

食品安全委員会添加物専門調査会

第 51 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 19 年 11 月 20 日 (火) 14:00 ~ 16:10

2 . 場 所 委員会中会議室

3 . 議 事

(1) 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

(2) その他

4 . 出 席 者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、久保田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、中島専門委員、
林専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員)

小泉委員、廣瀬委員、本間委員、長尾委員

(事務局)

齊藤事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

5 . 配 布 資 料

資料 1 - 1 L-グルタミン酸アンモニウムの指定に向けた検討のための報告書

資料 1 - 2 添加物評価書「L-グルタミン酸アンモニウム」(案)

資料 1 - 3 追加関連論文 (L-グルタミン酸アンモニウム)

資料 2 新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について
(案)

資料 3 水酸化マグネシウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

参考資料 L-グルタミン酸アンモニウム及び L-グルタミン酸塩類の試験データ

一覧

6．議事内容

福島座長 定刻となりましたので、ただいまから「第51回食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には御多忙にもかかわらず御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は13名の専門委員に御出席いただいております。

三森専門委員が欠席ということでございます。

石塚専門委員は御都合により3時半に退席されるということでもあります。

食品安全委員会からも委員の御出席をいただいております。よろしく申し上げます。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第51回会合）議事次第」を配布しておりますので、御覧ください。議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第。

座席表。

専門委員名簿。

資料1-1「L-グルタミン酸アンモニウムの指定に向けた検討のための報告書」。

資料1-2「添加物評価書『L-グルタミン酸アンモニウム』（案）」。

資料1-3「追加関連論文（L-グルタミン酸アンモニウム）」。

参考資料「L-グルタミン酸アンモニウム及びL-グルタミン酸塩類の試験データ一覧」で
ございます。

資料2「新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループの設置について(案)」。

資料3「水酸化マグネシウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でござ
います。

なお、資料1-1、資料1-3の添付資料につきましては、大部になりますこと等から、傍聴の方々にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

不足の資料等ございますでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題の1に入ります前にまず「議題2その他」で事項の一部を確認したいと
思いますので、事務局、説明お願いできますか。

蛭田課長補佐 資料2を御覧ください。平成17年9月20日付けで厚生労働大臣から当
委員会に意見を求められております「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」
に係る食品健康影響評価につきましては、同年9月22日の食品安全委員会において、新開
発食品専門調査会及び添加物専門調査会調査会の下に合同ワーキンググループを設置して
審議することとされております。

これを受けまして、同年9月28日に開催されました新開発食品専門調査会及び30日に
開催されました当専門調査会において、両専門調査会の下に合同ワーキンググループが設
置されました。

専門委員につきましては、本年10月1日付けで改選が行われておりますので、再度合同
ワーキンググループを設置するという形になります。

下線部が改正(案)のところでございます。

まず1の(2)でございますが、元の文章が「化学物質専門調査会」となりましたが、
本年10月に汚染物質専門調査会と統合されまして、化学物質・汚染物質専門調査会となり
ましたことに伴い、記載を修正したいと考えております。

また、2の(3)でございますが、他のワーキンググループにおける記載との平仄をそ
ろえるために記載を修正したいと考えております。

裏面にまいりまして、本ワーキンググループにつきましては、新開発食品専門調査会と
の合同のワーキンググループでございますので、福島座長と新開発食品専門調査会の上野
川座長で御相談いただきました結果を基に、名簿(案)を作成させていただいております。

前体制との変更点でございますが、新開発食品専門調査会の専門委員をされておりまし
た長尾美奈子専門委員に代わりまして、添加物専門調査会の林真専門委員が参加されると
いうことでございます。

以上、御説明しました記載の修正と名簿(案)につきましては、既に昨日新開発専門調
査会において了承されているところでございますが、本日はこの場において本調査会とし
ての御了承をいただきたいと考えております。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググル
ープの設置要領の一部の改正と、名簿(案)ですが、御異存ありませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。それでは、調査会として了承したということにいたします。

本件につきましては、この調査会で了承されました。また、このことにつきまして、昨日開催の新開発食品専門調査会で既に了承が得られておりますので、事務局から食品安全委員会へ報告をしていただくということにいたします。お願いいたします。

