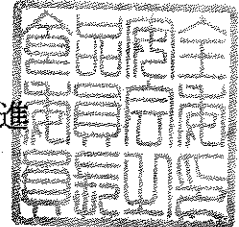




府食第648号  
平成25年8月5日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年12月11日付け厚生労働省発食安1211第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたグルタミルバリルグリシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

### 記

グルタミルバリルグリシンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。

# 添加物評価書

## グルタミンバリングリシン

2013年8月

食品安全委員会

## 目次

|   | 頁  |
|---|----|
| ○審議の経緯.....   | 3  |
| ○食品安全委員会委員名簿.....                                       | 3  |
| ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....                             | 3  |
| ○要約.....  | 4  |
| <br>  |    |
| I. 評価対象品目の概要.....                                       | 5  |
| 1. 用途.....  | 5  |
| 2. 名称.....  | 5  |
| 3. 化学式及び構造式.....  | 5  |
| 4. 分子量.....   | 5  |
| 5. 性状等.....   | 5  |
| 6. 安定性.....   | 5  |
| 7. 評価要請の経緯.....   | 6  |
| 8. 添加物指定の概要.....  | 7  |
| <br>  |    |
| II. 一日摂取量の推計等.....                                      | 7  |
| 1. 我が国における一日推定摂取量.....                                  | 7  |
| 2. 海外における使用量.....                                       | 7  |
| <br>  |    |
| III. 安全性に係る知見の概要.....                                   | 8  |
| 1. 体内動態.....  | 8  |
| (1) 食品常在成分等への該当性.....                                   | 8  |
| (2) その他.....  | 11 |
| 2. 毒性.....  | 12 |
| (1) 遺伝毒性.....   | 12 |
| (2) 反復投与毒性.....   | 13 |
| <br>  |    |
| IV 国際機関等における評価.....                                     | 14 |
| 1. JECFA における評価.....                                    | 14 |
| 2. 米国における評価.....  | 14 |
| <br>  |    |
| V. 食品健康影響評価.....  | 14 |
| <br>  |    |
| 別添 食品添加物が食品内又は消化管内で分解して食品常在成分となることを確認<br>する場合の検討事項..... | 15 |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 別紙 1 : 略称 .....       | 16 |
| 別紙 2 : 各種毒性試験成績 ..... | 17 |
| 参照 .....              | 18 |

### <審議の経緯>

|                     |  |
|---------------------|--|
| 2012年12月12日         | 厚生労働大臣から添加物の指定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1211第1号）、関係書類の接受 |
| 2012年12月17日         | 第458回食品安全委員会（要請事項説明）                                     |
| 2013年4月25日          | 第117回添加物専門調査会  |
| 2013年5月16日          | 第118回添加物専門調査会  |
| 2013年6月24日          | 第479回食品安全委員会（報告）   |
| 2013年6月25日から7月24日まで | 国民からの意見・情報の募集  |
| 2013年8月1日           | 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告                                |
| 2013年8月5日           | 第484回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣に通知）                      |

### <食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

### <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2012年10月1日から）

今井田 克己（座長）  
梅村 隆志（座長代理）  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

調味料として使用される添加物「グルタミルバリルグリシン」（CAS 登録番号：38837-70-6）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、グルタミルバリルグリシンを被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性に関するものである。

本委員会としては、添加物「グルタミルバリルグリシン」が「添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 22 年 5 月 27 日食品安全委員会決定）における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」に該当すると判断したことから、添加物「グルタミルバリルグリシン」の安全性について、同指針に基づき、試験の一部について省略し、遺伝毒性及び 28 日間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うこととした。

本委員会としては、グルタミルバリルグリシンについての毒性に係る知見を検討した結果、添加物「グルタミルバリルグリシン」については、遺伝毒性、反復投与毒性の懸念はないと判断した。

以上のことから、本委員会としては、添加物「グルタミルバリルグリシン」について、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

