



府食第277号

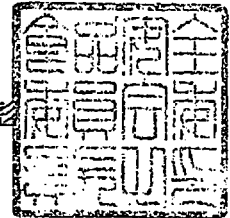
平成20年3月13日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年5月22日付け厚生労働省発食安第0522006号をもって貴省から当委員会に意見を求められた L-グルタミン酸アンモニウム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。

記

L-グルタミン酸アンモニウム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

L-グルタミン酸アンモニウム

2008年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 化学名.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 性状等.....	4
7. 評価要請の経緯.....	4
8. 添加物指定の概要.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）.....	5
(1) L-グルタミン酸の代謝とその主な役割.....	5
(2) 吸収.....	6
(3) 分布.....	8
2. 毒性.....	9
(1) 急性毒性.....	9
(2) 反復投与毒性及び発がん性.....	10
(3) 生殖発生毒性.....	12
(4) 遺伝毒性.....	14
(5) 生化学・一般薬理.....	15
(6) ヒトにおける知見.....	16
3. 一日摂取量の推計等.....	18
(1) わが国における評価.....	18
(2) 米国における評価.....	18
(3) EUにおける評価.....	19
III. 国際機関等における評価.....	19
1. JECFAにおける評価.....	19
2. 米国における評価.....	20
3. EUにおける評価.....	21
IV. 食品健康影響評価.....	21
<別紙：L-グルタミン酸アンモニウム 安全性試験結果>.....	23
<参照>.....	28

<審議の経緯>

2006年5月22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（厚生労働省発食安第0522006号）、関係書類の接受

2006年5月25日 第144回食品安全委員会（要請事項説明）

2007年11月20日 第51回添加物専門調査会

2008年1月15日 第53回添加物専門調査会

2008年1月31日 第224回食品安全委員会（報告）

2008年1月31日より2008年2月29日 国民からの御意見・情報の募集

2008年3月10日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2008年3月13日 第230回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄***
見上 彪	本間 清一	本間 清一

*2007年2月1日から

**2007年4月1日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)	(2007年10月1日から)
福島 昭治 (座長)	福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)	山添 康 (座長代理)
石塚 真由美	石塚 真由美
井上 和秀	井上 和秀
今井田 克己	今井田 克己
江馬 眞	梅村 隆志
大野 泰雄	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
中島 恵美	頭金 正博
西川 秋佳	中江 大
林 眞	中島 恵美
三森 国敏	林 眞
吉池 信男	三森 国敏
(参考人)	吉池 信男
梅村 隆志	

要 約

食品の風味増強剤、食塩代替品等に使用される添加物「L-グルタミン酸アンモニウム」(CAS 番号：7558-63-6 (無水物)) 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。

評価に供した試験成績は、L-グルタミン酸アンモニウム、他のL-グルタミン酸塩類等を被験物質としたものも含め、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

L-グルタミン酸アンモニウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、既にわが国で使用の認められているL-グルタミン酸及びその塩類の試験成績を用いて総合的に評価することは可能と判断した。

L-グルタミン酸アンモニウムのほか、L-グルタミン酸及びその塩類の安全性試験成績(別紙)を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有しないと考えられる。また、反復投与毒性試験では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと考えられた。

以上から、L-グルタミン酸アンモニウム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(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

2. 化学名 (参照 1~3)

和名：L-グルタミン酸アンモニウム

英名：Monoammonium L-Glutamate

CAS 番号：7558-63-6 (無水物)

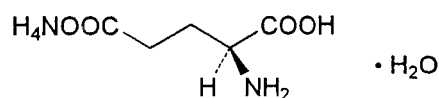
3. 分子式 (参照 2、3)

$C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$

4. 分子量 (参照 1~3)

182.18

5. 構造式 (参照 1)



6. 性状等 (参照 1~6)

水によく溶けるが、有機溶媒には不溶。5%(w/v)水溶液の pH は 6.0~7.0。無色から白色の結晶若しくは結晶性粉末で、弱い刺激臭がある。水溶液はうま味のほか酸味、僅かなえぐ味などの雑味がある。

水への溶解度は、水 100 g (20℃) に対し、2.9 g (pH1.5)、6.6 g (pH5.0)、22.5 g (pH8.0) である。なお、L-グルタミン酸、同カリウム塩、同カルシウム塩、同マグネシウム塩の溶解度は、水 100 g (20℃) に対し、順に 0.72 g、173 g、30 g、66 g とされている。