蛭田課長補佐 承知いたしました。

福島座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。

「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」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に提出された資料の中に林専門委員がデータ作成のアレンジに関係された資料、及び吉池専門委員の論文が含まれておりますことを御報告いたします。

福島座長 林専門委員と吉池専門委員はいつものとおり特に求められない限り、当該資料についての発言は控えていただくということになります。お願いいたします。

次、お願いします。

蛭田課長補佐 それでは、資料 1 - 1、資料 1 - 2、資料 1 - 3 及び参考資料に基づいて説明をさせていただきたいと思っております。

まず資料 1 - 2 の添加物評価書（案）の 4 ページを御覧になっていただけますでしょうか。主な用途は調味料ということで、「性状等」については、水によく溶けますが有機溶媒には不溶とされております。水溶液はうま味のほか酸味、わずかなえぐ味などの雑味があるということでございます。

水への溶解度でございますけれども、24 行目以降に記載がされておりますとおり、pH に依存して溶解度の変動がなされておりますが、この条件下において 2.9 g ~ 22.5 g の溶解があるということでございます。

また、我が国で使用が認められている他の L-グルタミン酸及びその塩類の溶解度も記載をしているところでございます。

29 行目の「評価要請の経緯」でございますが、我が国においては、そこに記載のとおり、L-グルタミン酸から L-グルタミン酸マグネシウムまで使用が既に認められているところでございます。

更に 5 ページ、12 行目の「8 . 添加物指定の概要」ですが、要請者である厚生労働省はこの食品安全委員会の評価結果を踏まえて、規格基準を検討して、新たに添加物として指

定をしております。

23 行目「11. 安全性に係る知見の概要」でございます。参考資料を御覧になっていただくおわかりのとおり、他の国際汎用添加物と同様に、L-グルタミン酸アンモニウムのデータは限られたものとなっております。

本評価書の体内動態の記載につきましては、このページの 24 行目～28 行目に記載しております考え方によりまして、L-グルタミン酸アンモニウムと他の L-グルタミン酸と同様に扱うことが可能ということで、L-グルタミン酸の挙動についてまとめているところでございます。

5 ページの 33 行目から具体的な記載がされております。

まず L-グルタミン酸が天然食品に存在する成分であるということ。栄養学的に非必須アミノ酸であるが、大量に必要であるということ。

更に生態内でのさまざまな代謝経路に関与していることを記載しているところでございます。

7 ページ、12 行目から「(2) 吸収」についての記載をしております。アミノ酸に特異的なナトリウム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ということに記載をしております。

また、ほとんどのグルタミン酸が腸管粘膜細胞で代謝されているという報告もございましたので、記載をしております。

また、個別の事例といたしまして「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」とか、「食事が血中 L-グルタミン酸の吸収に及ぼす影響」につきまして、記載をしております。

次に 9 ページから「分布」の記載がございます。

こちらにつきましても、生体に投与した L-グルタミン酸の胎児への移行の有無でございますとか、経口投与 L-グルタミン酸の脳内への影響についての記載をしております。

10 ページの 10 行目から「2. 毒性」の記載でございます。

こちらについても、L-グルタミン酸アンモニウムのデータが限られておりますので、L-グルタミン酸や他の塩類のデータを用いて整理をしているところでございます。急性毒性につきましては、そこに記載のとおりでございます。

11 ページ、2 行目から「(2) 反復投与毒性及び発がん性」についての記載でございます。一部のデータにおきまして、高用量の投与群で尿量の増加でありますとか、尿中ナト

リウムの増加、腎臓への石灰沈着など、有意な差が認められたとの記載もございますので、毒性の先生方におかれては、御確認いただきたいと考えております。

13 ページの 5 行目「(3) 生殖発生毒性」でございます。

生殖発生毒性については、報告されているデータの範囲において特段の影響は報告されておられません。

14 ページの 21 行目「(4) 遺伝毒性」でございます。

林専門委員の方から字句の修正でありますとか、並び替えなどの記載の方法について御意見をいただいたところでございますが、時間の都合上反映ができておられません。修正(案)については、後ほど林専門委員の方から御説明いただくということにしております。