調味料（参照 1、2）

### 2. 名称

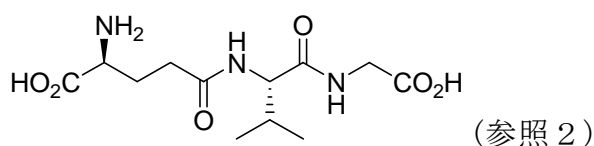
和名：グルタミルバリルグリシン

英名：Glutamyl-valyl-glycine、L- $\gamma$ -Glutamyl-L-valyl-glycine

CAS 登録番号：38837-70-6（参照 1、2）

### 3. 化学式及び構造式

$C_{12}H_{21}N_3O_6$



### 4. 分子量

303.31(参照 2)

### 5. 性状等

今般、厚生労働省に添加物「グルタミルバリルグリシン」の添加物としての指定及びそれに関連した規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「グルタミルバリルグリシン」の成分規格案では、含量として「本品を乾燥物換算したものはグルタミルバリルグリシン（ $C_{12}H_{21}N_3O_6$ ）95.0~102.0%を含む」、性状として「本品は、白～淡赤色の粉末である。」とされている。（参照 2、3）

指定等要請者によれば、添加物「グルタミルバリルグリシン」の有効成分の性質は、「白色で無臭の結晶であり、融点は 225~228°C、比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : -29 ( $c=1.0$ ,  $H_2O$ )、酸解離定数は  $pK_{a1}=2.5$ 、 $pK_{a2}=3.8$ 、 $pK_{a3}=9.6$  である。水に溶けやすく、非極性溶媒に対して溶けにくい。」とされている。（参照 2）

### 6. 安定性

指定等要請者（2011a）の報告によれば、グルタミルバリルグリシンの保存試験（25°C/相対湿度 60%及び 40°C/相対湿度 75%、12 か月間）が実施されている。その結果、保存による含量及び光学異性体の量の変化は認められなかったとされている。類縁物質として $\alpha$ -Glu-Val-Gly が環化したピログルタミン酸

-Val-Gly の温度依存的な生成が認められ、最大で 0.70%であったとされている。  
(参照 4)

指定等要請者 (2011b) の報告によれば、グルタミルバリルグリシンの水溶液中における安定性試験 (50~80°C、pH2~10) が実施されている。その結果、水溶液中のグルタミルバリルグリシンの残存率について、50°C、全ての pH で、48 時間以内の変化は認められなかったとされている。80°Cでは、pH の低下及び経過時間の増加に依存した減少傾向が認められたとされている。(参照 5)

## 7. 評価要請の経緯

指定等要請者によれば、グルタミルバリルグリシンは、 $\gamma$ -グルタミル構造 (グルタミン酸の $\gamma$ 位のカルボキシル基とアミノ酸のアミノ基がペプチド結合した構造) を有し、この構造を持つ種々のペプチドは、にんにくや玉ねぎの他、チーズ、肉、貝、ワインや酒などに含まれており、コク味付与機能を有する物質であるとされている。(参照 6、7、8、9)

指定等要請者によれば、コク味機能はカルシウムセンシングレセプター (CaSR<sup>(1)</sup>) 活性と正の相関を示し、添加物「グルタミルバリルグリシン」は、コク味を有する物質として知られているグルタチオン (GSH) の約 10 倍の CaSR 活性を有するとされている。(参照 2)

添加物「グルタミルバリルグリシン」について、外国における使用実績は認められていない。

今般、添加物「グルタミルバリルグリシン」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされたことから、厚生労働省は、添加物の指定及び規格基準の設定の検討を開始するに当たり、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼したものである。(参照 1)

なお、添加物「グルタミルバリルグリシン」については、「添加物に関する食品健康影響評価指針」(2010 年 5 月食品安全委員会決定) (以下「指針」という。) 及び「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知) (以下「平成 8 年厚生省ガイドライン」という。) に基づき、「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合」

---

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。



として、毒性に関する資料の添付が一部省略されて資料の整理が行われている。  
(参照 10)