7. 評価要請の経緯

L-グルタミン酸アンモニウムは、食品の風味増強剤、食塩代替品等として広く欧米諸国等で使用されている食品添加物である。

わが国においては、既に L-グルタミン酸ナトリウムが 1948 年に、L-グルタミン酸が 1964 年に食品添加物として指定され、その後、厚生労働省により、ナトリウム塩に偏っているわが国の食品添加物の実態を見直し電解質のバランスを改善する目的で、ナトリウム塩の摂取を分散化する方針が示されて以降、1991 年 1 月には L-グルタミン酸カリウム、L-グルタミン酸カルシウム及び L-グルタミン酸

マグネシウムが指定され、調味料等として広く食品に使用されている。

厚生労働省では、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。

この方針に従い、L-グルタミン酸アンモニウムについて評価資料がまとまったことから、食品添加物指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼されたものである。

8. 添加物指定の概要

L-グルタミン酸アンモニウムの使用基準及び成分規格について検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。なお、L-グルタミン酸アンモニウムは、食品中に存在するL-グルタミン酸の塩であって、また、JECFAでは「ADIを特定しない(not specified)」とされ、わが国で既に使用が認められている類縁のL-グルタミン酸及びL-グルタミン酸塩（カリウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム塩）にも特段の使用基準は設定されていないことから、添加物として適正に使用される限り、使用基準を設定する必要はないとされている。

II. 安全性に係る知見の概要

弱酸と弱塩基との塩であるL-グルタミン酸アンモニウムは、胃液中で容易にL-グルタミン酸になると予測されることから、胃を通過した時点で食事由来の遊離L-グルタミン酸、タンパク質分解物としてのL-グルタミン酸、あるいはL-グルタミン酸ナトリウム等の塩類と同一の過程を経て吸収されると考えられる。（参照5、7）

従って、L-グルタミン酸アンモニウムの体内動態はL-グルタミン酸と同様に扱うことが可能と考えられることから、体内動態についてはL-グルタミン酸の挙動についてまとめた。毒性についてはL-グルタミン酸とその塩類の毒性試験のデータを基に、L-グルタミン酸アンモニウムの毒性を検討することとした。

1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

（1）L-グルタミン酸の代謝とその主な役割

L-グルタミン酸は多くの食品の主要なタンパク質の構成アミノ酸であると同時に遊離型として乳製品（2～1,200 mg/100 g）、鶏製品、肉、魚（9～69 mg/100 g）、野菜（18～200 mg/100 g）等、多くの食品中に存在する。なお、体重70 kgのヒトが一日に摂取する食事性タンパク質由来の総アミノ酸量101 gのうち、20 gがL-グルタミン酸である。（参照8）

ラットでの栄養学的研究によれば、L-グルタミン酸は非必須アミノ酸であるが成長のためにかなり大量に必要とされる。生体内でL-グルタミン酸が必要になった場合、L-グルタミン酸はクエン酸回路の中間体である α -ケトグルタル酸を炭素骨格として生合成される。また、グルタミナーゼ反応によるL-グルタミンの分解によってもL-グルタミン酸は生成する。一方、糖質（炭水化物）と脂質が不足している場合には、L-グルタミン酸が α -ケトグルタル酸に代謝されクエン酸サイクルに入ることにより、エネルギーを獲得することができる。また、L-グルタミン酸はグルタミン合成酵素によりL-グルタミンに代謝されアンモニアを固定する機能がある。L-グルタミン酸はL-プロリンやL-アルギニン合成の中間体ともなっている。[図]（参照 8、9）

