

(案)

対象外物質※ 評価書

グルタミン

2012年2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
(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）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)		(2011年1月7日から)	
小泉 直子	(委員長)	小泉 直子	(委員長)
見上 彪	(委員長代理*)	熊谷 進	(委員長代理*)
長尾 拓		長尾 拓	
野村 一正		野村 一正	
畑江 敬子		畑江 敬子	
廣瀬 雅雄		廣瀬 雅雄	
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)

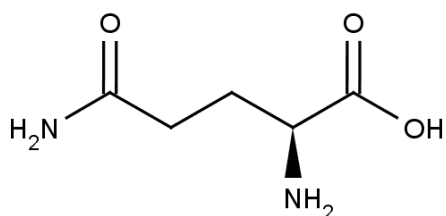
### 4. 分子式

$C_5H_{10}N_2O_3$

### 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  $\alpha$ -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、 $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 LD<sub>50</sub> 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)

## (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)

## 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 <sub>50</sub>	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.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 : 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.