## 8. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「グルタミンバリングリシン」について、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、使用基準は設けないこととしている。(参照 1)

## II. 一日摂取量の推計等

### 1. 我が国における一日推定摂取量

指定等要請者によれば、添加物「グルタミンバリングリシン」は、スープやスナックといった GSH 高含有の調味料が使用されている食品群のほか、アイスクリーム、チーズやヨーグルトといったコク味が好まれる食品群に、平均添加濃度 15~80 ppm、また最大添加濃度 30~160 ppm で使用するものとされている。添加物「グルタミンバリングリシン」の使用が想定されるそれぞれの食品分類の一日摂取量の全年齢平均値と添加物「グルタミンバリングリシン」の最大添加濃度を乗じて各食品分類から摂取される添加物「グルタミンバリングリシン」の量を求め、これらを合計して添加物「グルタミンバリングリシン」の推定一日摂取量を算出すると、約 44 mg/人/日 (約 0.88 mg/kg 体重/日) になるとされている。(参照 2、11)

指定等要請者によれば、グルタミンバリングリシンの使用が想定される食品(コーヒー飲料、アイスクリーム、飲料、マーガリン、クリーマー、ビール様飲料、スープ類、つゆ・たれ類、粉体調味料、ハム・ソーセージ、乳系使用冷凍食品)の市場規模は、8,400,000 トンとされている。平均的な喫食時濃度を 40 ppm とし、すべての商品に添加されるわけではないことから納入率 1%とすると年間消費量は約 4,000 kg と計算される。日本の人口 1 億 2751 万人の 1 割がグルタミンバリングリシンを摂取すると想定すると、推定一日摂取量は 0.859 mg/人/日 (約 0.017 mg/kg 体重/日) になるとされている。(参照 2、12)

本委員会としては、添加物「グルタミンバリングリシン」の推計値が過小にならないよう留意し、一日摂取量を 44 mg/人/日 (0.88 mg/kg 体重/日) と考えた。

### 2. 海外における使用量

指定等要請者によれば、添加物「グルタミンバリングリシン」の米国におけ

る各食品カテゴリーの最高濃度と各食品の摂取量を乗じて添加物「グルタミルバリルグリシン」の一日摂取量を算出すると、32.63 mg/人/日となり、米国人の平均体重 60kg とすると、約 0.54 mg/kg 体重/日とされている。(参照 2、13、14)

### III. 安全性に係る知見の概要

#### 1. 体内動態

##### (1) 食品常在成分等への該当性

添加物「グルタミルバリルグリシン」は、トリペプチドであることから、食品由来のたん白質と同じように、消化管において速やかに食品成分に分解されると推定される。このことをより明らかにするため、指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当するかどうかについて、以下のとおり整理した。

##### ① 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。

指定等要請者 (2010a) の報告によれば、グルタミルバリルグリシンを人工胃液に 20 ppm (66.6  $\mu$ M) の濃度で添加し、37°C で 0、2、4、6 時間インキュベートする試験が実施されている。その結果、6 時間後、グルタミルバリルグリシンについて 97% (60.5  $\mu$ M) の残存が認められたとされている。(参照 15)

指定等要請者 (2010b) の報告によれば、グルタミルバリルグリシンを人工腸液に 5 ppm (15.5  $\mu$ M) の濃度で添加し、37°C で 0、3、6 時間インキュベートする試験が実施されている。その結果、6 時間経過後、グルタミルバリルグリシンについて約 40% (6.17  $\mu$ M) の残存、L-valyl-glycine (VG) について 2.93  $\mu$ M の生成が認められたとされている。(参照 16)