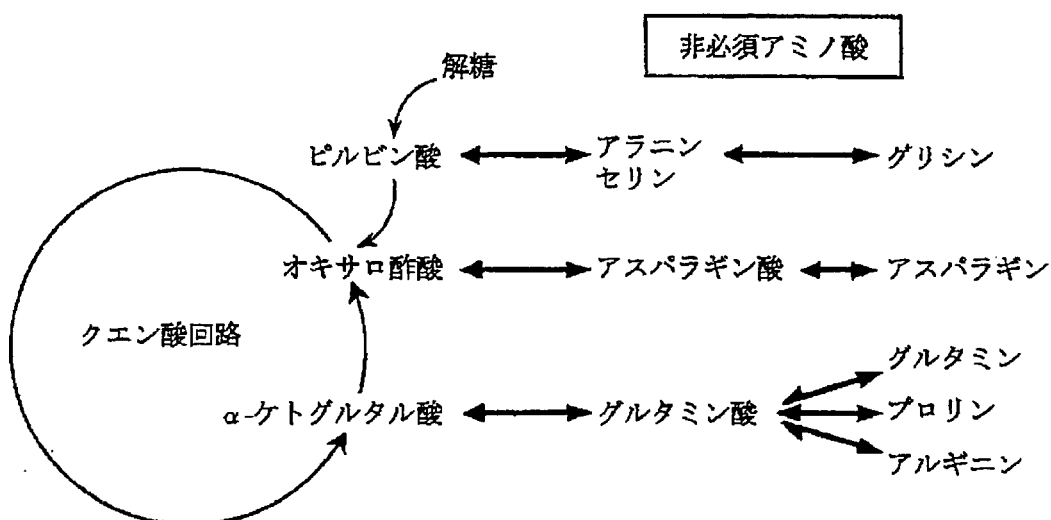


図 非必須アミノ酸の合成経路（一部改変）（参照 8）

また、L-グルタミン酸はアンモニアの解毒に有用であるほか、酸化ラジカルスカベンジャーとして生体防御機能を有しているグルタチオンの前駆体でもある。

（2）吸収

L-グルタミン酸塩はアミノ酸に特異的なNaイオン依存性の能動輸送機能により腸管から吸収される（参照 8、9）。負電荷を帯びているためにその吸収率は、40%台と他のアミノ酸に比べて低い（参照 8）。

腸管で吸収される際、大部分のL-グルタミン酸はアミノ基転移を受け α -ケトグルタル酸となり、クエン酸サイクルに入りエネルギーとして使用される。この結果、ピルビン酸から生じた門脈血中のアラニン濃度は上昇する。大量のL-グルタミン酸塩を摂取すると、門脈中のL-グルタミン酸塩濃度が上昇し、結果的に肝臓においてL-グルタミン酸塩の代謝が促進され、ブドウ糖、乳糖、L-グルタミン及びその他のアミノ酸が循環血中へと放出され、更に余剰の窒素は尿

素に代謝され尿中に排出される。このため、食事由来タンパク質の大量摂取後においても、全身の血漿中のL-グルタミン酸濃度は低く保たれたままである。

(参照 7~9)

子ブタにおいては、飼料由来及び循環動脈血管より腸管粘膜細胞に入ったL-グルタミン酸の4%が門脈に流出するのみで、ほとんどのL-グルタミン酸は腸管粘膜細胞で代謝され、エネルギー代謝、アミノ酸、タンパク質の合成、グルタチオン産生による腸管の保護に使用されるとされている。(参照 8)

①経口投与されたL-グルタミン酸が血中L-グルタミン酸濃度に及ぼす影響

L-グルタミン酸ナトリウム (1 g/kg 体重) を2~10% (w/v) の異なる濃度での強制経口投与により水溶液として新生児ラットに与えたところ、AUC (血中濃度曲線下面積) は5倍に増加した。同様な結果がマウスについても得られた。しかし、L-グルタミン酸ナトリウム (1.5 g/kg 体重) を2~20% (w/v) の異なる濃度で強制経口投与により43日齢のマウスに与えたところ、血漿中濃度と投与濃度との間に相関関係はみられなかった。(参照 9)

成人男性にL-グルタミン酸 (0.3 g/kg 体重/日) を経口投与したところ、血中濃度に有意な変化はみられず、大部分は腸管粘膜で利用されたものと考えられた。また、日常生活でL-グルタミン酸ナトリウムを1年以上にわたり定期的に摂取しているヒトと摂取していないヒトとの間で、空腹時の血漿中濃度に有意な差はみられなかった。(参照 8)

53名の患者に、L-グルタミン酸ナトリウム 15 g/日を1週間、30 g/日を1週間、次いで45 mg/日を12週間摂取させたところ、血漿中のL-グルタミン酸濃度に影響はみられなかった。(参照 9)

②食事が血中L-グルタミン酸の吸収に及ぼす影響

幼若マウスに幼若食とともにL-グルタミン酸ナトリウムを、あるいは成熟マウスにコンソメとともにL-グルタミン酸ナトリウムを胃内投与したところ、血漿中L-グルタミン酸塩濃度は、同じ投与量を水とともに与えた場合より著しく低下し、またピーク濃度に達する時間は長くなったとの報告がある。(参照 9)

ヒトにおいても大量のL-グルタミン酸ナトリウムを水とともに摂取したところ、血漿中のL-グルタミン酸塩濃度は、食事とともに摂取した時の方が著しく低かったとの報告がある。また、成人、早産児を含む幼児に食事とともにL-グルタミン酸ナトリウム (150 mg/kg 体重) を単回投与すると、血漿中L-グルタミン酸塩濃度は僅かに上昇したとの報告がある。(参照 9)

