

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 添加物部会

日時 平成20年4月11日(金)
13時00分～14時30分まで
場所 三田共用会議所 大会議室

議事次第

- 1 議題
L-グルタミン酸アンモニウムの添加物指定の可否について
- 2 その他

資料一覧

- 資料 1 - 1 L-グルタミン酸アンモニウムの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
- 資料 1 - 2 L-グルタミン酸アンモニウムの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書（案）
- 資料 1 - 3 L-グルタミン酸アンモニウムを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果

- 報告資料 1 食品添加物が児童の多動性に与える影響に関する論文の発表について（EFSA 評価結果概要）

- 報告資料 2 食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価の結果について



資料1-1

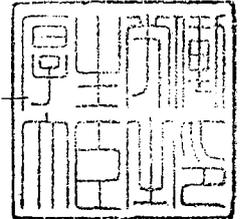
厚生労働省発食安第0401013号

平成20年4月1日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

L-グルタミン酸アンモニウムの食品添加物としての指定の可否について

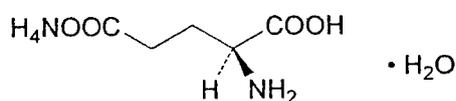
L-グルタミン酸アンモニウムの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書 (案)

1. 品目名

L-グルタミン酸アンモニウム
 英名：Monoammonium L-Glutamate
 CAS 番号：139883-82-2

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式



分子式 $C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$
 分子量 182.18

3. 用途

調味料

4. 概要及び諸外国での使用状況

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。

米国では、一般に安全と認められる物質（GRAS物質）であり、適正使用規範（GMP）のもと、食品全般に対し必要量の使用が認められている。

欧州連合（EU）では、L-グルタミン酸及びそのアンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩並びにマグネシウム塩について、食品科学委員会（SCF）が推奨する方法で使用する場合「ADIを特定しない（not specified）」と評価されており、調味料・薬味料に必要量*、その他一般食品には10g/kgの範囲内で使用が認められている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、第14回会議（1971年）及び第17回会議（1973年）において、L-グルタミン酸及びそのアンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩並びにカルシウム塩の安全性評価を行い、許容一日摂取量（ADI）を0～120mg/kg体重/日としたものの、第31回会議（1987年）において、これらのL-グルタミン酸類にマグネシウム塩も含めて評価を行い、食品中にあらかじめ存在する量に加え、食

* 使用最高濃度は設定しない。ただし、適正製造規範に従い、使用目的を達成するのに必要な濃度以上に高くなく、また消費者を欺瞞するおそれがない量

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、ADIを「特定しない (not specified)」と評価している。

わが国では、L-グルタミン酸及びそのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩並びにマグネシウム塩が既に食品添加物として指定されており、カルシウム塩を除き使用基準は設定されておらず、調味料として広く食品に使用されている。

5. 食品添加物としての有効性

風味増強剤として汎用されているL-グルタミン酸ナトリウムと同様に、L-グルタミン酸アンモニウムは、うま味を呈する、だし昆布の重要な呈味成分であることが報告されている¹⁾。また、L-グルタミン酸アンモニウムは、うま味のほか特異な味を併せ持つことから²⁾、ナトリウムを含まない代替塩、減塩食、味の特徴を活かした各種の加工食品向け調味料として有用と考えられる。

L-グルタミン酸アンモニウムの食品への主な利用例を表1に示す³⁾。調味料として汎用されているグルタミン酸カリウムと基本的に同様の用途に用いることができる。

表 1

APPLICATION	Application and Typical Use Levels(%)*	
	MONOAMMONIUM GLUTAMATE	MONOPOTASSIUM GLUTAMATE
DEHYDRATED SOUPS AND GRAVIES	5.84-7.78	6.51-8.68
CANNED MEAT, SAUSAGE AND FISH	0.10-0.19	0.11-0.22
SOUPS AND GRAVIES	0.12-0.18	0.13-0.20
FISH (PRESERVED)	0.17-0.22	0.18-0.25
SOUSAGE	0.26-0.32	0.29-0.36
PREPARED MEALS	0.08-0.14	0.09-0.15
TOMATO SOUCE AND KETCHUP	0.17-0.22	0.18-0.25
MAYONNAISE	0.36-0.42	0.40-0.47
SNACK FOODS (MIX IN SALT)	9.4-10.3	10.5-11.5
SOY SAUCE	0.07-0.13	0.08-0.14
CRAB, PRAWN AND SHELLFISH (PRESERVED)	0.07-0.13	0.08-0.14

* Actual use levels may vary depending on desired finished food taste profile.

1) 池田菊苗, 東京化学会誌 30, pp.820-836, 1909

2) 味の素(株), グルタミン酸アンモニウム塩の呈味特性, 2005年12月5日付 報告書

3) Low Sodium Flavor Enhancers, Ajinomoto Food Ingredients LLC

6. 食品安全委員会における評価結果について

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 18 年 5 月 22 日付け厚生労働省発食安第 0522006 号により食品安全委員会あて意見を求めた L-グルタミン酸アンモニウムに係る食品健康影響評価については、平成 19 年 11 月 20 日及び平成 20 年 1 月 15 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 20 年 3 月 13 日付けで通知されている。

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、ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、評価結果の詳細については、以下のとおりである。

本物質そのものの体内動態に関する試験はないが、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。

よって、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さないと考えられる。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。

なお、わが国において、L-グルタミン酸、同カルシウム塩、同カリウム塩、同マグネシウム塩及び同ナトリウム塩については、食品添加物としての使用経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。JECFA では、上述の物質及び同アンモニウム塩について、「ADI を特定しない」と評価している。

なお、神経毒性については、マウス及びラットの新生児に高濃度の L-グルタミン酸ナトリウムを投与すると、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知られているが、サルを含めた他の動物種の新生児では確認されていない。このため、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限りにおいて、乳幼児で神経障害が起こるとは考えにくいと判断した。

また、JECFA 等で評価されている L-グルタミン酸ナトリウムと CRS*の関連性については、明確な関係は認められないとされており、本調査会としては妥当と判断した。

* CRS; Chinese Restaurant Syndrome（中華料理店症候群）

7. 一日摂取量の推計等

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下のとおりである。

(1) わが国における評価

「あなたが食べている食品添加物」(平成13年食品添加物研究会編)によると、食品から摂取されるL-グルタミン酸類の一人あたりの平均の一日摂取量は、加工食品からの添加物としての摂取が主であると考えられ、1998年から1999年の調査においてL-グルタミン酸として1,198 mgである。

年齢別に比較すると、2000年の調査において1-6歳乳幼児における加工食品由来のL-グルタミン酸としての平均摂取量は924 mg、7-14歳では1,342 mg、15-19歳では1,770 mg、20-64歳では1,900 mg、65歳以上では1,640 mgと報告されている。

一方、平成16年度厚生労働科学研究によれば、食品添加物の食品向け生産量を基に算出されるL-グルタミン酸類の一人あたりの平均の一日摂取量は、L-グルタミン酸として約1,290 mgと推定される。なお、その99%以上がナトリウム塩である。

なお、平成16年国民健康・栄養調査におけるタンパク質の平均一日摂取量70.8 g(1~6歳:46.5 g)を基に、ヒトが一日で摂取する食事性タンパク質由来の総アミノ酸量のうち約20%がL-グルタミン酸とされており、またその吸収率は40%とされていることから、食事性タンパク質の全てがアミノ酸となると仮定した場合、食事性タンパク質からのL-グルタミン酸の吸収量は約6 g(1~6歳:約4 g)と推定される。

(2) 米国における評価

米国におけるNAS/NRC GRAS物質調査によると、L-グルタミン酸類の食品への使用は1960年から1970年の間に増加し、1970年の総使用量は14トン(メーカー報告量の補正值)、使用対象食品と使用濃度(平均値)は、スープ類、粉末スープに0.42%であった(加工食品メーカー報告に基づく)。

米国におけるNAS/NRC食品添加物等使用調査(1989年)によると、食品添加物等のメーカーからの報告に基づく、L-グルタミン酸アンモニウムの食品への1975年、1982年、1987年の年間使用量は、24千ポンド(10.9トン)、61千ポンド(27.7トン)、66.6千ポンド(29.9トン)と報告されている。一方、L-グルタミン酸ナトリウムの食品への1975年、1982年、1987年の年間使用量は、25,500千ポンド(11,600トン)、28,400千ポンド(12,900トン)、18,600千ポンド(8,440トン)であった。

また、FDAの1996年の報告によると、米国におけるL-グルタミン酸ナトリウムの一日平均摂取量は0.2~0.5 gとされている。

また、FDAの委託を受けたFASEBは、1978年時点で、市販の乳幼児または若年者用の食品に添加してよいと判断できるような安全性データが不十分であることから、現状として、L-グルタミン酸及びその塩類はこれらの食品に対しては添加していないと考えられるとし、FDAに報告した。

(3) EUにおける評価

L-グルタミン酸アンモニウムを含む L-グルタミン酸類は、1990 年にグループとして「ADI を特定しない」とされていることから、EU加盟各国が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、実摂取量算定の優先度は低いと報告されている。

なお、1992 年の FASEB 報告書によると、EU における食品における L-グルタミン酸ナトリウムの日摂取量は 350 mg を超えないとの報告がある。

8. 新規指定について

L-グルタミン酸アンモニウムを食品衛生法第 10 条に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり規格基準を定めることが適当である。

使用基準案

食品安全委員会、JECFA 及び EU における評価結果、米国において GMP のもとで使用することとされ、特段の使用基準が設定されていないこと、また、わが国において既に使用が認められている類縁の添加物である L-グルタミン酸及びその塩（ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）には、特段の使用基準が設定されていないことを踏まえ、使用基準は設定しないこととすることが適当である。

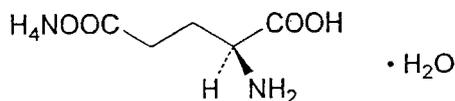
ただし、その添加は食品中で目的とする効果を得る上で必要とされる量を超えないものとするのが前提であり、その旨を関係業界等に周知すること。

成分規格案

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。）

(別紙1)

L-グルタミン酸アンモニウム
Monoammonium L-Glutamate



$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量 182.18

Monoammonium monohydrogen (2S)-2-aminopentanedioate monohydrate [139883-82-2]

含 量 本品を乾燥物換算したものは、L-グルタミン酸アンモニウム ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)
99.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 (1) 本品の水溶液 (1→200) を検液とする。別にL-グルタミン酸ナトリウム0.5gを水に溶かして100mlとした液を対照液とする。検液及び対照液をそれぞれ1 μ lずつ量り、1-ブタノール/水/酢酸混液(2:1:1)を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約10cmの高さに上昇した時展開をやめ、風乾し、更に80℃で30分間加熱する。ニンヒドリン溶液(1→500)を均等に噴霧し、80℃で10分間加熱して呈色させ、自然光下で観察するとき、検液から得たスポットは、対照液から得た赤紫色のスポットと色調及びRf値が等しい。ただし、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを110℃で1時間乾燥したものを使用する。