指定等要請者 (2010c) の報告によれば、グルタミルバリルグリシンをヒト小腸粘膜ホモジネートに 5 ppm (15.5  $\mu$ M) の濃度で添加し、37°C で 0、10、30、60、90 分間インキュベートする試験が実施されている。その結果、グルタミルバリルグリシンについて 30 分後に 19.5% (2.99  $\mu$ M) の残存、90 分後に 2.0% (0.31  $\mu$ M) の残存が認められたとされている。VG について 10~60 分後に 3.18  $\mu$ M まで増加が認められたが、90 分後には当初と同濃度になったとされている。(参照 17)

指定等要請者（2010d）の報告によれば、グルタミルバリルグリシンをヒト小腸粘膜マイクロソーム画分に 5 ppm (15.5 μM) の濃度で添加し、37°C で 0、5、10、15、30、60 分間インキュベートする試験が実施されている。その結果、グルタミルバリルグリシンについて 15 分後に定量限界未満となったとされている。VG について 5 分後をピークとして 11.27 μM まで増加、その後 6.01 μM まで減少が認められたとされている。（参照 1 8）

指定等要請者（2011）の報告によれば、食品中のグルタミルバリルグリシン並びに分解物（L-γ-glutamyl-L-valine (γEV) 及び VG）について、含有量を分析する試験が実施されている。その結果、分析を行った 66 食品中、魚醤、調味料、乳製品、魚介等の 41 食品でグルタミルバリルグリシン（0.1～48.3 ppm）が認められたとされている。また、分解物である γEV 及び VG については、多くのサンプルにおいてグルタミルバリルグリシンよりも高い濃度（γEV：0.01～378.6 ppm、VG：0.1～850.4 ppm）が認められたとされている。（参照 1 9）

Toelstede ら（2009）の報告によれば、各種チーズにおける γEV の含有量を測定する試験が実施されている。その結果、数種チーズにおいて高濃度（234.4 ppm 以下）の γEV が認められたとされている。（参照 9）

指定等要請者は、添加物「グルタミルバリルグリシン」は、胃ではほとんど分解されないが、小腸で一部が分解される他、小腸粘膜の主にマイクロソーム画分に含まれる成分により速やかに VG に分解され、更に VG もバリリンとグリシンに分解されることが確認されたとしている。したがって、グルタミルバリルグリシンは、消化管内で分解してグルタミン酸、バリリン及びグリシンを生じると推定される。また、グルタミルバリルグリシン及びその分解物と想定される γEV 及び VG は種々の食品中に含まれることも認められている。（参照 2）

以上より、本委員会としては、①の事項が確認されると考えた。

② 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。

指定等要請者は、上述の人工胃液、人工腸液、ヒト小腸粘膜ホモジネート液、ヒト小腸粘膜マイクロソーム画分による試験の結果、グルタミルバリルグリシンが γ グルタミル基を有するトリペプチドであること、主要代謝物が VG であることから、グルタミルバリルグリシンは、膜たん白として小腸に発現し、γ グルタミル基を転移させる gamma- glutamyl-

transpeptidase によって分解される可能性が推察されるとしている。（参照 2、15、16、17、18）

以上より、本委員会としては、②の事項が確認されたと考えた。

**③ 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。**

指定等要請者は、添加物「グルタミルバリルグリシン」の一日摂取量（約 44 mg/人/日）は、日本人のたん白質の平均一日摂取量（67.3 g/人/日）の 0.065%に過ぎないとしている。したがって、仮にグルタミルバリルグリシンが未変化体のまま全て吸収されたとしても、一日の総たん白質摂取量に与える影響はほとんどないとしている。また、上述のとおり、グルタミルバリルグリシンは消化管で速やかにジペプチドやアミノ酸に分解され、他の食品のたん白質、ペプチド又はアミノ酸と同様に生体に利用されるとしている。（参照 2、20）