ちなみに、今回報告されているデータの範囲において、陽性と報告されているデータはございませんでした。

16 ページ 12 行目から「(5) 生化学・一般薬理」についての記載でございます。

先ほどの代謝の部分でもお話をいたしました、L-グルタミン酸が生体内においてさまざまな役割を果たしていることを記載しているところでございます。

また、17 行目からでございますが、L-グルタミン酸の中枢神経系への影響に関する報告を記載させていただきました。

24 行目からは「レバー押し作業学習を用いた試験」についての報告について記載をしております。

また、29 行目からは、L-グルタミン酸ナトリウムについての同様の報告でございます。

17 ページ 2 行目からの記載でございますが、最終的に 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することを、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いう評価を下しております。

また、米国 FDA においても同様の評価をしているところでございます。

17 ページ 11 行目「(6) ヒトにおける知見」でございます。ここには「中華料理症候群(CRS)」と、18 ページの 28 行目でありましたが、「気管支喘息」という項目を立てて整理をいたしました。

結論といたしましては、中華料理症候群については 27 行目からの記載でございますけれども、こういった知覚の麻痺とか全身の脱力ということを主徴とする症状ということでございますが、二重盲検法による多くの臨床試験が行われておりまして、現時点では否定をされているということでございます。

また、気管支喘息にいても、幾つか論文が出ているようですが、現時点においては、否定をされているような状況であるということでございます。

19 ページ、「111.国際機関等における評価」でございます。

まず JECFA においては、1971 年に最初の評価を受けておりまして、その後、数回その評価を受けているところでございます。

19 ページの 24 行目～更に 20 ページの 1 行目、それぞれ乳幼児に対する神経毒性の懸念であるとか、CRS についての記載がございますけれども、いずれもグルタミン酸ナトリウムとの因果関係はないという評価がなされている状況でございます。

最終的には 1987 年、20 ページの 5 行目からでございます。1987 年に L-グルタミン酸及びその塩類についての ADI は特定しないという評価がされております。

ただし、この 20 ページの 11 行目でございますが、L-グルタミン酸に特定しているわけではございませんが、添加物一般の考え方として、乳幼児向け食品には注意深く使用すべきであり、成人への嗜好への配慮だけを目的とした乳幼児向け食品への添加はすべきでないとされております。

16 行目「2.米国における評価」でございますが、FDA の GRAS 物質としてこの品目について分類しておりまして、ADI は特定しておりません。

また、JECFA で評価をしているような案件についても、個別に評価をしておりまして、いずれも否定をしているような状況でございます。

21 ページの 7 行目からでございますが、EU における評価でございますが、こちらについても ADI は設定していないという状況でございます。

18 行目から一日摂取量の推計等でございますけれども、23 行目でございますが、マーケット・バスケット法を用いた評価で約 1,200 mg という結果が出ております。

また、30 行目でございますが、生産量調査を基に算出しました約 1,300 mg 程度と推定がされております。

なお、その 99%がナトリウム塩であるということでございます。

欧米での推計は、22 ページに記載のとおりでございます。

説明は以上でございます。よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、これから審議に入りたいと思います。順番に始めたいと思いますが、まず、4 ページの「評価対象品目の概要」は、久保田専門委員お願いできますか。前回お諮りしましたように、それぞれの専門の先生のところから概要を簡潔に述べていただいて、それ

からもしその先生が検討している範囲で問題点があったら指摘していただく。そしてディスカッションする。勿論、ほかの先生方も事前検討していただいていると思いますので、問題点があったら、そののところがディスカッションしていくという形で進めたいと思います。

久保田専門委員、お願いいたします。

久保田専門委員 それでは、概要について説明させていただきます。

「用途」は調味料でございます。

「化学名」でございますが、これは L-グルタミン酸アンモニウム、英語名は Monoammonium L-Glutamate という物質です。

「分子式」「分子量」「構造式」はそこでございますが、一般に結晶は 1 水和物ですので、そのようなことになっております。

「構造式」でございますが、この(参照 3)では、ちょっと書き方が違ってありますが、ここでは一応 L 体であることがわかるように構造式を書いております。

「性状等」でございますが、水によく溶けますが、有機溶媒には不溶で、5%の水溶液で pH が 6 ~ 7 ということでございます。

これは無色から白色の結晶もしくは結晶性の粉末で、弱い刺激臭がございます。

水溶液はうま味のほか酸味、わずかなえぐ味などの雑味があるということですが、これは実は成分規格(案)では特異な味と表現がされておりましたが、文献 44 でサイドテイストというように酸味、わずかなえぐ味についても説明がございましたので、雑味くらいがサイドテイストの意味を反映するのではないかということで、これでよろしいのではないかと思います。