(2) 本品は、アンモニウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +25.4 \sim +26.4^\circ$ (10g, 塩酸 (1→6), 100ml, 乾燥物換算)

(2) 液性 pH6.0～7.0 (1.0g, 水20ml)

(3) 鉛 Pbとして2.0 μ g/g以下 (5.0g, 第1法)

(4) ヒ素 As₂O₃として2.5 μ g/g以下 (0.80g, 第1法, 装置B)

(5) ピロリドンカルボン酸 本品0.50gを正確に量り、水に溶かして100mlとし、検液とする。別にL-グルタミン酸ナトリウム0.50g及びピロリドンカルボン酸2.5mgを量り、水に溶かして正確に100mlとし、対照液とする。検液及び対照液をそれぞれ2 μ lずつ量り、1-ブタノール/水/酢酸混液 (2:1:1) を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約10cmの高さに上昇したとき展開をやめ、風乾し、更に120℃で30分間加熱して溶媒を除く。別の展開用容器に、次亜塩素酸ナトリウム5mlの入った50mlのビーカー及び先の薄層板を入れる。このとき、薄層板のガラス面をビーカーに向けるように入れる。ビーカーに塩酸約2mlを静かに加えて塩素ガスを発生させ、展開用容器にふたをして20分間放置する。薄層板を取り出し、10分間放置した後、エタノールを均一に噴霧し、風乾する。ヨウ化カリウム・デンプン試液を噴霧し、自然光下で観察するとき、対照液のピロリドンカルボン酸に対応するスポットは直ちに認められるが、検液からはピロリドンカルボン酸に対応するスポットは認められない。ただし、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを110℃で1時間乾燥したものを使用する。

乾燥減量 0.5%以下 (50℃, 4時間)

強熱残分 0.1%以下(800℃, 15分)

定量法 本品約0.15gを精密に量り、以下「L-アスパラギン」の定量法を準用する。

0.1mol/L過塩素酸液1ml=9.109mg $C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$

試薬・試液

ピロリドンカルボン酸 $C_5H_7NO_3$ 本品は、白色の結晶又は結晶性粉末で、においはない。

含量 本品を乾燥したものは、2-ピロリドン-5-カルボン酸($C_5H_7NO_3$)97.0%以上を含む。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、約 $3,400\text{cm}^{-1}$ 、 $1,720\text{cm}^{-1}$ 、 $1,655\text{cm}^{-1}$ 、 $1,420\text{cm}^{-1}$ 及び $1,230\text{cm}^{-1}$ のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

乾燥減量 1.5%以下(105℃, 3時間)

定量法 本品を乾燥し、約0.2gを精密に量り、窒素定量法中のケルダール法により定量する。

0.05mol/L 硫酸 1ml=12.91mg $C_5H_7NO_3$

グルタミン酸アンモニウムの規格設定の根拠

主に、JECFA規格、FCC規格、EUの食品添加物規格及び第8版食品添加物公定書（公定書）を参考に成分規格案を設定した。

CAS登録番号 JECFA及びFCCでは、CAS numberを7558-63-6としているが、この番号は、グルタミン酸アンモニウムの無水物（L-glutamic acid, ammonium salt(1:1)）に対する番号である。グルタミン酸アンモニウムの1水物（L-glutamic acid, ammonium salt, hydrate(1:1:1)）のCAS登録番号は、139883-82-2であることから、本規格案では、139883-82-2を採用した。

含量 JECFAでは99.0%以上（乾燥物換算）、FCCでは、98.5～101.5%（乾燥物換算）、EUでは、99.0～101.0%（乾燥物換算）としている（EUでは、anhydrous basisと記載されているが、純度試験に、Loss on dryingが設定されていることから、乾燥物換算を意味していると考えられる）。JECFA、FCC及びEUでは、カリウム塩及びナトリウム塩の含量はアンモニウム塩と同様に設定されている（JECFA 99.0%以上、FCC 98.5～101.5%、EU 99.0～101.0%）。そこで、本規格案では、公定書に記載されているL-グルタミン酸カリウム及びナトリウムの規格値に合わせ、「本品を乾燥物換算したものは、L-グルタミン酸アンモニウム(C₅H₁₂N₂O₄・H₂O) 99.0%以上を含む。」とした。

性状 JECFA及びEUでは、「白色のほとんどにおいのない結晶又は結晶性粉末」、FCCでは、「白色の自由に流れるような（free-flowing）結晶性粉末。水によく溶けるが、一般的な有機溶媒には不溶。」としている。公定書における他のグルタミン酸塩の性状の記載（無～白色の柱状結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異な味がある。）を考慮し、「無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。」とした。味については、JECFA、FCC、EUの規格において、記載がないことから、採用しなかった。

確認試験

- (1) JECFA及びEUで、グルタミン酸塩の確認試験として、TLC法が採用されていることから、本規格案でも、同確認試験を採用することとした。なお、JECFAの試験法では、1gを水に溶かして100mlとしているが、純度試験の検液でも試験は可能であったことから、試料採取量を純度試験に合わせ、0.5gとした。
- (2) JECFA及びEUで、アンモニウム塩の確認試験が採用されていることから、本規格案でも、同確認試験を採用することとし、公定書の一般試験法を採用した。

純度試験

- (1) 比旋光度 JECFA及びFCC及びEUでは、いずれも、 $[\alpha]_D^{20} = +25.4 \sim +26.4^\circ$ (乾燥物換算)としている。JECFA及びFCCは、測定溶液として10w/v%の2N塩酸溶液を規定している。EUでは、比旋光度を確認試験として採用し、測定溶液は10%の2N塩酸溶液とし、200mmの管を指定している。JECFA及びFCCでは、管の長さの規定がないこと、塩酸(1→6)は約2Nの塩酸溶液であることから、本規格では「 $[\alpha]_D^{20} = +25.4 \sim +26.4^\circ$ (10g, 塩酸(1→6), 100ml, 乾燥物換算)」とした。
- (2) 液性 JECFA及びFCC及びEUでは、いずれも、pH6.0~7.0としている。そこで、本規格案でも、pH6.0~7.0とした。
- (3) 鉛 JECFAでは、Monoammonium Glutamateはflavour enhancerに該当するため、他のflavour enhancerと同様、鉛の限度値を1mg/kgとしているが、FCCは5mg/kg, EUは2mg/kgとしていることから、市場流通品を考慮し、本規格案では、EU規格に倣い、 $2 \mu\text{g/g}$ 以下とした。
- (4) ヒ素 JECFA及びFCC及びEUでは規格を設けていないが、公定書において、グルタミン酸は $4.0 \mu\text{g/g}$, グルタミン酸塩類は $2.5 \mu\text{g/g}$ としている。本品は、公定書の他のグルタミン酸塩類に倣い、 As_2O_3 として $2.5 \mu\text{g/g}$ 以下とした。
- (5) ピロリドンカルボン酸 JECFA及びEUで設定されており、試験法は、JECFA Vol.4に掲載されていることから、JECFAに倣い、TLC法を設定した。操作法は、JECFA法と医薬部外品原料規格2006の「DL-ピロリドンカルボン酸ナトリウム・アラントイン」の確認試験を参考にした。なお、展開溶媒の酢酸がプレート上に残ると、呈色に影響するため、展開後、薄層板を加熱する操作を加えた。酢酸の沸点は 118°C のため、温度は 120°C とした。また、JECFAでは次亜塩素酸ナトリウム3gに塩酸1mlを加えて塩素ガスを発生させるが、次亜塩素酸ナトリウムは溶液であり、操作性及び塩素ガスの発生量を考慮し、次亜塩素酸ナトリウム5mlに塩酸2mlを加えることとした。

乾燥減量 JECFA, FCC及びEUの規格値は0.5%以下であり、温度 50°C , 乾燥時間 4時間としている。本規格案では、国際的な規格値を採用し、「0.5%以下 (50°C , 4時間)」とした。

強熱残分 JECFA (Sulfated ash), FCC (Residue on Ignition) 及びEU (Sulfated ash) の規格値は0.1%以下であり、試料1g, 温度 800°C , 加熱時間15分としている。本規格案では、国際的な規格値を採用し、「0.1%以下(800°C , 15分)」とした。

定量法 JECFA, FCC及びEUで、 0.1mol/L 過塩素酸液を用いた非水滴定による定量が設定されていることから、本規格案でも、同定量法を採用することとし、公定書の他のアミノ酸の定量法に倣った。なお、JECFAでは、 0.1N -過塩素酸液 $1\text{ml} = 9.106\text{mg L}$ -グルタミン酸アンモニウムとしているが、FCCでは、 9.109mg としており、分子量から考えて、本規格案では、 0.1mol/L 過塩素酸液 $1\text{ml} = 9.109\text{mg L}$ -グルタミン酸アンモニウムとした。

JECFAまたはFCC等に設定され、本規格では採用しなかった項目

JECFAにおいて、確認試験として設定されている溶解性は、FCC及びEUで設定されておらず、重要性は低いと考えられるため、本規格案では、溶解性に係る規格は採用しないこととした。

FCCにおいて、確認試験法として設定されている赤外吸収スペクトル測定法は、JECFA及びEUで設定されておらず、公定書の他のアミノ酸でも設定されていないため、採用しなかった。

L-グルタミン酸アンモニウム

	本規格案	JECFA	FCC	EU
含量	99.0%以上 (乾燥物換算)	99.0%以上 (乾燥物換算)	98.5~101.5% (乾燥物換算)	99.0~101.0% (乾燥物換算)
性状	無~白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である	白色のほとんどにおいのない結晶又は結晶性粉末	白色の自由に流れるような (free-flowing) 結晶性粉末 水によく溶けるが、一般的な有機溶媒には不溶。	白色のほとんどにおいのない結晶又は結晶性粉末
確認試験				
グルタミン酸塩	陽性 (TLC:ニンヒドリン発色)	陽性 (TLC:ニンヒドリン発色)	—	陽性 (TLC)
アンモニウム塩	陽性	陽性	—	陽性
溶解性	設定しない	水に良く溶ける	—	—
赤外吸収スペクトル	設定しない	—	参照スペクトルと一致	—
純度試験				
比旋光度 [α] _D ²⁰ (乾燥物換算)	+25.4~+26.4° (10w/v%, 塩酸(1→6))	+25.4~+26.4° (10w/v%, 2N·HCl)	+25.4~+26.4° (10w/v%, 2N·HCl)	+25.4~+26.4° (10% soln., 2N·HCl) (確認試験)
pH	pH6.0~7.0 (1.0g, 水 20ml)	pH6.0~7.0 (1 in 20)	pH6.0~7.0 (1:20) (Description)	pH6.0~7.0 (5% solution) (確認試験)
鉛	2.0µg/g以下	1mg/kg以下	5mg/kg以下	2mg/kg以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として 2.5µg/g以下	—	—	—
ピロリドンカルボン酸	陰性 (TLC:塩素ガス+ヨウ化カリウム・デンブン試験)	陰性 (TLC:塩素ガス+ヨウ化カリウム・デンブン試験)	—	0.2%以下
乾燥減量	0.5%以下 (50°C, 4時間)	0.5%以下 (50°C, 4時間)	0.5%以下 (50°C, 4時間)	0.5%以下 (50°C, 4時間)
強熱残分	0.1%以下 (800°C, 15分)	0.1%以下 (800°C, 15分)	0.1%以下 (800°C, 15分)	0.1%以下 (800°C, 15分)
定量法	非水滴定 試料量 0.15g 0.1mol/L 過塩素酸液 1ml=9.109mg L- グルタミン酸アン	非水滴定 試料量 200mg 0.1N 過塩素酸液 1ml=9.106mg L- グルタミン酸アン モニウム	非水滴定 試料量 250mg 0.1N 過塩素酸液 1ml=9.109mg L- グルタミン酸アン モニウム	操作方法は未載