日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表 2010 によれば、食品可食部のたん白質 1 g に含まれる各アミノ酸は、グルタミン酸で 70~410 mg、バリンで 26~84 mg、グリシンで 20~290 mg とされている（参照 21）。たん白質の平均一日摂取量が 67.3 g/人/日であることから、食事由来の各アミノ酸の一日摂取量は、グルタミン酸で約 4.7~28 g/人/日、バリンで約 1.7~6 g/人/日、グリシンで約 1.3~19 g/人/日と考えられる。添加物「グルタミルバリルグリシン」の推定一日摂取量が約 44 mg/人/日であることから、添加物「グルタミルバリルグリシン」に由来する各アミノ酸の一日摂取量は、グルタミン酸で約 21 mg/人/日、バリンで約 17 mg/人/日、グリシンで約 11 mg/人/日と考えられる。食事由来の各アミノ酸の一日摂取量と添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取に由来する各アミノ酸の一日摂取量を比較すると、添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取によるアミノ酸の摂取量への影響は少ないと考えられる。

以上より、本委員会としては、③の事項が確認されたと考えた。

**④ 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。**

指定等要請者は、上述のとおり、グルタミルバリルグリシンは消化管で速やかにジペプチドやアミノ酸に分解され、他の食品のたん白質、ペプチ

ド又はアミノ酸と同様に生体に利用されるとしている。また、グルタミルバリルグリシンの推定摂取量は総たん白質摂取量の 0.065%と微量であり、添加物「グルタミルバリルグリシン」の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されることは考えにくく、また生体組織中に蓄積する懸念はないとしている。（参照 2、15、16、17、18）

以上より、本委員会としては、④の事項が確認されると考えた。

**⑤ 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。**

上述のとおり、指定等要請者は、添加物「グルタミルバリルグリシン」の一日摂取量（約 44 mg/人/日）は、日本人のたん白質の平均一日摂取量（67.3 g/人/日）の 0.065%に過ぎないとしている。（参照 2）また、上述のとおり、食事由来の各アミノ酸の一日摂取量と添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取に由来する各アミノ酸の一日摂取量を比較すると、添加物「グルタミルバリルグリシン」の摂取によるアミノ酸の摂取量への影響は少ないと考えられる。

以上より、本委員会としては、⑤の事項が確認されると考えた。

以上より、本委員会としては、添加物「グルタミルバリルグリシン」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断した。

**（2）その他**

グルタミルバリルグリシンは、上述のとおり消化管内でジペプチドである VG に分解されるとされている。ここでは、VG によるアンジオテンシン変換酵素阻害に伴う血圧降下等の薬理作用発現の可能性について検討を行った。

Cheung ら（1980）の報告によれば、ウサギ肺細胞ホモジネートから精製したアンジオテンシン変換酵素に各種ジペプチドを添加し、酵素阻害活性を検討する試験が実施されている。その結果、VG の IC<sub>50</sub> は 1,100 μM であったとされている。（参照 2 2）

以上より、本委員会としては、アンジオテンシン変換酵素に対する VG の IC<sub>50</sub> は、添加物「グルタミルバリルグリシン」を摂取することにより体内で生成する VG の濃度に比較して十分高いことから、アンジオテンシン変換酵素の阻害による血圧降下等の懸念はないと考えた。

## 2. 毒性

上述のとおり、添加物「グルタミンバリン」については、指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかの場合」に該当すると考えた。したがって、本委員会としては、添加物「グルタミンバリン」の毒性について、指針に基づき試験の一部について省略し、遺伝毒性及び 28 日間反復投与毒性に係る試験成績を用いて検討を行うこととした。

### (1) 遺伝毒性

#### ① 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

指定等要請者委託試験報告（2010e）によれば、添加物「グルタミンバリン」について、細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvrA）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数の用量依存性のある 2 倍以上の増加は認められず、遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったとされている。（参照 2 3）

#### ② 染色体異常を指標とする試験

##### a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

指定等要請者委託試験報告（2010f）によれば、添加物「グルタミンバリン」について、チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽培養細胞を用いた染色体異常試験（短時間処理法及び連続処理法ともに：最高濃度 3,100 µg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、構造異常及び倍数性異常出現率の増加は認められず、陰性であったとされている。（参照 2 4）