水への溶解度、これはアンモニウムが弱塩基ということで、pH によってこのように違っておりますが、十分な溶解性がございます。その他の塩につきましては、特に pH による依存はなく、このようなそれぞれグルタミン酸、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウムについては、そこに記載したとおりの溶解度になっております。

「7. 評価要請の経緯」でございますが、これは先ほども御説明がございましたが、L-グルタミン酸アンモニウムは食品の風味増強剤、食塩代替品としても広く欧米諸国等で使用されている食品添加物です。我が国におきましては、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ておまして、その後、1991 年 1 月には L-グルタミン酸カリウム、カルシウム及びマグネシウムが指定されて、調味料として広く食品に使用されております。

厚生労働省では JECFA で安全性評価が終了しまして、一定の範囲内で安全性が確認されているもの。かつ、米国及び EU 諸国等で使用が広く認められているものにつきましては、指定に向けた検討を開始するという方針でやってきて、既にいろいろやってきておりますので、本 L-グルタミン酸アンモニウムにつきましても、評価資料がまとまりましたことから、食品添加物指定等の検討を開始することになりまして、この食品安全委員会に評価を依頼されたものでございます。

「 8 . 添加物指定の概要」といたしまして、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ございます。

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、安全性が高く、JECFA では一日摂取許容量、ADI を特定しないとされ、我が国で既に使用が認められている類塩の 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いう結論に達しております。

以上でございます。特に今説明したところだけが、もし御議論があればと思います。

福島座長 よろしいですか。何か御質問ございますか。

先ほどの 23 行目「雑味がある」というのは良い言葉だなと思ったのですが、和訳するとこうなるということで、一般的、専門的に雑味があるというのはどういう場合に使うのですか。

久保田専門委員 この場合にはうま味というのが主要なあれでございますから、それに対してちょっと異質な味とかにおいとかいろいろなものがございますけれども、そういうときには雑味ということを使います。

本間委員 お酒のときも使いますね。

久保田専門委員 お酒のときもと言われましたが、要は主要な味に対してちょっと違うものが入っているときにそういうような言い方をします。

福島座長 お酒のときも使うのですか。

久保田専門委員 評価をするときに雑味が感じられるとか、評価用語の中にございました。

福島座長 時間を取って済みません。よろしいですか。

それでは、次に 5 ページの 23 行目「11. 安全性に係る知見の概要」に入ります。順序から言いますと、「体内動態」が先ですが、石塚専門委員が 3 時半に退室されるということ

ですので、先に毒性のところを進めたいと思います。

ただ、進行に当たって、L-グルタミン酸アンモニウムについては、ほかのL-グルタミン酸塩類等のデータから、それら进行评估することによってL-グルタミン酸アンモニウムの評価は可能であるということで進めたいと思います。よろしいですか。

またあとで詳しくディスカッションをしたいと思いますが、それでは石塚専門委員お願いします。

石塚専門委員 今、座長から御説明がありましたとおり、グルタミン酸アンモニウム以外のデータがほとんどないということでしたので、このポイントとして挙げようと思ったのですが、このまま評価可能ということで、最初に10ページの方に急性毒性の方がありまして、こちらは各グルタミン酸類のLD₅₀について述べられたものです。ここは特に私も事前の修正等は加えておりません。

次の11ページからの「(2)反復投与毒性及び発がん性」についてですが、全体的なお話を先にさせていただきますと、L-グルタミン酸類の特性として、ポイントとなる変化が先ほど事務局の方からも御説明がありましたが、まず体重変化が見られたという報告と、腎臓における石灰化があるということ、この2点が挙げられると思います。

事前の修正のところで、原著論文の方でこれは有意な変化ではなかったということが書かれてある場合には、最初詳細な説明がこちらの方の評価書に書かれてあったのですが、特に有意な差は認められなかったということが記載されていて、データを見る限りも、確かに有意ではないということが認められる場合には、特に詳しい説明を省くような形で修正を加えていきました。

ただし、11ページの27行目の雌雄のCDラットを用いた実験ですが、12ページの方にまたがるのですが、まず上から2行目で摂取量は各群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ということで、体重抑制が認められたということが記載されていました。