(参考)

これまでの経緯

平成18年5月22日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成18年5月25日	第144回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成19年11月20日	第51回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年1月15日	第53回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年1月31日 ～平成20年2月29日	第224回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成20年3月13日	第230回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成20年4月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○ 長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
米谷 民雄	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科長、公衆栄養学教授

(○: 部会長)



府食第277号

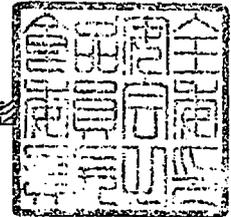
平成20年3月13日

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)

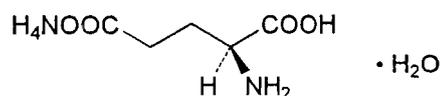
3. 分子式 (参照 2、3)

$C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$

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は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）

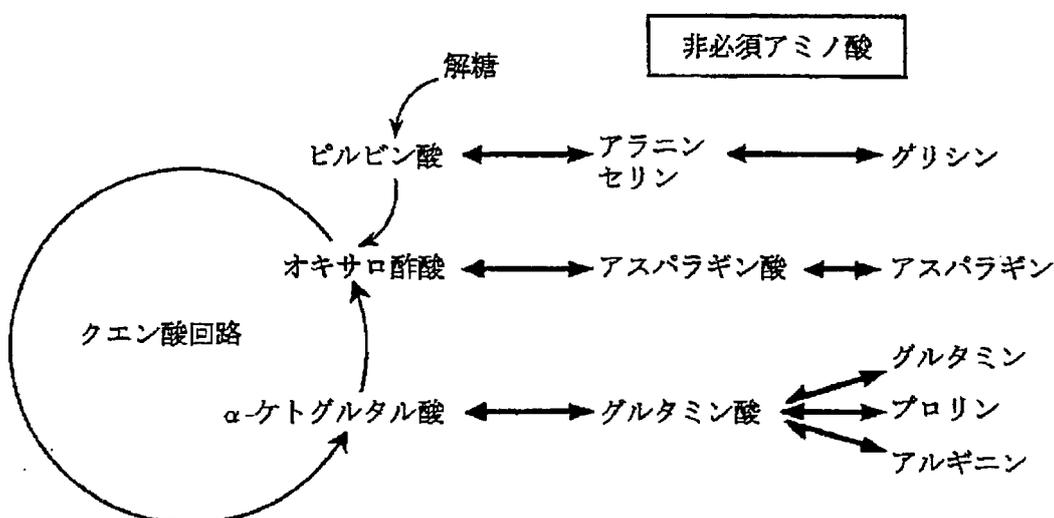


図 非必須アミノ酸の合成経路（一部改変）（参照 8）

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晩絶食した後、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

関係は無いとの成績が得られており、JECFA は、CRS と L-グルタミン酸ナトリウムの摂取との間に明確な関係は認められないと結論している。(参照 9、13、35、36)

L-グルタミン酸ナトリウムに関する最初の系統的な臨床試験報告として、大量の L-グルタミン酸ナトリウムを経口投与、あるいは静脈内投与したヒトに皮膚の灼熱感(胸部に始まり頸部、上腕部に広がる)、顔面のこわばり、胸痛が発現したとの 1968 年の報告がある。投与後症状が現れるまでの時間は、静脈内投与で 17~20 秒、経口摂取で 12~25 分であったが、症状の内容は投与方法により異なり、静脈内投与では上記の 3 徴候すべてがみられたが、経口投与では一部が認められたのみであった。また、症状の発現に必要な投与量には個人差があり、静脈内投与では 25~125 mg、経口投与では 1.2~12 g とされている。症状の発現は静脈内投与の場合の方が鋭敏で、たとえば 21 g の経口摂取で症状の発現がなかった例が、50 mg の静脈内投与で典型的な症状を示したとされている。その他、500 mg の静脈内投与により胸痛を示した例について心電図の検査を実施したが、異常所見はなかったとされている。

(参照 13)

その後、L-グルタミン酸ナトリウムの摂取と CRS の関係について二重盲検法による多くの臨床試験が報告されており、L-グルタミン酸摂取群(各群 1.25~5 g) を設けた新たな試験成績を含めた 2000 年に発表された論文では、L-グルタミン酸摂取群においてプラセボ投与群に比べて何らかの症状を示す例数は多いが、典型的な CRS の徴候がみられた例はなく(参照 36)、しかも症状の発現と血中の L-グルタミン酸濃度の間にも相関が認められなかったとされている。したがって、大量の L-グルタミン酸ナトリウムの摂取後に認められた胸やけ、ふらつき、顔や肩のこわばり、胸痛などの症状は L-グルタミン酸に特異的なものではないと考えられた(参照 13、36、37)。

② 気管支喘息

中華料理を食べてから 12 時間後に気管支喘息の発作を起こした 2 名について、さらに L-グルタミン酸ナトリウム(2.5 g) を含有するカプセルを摂取させたところ、10~12 時間後に最大呼気流速(Peak expiratory flow rate; PEFR) の減少が認められたとする 1981 年の報告がある。この知見からは L-グルタミン酸ナトリウムが気管支の攣縮に関与しているものと考えられたが、この試験については、[1] 呼吸機能の病態判定には PEFR よりも信頼性の高い方法を用いるべきこと、[2] プロトコールではプラセボ試験の直前にテオフィリンの投与が中止されているため、L-グルタミン酸ナトリウムによる試験時には体内のテオフィリン濃度が著しく低下しており、このような状況ではプラセボと被験物質による反応の差異を区別することは困難である

ことが指摘された。

1987年以降、L-グルタミン酸ナトリウムと気管支喘息の関係性を否定する結果が報告されている。中華料理の摂取後に喘息発作を起こした病歴をもつ計45名の患者について、L-グルタミン酸ナトリウム摂取による喘息の惹起試験が実施されているが、陽性の反応はみられなかった。また、中華料理の摂取後の喘息発作がみられなかった109名の喘息患者について同様の試験が行われているが、陽性反応の例はなかったと報告されている。(参照 13、38)

3. 一日摂取量の推計等

(1) わが国における評価

「あなたが食べている食品添加物」(平成13年食品添加物研究会編)によると、食品から摂取されるL-グルタミン酸類の一人あたりの平均の一日摂取量は、加工食品からの添加物としての摂取が主であると考えられ、1998年から1999年の調査においてL-グルタミン酸として1,198 mgである。(参照 39)

年齢別に比較すると、2000年の調査において1-6歳乳幼児における加工食品由来のL-グルタミン酸としての平均摂取量は924 mg、7-14歳では1,342 mg、15-19歳では1,770 mg、20-64歳では1,900 mg、65歳以上では1,640 mgと報告されている。(参照 40)

一方、平成16年度厚生労働科学研究によれば、食品添加物の食品向け生産量を基に算出されるL-グルタミン酸類の一人あたりの平均の一日摂取量は、L-グルタミン酸として約1,290 mgと推定される。なお、その99%以上がナトリウム塩である。(参照 41)

なお、平成16年国民健康・栄養調査におけるタンパク質の平均一日摂取量70.8 g(1~6歳:46.5 g)を基に、ヒトが一日で摂取する食事性タンパク質由来の総アミノ酸量のうち約20%がL-グルタミン酸とされており、またその吸収率は40%とされていることから(参照 8)、食事性タンパク質の全てがアミノ酸となると仮定した場合、食事性タンパク質からのL-グルタミン酸の吸収量は約6 g(1~6歳:約4 g)と推定される(参照 42)。

(2) 米国における評価

米国におけるNAS/NRC GRAS物質調査によると、L-グルタミン酸類の食品への使用は1960年から1970年の間に増加し、1970年の総使用量は14トン(メーカー報告量の補正值)、使用対象食品と使用濃度(平均値)は、スープ類、粉末スープに0.42%であった(加工食品メーカー報告に基づく)。(参照 43)

米国におけるNAS/NRC食品添加物等使用調査(1989年)によると、食品添加物等のメーカーからの報告に基づく、L-グルタミン酸アンモニウムの食品への1975年、1982年、1987年の年間使用量は、24千ポンド(10.9トン)、61千ポンド(27.7トン)、66.6千ポンド(29.9トン)と報告されている。一方、

L-グルタミン酸ナトリウムの食品への 1975 年、1982 年、1987 年の年間使用量は、25,500 千ポンド (11,600 トン)、28,400 千ポンド (12,900 トン)、18,600 千ポンド (8,440 トン) であった。(参照 44)

また、FDA の 1996 年の報告によると、米国における L-グルタミン酸ナトリウムの日平均摂取量は 0.2~0.5 g とされている。(参照 37)

また、FDA の委託を受けた FASEB は、1978 年時点で、市販の乳幼児または若年者用の食品に添加してよいと判断できるような安全性データが不十分であることから、現状として、L-グルタミン酸及びその塩類はこれらの食品に対しては添加していないと考えられるとし、FDA に報告した。(参照 35)

(3) EU における評価

L-グルタミン酸アンモニウムを含む L-グルタミン酸類は、1990 年にグループとして「ADI を特定しない」とされていることから、EU 加盟各国が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、実摂取量算定の優先度は低いと報告されている。(参照 45)

なお、1992 年の FASEB 報告書によると、EU における食品における L-グルタミン酸ナトリウムの日摂取量は 350 mg を超えないとの報告がある。(参照 46)

III. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

JECFA は 1971 年の第 14 回及び 1973 年の第 17 回会議において、L-グルタミン酸、同アンモニウム塩、同カルシウム塩、同ナトリウム塩及び同カリウム塩について評価し、ADI をグループとして 0~120 mg/kg 体重/日 (L-グルタミン酸換算) と設定している。この会議において、動物実験において新生児で L-グルタミン酸に対し高い感受性を示す懸念が示唆されたことから、この ADI は生後 12 週以前の乳児には適用すべきでないと言われた。(参照 9、47)

その後、L-グルタミン酸ナトリウムの摂取量が一部のアジア諸国において近年増加しており、上記 ADI を超える可能性があるとの情報があり、JECFA は 1987 年の第 31 回会議において、1973 年以降に集められた L-グルタミン酸に関する、特に代謝、神経毒性、内分泌機能への影響並びに過敏症に関する知見についての情報に基づいて検討した。論点は次の 2 点であった。(参照 9、48)