一般に、炭水化物を含む食事とともに150 mg/kg 体重までのL-グルタミン酸ナトリウムを摂取することにより、血漿中L-グルタミン酸塩濃度の上昇は顕著に抑制される。これは、炭水化物が腸管粘膜細胞においてL-グルタミン

酸塩のアミノ基供与体としてのピルビン酸を供給することにより、L-グルタミン酸からL-アラニンへの変換が促進されるためであり、その結果、L-アラニンの生成は増加するがL-グルタミン酸塩の門脈中濃度は減少することになる。(参照9)

(3) 分布

①母体に投与したL-グルタミン酸の胎児への移行

ラット、サルにおいて、以下の実験から、母体がL-グルタミン酸を大量に摂取しても、胎盤を通過して過度な血漿中濃度の上昇を起こすことはないと考えられる。

妊娠19日目のラットにL-グルタミン酸ナトリウム(8g/kg体重)を経口投与したところ、母体の血漿中の濃度はおよそ100µg/mLから1,650µg/mLに上昇したが、胎児の血漿中L-グルタミン酸濃度はほとんど変化しなかった。(参照9)

妊娠したアカゲザルに1g/時間の速度でL-グルタミン酸ナトリウムを点滴静注したところ、母体の血漿中L-グルタミン酸塩濃度は10~20倍に増加したが、胎児の血漿中濃度は変化しなかった。静注量を増やすと母体の血漿中L-グルタミン酸塩濃度はバックグランド値の70倍にまで上昇したが、胎児における血漿中濃度の上昇は10倍以下であった。(参照9)

ヒト胎盤を用いた*in vitro*の灌流実験によれば、胎盤はL-グルタミン酸の移動に対する効果的バリアと考えられる。胎児肝臓は、子宮循環より胎盤を経てL-グルタミンを取り込み、その45%をL-グルタミン酸の生産に充てている。生産されたL-グルタミン酸は胎盤に供給されるが、胎盤は約90%の効率でこれを利用し、重要なエネルギー源としている。母体の血中L-グルタミン酸濃度が上昇しても胎児の血中濃度が上昇しないのは、このためと考えられる。なお、残り10%のL-グルタミン酸は胎盤のアンモニアを捕捉しL-グルタミンを再生産し、胎児循環に送り出している。(参照8、9)

なお、ヒト胎盤におけるL-グルタミン酸のトランスポーターには、EAAT1(SLC1A3)、EAAT2(SLC1A2)、EAAT3(SLC1A1)が知られており、EAAT3はL-グルタミン酸を能動的に胎児から胎盤へ取り込むとされている。(参照10、11)

②L-グルタミン酸の母乳中への移行

6名の授乳中の女性が一晚絶食した後、L-グルタミン酸ナトリウム(6g)を水溶液もしくは流動食として単回摂取し、1、2、3、4、6及び12時間後に母乳を、0、30、60、120及び180分後に血液を採取したところ、L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸及びL-アラニンの血漿中濃度はわずかに上昇し

たが、母乳中のアミノ酸濃度にはほとんど変化がみられなかった。(参照 9)

③経口投与 L-グルタミン酸の脳内 L-グルタミン酸濃度への影響

一般に脂溶性物質を除く多くの水溶性物質の血液から脳内への輸送は血液脳関門により厳しく制限されている。L-グルタミン酸やアスパラギン酸等の非必須酸性アミノ酸は、脳内代謝の必要に応じて随時脳細胞内で合成される。そのため、これらアミノ酸の血液から脳への輸送能は、他の中性・塩基性アミノ酸に比べるとはるかに低い。また、脳内への L-グルタミン酸の移行は、たとえその血中濃度が上昇しても影響を受けないように、血液脳関門により他の臓器への輸送能の 1%以下に厳しく制限されている。さらに、L-グルタミン酸の脳外血液から脳内への輸送担体は生理的な濃度ですでに飽和しているため、通常の状態では脳内 L-グルタミン酸濃度が血漿中 L-グルタミン酸濃度に平行して上昇することはないとされている。(参照 8)

ラット及びマウスでは、成獣、新生児にかかわらず、L-グルタミン酸の血漿中濃度を通常の 15 倍に増加させても、脳内の L-グルタミン酸濃度は変化しない。一方、L-グルタミン酸ナトリウム (2 g/kg 体重) の経口投与により血漿中濃度が通常の 19 倍以上になると、脳内の濃度は約 20% 上昇するとされている。(参照 9、12)