このCDラット以外にも次の実験系でF344を用いた実験がありますが、こちらの方でも体重抑制傾向が認められるという記載がありまして、そちらの方は有意な体重抑制が認められたという報告がありました。ただし、これがグルタミン酸ナトリウム独自というよりは、プロピオン酸ナトリウムの方でも低値傾向を示したということが記載されている点はちょっと見ていただきたいと思います。

12ページの8行目から、グルタミン酸ナトリウム投与群とプロピオン酸ナトリウム投与

群では、腎臓の石灰沈着が見られたということが書かれてありました。こちらの方は非常にデータも細かく出していまして、文献自体はそれほど長い文献ではないのですが、テーブルとしてこちらの方のデータが出ていたのですが、本文中でもフィッシャーらが考えているとおり、これらの変化というのが恐らく尿中ナトリウム量の増加に伴うものではないかという考察が出ておりまして、プロピオン酸ナトリウムとグルタミン酸ナトリウムの双方に石灰化沈着という観察が認められておりますので、これを特に毒性として認めるか否かということに関しまして、データをあまり細かく出さずに説明をした方が良いのではないかと個人的には考えております。

その後が5週齢の雌雄のF344の実験で、こちらの方の主な変化としましては、先ほど申し上げました体重の増加抑制が雄及び雌でそれぞれ認められたという点が報告されております。

それと、腎臓臓器の重量変化に関しましては、臓器重量の変動はあったが、腫瘍の発生率については有意な差は認められなかったということが記載されておりまして、最初の評価(案)に比べますと、その辺を簡単に修正をして、記載をさせていただいております。

その後ビーグル犬につきましては、特に大きな変化はなかったのですが、尿中のナトリウム排泄量が上昇傾向を示したということで、細かなデータとかが記載されていましたが、尿の濃縮能は正常であったということでしたので、そちらの方を簡単にまとめさせていただきました。

したがって、こちらの部分の毒性評価に関しましては、体重の変化をどうするかということと、腎臓の石灰沈着をどうするか。それと腎臓重量変化をどうするかということについて、着目をしていただければと考えております。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、議論を進めたいと思いますが、もう一つ、私として加えたいのですが、反復投与毒性のところ、発がん性はないということであります。

石塚専門委員 済みません。一番大事なところを言い忘れました。

福島座長 石塚専門委員が指摘されました腎盂部の石灰沈着、これは高濃度のナトリウムイオンをやると、電解質のバランスが崩れまして、腎盂粘膜下のところに小さな石灰化が起こります。これは通常見られる変化で、確かにプロピオン酸ナトリウムとグルタミン酸ナトリウムのところで、頻度は雄の方で違うようですが、毒性学的な意味はありません。私はこれは問題ないとしています。今までもこの変化は、この調査会で特記すべき毒性で

はないと評価しております。

今井田専門委員、そのところについて何か御意見ございますか。

今井田専門委員 原則的に賛成です。この石灰化部位が2か所記載されておりまして、腎盂粘膜直下の石灰化と腎臓の皮質境界部の石灰化の2か所記載があります。

先ほど石塚専門委員が言われましたが、原著論文の方は両方ともテーブルに載っています。腎盂粘膜の石灰化も、それから腎臓の皮質境界部の石灰化も同じようなテーブルの扱いになっているのですが、評価書の方では腎盂粘膜の石灰化の方だけ詳しく数字が出ていて、腎臓の皮質境界部のところはあっさりと書かれているということで、先ほど座長言われたように、毒性学的に意味のある強い変化ではないと思いますので、腎盂粘膜の記載箇所の石灰化の方も、細かい数字を挙げる必要はないのではないかとこの石塚専門委員の意見に賛成です。

福島座長 12行目～13行目の数値を消すということですね。石塚専門委員もそれによろしいですか。

石塚専門委員 はい。10行目からです。

福島座長 10行目～13行目までですか。では、このところは消したような形の文書にいたします。

廣瀬委員 今、電解質バランスが崩れるとカルシウム沈着が増加するというのですが、尿中のナトリウム量が増加すると、どうしてカルシウムが沈着してくるのか、その辺のメカニズムというのがわからない。