(1) 乳幼児に対する神経毒性の懸念

大量の L-グルタミン酸塩の経口投与により、母乳中の L-グルタミン酸濃度は

増加せず、また少なくともラット、サルにおいては胎盤をほとんど通過しないとの知見が得られている。また、L-グルタミン酸ナトリウムの大量投与による神経毒性の発現について、感受性は動物種等により異なり、マウスの新生児で最も高いとされている。マウスにおいて神経毒性を発現しない最大の血中濃度は新生児で 100~130 $\mu\text{mol}/\text{dl}$ 、離乳期で 380 $\mu\text{mol}/\text{dl}$ 、成熟期で 630 $\mu\text{mol}/\text{dl}$ である。ヒトにおける臨床試験によると、L-グルタミン酸ナトリウム 150 mg/kg 体重を水溶液として単回経口投与しても、血中濃度は前述の神経障害を起こすレベルには達しないとされている。これらの知見を総合し、L-グルタミン酸の血漿中濃度の最高値は食品摂取量に依存し、また乳幼児において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から、神経毒性はヒトに経口摂取しても発現しないと評価された。(参照 9、13)

(2) CRS について

十分に管理された二重盲検交叉試験では、CRS と L-グルタミン酸ナトリウムの摂取との間に明確な関係は認められないと結論された。(参照 9、13)

これらを考慮した上で 1987 年に JECFA は、L-グルタミン酸類について、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、前回の上述の L-グルタミン酸及びその塩類に対する ADI (0~120 mg/kg 体重/日) を、マグネシウム塩も含め「ADI を特定しない (not specified)」に変更している。ただし、L-グルタミン酸ナトリウムを大量に単回摂取した場合、複数回に分けて摂取する場合よりも血漿中濃度が高くなる可能性があるので注意すべきであること、また、食品添加物の一般原則として、乳幼児向け食品には注意深く使用すべきであり、成人の嗜好への配慮を目的とした添加は、乳幼児向け食品に対してはすべきではないことを付記している。(参照 9、48)

2. 米国における評価

FDA の委託を受けた FASEB は 1978 年 (参照 35) 及び 1980 年 (参照 43) に L-グルタミン酸とその塩類についての既存の安全性情報を評価し、〔1〕L-グルタミン酸及びその塩酸塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩、並びにカリウム塩は現状で通常使用されている量、方法で用いられる限り、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が、〔2〕現在と比べた摂取量の著しい増加による影響は追加データなしには判断できないとし、FDA に報告した。

FDA はこの評価に基づいて 1986 年までに、L-グルタミン酸及び L-グルタミン酸アンモニウムを含む上述の塩類について、適正使用規範 (GMP ; Good Manufacturing Practice) に従って使用する限りにおいては、GRAS 物質 (Substances Generally Recognized as Safe ; 一般に安全と認められる物質) と

分類し、食肉製品、食鳥肉製品のフレーバー保持・増強剤としての使用を含め、食品全般に必要な量の使用を認めている。(参照 49～53)

FDAは1980年～1994年にL-グルタミン酸ナトリウム摂取後の副反応に関する多数の報告を受けている。しかしながら、1995年のFASEB報告書においては、L-グルタミン酸ナトリウムを3g以上、食事なしの条件で経口摂取した後1時間以内にいわゆるCRSの症状を引き起こすヒトがいるとする報告があるものの、通常、L-グルタミン酸ナトリウムを使用した食品の通常の1食分の量(サービング)では、その含有量は0.5g未満であるので、そのような症状は大量あるいは液体で摂取された場合に生じるものではないかとされている。また、ヒトにおいて、L-グルタミン酸ナトリウムの摂取により脳の病変あるいは神経細胞の傷害が惹起されることを示唆する証拠はないとされている。(参照53)

FASEBの報告を受け、米国においては、L-グルタミン酸ナトリウムの摂取とCRSの関係については適切なプロトコールによる二重盲検試験が不足していることなどから二重盲検試験が実施され、2000年、「(6)ヒトにおける知見」に示したように、関連性を否定する結果が報告されている。(参照 36、37、53)

3. EUにおける評価

欧州食品科学委員会(SCF)は1990年に、L-グルタミン酸及びそのアンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩並びにマグネシウム塩はSCFが推奨する方法で使用する場合、「ADIを特定しない」としている。なお、乳幼児は成人と同様にL-グルタミン酸類を代謝することが知られていることから、L-グルタミン酸塩の経口摂取の増加により感受性は変化しないとしている。(参照 45、53)

EUでは、薬味料及び調味料として必要量、その他一般食品には10g/kgの範囲内で使用が認められている(E 624)。(参照 54)

IV. 食品健康影響評価

本物質そのものの体内動態に関する試験はないが、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。

よって、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さないと考えられる。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。

なお、わが国において、L-グルタミン酸、同カルシウム塩、同カリウム塩、同マグネシウム塩及び同ナトリウム塩については、食品添加物としての使用経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。JECFA では、上述の物質及び同アンモニウム塩について、「ADI を特定しない」と評価している。

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、ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、神経毒性については、マウス及びラットの新生児に高濃度のL-グルタミン酸ナトリウムを投与すると、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知られているが、サルを含めた他の動物種の新生児では確認されていない。このため、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限りにおいて、乳幼児で神経障害が起こるとは考えにくいと判断した。

また、JECFA 等で評価されているL-グルタミン酸ナトリウムとCRSの関連性については、明確な関係は認められないとされており、本調査会としては妥当と判断した。

<別紙：L-グルタミン酸アンモニウム 安全性試験結果>

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
急性毒性	ラット マウス	単回投与	強制経口	雌雄各 10 匹	L-グルタミン酸アンモニウム ²	不明	ラット雄 LD ₅₀ :9,100 mg/kg 体重 ラット雌 LD ₅₀ :8,300 mg/kg 体重 マウス雄 LD ₅₀ :6,300 mg/kg 体重 マウス雌 LD ₅₀ :5,900 mg/kg 体重	14 15
					L-グルタミン酸カリウム		ラット雄 LD ₅₀ :8,500 mg/kg 体重 ラット雌 LD ₅₀ :7,900 mg/kg 体重 マウス雄 LD ₅₀ :7,700 mg/kg 体重 マウス雌 LD ₅₀ :8,100 mg/kg 体重	
					L-グルタミン酸カルシウム		ラット雄 LD ₅₀ :18,200 mg/kg 体重 ラット雌 LD ₅₀ :14,700 mg/kg 体重 マウス雄 LD ₅₀ :13,300 mg/kg 体重 マウス雌 LD ₅₀ :13,800 mg/kg 体重	
					L-グルタミン酸マグネシウム		ラット雄 LD ₅₀ :18,000 mg/kg 体重 ラット雌 LD ₅₀ :19,000 mg/kg 体重 マウス雄 LD ₅₀ :14,900 mg/kg 体重 マウス雌 LD ₅₀ :15,200 mg/kg 体重	
					L-グルタミン酸ナトリウム		ラット雄 LD ₅₀ :17,300 mg/kg 体重 ラット雌 LD ₅₀ :15,800 mg/kg 体重 マウス雄 LD ₅₀ :17,700 mg/kg 体重 マウス雌 LD ₅₀ :16,400 mg/kg 体重	
	ラット マウス ウサギ	単回投与	経口	不明	L-グルタミン酸ナトリウム	不明	ラット LD ₅₀ :19,900 mg/kg 体重	9
					L-グルタミン酸		ラット LD ₅₀ :16,600 mg/kg 体重 マウス LD ₅₀ :16,200 mg/kg 体重 マウス LD ₅₀ :19,200 mg/kg 体重 マウス LD ₅₀ :12,961 mg/kg 体重 ウサギ LD ₅₀ :2,300 mg/kg 体重<	
反復投与毒性及び発がん性	マウス	715 日間	混餌	雄各 100 匹	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、1500、6,000 mg/kg 体重/日 ¹⁾)	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。	9 16
	ラット	12 週齢から 2 年間	混餌	雌雄各 35 あるいは 40 匹		0、0.1%、0.4% (0、50、200 mg/kg 体重/日 ¹⁾)	体重、摂餌量、一般行動、生存率、血液学的検査、臓器重量、組織学的検査に有意な差は認められなかった。また、腫瘍の発生率に群間による差は認められなかった。	9 18
	ラット	10 週間	混餌	雄各 10	L-グルタミン酸ナトリウム	0、5.83% (0、2,915 mg/kg 体重/日 ¹⁾)	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。	19
	ラット	90 日間	経口	雄各 5 匹	L- (天然)、D- (合成) 及び L- (合成) グルタミン酸ナトリウム	0、20、200、2,000 mg/kg 体重/日	体重、臓器重量及び組織学的検査に変化は認められなかった。	9

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
反復投与毒性及び発がん性(続き)	ラット	13週間	混餌	雄各10	L-グルタミン酸ナトリウム	0.6% (0.3,000 mg/kg 体重/日) 1) 塩基: NaHCO ₃ (1.6%; 800 mg/kg 体重/日)、KHCO ₃ (2.5%; 1,250 mg/kg 体重/日) 1) 酸: NH ₄ Cl (1.0%; 500 mg/kg 体重/日) 1)	KHCO ₃ 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。	20
	ラット	104週間	混餌	雌雄各40匹	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) 1,025 mg/kg 体重/日)	4%投与群及びプロピオン酸ナトリウム投与群で、飲水量、尿量及び尿中ナトリウム量が増加傾向を示し、雄では60週以降で体重が低値傾向を示した。摂餌量、体重、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差は認められず、また、組織学的に明らかな異常所見は認められていない。 12週及び104週目に腎盂部及び腎臓の皮髄境界部に限局的な石灰沈着が散発的に観察された。	9 21
	ラット	104週間	混餌	雌雄各50匹(5週齢)	L-グルタミン酸ナトリウム	0.06、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)	2.5%及び5%投与群: 尿検査でpHとナトリウム濃度が雌雄とも高い傾向を示したが、カリウム濃度では雌雄とも低い傾向を示した。 5%投与群: 体重は雄で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。尿検査では、尿量が雄で1、3、24ヶ月後に高値を示した。臓器重量では、雌雄ともに腎臓の比重量が、また雄にのみ膀胱の比重量が有意に増加していた。一般状態や摂餌量、生存率、血液学的検査では群間に明らかな差は認められなかった。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。	22
	ビーグル犬	104週間	混餌	雌雄各5匹	L-グルタミン酸ナトリウム	0.25、5、10% (0.625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日) 1) 対照群: プロピオン酸ナトリウム (5.13%; 1,282.5 mg/kg 体重/日)	投与から26、52、78、104週後に実施した尿検査では、投与群、プロピオン酸ナトリウム投与群とともに尿量及びナトリウム排泄量が増加傾向を示したが、尿濃縮能は正常であった。体重、摂餌量、一般行動、心電図、眼科学的検査、血液学的及び血液生化学的検査、臓器重量、組織学的検査、死亡率に影響は認められなかった。	9 23
生殖発生毒性	ラット	妊娠末期	混餌	不明	L-グルタミン酸	0.2% (0.1,000 mg/kg 体重/日) 1)	吸収胚数、生存胎児数、胎児体重及び胎児の内部器官と骨格検査を実施し、差は認められなかった。	9 24
	マウス	2週間混餌投与後F ₁ 世代を出産させ、90日齢時点でF ₂ 世代を出産	混餌	雌雄各2~5匹	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)	親動物及びF ₁ 動物の体重及び摂餌量に差は認められなかった。性周期や妊娠期間、F ₁ 及びF ₂ 世代の児数、児体重、親動物及びF ₁ 世代の臓器重量や主要臓器(脳、眼を含む)の組織学的検査、F ₂ 児の成長に異常は認められなかった。	9 25