また、皮下注射や腹腔内投与 (非経口投与) で大量の L-グルタミン酸ナトリウムを投与した動物実験において、新生児あるいは乳児マウスに神経毒性の発現が認められているが、経口投与で認められたとする実験結果は少ない。これは、両投与形式の相違に基づいた L-グルタミン酸の体内動態の相違によるとされている。(参照 13)

2. 毒性

(1) 急性毒性

ラット及びマウスへの L-グルタミン酸アンモニウムの単回経口投与による 50% 致死量 (LD₅₀) は表 1 のとおりである。また、JECFA では L-グルタミン酸、同カリウム塩、同カルシウム塩、同ナトリウム塩及び同マグネシウム塩を含めグループとして ADI を評価していることから、参考に、これらの物質についても経口投与による LD₅₀ を以下に示す。(参照 9、14、15)

[表 1] 単回経口投与試験における LD₅₀

サンプル	動物種・性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg 体重)
L-グルタミン酸アンモニウム	ラット 雄	9,100 (8,500~9,900)
	ラット 雌	8,300 (7,600~9,200)
	マウス 雄	6,300 (5,900~6,700)
	マウス 雌	5,900 (5,400~6,400)

L-グルタミン酸カリウム	ラット 雄	8,500 (7,500~9,500)
	ラット 雌	7,900 (6,900~8,900)
	マウス 雄	7,700 (7,100~8,300)
	マウス 雌	8,100 (7,500~8,700)
L-グルタミン酸カルシウム	ラット 雄	18,200 (17,200~19,300)
	ラット 雌	14,700 (12,900~15,800)
	マウス 雄	13,300 (12,800~13,700)
	マウス 雌	13,800 (13,100~14,500)
L-グルタミン酸マグネシウム	ラット 雄	18,000 (16,500~20,400)
	ラット 雌	19,000 (17,300~20,600)
	マウス 雄	14,900 (13,900~16,000)
	マウス 雌	15,200 (14,500~16,100)
L-グルタミン酸ナトリウム	ラット 雄	17,300 (15,800~19,000)
	ラット 雌	15,800 (14,300~17,500)
	ラット	19,900
	マウス 雄	17,700 (16,600~18,900)
	マウス 雌	16,400 (15,600~17,200)
L-グルタミン酸	ラット	16,600 (14,500~18,900)
	マウス	16,200 (14,200~18,400)
	マウス	19,200 (16,130~22,840)
	マウス	12,961
	ウサギ	>2,300

(2) 反復投与毒性及び発がん性

L-グルタミン酸アンモニウムの反復投与毒性及び発がん性に関する試験成績を確認することはできなかった。L-グルタミン酸あるいはL-グルタミン酸ナトリウムに関し、以下の報告がある。

(L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム)

雄の C57BL マウス (各群 100 匹、対照群 200 匹) に、L-グルタミン酸、L-及び DL-グルタミン酸ナトリウム (0、1、4% ; 0、1,500、6,000 mg/kg 体重/日¹) を 715 日間混餌投与した試験において、対照群に比べ死亡率、血液学的検査、組織学的検査、腫瘍発生率に有意な差は認められなかった。(参照 9、16)

¹ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定 (参照 17)

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
イヌ	10	250	25

雌雄のSDラット（各群35あるいは40匹、対照群61匹）にL-グルタミン酸、L-及びDL-グルタミン酸ナトリウム（0、0.1%、0.4%；0、50、200 mg/kg 体重/日¹）を12週齢から2年間混餌投与した試験において、体重、摂餌量、一般行動、生存率、血液学的検査、臓器重量、組織学的検査に対照群との間に有意な差は認められなかった。また、腫瘍発生率に群間による差は認められなかった。（参照9、18）

（L-グルタミン酸ナトリウム）

雄のF344ラット（各群10匹）にL-グルタミン酸ナトリウム（0、5.83%；0、2,915 mg/kg 体重/日¹）を10週間混餌投与した試験において、有意な体重増加の抑制、尿のpHの上昇、クレアチニン濃度の減少、ナトリウムイオン濃度の上昇、膀胱上皮の単純性過形成が認められた。その他サッカリン等の7種の化合物のナトリウム塩で同様に行われた試験の結果も踏まえ、膀胱上皮への影響はラットに特異的に認められ、尿中のナトリウムイオン濃度の上昇、尿のpHの上昇、尿量の増加によりもたらされる可能性が考えられた。（参照19）

雄ラット（各群5匹）に天然のL-、合成のD-及びL-グルタミン酸ナトリウム（0、20、200、2,000 mg/kg 体重/日）を90日間経口投与した試験において、体重、臓器重量、組織学的検査に変化は認められなかった。（参照9）

