに上述の手続きを適用し、そしてこれらの8つのflavouring agentsの使用は、現在の推定摂取量において安全上の問題を提起しないであろうと思われると結論している。この結論はDL-バリリンの一人当たりの推定一日摂取量が、DL-バリリンに関するヒトの一日摂取量の閾値(一日当たり1800 μ g/人)未満であることをベースにしている。

なお、参照8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。

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。

3、4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、バリリ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、バリリ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、御指摘の資料のうち”WHO Technical Report Series 928”は参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られたと考えており、”WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)”について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。

なお、御指摘を踏まえ、MSDI に関する説明文を脚注に追記しました。

4. ‘(2) EFSAにおける評価’に関して
「EFSAは、DL-バリンについて、MSDI(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)」は、読者にとって理解しにくい記述である。

EFSAは、EUではfood additive ではなく、flavouring substance として分類されているDL-バリンをflavouring substanceの評価のための手続きに従って評価し、MSDIアプローチをベースに、

“ flavouring substanceとしての推定摂取量レベルにおいて安全性上問題はない
“というJECFAの結論に合意している。そしてその合意には、DL-バリンの一人当たりの推定一日摂取量が、DL-バリンに関するヒトの一日摂取量の閾値(一日当たり1800 μ g/人)未満であることが含まれている。

なお、MSDI(Maximised Survey-derived Daily Intake) は一般的な用語ではない。これに関する説明が必要であろう。

5. ‘Ⅲ. 食品健康影響評価’に関して

「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、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DL-バリンを、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、バリンは、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。また、飼料添加物として使用されるDL-バリンに由来する曝露量とDL-バリンがflavouring agent (flavouring substance)として摂取される量とを比較して、この記述が適切であるか否かが検討されるべきであろう。

先にも述べましたとおり、本評価は、バリ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。

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。

また、飼料添加物由来のバリンについては、動物の生体内で速やかに代謝され、生体内に蓄積するものではないことから、飼料添加物由来のバリンの曝露量とflavouring agent (substance)として摂取される量を比較する必要はないと考えます。

<p>6. 〈別紙 検査値等略称〉に関して 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>
---	---

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

対象外物質「バリリン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
P6L21	EFSA は、DL-バリリンについて、 <u>MSDI</u> (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。	EFSA は、DL-バリリンについて、 <u>MSDI</u> ¹ (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。
P6 ページ 下欄外		<u>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</u>

※修正箇所は、第 420 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

対象外物質※ 評価書

ヒスチジン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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

〈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 菫子	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だと考えられる。

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：(S)- α -amino-1H-imidazol-4-propanoic acid

CAS (No. 71-00-1)

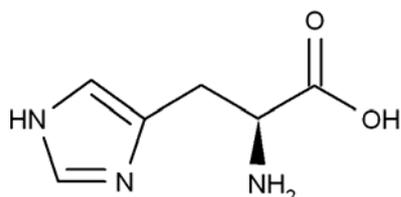
4. 分子式

$C_6H_9N_3O_2$

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だと考えられる。

<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

ヒスチジ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	当該物質のヒトとりわけ乳幼児や年少への影響が記載されていたので、当該物質への判断は妥当と思いました。	御意見ありがとうございました。
2	<p>全体的な意見</p> <p>ヒスチジ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. 物質名‘ヒスチジン’に関して</p> <p>本評価書では、ヒスチジンとL-ヒスチジンの双方が用いられているが、本評価書においてはL-ヒスチジンが取り扱われているので、L-ヒスチジンが表紙を含め、全体を通じて用いられるべきである。</p> <p>2. ‘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L-ヒスチジ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</p>	<p>本評価は、ヒスチジンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、動物用医薬品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、ヒスチジ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>ヒスチジンの評価において得られた知見はL-ヒスチジンに関するものがほとんどであり、本評価においてもL-ヒスチジ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、動物用医薬品であるヒスチジンについて評価したものであり、ヒスチジンとの記載は適切なものです。</p> <p>JECFA 等の評価については、必要な範囲で引用しております。</p> <p>ヒスチジンの評価においては、御指摘の資</p>

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) も参照されるべきであろう。

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加盟国のみに関係する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。

4. '(1) JECFA における評価の概要' に関して

「JECFAは、第63回会議(2004年)において、L-ヒスチジ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-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)。