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
生殖発生毒性 (続き)	マウス	組織学的検査は F ₃ 世代で出生 0、3、14 及び 21 日に実施	混餌	雄 17 匹、雌 51 匹	L-グルタミン酸ナトリウム	0、1、4% (雄 0、1,500、6,000 mg/kg 体重/日、雌 0、1,800、7,200 mg/kg 体重/日)	母動物の摂餌量は授乳期に著しく増加し、L-グルタミン酸ナトリウムの摂取量は最大で 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、F ₃ 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。	9
	マウス	10 日間	不明	雌 24~30 匹	L-グルタミン酸ナトリウム	0、5.2、24、112、520 mg/kg 体重	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。	9
	ウサギ	15 日間	経口	9 匹	L-グルタミン酸ナトリウム	0、25 mg/kg 体重/日	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。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、投与群の流産及び吸収胚の発言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。	9
	ラット	妊娠 6~15 日	経口	雌 25 匹	L-グルタミン酸カリウム	0、4.5、21、97、450 mg/kg 体重	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。	9
遺伝毒性	In vitro	DNA 修復試験 (Rec-assay) (- S9mix)		<i>Bacillus subtilis</i> H17 (rec ⁺) M45 (rec ⁻)	L-グルタミン酸アンモニウム ²	100、200、400 mg/mL	陰性。	14
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		<i>S. typhimurium</i> TA1535 TA1537 TA1538 TA92 TA94 TA98 TA100 WP2uvr.A		10、1000、20,000 µg/plate	S9mix の有無に関わらず陰性。	14
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		<i>S. typhimurium</i> TA1535 TA1537 TA1538		0.145、0.29、0.58%(w/v)	S9mix の有無に関わらず陰性。	26
		遺伝子変換試験 (+/- S9mix)		<i>S. cerevisiae</i> D4		1.25、2.5、5% (w/v)	S9mix の有無に関わらず陰性。	26
	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		<i>Salmonella typhimurium</i> TA94 TA97 TA98 TA100 TA102 TA2637	L-グルタミン酸	最高濃度 2,000 µg/plate	S9mix の有無に関わらず陰性。	27 28

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性(続き)	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		S. typhimurium TA1535 TA1537 TA1538 TA98 TA100	L-グルタミン酸	1.25、2.5、5.0% (w/v)	S9mixの有無に関わらず陰性。	29
		遺伝子変換試験 (+/- S9mix)		S. cerevisiae D4		1.25、2.5、5.0% (w/v)	S9mixの有無に関わらず陰性。	29
		染色体異常試験 (- S9mix)		CHL		最高濃度 2,000 µg/mL	陰性。	27 30
	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		S. typhimurium TA1535 TA1537 TA1538 TA98 TA100	L-グルタミン酸 塩酸塩	0.00625、0.0125、0.025% (w/v)	S9mixの有無に関わらず陰性。	31
		遺伝子変換試験 (+/- S9mix)		S. cerevisiae D4		0.7、1.4、2.8% (w/v)	S9mixの有無に関わらず陰性。	31
		ラット	宿主経由試験 14日間強制経口投与		S. typhimurium G46	L-グルタミン酸 ナトリウム	0、0.2、5.7 g/kg 体重/日	陰性。
	マウス	優性致死試験 単回強制投与し、投与後直ちに交配				0、2.7、5.4 g/kg 体重	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。	33
	In vitro	DNA修復試験 (Rec assay) (- S9mix)		Bacillus subtilis H17 (rec ⁺) M45 (rec)	L-グルタミン酸 カリウム	100、200、500 mg/mL	陰性。	14
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		S. typhimurium TA1535 TA1537 TA1538 TA92 TA94 TA98 TA100 E. Coli WP2uvrA		10、1000、20000 µg/plate	S9mixの有無に関わらず陰性。	14
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		S. typhimurium TA1535 TA1537 TA1538		0.75、1.5、3.0% (w/v)	S9mixの有無に関わらず陰性。	34
		遺伝子変換試験 (+/- S9mix)		S. cerevisiae D4		1.25、2.5、5.0% (w/v)	S9mixの有無に関わらず陰性。	34

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
生化学・一般薬理	ラット(幼若)		混餌		L-グルタミン酸		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。	35
	マウス(新生児)		経口		L-グルタミン酸 ナトリウム		ED ₅₀ は約500 mg/kg 体重であるが、耐薬性が認められる最大量は約60 mg/kg 体重とされている。	9
ヒトにおける知見	ヒト				L-グルタミン酸 ナトリウム		CRS に対する感受性は女性の方で高いという報告もあるが、二重盲検法による臨床試験において、CRS との間に有意な相関関係は無いとの成績が得られている。	9 13 35 36
		10~12 時間	経口	2名(中華料理を摂取後12時間に気管支喘息の発作患者)	L-グルタミン酸 ナトリウム	2.5 g	最大呼気流速(PEFR)の減少が認められた。	38
				45名(アジア料理の摂取後に喘息発作を起こした病歴をもつ患者)	L-グルタミン酸 ナトリウム		喘息の惹起試験が実施されているが、陽性の反応はみられなかった。	
				109名(グルタミン酸ナトリウムの摂取による喘息発作がみられなかった喘息患者)	L-グルタミン酸 ナトリウム		喘息の惹起試験が実施されているが、陽性の反応はみられなかった。	
			経口	不明	L-グルタミン酸 ナトリウム	1.2~12 g	皮膚の灼熱感(胸部に始まり頸部、上腕部に広がる)、顔面のこわばり、胸痛の一部が、投与12~25分後に発現した。	13
			静脈内	不明	L-グルタミン酸 ナトリウム	25~125 mg	皮膚の灼熱感(胸部に始まり頸部、上腕部に広がる)、顔面のこわばり、胸痛が、投与17~20秒後に発現した。症状の発現は静脈内投与の方が鋭敏で、たとえば21gの経口摂取で症状の発現がなかった例において、50mgの静脈内投与で典型的な症状を示したとされている。	
	ヒト	不明	静脈内	不明	L-グルタミン酸 ナトリウム	500 mg	胸痛を示した例について心電図の検査を実施したが、異常所見はなかった。	

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

2 投与物質に網掛け()がされているものは、今回の評価品目である。

<参照>

- 1 Monoammonium L-Glutamate. Prepared at the 31st JECFA (1987), published in FNP38 (1988) and in FNP 52 (1992). INS No.624.
- 2 European Communities. Commission Directive 2001/30/EC of 2 May 2001 amending Directive 96/77/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. OJL 146. (2001): 1-2, 14.
- 3 Institute of Medicine of the National Academies. Monoammonium L-Glutamate. Food Chemical Codex Fifth Edition. (2004): 292-293.
- 4 味の素(株) 品質保証部長 木村毅. グルタミン酸アンモニウム塩の呈味特性. (2005年12月5日付 報告書)
- 5 味の素(株) 品質保証部長 木村毅. グルタミン酸アンモニウム塩の溶解度の pH 依存性. (2005年12月5日付 報告書)
- 6 食品添加物公定書解説書(第7版). 廣川書店 (1999): D436-451.
- 7 鳥居邦夫、三村亨. L-グルタミン酸塩類のラットにおける吸収と排泄について. 医薬品研究 (1990)21: 242-256.
- 8 栗原堅三、小野武年、渡辺明治、林裕造. グルタミン酸の科学-5章 体内のグルタミン酸-. グルタミン酸の科学-うま味から神経伝達まで. (2000): 113-162.
- 9 The 31st Meeting of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series 22. (1987):97-182.
- 10 Noorlander CW, Graan PNE de, Nikkels PGJ, Sachrama LH, Visser GHA. Distribution of Glutamate Transporters in the Human Placenta. Placenta. (2004)25: 489-495.
- 11 Kanai Y, Hediger MA. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1:molecular, physiological and pharmacological aspects. Pflugers Arch. (2004)447: 469-479.
- 12 Bizzi A, Veneroni E, Salmona M, Garattini S. Kinetics of Monosodium Glutamate in relation to its neurotoxicity. Toxicol. Lett. (1977)1: 123-130.
- 13 栗原堅三、小野武年、渡辺明治、林裕造. グルタミン酸の科学-6章 グルタミン酸の安全性-. グルタミン酸の科学-うま味から神経伝達まで. (2000): 163-189.
- 14 高崎豊、成井喜久子、塩谷茂. L-グルタミン酸塩類の毒性 4種のL-グルタミン酸塩類のマウス, ラットにおける急性毒性及び微生物による突然変異について. 医薬品研究. (1990)21: 257-264.
- 15 Moriyuki H, Ichimura M. Acute toxicity of monosodium L-glutamate in mice and rats. Oyo Yakuri. (1978)15: 433-436.
- 16 Ebert AG. The dietary administration of monosodium glutamate or glutamic acid to C-57 black mice for two years. Toxicol. Lett. (1979)1: 65-70.
- 17 Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in

- Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).
- 18 Ebert AG. The dietary administration of L-monosodium glutamate, D L-monosodium glutamate, and L-glutamic acid to rats. *Toxicol. Lett.* (1979)3: 71-78.
 - 19 Cohen SM, Cano M, Garland EM, John MS, Arnold LL. Urinary and urothelial effects of sodium salts in male rats. *Carcinogenesis.* (1995)16: 343-348.
 - 20 DeGroot AP, Feron VJ, Immel HR. Induction of Hyperplasia in the Bladder Epithelium of Rats by a Dietary Excess of Acid or Base : Implications for Toxicity / Carcinogenicity Testing. *Fd Chem. Toxic.* (1988) 25: 425-434
 - 21 Owen G, Cherry CP, Prentice DE, Worden AN. The feeding of diets containing up to 4% monosodium glutamate to rats for 2 years. *Toxicol. Lett.* (1978)1: 221-226.
 - 22 Shibata MA, Tanaka H, Kawabe M, Sano M, Hagiwara A, Shirai T. Lack of carcinogenicity of monosodium L-glutamate in Fischer 344 rats. *Food chem. Toxicol.* (1995)33: 383-391.
 - 23 Owen G, Cherry CP, Prentice DE, Worden AN. The feeding of diets containing up to 10% monosodium glutamate to beagle dogs for 2 years. *Toxicol. Lett.* (1978)1: 217-219.
 - 24 McColl JD, Globus M, Robinson S. An attempted reversal of thalidomide embryopathy in the rat by glutamine. *Can. J. physiol. Pharmacol.* (1964)43: 69-73.
 - 25 Yonetani S, Ishii H, Kirimura J. Effect of dietary administration of monosodium L-glutamate on growth and reproductive functions in mice. *Oyo Yakuri.* (1979)17: 143-152.
 - 26 Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of Compound FDA 75-11. 007558-63-6, Monoammonium Glutamate, FCC. National Technical Information Service (NTIS) PB-254 512. (1975).
 - 27 石館基、祖父尼俊雄、吉川国衛. 食品添加物の変異原性試験成績 (その5) . トキシコロジーフォーラム. (1985)7: 634-643.
 - 28 石館基、能美健彦、松井道子. 微生物を用いる変異原性試験データ. 微生物を用いる変異原性試験データ集. (1991).
 - 29 Litton Bionetics, Inc. Mutagenic Evaluation of compound. FDA 75-65. L-Glutamic Acid, FCC. National Technical Information Service (NTIS) PB-266 889.(1977).
 - 30 祖父尼俊雄、林真、松岡厚子. 染色体異常試験データ. 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版.
 - 31 Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound. FDA 75-59.