雄のWistarラット（各群10匹）にL-グルタミン酸ナトリウム（0、6%；0、3,000 mg/kg 体重/日¹）を単独で、あるいは塩基（炭酸水素ナトリウム（1.6%；800 mg/kg 体重/日¹）、炭酸水素カリウム（2.5%；1,250 mg/kg 体重/日¹））または酸（塩化アンモニウム、1.0%；500 mg/kg 体重/日¹）とともに13週間混餌投与した試験において、炭酸水素カリウムとともに投与した群にのみ、膀胱及び腎臓の粘膜上皮の過形成が有意に認められた。過形成は尿の酸性化によってもアルカリ化によってももたらされると考えられた。（参照20）

雌雄のCDラット（各群各40匹）にグルタミン酸ナトリウム（0、1、2、4%；0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日¹）及びナトリウム投与の対照群としてプロピオン酸ナトリウム（2.05%；1,025 mg/kg 体重/日¹）を104週間混餌投与した試験において、摂餌量は各群に明らかな差は認められなかったが、体重は雌の4%グルタミン酸ナトリウム投与群及びプロピオン酸ナトリウム投与群で、60週以降で低値傾向を示した。一般状態、血液学的ならびに血液生化学的検査及び血清グルタミン酸含量では対照群と差は認められなかったが、4%グルタミン酸ナトリウム投与群及びプロピオン酸ナトリウム投与群で飲水量は増加傾向を示し、尿量及び尿中ナトリウム量も増加傾向を示した。また、投与開始後12週目に剖検した結果、臓器重量に明らかな差は認められなかった。12週及び

104 週目に腎盂部及び腎臓皮髄境界部に限局的な石灰沈着が散発的に観察されたが、それ以外に組織学的に明らかな異常所見は認められなかった。(参照 9、21)

5 週齢の雌雄の F344 ラット(各群各 50 匹)に L-グルタミン酸ナトリウム(0、0.6、1.25、2.5、5% ; 0、231、481、975、1,982 (雄)、0、268、553、1,121、2,311 (雌) mg/kg 体重/日)を 104 週間混餌投与した試験において、一般状態や摂餌量、生存率では群間に明らかな差は認められなかった。体重は 5%投与群において、雄は 98 週以降に、雌で 90 週以降に有意な増加抑制あるいは抑制傾向を示した。試験開始 1 週間後あるいは 1、3、6、12、18 及び 24 ヶ月後に各群 10 匹について実施した尿検査では、尿量が雄の 5%投与群で 1、3 及び 24 ヶ月後に高値を示し、pH とナトリウム濃度が雌雄とも 2.5%及び 5%投与群で対照群に比べ高い傾向を示したが、カリウム濃度は雌雄とも 2.5%及び 5%投与群で低い傾向を示した。また、剖検時実施した血液学的検査において、L-グルタミン酸ナトリウム投与の影響は認められなかった。臓器重量では、腎臓の比重量が雌雄とも 5%投与群で、また膀胱の比重量が雄の 5%投与群で有意に増加していたが、各臓器の腫瘍発生率については投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった。(参照 22)

雌雄のビーグル犬(各群各 5 匹)に L-グルタミン酸ナトリウム(0、2.5、5.0、10% ; 0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日¹⁾)及び対照としてプロピオン酸ナトリウム(5.13% ; 1,282.5 mg/kg 体重/日¹⁾)を 104 週間混餌投与した試験において、体重、摂餌量、一般行動、心電図、眼科学的検査、血液学的ならびに血液生化学的検査、臓器重量、組織学的検査及び死亡率に被験物質投与による影響は認められなかった。投与から 26、52、78 及び 104 週後に実施した尿検査では尿量及びナトリウム排泄量がプロピオン酸ナトリウム投与群及び L-グルタミン酸ナトリウム投与群で上昇傾向を示したが、尿濃縮能は正常であった。(参照 9、23)

(3) 生殖発生毒性

L-グルタミン酸アンモニウムについての生殖毒性や発生毒性試験成績を確認することは出来なかった。L-グルタミン酸、同ナトリウム塩及び同カリウム塩に関し、以下の報告がある。

(L-グルタミン酸)

・発生毒性

SD ラットに L-グルタミン酸(0、2% ; 0、1,000 mg/kg 体重/日¹⁾)を交配前 3 日から妊娠期間中に混餌投与し、妊娠末期に帝王切開し、胎児を検査し

たところ、投与の影響は認められなかった。(参照 9、24)

(L-グルタミン酸ナトリウム)