+JECFA (原文ママ) は、第63回会議(2004年)において、L-ヒスチジンを含め、20のアミノ酸から成るflavouring agentsを評

料のうち、「JECFA の第 63 回会議の報告書 (WHO Technical Report Series 928)」は参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られたと考えられ、「WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)」については参照しておりません。

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、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、ヒスチジンが動物用医薬品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、ヒスチジ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、御指摘の資料で「WHO Technical Report Series 928」は参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られたと考えており、「WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)」については参照しておりません。JECFA の参照 8、9 及び EFSA の参照 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。

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、本専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。

価した。JECFAは、L-ヒスチジンを含む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-ヒスチ
ジンを含む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。

JECFAはL-ヒスチジンを、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、参照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。

5. ‘(2) EFSAにおける評価’ に関して

「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。(参照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-ヒスチジンはfood additiveではなく、
flavouring substanceとして分類されている。従って
EFSAは、L-ヒスチジンを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L-ヒスチジンには、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-ヒスチジンにはこの手続きを取らなかったが、L-ヒスチジンは、**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。

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。

6. 'Ⅲ. 食品健康影響評価' に関して

「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-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。」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-ヒスチジンを、**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、L-ヒスチジンは、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。

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。

7. 〈別紙 検査値等略称〉に関して

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。

先にも述べましたとおり、本評価は、ヒスチジンが動物用医薬品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。

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。

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。

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。

対象外物質「ヒスチジン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
P5L↑4	血清生化学的検査	血液生化学的検査
P8L3	血清尿素窒素	血中尿素窒素

※修正箇所は、第 420 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

対象外物質※ 評価書

メチオニン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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

〈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
秋葉 征夫	館田 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 葎子
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-(methylsulfanyl)butanoic acid

CAS (No. 59-51-8)

L-メチオニン

IUPAC

英名：(2S)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid

CAS (No. 63-68-3)

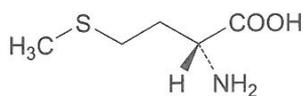
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2S$

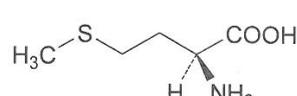
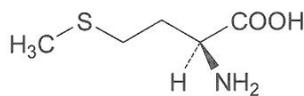
5. 分子量

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。

メチオニンが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。

メチオニンは、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。

<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

メチオニ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	当該物質の発癌性試験を経済動物における飼料成分(?)で試験した結果の記載は極めて意義があるのと考えます。よって当該物質への判断は妥当と思います	御意見ありがとうございました。
2	<p>全体的な意見</p> <p>メチオニ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、各種評価書等のメチオニ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、特にWHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives) も参照されるべきであろう。</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</p>	<p>本評価は、メチオニンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、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、メチオニ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>JECFA 等の評価については、必要な範囲で引用しております。</p> <p>メチオニンの評価においては、御指摘の資料のうち、”WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)”は参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られたと考えられ、「JECFA の第 63 回会議の報告書 (WHO Technical Report Series 928)」については参照しておりません。</p> <p>EFSA は、EU の専門機関であることから、</p>

係する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。

3. ‘(1) JECFA における評価’ に関して

「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)」の記述には、JECFAの方針もしくはアプローチについての説明が付加されるべきであろう。

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)。

JECFAは、第63回会議(2004年)において、DL-メチオニンを含め、8のアミノ酸から成るflavouring agentsに上述の手続きを適用し、そしてこれらの8つのflavouring agentsの使用は、現在の推定摂取量において安全上の問題を提起しないであろうと思われると結論している。この結論はDL-メチオニンの一人当たりの推定一日摂取量が、DL-メチオニンに関するヒトの一日摂取量の閾値(一日あたり1800µg/人)未満であることをベースとしている。

なお、参照8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’ に関して

国際機関と整理しています。

3、4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、メチオニ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、メチオニ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、御指摘の資料で”WHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives)”は参照しておりますが、他の文献から必要な知見は得られたと考えており、”WHO Technical Report Series 928”については参照しておりません。JECFAの参照8及びEFSAの参照7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。

なお、御指摘を踏まえ、MSDIに関する説明文を脚注に追記しました。

「EFSAは、DL-メチオニンについて、MSDI(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)」は、読者にとって理解しにくい記述である。

EFSAは、EUではfood additive ではなく、flavouring substance として分類されているDL-メチオニンをflavouring substanceの評価のための手続きに従って評価し、MSDIアプローチをベースに、