- L-Glutamic Acid, HCL. National Technical Information Service (NTIS) PB-266 892. (1977).
- 32 Industrial Bio-test Laboratories, Inc. Host-mediated assay for detection of mutations induced by ac'cent brand Monosodium-L-glutamate. IBT No. 632-03039. (1973).
- 33 Industrial Bio-test Laboratories, Inc. Mutagenic study with ac'cent brand Monosodium-L-glutamate in albino mice. IBT No. 632-03040. (1973).
- 34 Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 73-58. 000997-42-2, Monopotassium Glutamate. National Technical Information Service (NTIS) PB-254 511. (1975).
- 35 Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology. Evaluation of the health aspects of certain Glutamates as food ingredients. Prepared for FDA. SCOGS-37a. Contract No. FDA 223-75-2004.(1978).
- 36 Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, Ditto AM, Harris KE, Shaughnessy MA, Yarnold PR, Corren J, Saxon A. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. J. Nutr. (2000) 130:1058-1062.
- 37 Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. J. Allergy Clin. Immunol. (2000)106: 973-980.
- 38 Stevenson DD. Monosodium glutamate and asthma. J. Nutr. (2000)130: 1067-1073.
- 39 平成 13 年食品添加物研究会編. あなたが食べている食品添加物 総合版(本編版).
- 40 Ishiwata H, Yamada T, Yoshiike N, Nishijima M, Kawamoto A, Uyama,Y. Daily Intake of Food Additives in Japan in Five Age Groups Estimated by the Market Basket Method. Eur Food Res Technol.(2002) 215:367-374.
- 41 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ. 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1 指定添加物品目(第7回最終報告) 第11章 調味料. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業)平成17年3月31日;1054-1061.
- 42 厚生労働省／健康・栄養情報研究会編. 平成16年 国民健康・栄養調査報告／栄養素等摂取量. 平成16年国民健康・栄養調査報告(第一出版). (2006)
- 43 Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology. Evaluation of the health aspects of certain Glutamates as food ingredients supplemental review and evaluation. SCOGS-37a-Suppl. Prepared for FDA. Contract No. FDA 223-75-2004. (1980).

- 44 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food. National Technical Information Service (NTIS), Prepared for Food and Drug Administration. PB91-127266. (1987): 405.
- 45 EU Commission. Report from the Commission on dietary food additive intake in the European Union.
http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf.
- 46 Anderson SA, Raiten DJ. Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology. Safety of amino acids used as dietary supplements. Prepared for FDA. FDA Contract No. 223-88-2124, Task Order No.8. (1992): 37-38, 154-166.
- 47 Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. WHO Technical Report Series No.539, FAO Nutrition Meetings Report Series No.53. (1974).
- 48 Thirty-first Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 759. (1987).
- 49 Food and Drug Administration, § 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe (Glutamate 関連) , 21CFRCh.1 (4-1-07 Edition) : 468, 474-475 .
- 50 Food Safety and Inspection Service, USDA. 9CFR. § 318.7 Approval of substances for use in the preparation of products. 9CFR Ch.III (1-1-99Edition)
- 51 Food Safety and Inspection Service, USDA. 9CFR. § 381.146 Sampling at official establishments. 9CFR Ch.III (1-1-99Edition)
- 52 連邦農務省 (USDA)食品安全検査局 井川三郎 (訳) . 食肉および鳥肉製品中のグルタミン酸-アンモニウム (Federal Register 50 (237) 50282-3 (Dec. 10, 1985)) . JAFAN. (1986)57:7-10.
- 53 FDA and Monosodium Glutamate(MSG). FDA Backgrounder. (1995)
<http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/msg.html>
- 54 Office for Official Publications of the EC. European Parliament and council directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners . CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003. 1-7, 30, 38.

食品添加物が児童の多動性に与える影響に関する論文について (欧州食品安全機関の評価結果概要)

1. 背景

昨年9月6日に公表された英国の医学誌 Lancet オンライン版において、食品添加物の混合物（合成着色料と保存料）を含む飲料水の摂取が児童の行動に与える影響についての研究結果が発表された。

欧州食品安全機関（EFSA：European Food Safety Authority）では本研究について評価を行い、その結果が本年3月14日に発表された。

2. EFSA 評価結果概要

EFSA の AFC パネル（食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル）は、行動や児童精神医学、アレルギー、統計の専門家らの協力のもとにこの研究について検討し、本研究は、試験した添加物の混合物が一部のこどもの行動や注意力にわずかに影響を与えるという限られた証拠を提供するものであると結論した。しかしながら、観察された影響は、本研究における2つの年齢集団や2種類の混合物の間で一貫性がなかった。

全体的な証拠の重要度や以下に掲げるような相当の不確実性を考慮し、AFC パネルは、本研究による知見は食用着色料や安息香酸ナトリウムの ADI を変更する根拠にはならないと結論した。

- ・子供の年齢や性、試験した2種類の混合物の影響及び観察者（保護者、教師、独立した観察者）における結果に一貫性がない
- ・新しい指標（総合的多動性統合指標（Global Hyperactivity Aggregate, GHA））の臨床上の意義が不明
- ・小さなエフェクトサイズの意義が不明
- ・個々の添加物の影響を確認するための試験計画になっていない
- ・用量反応性に関する情報がない
- ・食品添加物の摂取による行動に対する影響の誘発について、生物学的に説明できようメカニズムが考えにくい

Parma, 14 March 2008

PRESS RELEASE

EFSA evaluates Southampton study on food additives and child behaviour

Scientists at Europe's food safety watchdog have completed an assessment of a recent study¹ on the effect of two mixtures of certain food colours and the preservative sodium benzoate² on children's behaviour. The study, published last year by researchers at Southampton University in the United Kingdom (McCann *et al*, 2007), suggested a link between these mixtures and hyperactivity in children.

The European Food Safety Authority's (EFSA) AFC Panel³, with the help of experts in behaviour, child psychiatry, allergy and statistics, concluded that this study provided limited evidence that the mixtures of additives tested had a small effect on the activity and attention of some children. However, the effects observed were not consistent for the two age groups and for the two mixtures used in the study.

Considering the overall weight of evidence and in view of the considerable uncertainties⁴, such as the lack of consistency and relative weakness of the effect and the absence of information on the clinical significance of the behavioural changes observed, the Panel concluded that the findings of the McCann *et al* study could not be used as a basis for altering the ADI⁵ of the respective food colours or sodium benzoate.

¹ The study conducted by McCann *et al* (2007), commissioned by the UK Food Standards Agency, involved 153 children aged 3 years old and 144 children aged 8-9 years old from the general population, including children with normal to high level activity, but not children medicated for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). The study is published in *The Lancet* and can be found at

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(07\)615063/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(07)615063/abstract)

The UK's Committee on Toxicology evaluated the study and issued a comprehensive statement which can be found at <http://cot.food.gov.uk/statements/cotstatements2007/colpreservchildren>

² The additives included in the two mixtures given to the children were Tartrazine (E102), Quinoline Yellow (E104), Sunset Yellow FCF (E110), Ponceau 4R (E124), Allura Red AC (E129), Carmoisine (E122) and sodium benzoate (E211).

³ The Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food.

⁴ Lack of consistency in the results with respect to age and gender of the children; the effects of the two mixtures of additives tested and the type of observer (parent, teacher, independent assessor); the unknown clinical relevance of the effects measured; lack of information on dose-response; unknown relevance of the small effect size; the fact that mixtures were used and it is not possible to identify the effects of individual additives; the lack of a plausible biological mechanism that might explain the possible link between the consumption of colours and behaviour.

⁵ ADI, or Acceptable Daily Intake, is a measure of the amount of a substance, such as a food additive, which can be consumed over a lifetime without an appreciable health risk. ADIs are expressed by milligrams (of the substance) per kilograms of body weight per day.

Among the limitations of the new study, was the inability to pinpoint which additives may have been responsible for the effects observed in the children given that mixtures and not individual additives were tested.

Although the findings from the study could be relevant for specific individuals showing sensitivity to food additives in general or to food colours in particular, it is not possible at present to assess how widespread such sensitivity may be in the general population.

The Panel assisted by behavioural experts considered that the significance of the effects on the behaviour of the children was unclear since it was not known if the small changes in attention and activity observed would interfere with schoolwork or other intellectual functioning.

Based on surveys conducted from 2002 to 2005 in sweets and soft drinks⁶, the colours were shown to be frequently used. Sodium benzoate is also often present in soft drinks. The AFC Panel concluded that children who consume brightly coloured sweets and soft drinks could reach intake levels for some of the additives tested in the study that would be similar to the daily amounts given in that study.

The Panel evaluated the McCann *et al* study against the background of previous studies, going back to the 1970s, on the effect of food additives on behaviour and acknowledged that it is the largest study carried out on a suggested link between food additives and hyperactivity in the general population. The Panel noted that the majority of the previous studies used children described as hyperactive and these were therefore not representative of the general population.

The AFC Panel is currently re-evaluating the safety of all food colours authorised in the European Union on a case-by-case basis and the colours used in the McCann *et al* study are included in EFSA's review. Opinions on some of the colours concerned, such as Allura Red, are expected to be adopted by the end of the year.

The full text of the opinion is available on the EFSA website at:

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178694648892.htm

For media enquiries, please contact:

E-mail: Press@efsa.europa.eu

Steve Pagani, Head of Press Office

Tel.: +39 0521 036 149

⁶ UK Food Standards Agency (FSA) (2002); unpublished survey by the Food Safety Authority of Ireland (FSAI) (2005); Union of European Beverage Associations (UNESDA) (2005).