##### b. げっ歯類を用いる小核試験

指定等要請者委託試験報告（2010g）によれば、8 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）に添加物「グルタミンバリン」（500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）を約 24 時間間隔で 2 回経口投与する小核試験が実施されており、陰性であったとされている。（参照 2 5）

本委員会としては、以上の結果から、添加物「グルタミンバリン」については、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された遺伝毒性試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性、小核試験のいず

れも陰性であることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。

## (2) 反復投与毒性

指定等要請者委託試験報告(2010h)によれば、6週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物「グルタミルバリルグリシン」(0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日:平均被験物質摂取量はそれぞれ雄で0、113.9、336.5、1,112.7 mg/kg 体重/日、雌で114.0、327.9、1,123.8 mg/kg 体重/日)を28日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与期間中のいずれの投与群においても死亡は認められず、一般状態、機能検査、握力、自発運動量、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査のいずれの検査項目においても被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかったとされている。尿検査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、たん白尿陽性例の増加傾向が認められたとされているが、試験実施者は、腎臓等の臓器障害を示唆する血液生化学的検査、解剖検査若しくは病理組織学的検査の変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられるとしている。血液生化学的検査において、尿素窒素及びクレアチニンについて、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に減少が認められたが、試験実施者は、増加ではないことから毒性学的意義のない変化であるとしている。器官重量について、100及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓の相対及び絶対重量の減少、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺の相対及び絶対重量の減少、肺及び腎臓の相対重量の増加が、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎の相対重量の減少が認められたが、試験実施者は、いずれも用量に関連した変化ではなく、試験施設の背景値の範囲内の軽微な変化であり、血液学的検査や脾臓を含むリンパ・造血器系の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられるとしている。以上の結果から、試験実施者及び指定等要請者は、グルタミルバリルグリシンのNOAELを雌雄ともに最高用量である1,000 mg/kg 体重/日(雄で1,112.7 mg/kg 体重/日、雌で1,123.8 mg/kg 体重/日)を上回るものと判断している(参照26)。本委員会としては、尿検査で認められたたん白尿陽性例について、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で増加傾向を認めるものと考えるが、毒性学的意義のない変化と考えること及びその根拠については同意する。血液生化学的検査で認められた尿素窒素及びクレアチニンの減少について、毒性学的意義のない変化と考えることには同意するが、その根拠は軽微な変化であり、栄養状態や尿量に特段の異常がなく、筋肉等の臓器障害を示唆する血液生化学的検査、解剖検査又は病理組織学的検査の変化が認められなかったことに求めるべきであると考え。その他については、試験実施者の意見に同意する。以上より、本委員会としては、本試験におけるNOAEL

を雌雄ともに本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日（雄で 1,112.7 mg/kg 体重/日、雌で 1,123.8 mg/kg 体重/日）と判断した。

#### IV 国際機関等における評価

##### 1. JECFA における評価

2012 年、JECFA は、添加物「グルタミンバリン」の評価を行っている。評価の結果、添加物「グルタミンバリン」は、フレーバーの中の「AMINO ACIDS AND RELATED SUBSTANCES」グループで構造クラス I として評価され、「No safety concern」と判断されたとされている。(参照 2 7)

##### 2. 米国における評価

2010 年 2 月、FEMA expert panel は、添加物「グルタミンバリン」について、指定の使用範囲において GRAS (FEMA GRAS No. 4709) 認証し、2011 年には使用範囲の拡大が認定されたとされている。(参照 1 3、1 4)

#### V. 食品健康影響評価

本委員会としては、添加物「グルタミンバリン」が「添加物に関する食品健康影響評価指針」における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」に該当すると判断したことから、添加物「グルタミンバリン」の安全性について、同指針に基づき、試験の一部について省略し、遺伝毒性及び 28 日間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うこととした。

本委員会としては、グルタミンバリンについての毒性に係る知見を検討した結果、添加物「グルタミンバリン」については、遺伝毒性、反復投与毒性の懸念はないと判断した。

以上のことから、本委員会としては、添加物「グルタミンバリン」について、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。