“ flavouring substanceとしての推定摂取量レベルにおいて安全性上問題はない “というJECFAの結論に合意している。そしてその合意には、DL-メチオニンの一人当たりの推定一日摂取量が、DL-メチオニンに関するヒトの一日摂取量の閾値(一日当たり1800µg/人)未満であることが含まれている。

なお、MSDI(Maximised Survey-derived Daily Intake) は一般的な用語ではない。これに関する説明が必要であろう。

5. 'Ⅲ. 食品健康影響評価' に関して

「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、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DL-メチオニンを、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、メチオニンは、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。

また、飼料添加物として使用されるDL-メチオニンに由来する曝露量とDL-メチオニンがflavouring agent (flavouring substance) として摂取される量とを比較して、この記述が適切であるか否かが検討されるべきであろう。

先にも述べましたとおり、本評価は、メチオニ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。

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。

また、飼料添加物由来のメチオニンについては、動物の生体内で速やかに代謝され、生体内に蓄積するものではないことから、飼料添加物由来のメチオニンの曝露量と flavouring agent (substance) として摂取される量を比較する必要はないと考えます。

<p>6. 〈別紙 検査値等略称〉に関して 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「メチオニン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 420 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 449 回会合資料 (変更後)
P7L24	EFSA は、メチオニンについて、 <u>MSDI</u> (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。	EFSA は、メチオニンについて、 <u>MSDI¹</u> (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。
P7 ページ 下欄外		<u>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</u>

※修正箇所は、第 420 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

対象外物質※ 評価書

ロイシン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 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

〈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であると考えられる。

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)

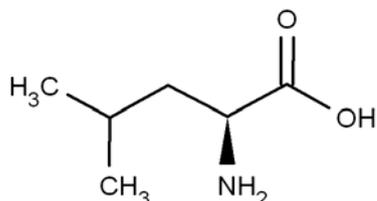
4. 分子式

$C_6H_{13}NO_2$

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.

ロイ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	当該物質のヒトへの使用の記載がなされているので、当該物質への判断は妥当と思います。	御意見ありがとうございました。
2	<p>全体的な意見</p> <p>ロイ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。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. 物質名‘ロイシン’に関して</p> <p>本評価書では、ロイシンとL-ロイシンの双方が用いられているが、本評価書においてはL-ロイシンが取り扱われているので、L-ロイシンが表紙を含め、全体を通じて用いられるべきである。</p> <p>2. ‘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L-ロイ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</p>	<p>本評価は、ロイシンをヒトが直接摂取することについて評価したのではなく、動物用医薬品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、ロイ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照して行っています。</p> <p>ロイシンの評価において得られた知見はL-ロイシンに関するものがほとんどであり、本評価においてもL-ロイシ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、動物用医薬品であるロイシンについて評価したものであり、ロイシンとの記載は適切なものです。</p> <p>JECFA 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、ロイ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>

928) および、これに関連するWHO Food Additives Series: 54 (Safety evaluation of certain food additives) も参照されるべきであろう。

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加盟国のみに関係する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。

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-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7)」の記述は、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)。

この関連でJECFAは、第63回会議(2004年)において、L-ロイシンを含め、20のアミノ酸から成るflavouring agentsを評価した。JECFAはL-ロイシンを含む12のアミノ酸はマクロ栄養素であり、また蛋白質の

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、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、ロイシンが動物用医薬品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、ロイ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、ロイシンについては、他の文献から必要な知見は得られたと考えており、御指摘の資料を参照しておりません。JECFA の参照 8 及びEFSA の参照 7 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、本専門調査会では、これまで「暴露」で統一しています。

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-ロイシンを含む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であろうと思われると結論した。

JECFA はL-ロイシンを、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、参照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。

5. ‘(2) EFSAにおける評価’ に関して

「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。(参照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-ロイシンはfood additiveではなく、flavouring substanceとして分類されている。従ってEFSAは、L-ロイシンを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L-ロイシンには、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、L-ロイシンにはこの手続きを取らなかったが、L-ロイシンは、flavouring

<p>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’に関して 「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-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。」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-ロイシンを、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、L-ロイシンは、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>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〉に関して 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>先にも述べましたとおり、本評価は、ロイシンが動物用医薬品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>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>
---	--

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しております。