Assessment of the results of the study by McCann *et al.* (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour¹

Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC)

(Question No EFSA-Q-2007-171)

Adopted on 7 March 2008

PANEL MEMBERS

Fernando Aguilar, Herman Autrup, Sue Barlow*, Laurence Castle, Riccardo Crebelli, Wolfgang Dekant, Karl-Heinz Engel, Natalie Gontard, David Gott*, Sandro Grilli, Rainer Gürtler, John Chr. Larsen, Catherine Leclercq, Jean-Charles Leblanc, F. Xavier Malcata, Wim Mennes, Maria Rosaria Milana, Iona Pratt, Ivonne Rietjens, Paul Tobback, Fidel Toldrá.

SUMMARY

Following a request from the European Commission, the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) was asked to assess the results of a recent study on the effect of mixtures of additives on children's behaviour and provide an opinion on the findings, taking into account, if possible, other available scientific literature in the related area.

A recent study by McCann *et al.* (2007) has concluded that exposure to two mixtures of 4 synthetic colours plus a sodium benzoate preservative in the diet result in increased hyperactivity in 3-year old and 8- to 9-year old children in the general population. In an earlier study by the same research team there was some evidence for adverse behavioural effects of a mixture of 4 synthetic colours and sodium benzoate in 3-year old children on the Isle of Wight (Bateman *et al.*, 2004).

¹ For citation purposes: Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) on a request from the Commission on the results of the study by McCann *et al.* (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. *The EFSA Journal* (2008) 660, 1-5

* Two members of the Panel did not participate in the discussion on the subject referred to above because of possible conflict with declared interests.

In this recent study the effects of two combinations of Tartrazine (E102), Quinoline Yellow (E104), Sunset Yellow FCF (E110), Ponceau 4R (E124), Allura Red AC (E129), Carmoisine (E122) and sodium benzoate (E211) on children's behaviour were studied. Five of the six food colours belong to the class of synthetic azo dyes and one, Quinoline Yellow (E104), is a quinophthalone. Sodium benzoate is used as a preservative.

The study involved one hundred and fifty three 3-year old and one hundred and forty four 8- to 9-year old children, selected to represent a broad range of behaviour in the general population including children with normal to high level behavioural activity. Children who were medicated for ADHD were not included. A global hyperactivity aggregate (GHA) score was the main outcome of the study, and this parameter was based on aggregated z-scores of observed behaviours and ratings by teachers, class room observers and parents, plus, for 8- to 9- year old children, a computerised test of attention.

Mix A containing Tartrazine (E102), Ponceau 4R (E124), Sunset Yellow FCF (E110), Carmoisine (E122) and sodium benzoate significantly increased GHA scores for all 3-year old children compared to the placebo control GHA scores (effect size 0.20 [CI 0.01 to 0.39], $p < 0.05$).

Mix B containing Sunset Yellow FCF (E110), Carmoisine (E122), Quinoline Yellow (E104), Allura Red AC (E129) and sodium benzoate had no effect on GHA scores in 3-year old children as compared to the placebo control GHA scores (effect size 0.17 [CI -0.03 to 0.36]).

This result persisted when analysis was restricted to 3-year old children who consumed more than 85% of juice and had no missing data (complete case group); in this analysis the effect of Mix A in the 3-year old children was still significantly increased compared to placebo control (effect size 0.32 [CI 0.05 to 0.60, $p < 0.05$) but for Mix B no significant effect on GHA scores was observed (effect size 0.21 [CI -0.06 to 0.48]).

For the 8- to 9- year old children a significant effect of Mix A (effect size 0.12 [CI 0.02 to 0.23], $p < 0.05$) or Mix B (effect size 0.17 [CI 0.07 to 0.28], $p < 0.01$) was seen when analysis was restricted to those children consuming at least 85% of drinks with no missing data (complete case group). When all 8- to 9- year old children that completed the study were taken into account, Mix A had no effect on the GHA scores compared to the placebo control (effect size 0.08 [CI -0.02 to 0.17]) and Mix B had a significant effect on GHA scores (effect size 0.12 [CI 0.03 to 0.22] $p < 0.05$).

The authors concluded that exposure to synthetic colours or a sodium benzoate preservative (or both) in the diet result in increased hyperactivity in 3-year old and 8- to 9-year old children in the general population.

Based on surveys conducted from 2002 to 2005, the target colours are more frequently used in sweets but also occur commonly in soft drinks and benzoate is frequently present in soft drinks. Children consuming brightly coloured sweets may be exposed to levels comparable to those considered in the protocol of the McCann *et al.* study for one or more of the food colours studied. Comparable levels may also be reached in those children who consume brightly coloured soft drinks. The level of exposure to sodium benzoate is also likely to occur.

The Panel considers that the steps taken for score normalisation and aggregation are mathematical transformations that might affect the assumptions of normality and independence of the data which are essential for the whole statistical analysis. Therefore, the authors' primary

analysis was repeated using a more justifiable and conventional statistical model, and this was supplemented by a set of additional analyses with the aim of aiding the interpretation of the results.

The Panel considers the re-analysis undertaken by EFSA, in which all single variables (minus the individual baseline value for that variable) were considered without normalisation, so that each subject served as its own reference, as the most adequate. This re-analysis was undertaken both at the level of the individual parameters as well as on the aggregated scores.

Based on the results obtained it was concluded that the analysis with the recalculated GHA score led to broadly similar conclusions to that in the original paper by McCann *et al*, except for the following:

- (1) The Mix A versus placebo comparison was not statistically significant for the 3-year olds when all subjects were included (entire sample), while the significance for the $\geq 85\%$ consumption and complete case groups was increased slightly;
- (2) For the 8- to 9- year age group, the Mix A versus placebo comparison was no longer statistically significant in any of the three consumption groups.

In addition the data were analysed on the basis of a modified GHA score in which the parental scores were not included. The results from this analysis no longer revealed any statistically significant effects of Mix A or Mix B versus placebo, except for Mix B versus placebo in 8- to 9-year old completers.

A further analysis was carried out on the whole data set, comprising analysis of the single variables of parental scores, teacher scores and observer scores, and, in the case of 8- to 9-year old children, computer-based scores. There is a suggestion from these analyses that the statistically significant effects seen in the 3-year olds (Mix A versus placebo) and in the 8-to 9-year olds (Mix B versus placebo) are largely driven in the data by the parental scores and, in the older males in both comparisons, by the computer score.

The Panel notes that some, but not all, earlier studies have also reported effects of food colours on child behaviour, the majority of these studies being conducted on children described as hyperactive or with a clinical diagnosis of ADHD.

The Panel concludes that the McCann *et al*. study provides limited evidence that the two different mixtures of synthetic colours and sodium benzoate tested had a small and statistically significant effect on activity and attention in some children selected from the general population, although the effects were not observed for all children in all age groups and were not consistent for the two mixtures. The findings may thus be relevant for specific individuals within the population, showing sensitivity to food additives in general or to food colours in particular.

However, it is not possible to assess the overall prevalence of such sensitivity in the general population and reliable data on sensitivity to individual additives are not available.

The clinical significance of the observed effects also remains unclear, since it is not known whether these small alterations in attention and activity would interfere with schoolwork and

other intellectual functioning. The clinical significance could possibly be clarified by assessments that used scales for functional impairment and diagnostic interviews, especially if a high proportion of children with high symptom scores were to be included in such a study.

There are thus a number of uncertainties that are apparent from this new research, some of which are echoed in earlier research. These include:

- the limited consistency of the results with respect to age and gender of the children, the effects of the two mixtures of additives tested and the type of observer (parent, teacher or independent observer);
- the unknown clinical relevance of the novel metric, i.e. the GHA score;
- the unknown relevance of the small effect size (as was also seen in the meta analysis of earlier studies by Schab and Trinh, (2004));
- the fact that the study has not been designed to identify the effects of individual additives;
- a lack of information on dose-response;
- the lack of a biologically plausible mechanism for induction of behavioural effects from consumption of food additives.

The Panel concludes that the McCann *et al.* study provides limited evidence that the two different mixtures of synthetic colours and sodium benzoate tested had a small and statistically significant effect on activity and attention in children selected from the general population excluding children medicated for ADHD, although the effects were not statistically significant for the two mixtures in both age groups.

Since mixtures and not individual additives were tested in the study by McCann *et al.*, it is not possible to ascribe the observed effects to any of the individual compounds.

The clinical significance of the observed effects also remains unclear.

In the context of the overall weight of evidence and in view of the considerable uncertainties, such as the lack of consistency and relative weakness of the effect and the absence of information on the clinical significance of the behavioural changes observed, the Panel concludes that the findings of the study cannot be used as a basis for altering the ADI of the respective food colours or sodium benzoate.

Key words:

Hyperactivity, ADHD, children's behaviour, Southampton study, McCann, food additives, food colours.

Tartrazine, FD&C Yellow No. 5, E102, CAS 1934-21-0, Trisodium-5-hydroxy-1-(sulfonatophenyl)-4-(4-sulfonatophenylazo)-H-pyrazole-3-carboxylate, food colouring substance, EINECS number 217-699-5.

Ponceau 4R, New Coccine, E124, CAS Registry Number 2611-82-7, Trisodium 2-hydroxy-1-(4-Sulfonato-1-naphthylazo)-naphthalene-6,8-disulfonate, food colouring substance, EINECS number: 220-036-2.

Carmoisine, Azorubine, CI Acid Red 14 and CI food red 3, E122, CAS 3567-69-9, Disodium 4-hydroxy-3-(4-sulfonato-1-naphthylazo)naphthalene-1-sulfonate, food colouring substance EINECS number 222-657-4.

Quinoline Yellow, D&C Yellow No. 10, E104, CAS 8004-92-0, 2-(2-quinoly)indan-1,3-dione-disulfonate, food colouring substance, EINECS number 305-897-5.

Allura Red AC, E129, CAS 25956-17-6, Food Red No. 40, FD&C Red No. 40, disodium, 2-hydroxy-1-(2-methoxy-5-methyl-4-sulfonatophenylazo)naphthalene-6-sulfonate, food colouring substance, EINECS number 247-368-0.

Sunset Yellow FCF, E110, Food Yellow No. 5, FD&C Yellow No. 6, E 110, CAS 2783-94-0, Disodium 2-hydroxy-1-(4-sulfonatophenylazo)naphthalene-6-sulfonate.

Sodium benzoate, benzoic acid, E 211, E 210, CAS 532-32-1, CAS 65-85-0, food preservative, EINECS number 208-534-8.