**別添 食品添加物が食品内又は消化管内で分解して食品常在成分となることを確認する場合の検討事項（平成8年厚生省ガイドライン 表2より）**

1. 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。
2. 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。
3. 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。
4. 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。
5. 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

<別紙 1 : 略称>

| 略称          | 名称等  |
|-------------|--|
| CaSR        | カルシウムセンシングレセプター  |
| EU          | European Union : 欧州連合  |
| FEMA        | Flavor and Extract Manufactures Association                                  |
| GRAS        | Generally Recognized As Safe : 一般的に安全とみなされる                                  |
| JECFA       | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives :<br>FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議 |
| Glu         | Glutamic Acid : グルタミン酸   |
| Gly         | Glycine : グリシン   |
| GSH         | グルタチオン   |
| $\gamma$ EV | L- $\gamma$ -glutamyl-L-valine : L- $\gamma$ -グルタミル-L-バリン                    |
| Val         | Valine : バリン   |
| VG          | L-valyl-glycine : L-バリル-グリシン   |

<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

| 試験項目       | 試験種類         | 動物種等   | 試験期間                  | 投与方法            | 群設定            | 被験物質             | 投与量                                | 試験結果概要  | 参照                          |
|------------|--------------|--|-----------------------|-----------------|----------------|------------------|------------------------------------|---|-----------------------------|
| 遺伝毒性       | 復帰突然変異試験     | <i>S. typhimurium</i><br>TA98、<br>TA100、<br>TA1535、<br>TA1537、<br><i>E. coli</i> WP2uvrA | -                     | <i>in vitro</i> | -              | グルタミルバリ<br>ルグリシン | 最高用量 5<br>mg/plate                 | 代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数の用量依存性のある 2 倍以上の増加は認められず、遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったとされている。                               | 指定等要請者委託試験報告 (2010e) 参照 2 3 |
| 遺伝毒性       | 染色体異常試験      | チャイニーズ・ハム<br>スター肺由来線維芽<br>培養細胞   | -                     | <i>in vitro</i> | -              | グルタミルバリ<br>ルグリシン | 最高濃度 3,100<br>µg/mL                | 代謝活性化系の有無にかかわらず、構造異常及び倍数性異常出現率の増加は認められず、陰性であったとされている。   | 指定等要請者委託試験報告 (2010f) 参照 2 4 |
| 遺伝毒性       | げっ歯類を用いる小核試験 | ICR マウス  | 約 24 時間<br>間隔で 2<br>回 | 経口投与            | 各群雄 5<br>匹     | グルタミルバリ<br>ルグリシン | 500、1,000、<br>2,000 mg/kg 体<br>重/日 | 陰性であったとされている。   | 指定等要請者委託試験報告 (2010g) 参照 2 5 |
| 反復投与<br>毒性 | 28 日間試験      | ラット  | 28 日間                 | 混餌投与            | 各群雌雄<br>各 10 匹 | グルタミルバリ<br>ルグリシン | 0、100、300、<br>1,000 mg/kg 体<br>重/日 | 本委員会としては、本試験における NOAEL を雌雄共に本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日 (雄で 1,112.7 mg/kg 体重/日、雌で 1,123.8 mg/kg 体重/日) と判断した。 | 指定等要請者委託試験報告 (2010h) 参照 2 6 |