①生殖毒性

雌雄の IVCS 及び Swiss の 2 系統のマウス (各群 2~5 匹) に L-グルタミン酸ナトリウム (0、2、4% ; 0、4,000、8,000 mg/kg 体重/日) を 2 週間混餌投与した後、同群内の雌雄を交配し、F1 世代を出産させた。F1 児の離乳後は親動物と同様の飼料を与え、90 日齢で同群内の F1 雌雄を交配させ、F2 児を出産させた。両系統のマウスの親動物及び F1 動物の成長、摂餌量、性周期、性成熟、器官重量、児の数及び体重、主要器官の病理組織学的所見に異常は認められなかった。F2 児にも異常は認められなかった。(参照 9、25)

雌雄の CD マウス (各群雄 17 匹、雌 51 匹、対照群 : 雄 33 匹、雌 99 匹) に L-グルタミン酸ナトリウム (0、1、4% : 0、1,500、6,000 mg/kg 体重/日 (雄)、0、1,800、7,200 mg/kg 体重/日 (雌)) を混餌投与した 3 世代繁殖毒性試験で、成長率及び摂餌量は全ての群で同様であった。母動物の L-グルタミン酸ナトリウム摂餌量は授乳期に最大で 25,000 mg/kg 体重/日まで増加した。受胎能、妊娠率、生存率、哺育率に投与の影響は認められず、F3 世代の離乳までに実施した組織学的検査でも投与に関連した変化は観察されなかった。(参照 9)

②発生毒性

妊娠マウス (各群 24~30 匹) にグルタミン酸ナトリウム (0、5.2、24、112、520 mg/kg 体重) を 10 日間投与した試験 (投与経路は不明) においては、妊娠、着床数、母動物及び胎児の生存率、胎児体重、その他の指標に明らかな影響は認められなかった。(参照 9)

妊娠ウサギ (投与群 9 匹、対照群 11 匹) に L-グルタミン酸ナトリウム (25 mg/kg 体重/日) を、対照群には生理食塩水を 15 日間経口投与した試験において、受胎率、同腹児数、及び哺育率に投与の影響は認められなかった。L-グルタミン酸ナトリウム投与群の胎児体重は対照群に比べ僅かに低かったが、児の精巣、卵巣及び副腎、母動物の卵巣、副腎、肝臓、腎臓及び脾臓の重量は対照群との間に差は認められなかった。児の外表及び骨格検査においても異常は観察されなかった。また、L-グルタミン酸ナトリウム投与群における流産及び吸収胚の発現頻度は対照群と同様であった。流産胎児に外表及び骨格異常は観察されなかった。(参照 9)

(L-グルタミン酸カリウム)

・発生毒性

雌の Wistar ラット (各群 25 匹) に L-グルタミン酸カリウム (0、4.5、21、97、450 mg/kg 体重) を妊娠 6～15 日に経口投与した試験においては、妊娠、母動物及び胎児の生存率、異常胎児の発現率に投与の影響は認められなかった。(参照 9)

(4) 遺伝毒性

L-グルタミン酸アンモニウムの遺伝毒性については限られた試験が実施されているにすぎないが、以下の報告がある。

Bacillus subtilis H17 (*rec⁺*) 及び M45 (*rec*) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) (100、200、400 mg/mL) が S9mix 非存在下で行われており、陰性の結果が得られている。(参照 14)

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA92、TA94、TA98、TA100、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (10、1000、20,000 µg/plate) が行われており、S9mix の有無に関わらず陰性であった。(参照 14)

細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.145、0.29、0.58% (w/v))、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (1.25、2.5、5 % (w/v)) 行われているが、いずれも S9mix の有無に関わらず、陰性であった。(参照 26)

グルタミン酸、その塩類に関し、以下の報告がある。

(L-グルタミン酸)

細菌 (*S. typhimurium* TA94、TA97、TA98、TA100、TA102、TA2637) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 2,000 µg/plate) が行われており、S9mix の有無に関わらず、陰性であった。(参照 27、28)

細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (1.25、2.5、5.0% (w/v))、酵母 (*S. cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (1.25、2.5、5.0% (w/v)) が行われており、共に S9mix の有無に関わらず、陰性であった。(参照 29)

S9 mix 非存在下で行われたチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 2,000 µg/mL) では、陰性の結果が得られている。(参照 27、30)

(L-グルタミン酸塩酸塩)

細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) を用

いた復帰突然変異試験 (0.00625、0.0125、0.025% (w/v))、酵母 (*S. cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (0.7、1.4、2.8 % (w/v)) が行われており、共に S9mix の有無に関わらず、陰性であった。(参照 31)