福島座長 これはリンが動くのではないですか。その結果、カルシウムの上昇が起こり、そこで沈着すると私は理解しています。

廣瀬委員 ナトリウムとリンあるいはカルシウムの関係がよくわからないのです。

福島座長 たしかリンが動くという話で、その結果、結晶中のカルシウムがやや増える。その結果として、なぜここに起こるかかわからないのですが、特異的に起こるという現象は、高用量のときに起こる変化として認められています。

廣瀬委員 そのところをちゃんと検討しないと、毒性かどうか判断できないという可能性があります。

福島座長 一般的にこの変化は、恐らく小さな変化です。アスコルビン酸ソーダのときにも起こります。前に評価したアスコルビン酸カルシウムですか。一連の変化として、この辺の変化というのは起こります。

廣瀬委員 カルシウムの場合沈着しても理解できるのですが。

福島座長 アスコルビン酸ソーダで、ナトリウムのと きも起こるのです。

廣瀬委員 もう一つ、プロピオン酸ナトリウムが陽性対照として投与されていますが、この陽性対照というのは、どういう意味でしょう。

福島座長 石塚専門委員、そこら辺どうですか。廣瀬委員、原著を読まれてどうでしたか。

廣瀬委員 いや読んでいないです。

石塚専門委員 あっさり陽性対照として書かれていたので、ああ、そうなんだと思って読み飛ばしてしまいました。一方ではなくて、何方かにプロピオン酸が対照として使われています。

廣瀬委員 わかったら教えてください。

福島座長 それから、体重の抑制があるということですが、この辺りの塩類はみんな起こりますね。5%は体重とか、いろいろなアンバランスを来さない量ということになっていますが、私の経験からすると、クエン酸ソーダの5%、アスコルビン酸ソーダの5%、みんな体重抑制が起こります。

石塚専門委員 体重抑制は違うと思うのですが、腎臓の増加もそうすると体重抑制のせいで比重が上がったということになるので、体重抑制が特に毒性ではないということであれば、臓器毒性もなし。

福島座長 比重量の場合は、恐らく腎臓の場合も、この場合、絶対重量が減っている。その結果として、比重量が増加してということで良いのではないのでしょうかね。

石塚専門委員 原著論文にもそういうふうな形で載っています。

福島座長 そうですか。ほかに何かございますか。結論としますと、一般毒性に対しまして、特別重篤な変化はない。病理学的に先ほど指摘しました腎臓における石灰沈着、これは毒性学的に基本的にはあまり意味のない変化という形でこれまでとらえられております。

発がん性はないということによろしいですか。

梅村専門委員 ちょっと確認ですが、ビーグル犬の実験、12ページの最後の段落ですが、検査項目の中で血液生化学的検査と書いてありますが、原著だとヘマトロジーとブラッド・バイオケスミトリーとなっていて、恐らく赤血球数とか白血球数のヘマトロジーと生化学検査の項目が書かれていると思うのですが、通常、例えばセーラム・バイオケミストリーと書いてあれば血液生化学的検査と書けると思うのですが、原著を読むとプラズムを使っている生化学検査になっていたみたいですが、その際にこの記載で良いのかどうか。つま

り、これは血液学的検査と。

福島座長 入れた方が良いですね。血液学と。

石塚専門委員 私が勝手に削ってしまったので、戻してください。

福島座長 血液学的並びに血液生化学的ということによろしいですね。前に戻すということをお願いいたします。そういう検査をやっているということだったら、入れておいた方が良いと思います。

ほかにどうぞ。

中江専門委員 11ページの14行目から20行目までのSDラットの2年間の試験ですが、腫瘍に差がないのは、それはそれで良いのですが、その場合に、これの前のバージョンでもありましたが、雌では良性の乳腺腫瘍、雄では良性の皮膚由来腫瘍があったと、この表記は必要ですか。これを残されたのは何か意図があたりでしょうか。

梅村専門委員 これは最初に石塚専門委員が削られたのを私が復活したのですが、どちらでも結構です。

福島座長 乳腺腫瘍と皮膚の腫瘍が、この実験では散発的によく見られたというところから要らないわけですね。それらを含めてで良いのではないですか。どうですか。結論的には腫瘍の発生率に群間による差は認められなかった。それらを含めたということで、取っても良いし、入れても良いしということです。入れておきましょう。中江専門委員、良いですか。