## <参照>

---

- 1 厚生労働省, 「グルタミンバリングリシン」の添加物指定及び規格基準設定に関する食品健康影響評価について, 第458回食品安全委員会(平成24年12月17日)
- 2 味の素株式会社, 食品添加物の指定要請添付資料 グルタミンバリングリシン, 2012年12月6日
- 3 味の素株式会社社内資料, 代表的なIRスペクトル, 2009年10月6日
- 4 味の素株式会社社内資料, KF001の保存安定性, 2011年3月8日 a
- 5 味の素株式会社社内資料, 試験報告書 調理条件を想定した水溶液中のGlutamyl-valyl-glycine 安定性試験, 2011年11月22日 b
- 6 Ueda Y, Sakaguchi M, Hirayama K, Miyajima R and Kimizuka A: Characteristic Flavor Constituents in Water Extract of Garlic. *Agri Biol Chem* 1990; 54(1); 163-9
- 7 Ichikawa M, Ide N, Ono K: Changes in organosulfur compounds in garlic cloves during storage. *J Agric Food Chem* 2006; 54; 4849-54
- 8 Shaw ML, Pither-Joyce MD, McCallum JA: Purification and cloning of a  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase from onion (*Allium cepa*). *Phytochemistry* 2005; 66: 515-22
- 9 Toelstede S and Hofmann T: Kokumi-Active Glutamyl Peptides in Cheeses and Their Biogenesis by *Penicillium roquefortii*. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 3738-48
- 10 厚生省, 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について(平成8年3月22日衛化第29号)
- 11 味の素株式会社社内資料, Glutamyl-valyl-glycine が添加される食品分類と Glutamyl-valyl-glycine の最大摂取量, 2012年6月22日
- 12 味の素株式会社社内資料, 日本国内事業市場規模から算出したグルタミンバリングリシンの1日摂取量, 2012年6月21日
- 13 味の素株式会社社内資料, Letter from the FEMA expert panel dated February 19, 2010

- 
- 1 4 味の素株式会社社内資料, Letter from the FEMA expert panel dated Feburary 28, 2011 (additional food categories)
- 1 5 味の素株式会社社内資料, The *in vitro* study on the degradation of KF001 in the simulated gastric fluid, 2010 年 1 月 15 日 a (2012 年 1 月 18 日修正)
- 1 6 味の素株式会社社内資料, The *in vitro* study on the degradation of KF001 (5 ppm) in the simulated intestinal fluid, 2010 年 1 月 15 日 b (2012 年 1 月 18 日修正)
- 1 7 味の素株式会社社内資料, The *in vitro* study on the degradation of KF001 (5 ppm) in the homogenate of human small intestinal mucosa, 2010 年 1 月 15 日 c
- 1 8 味の素株式会社社内資料, The *in vitro* study on the degradation of KF001 (5 ppm) in the microsomal fraction from human small intestinal mucosa, 2010 年 1 月 15 日 d
- 1 9 味の素株式会社社内資料, 食品中における Glutamyl-valyl-glycine ならびにその想定加水分解物の分析, 2011 年 10 月
- 2 0 厚生労働省, 平成 21 年国民健康・栄養調査報告  
(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h22-houkoku-07.pdf>)
- 2 1 文部科学省, 日本食品標準成分表準拠 アミノ酸成分表 2010
- 2 2 Cheung HS, Wang FL, Ondetti MA, Sabo EF and Cushman DW: Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin-converting enzyme. J Biol Chem 1980; 255(2): 401-7.
- 2 3 (株)ボゾリサーチセンター, 最終報告書 KF001 の細菌を用いる復帰突然変異試験(試験番号 T-0564), 2010 年 12 月 13 日(指定等要請者委託試験報告 2010e)
- 2 4 (株)ボゾリサーチセンター, 最終報告書 KF001 の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(M-1437), 2010 年 12 月 13 日(指定等要請者委託試験報告 2010f)
- 2 5 (株)ボゾリサーチセンター, 最終報告書 KF001 のマウスを用いた小核試験(M-1432), 2010 年 12 月 10 日(指定等要請者委託試験報告 2010g)
- 2 6 (株)ボゾリサーチセンター, 最終報告書 KF001 のラットを用いた 28 日間混餌

---

投与毒性試験, 2010年12月17日(指定等要請者委託試験報告 2010h)

- <sup>27</sup> In WHO and FAO(ed.), Technical Report Series 974, Evaluation of Certain Food Additive, Seventy- sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 2012; pp. 55-60