食品添加物が児童の多動性に与える影響に関する論文の発表について

2007年9月6日に公表された英国の医学誌 Lancet オンライン版において、食品添加物の混合物（合成着色料と保存料）を含む飲料水の摂取が児童の行動に与える影響についての研究結果が発表された。

<要約>

方法：3歳児 153名及び 8/9歳児 144名を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験を行った。実験に供した飲料には「安息香酸ナトリウム及び合成着色料の混合物（A又はB）^{*1}あるいはプラセボの混合物」が含まれていた。主要な結果の指標は、総合的多動性統合指標（Global Hyperactivity Aggregate, GHA^{*2}）であり、分析はプロトコルに従って行った。

* 1) 実験に使用された混合物の組成は以下のとおり。いずれも3歳児の場合の配合であり、8/9歳児に対してはこの1.25倍を使用した。

混合物 A：食用赤色 102号(5mg)、食用黄色 4号(7.5mg)、食用黄色 5号(5mg)、カルモイシン^{*}(2.5mg)、安息香酸ナトリウム(45mg)

混合物 B：食用赤色 40号(7.5mg)、食用黄色 5号(7.5mg)、カルモイシン^{*}(7.5mg)、キノリンイエロー^{*}(7.5mg)、安息香酸ナトリウム(45mg)

^{*}我が国では指定外添加物

* 2) 今回採用した GHA は、児童の多動性行動（注意力が持続しない、席をすぐ外す、話を聞かない等）について、教師と親が当該行動の頻度等に応じて得点付けを行った結果をもとにしている（8/9歳児ではコンピュータ試験の結果をさらに追加）。

結果：被験者のうち、3歳児 16名及び 8/9歳児 14名は、行動に関連しない理由により試験を完了できなかったが、残りの被験者のデータについて分析を行った。

混合物 A は、3歳児全体に対する GHA において、プラセボと比較して有意な影響を示した（GHA 値 0.20 [95%信頼限界 0.01 - 0.39]、 $p=0.044$ ）。しかし、混合物 B では有意な影響は見られなかった。この結果は、ジュースの 85%以上を摂取し、データ欠落のない3歳児集団に限定しても同様であった（GHA 値 0.32 [95%信頼限界 0.05 - 0.60]、 $p=0.02$ ）。また、8/9歳児では、飲料の少なくとも 85%を消費しデータ欠落のない児童に限って分析した場合、混合物 A（GHA 値 0.12 [95%信頼限界 0.02 - 0.23]、 $p=0.023$ ）、混合物 B（GHA 値 0.17 [95%信頼限界 0.07 - 0.28]、 $p=0.001$ ）ともに有意な影響を示した。

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について (平成20年3月現在)

案件	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(Ｌ-アスコルビン酸2-グルコシド、ステアリン酸マグネシウム、リン酸三マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701016号	H15.7.31	府食第34号	ステアリン酸マグネシウム、リン酸三マグネシウム	H16.1.20
				H15.9.25	府食第129号	Ｌ-アスコルビン酸2-グルコシド	H16.1.20
添加物の使用基準の改正(アセスルファムカリウム、亜硫酸塩類、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701017号	H15.7.31	府食第35号	酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム	H16.1.20
				H15.8.28	府食第69号	アセスルファムカリウム	H16.1.20
				H15.9.25	府食第130号	亜硫酸塩	H16.1.20
添加物の規格の改正(メチルヘスペリジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701018号	H15.7.24	府食第28号		H15.10.16
添加物の基準の設定(コウジ酸)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701019号	H15.7.24	府食第29号		H15.10.16
添加物の規格の改正(タール色素)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701023号	H15.9.25	府食第131号		H16.2.27
添加物の指定(ポリソルベート20,60,65,80)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.8	厚生労働省発食安第1008003号	H19.6.7	府食第573号	H19.8.9添加物部会 H19.10.29パブコメ開始	
添加物の指定(ナタマイシン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020001号	H17.5.6	府食第460号	H17.3.24添加物部会 H17.6.13パブコメ開始	H17.11.28
添加物の指定(ナイシン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020002号	H20.1.31	府食第108号	H19.10.24添加物部会 H20.2.28添加物部会	
添加物の指定(亜酸化窒素)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020003号	H16.12.9	府食第1236号	H16.12.17添加物部会 H16.12.28パブコメ開始	H17.3.22
添加物の使用基準の改正(亜塩素酸ナトリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020004号	H16.11.18	府食第1166号	H16.10.07添加物部会 H17.3.24添加物部会 H17.4.6パブコメ開始	H17.9.16
添加物の指定(アセトアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121001号	H17.7.21	府食第716号	H17.6.23添加物部会 H17.7.7パブコメ開始	H18.5.16
添加物の指定(イソブタノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121002号	H16.5.27	府食第590号	H16.4.23添加物部会 H15.5.17パブコメ開始	H16.12.24
添加物の指定(2-エチル3(5or6)-ジメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121003号	H16.5.27	府食第591号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24
添加物の指定(2,3,5,6-テトラメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121004号	H16.5.27	府食第592号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について (平成20年3月現在)

案件	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(プロパノール)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食 安第1121005号	H16.9.9	府食第929号	H16.8.26添加物部会 H16.9.13パブコメ開始	H17.2.24
添加物の使用基準改正(グルコン酸亜鉛)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H15.12.2	厚生労働省発食 安第1202004号	H16.5.27	府食第589号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24
添加物の使用基準改正(グルコン酸銅)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H15.12.2	厚生労働省発食 安第1202005号	H16.5.27	府食第588号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24
添加物の指定(イソプロパノール)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H15.12.15	厚生労働省発食 安第1215002号	H16.12.9	府食1235号	H16.10.28添加物部会 H16.11.19パブコメ開始	H17.4.28
添加物の指定(ステアリン酸カルシウム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H16.3.4	厚生労働省発食 安第0304001号	H16.7.29	府食第795号	H16.6.24添加物部会 H16.8.19パブコメ開始	H16.12.24
食品添加物「アカネ色素」を既存添加物 名簿から削除すること	食品安全基本法 第24条第1項第11号	H16.6.18	厚生労働省発食 安第0618001号	H16.7.2	府食第719号	H16.7.9パブコメ開始	H16.7.9
添加物の指定(ヒドロキシプロピルセル ロース)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H16.8.16	厚生労働省発食 安第0816001号	H17.3.10	府食第258号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(イソアミルアルコール)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H16.11.5	厚生労働省発食 安第1105001号	H17.3.17	府食第289号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(2,3,5-トリメチルピラジン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H16.11.5	厚生労働省発食 安第1105002号	H17.3.17	府食第290号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(アミルアルコール)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H16.11.5	厚生労働省発食 安第1105003号	H17.3.17	府食第291号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(加工デンプン11品目)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H16.11.26	厚生労働省発食 安第1126002号	H19.11.29	府食第1172号	H19.11.28添加物部会 H20.3.13パブコメ開始	
添加物の指定(ネオテーム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H17.1.31	厚生労働省発食 安第0131001号	H18.10.19	府食第826号	H19.7.4添加物部会 H19.9.3パブコメ開始	H19.12.28
添加物の成分規格の改正(次亜塩素酸 水)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H17.1.31	厚生労働省発食 安第0131002号	H19.1.25	府食第94号	H19.3.20添加物部会 H20.2.7パブコメ開始	
添加物の指定(2-エチル-3-メチルピラジン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H17.3.7	厚生労働省発食 安第0307001号	H17.8.18	府食第804号	H17.7.28添加物部会 H17.8.19パブコメ開始	H18.5.16
添加物の指定(ブタノール)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H17.3.7	厚生労働省発食 安第0307002号	H17.9.22	府食第936号	H17.11.24添加物部会 H18.5.1パブコメ開始	H18.9.12
添加物の指定(5-メチルキノキサリン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H17.3.7	厚生労働省発食 安第0307003号	H17.8.18	府食第805号	H17.7.28添加物部会 H17.8.19パブコメ開始	H18.5.16
添加物の指定(アルギン酸アンモニウ ム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食 安第0328001号	H18.3.30	府食第239号	H18.3.23添加物部会 H18.8.22パブコメ開始	H18.12.26

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について (平成20年3月現在)

案件	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(アルギン酸カリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食安第0328002号	H18.3.30	府食第239号	H18.3.23添加物部会 H18.8.22パブコメ開始	H18.12.26
添加物の指定(アルギン酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食安第0328003号	H18.3.30	府食第239号	H18.3.23添加物部会 H18.8.22パブコメ開始	H18.12.26
添加物の指定(リン酸一水素マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食安第0328004号				
添加物の使用基準改正(ヒドロキソプロピルメチルセルロース)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.4.26	厚生労働省発食安第0426001号	H18.8.24	府食第675号	H18.6.22添加物部会 H18.11.22パブコメ開始	H19.2.27
添加物の指定(ポリビニルピロリドン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.6.20	厚生労働省発食安第0620005号				
添加物の指定(アルミノケイ酸ナトリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815001号				
添加物の指定(ケイ酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815002号	H19.7.26	府食第719号	H19.8.9添加物部会 H19.10.29パブコメ開始	
添加物の指定(ケイ酸カルシウムアルミニウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815003号				
添加物の指定(ケイ酸マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815004号				
添加物の指定(L-アスコルビン酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.10.3	厚生労働省発食安第1003002号	H19.8.23	府食第799号	H19.8.9添加物部会 H19.10.29パブコメ開始	
添加物の指定(イソブチルアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219009号	H18.12.7	府食第989号	H18.12.8添加物部会 H19.3.23パブコメ開始	H19.8.3
添加物の指定(ブチルアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219010号	H19.3.22	府食第296号	H19.3.20添加物部会 H19.8.1パブコメ開始	H19.10.26
添加物の指定(2-メチルブタノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219011号	H18.10.12	府食第808号	H18.12.8添加物部会 H19.3.23パブコメ開始	H19.8.3
添加物の指定(トコフェロール酢酸エステル、d- α -トコフェロール酢酸エステル)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219013号	H18.9.21	府食第745号	H18.9.28添加物部会 H19.1.15パブコメ開始	H19.4.26
添加物の指定(水酸化マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.3.9	厚生労働省発食安第0309001号	H19.11.1	府食第1079号	H19.10.24添加物部会 H20.2.7パブコメ開始	
添加物の指定(サッカリンカルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.5.22	厚生労働省発食安第0522005号				
添加物の指定(L-グルタミン酸アンモニウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.5.22	厚生労働省発食安第0522006号	H20.3.13	府食第277号	H20.4.11添加物部会	
添加物の指定(亜塩素酸水)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.8.14	厚生労働省発食安第0814001号				

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について (平成20年3月現在)

案件	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(ウッドロジングリセリンエステル)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H18.8.29	厚生労働省発食 安第0829001号				
添加物の指定(ステアロイル乳酸ナトリウム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.2.6	厚生労働省発食 安第0206001号				
添加物の指定(乳酸カリウム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.2.6	厚生労働省発食 安第0206002号				
添加物の指定(バレルアルデヒド)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.3.19	厚生労働省発食 安第0319023号	H20.3.27	府食第324号		
添加物の指定(イソバレルアルデヒド)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.3.19	厚生労働省発食 安第0319024号	H20.3.27	府食第325号		
添加物の指定(ソルビン酸カルシウム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.3.19	厚生労働省発食 安第0319025号				
添加物の指定(プロテイングルタミナーゼ)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.8.2	厚生労働省発食 安第0802001号				
添加物の指定(5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.8.2	厚生労働省発食 安第0802002号				
添加物の指定(2,3-ジメチルピラジン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.2.7	厚生労働省発食 安第0207001号				
添加物の指定(2,5-ジメチルピラジン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.2.7	厚生労働省発食 安第0207002号				
添加物の指定(2,6-ジメチルピラジン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.2.7	厚生労働省発食 安第0207003号				