(L-グルタミン酸ナトリウム)

細菌 (*S. typhimurium* G46) を用いて行われた宿主経路試験では、ラットに L-グルタミン酸ナトリウム (0、0.2、5.7 g/kg 体重/日) を 14 日間強制経口投与した結果は陰性であった。(参照 32)

マウスに L-グルタミン酸ナトリウム (0、2.7、5.4 g/kg 体重) を単回強制投与し、投与後直ちに交配させた優性致死試験では、優性致死の有意な増加は認められず、陰性の結果が得られている。(参照 33)

(L-グルタミン酸カリウム)

S9mix 非存在下で行われた *B. subtilis* H17 (*rec*⁺) 及び M45 (*rec*) を用いた Rec-assay (100、200、500 mg/mL) では、陰性の結果であった。(参照 14)

細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA92、TA94、TA98、TA100、*E. coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (10、1000、20000 µg/plate) が行われており、S9mix の有無に関わらず、陰性であった。(参照 14)

細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.75、1.5、3.0% (w/v))、酵母 (*S. cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (1.25、2.5、5.0 % (w/v)) が行われており、S9mix の有無に関わらず、陰性であった。(参照 34)

以上より、L-グルタミン酸アンモニウムについては細菌と酵母による試験で陰性の結果が得られており、その他の類縁化合物についての遺伝毒性試験の結果も全て陰性で、L-グルタミン酸アンモニウムには特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

(5) 生化学・一般薬理

L-グルタミン酸アンモニウムについての生化学・一般薬理に関する試験成績を確認することは出来なかった。L-グルタミン酸あるいはそのナトリウム塩に関し、以下の報告がある。

(L-グルタミン酸)

L-グルタミン酸は中枢神経系での主要な興奮性神経伝達物質であり、その生理作用に関しては多岐にわたり膨大な報告がある。また、高濃度の L-グルタミン酸は異常な神経興奮を引き起こし、様々な病態と関連している。そのほか、

上述のとおりアミノ酸代謝において、エネルギー源、L-グルタミンの前駆物質、クエン酸サイクルの中間代謝物質、L-グルタミンへの変換による窒素の輸送、グルタチオン合成の基質などの役割を果たしている。(参照 8)

レバー押し作業学習を用いた試験を幼若ラットで行った報告においては、中等量 (200 mg/日 ; 約 1.3 g/kg 体重/日) では学習を促進させるが、高用量 (400 mg/日 ; 約 2.6 g/kg 体重/日) では過度の異常活動や無秩序な行動を惹起した。(参照 35)

(L-グルタミン酸ナトリウム)

高濃度の L-グルタミン酸ナトリウムを経口投与すると中枢神経系、特に視床下部に障害が引き起こされることが報告された。この作用に対して最も感受性の高い動物種は新生児のマウスであり、50%有効量 (ED₅₀) は約 500 mg/kg 体重であった。耐薬性が認められる最大量は約 60 mg/kg 体重であった。その後、多くの動物 (マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、サル等) の新生児で中枢神経毒作用について追試されたが、その結果、イヌ、サル等では L-グルタミン酸ナトリウムによる毒性症状は認められなかった (参照 9)。このような種差の理由については説明されておらず、また、マウスおよびラット新生児による多くの研究でも、研究者によりその結果が異なっていた。

これらの神経毒性に関する報告については、個々の報告に見解が示されている訳ではないが、最終的に 1987 年に JECFA は、乳幼児において L-グルタミン酸ナトリウムは成人と同様に代謝されること等入手可能なデータから、食品中にあらかじめ存在する量に加え、食品添加物として技術的に必要な量を使用する限り、健康に影響を及ぼすことはないとしている (参照 9)。また、1980 年に FDA の委託を受けた FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) も、乳幼児を含めヒトに対して有害影響を起こす、あるいは示唆する証拠はないと結論し、FDA に報告している (参照 35)。

(6) ヒトにおける知見

L-グルタミン酸アンモニウムについてのヒトにおける知見を確認することは出来なかった。L-グルタミン酸ナトリウムに関し、以下の報告がある。

① 中華料理店症候群 (CRS) について

L-グルタミン酸ナトリウムを含む中華料理を喫食後、15~30 分頃に始まる後頭部の知覚麻痺、全身の脱力、動悸を主徴とする、いわゆる中華料理店症候群 (Chinese Restaurant Syndrome ; CRS) が知られている。感受性は女性の方で高いという報告もあるが、以下のとおり、二重盲検法による臨床試験において、L-グルタミン酸ナトリウムの使用量と CRS との間に有意な相関