林専門委員 統計学的な有意差はあるのですか。

福島座長 ないです。ただ、その実験で恐らく皮膚腫瘍がよく見られたからということで、梅村専門委員はむしろ入れられたのではないかなと想像しているのです。

梅村専門委員 習慣的に腫瘍の記載をするときに、自然発生腫瘍でも一応見られたものを代表的なものを列挙して、結局有意差はなかったという書き方をすることがしばしばあるので、それに基づいてのものです。

林専門委員 どの調査会だったら忘れたのですが、有意差がないものを書くと、逆に混乱を起こしたりする場合もあるので、できるだけ統計学的な有意差があるものを記載しましょうというのをどこかで決めたような気がしますが、その辺は大丈夫ですか。

福島座長 確かに今まで腫瘍の発生がないと、この調査会でも単に腫瘍の発生率に群間による差はなかったという一文でやっていたことが多いですね。

梅村専門委員 ただ腫瘍に関しては、自然発生でよく出てくるわけで、それがちゃんと出ているというのも、ある意味で実験の信頼性みたいな、今までの実験と同じような自然

発生は出ているが、全体として有意差はなかったという表現をするのは、そういう意味だと私は理解しています。

福島座長 わかりました。「また」の後に、「腫瘍の発生率に群間による差は認められなかった」、それだけにしておきませんか。いいですか。

梅村専門委員 結構です。

福島座長 林専門委員、よろしいですか。

林専門委員 はい。

福島座長 よろしいですか。私自身、右へ行ったり左へ行ったりしましたが。

ほかによろしいでしょうか。

そうしましたら、戻りまして、5ページの33行目「1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）」に入りたいと思います。

ここは今回は頭金専門委員に御説明をお願いしたいと思います。

頭金専門委員 それでは、「体内動態」につきまして、評価のポイントを簡単に御説明いたします。

まず初めに先ほど福島座長の方から御指摘がありましたように、経口投与されましたL-グルタミン酸アンモニウムは、胃液と反応して容易にL-グルタミン酸を生成すると考えられることから、グルタミン酸アンモニウムの体内動態はL-グルタミン酸と同じであると考えられます。

次に、L-グルタミン酸の代謝とその主な役割でございます。

L-グルタミン酸の主要代謝産物は - ケトルグルタル酸でして、ここからエネルギー産生や乳酸の合成が行われます。

また、グルタミン酸はグルタミンやプロリン、アルギニンの生合成にも使用されております。

グルタミン酸のその他の生理機能といたしましては、アンモニアの解毒やグルタチオン合成の促進を介した腸管保護作用などが挙げられております。

7ページ「(2) 吸収」です。

グルタミン酸の腸管からの吸収は能動輸送によって行われますが、その吸収率は低く、成人男性において0.3 g/kg 体重/日程度の投与量では、血中濃度は変化しません。

一方、新生児ラットに1 g/kg 体重/日のグルタミン酸を経口投与した場合には、血中濃度が上昇したとの報告が記載されております。

9ページの「(3) 分布」でございます。

母体に投与された L-グルタミン酸の胎児への移行についてですが、母体に大量のグルタミン酸（8 g/kg 体重）を経口投与して母体の血中濃度を上げた場合でも、胎児の血中濃度は上昇しなかったということが報告されております。

また、血液脳関門についてですが、L-グルタミン酸は血液脳関門によって厳しく脳内への移行については制限されておりますために、ラットなどの実験動物で血中濃度が 18 倍程度上昇しても、脳内でのグルタミン酸の濃度はほとんど変化がありませんでしたが、血中濃度が 20 倍以上になった場合には、脳内の濃度が上昇すると報告されております。

胎盤の移行性、血液脳関門に関しまして、山添専門委員からのコメントがあると思えます。よろしく願いいたします。

山添専門委員 頭金専門委員が事前にメールをくださったときにコメントをしたのですが、実はグルタミン酸は新生児、生まれて 5 日目くらいまでですが、そのときに腹腔内に投与しますと、下垂体が萎縮を起こします。そのときには何もわからないのですが、体重の変化もないのですが、実は大人になったらおしりだけが大きい、MSG ラットと言っていますが、そういう動物ができることが知られていまして、昔私も投与したことがあります。

というのは、GRAS ホルモンの放出がレベルを下げるために、昔は下垂体の摘出がきれいになかった当時はこういう処置をして、下垂体から GRAS ホルモンの放出を下げるため、さっき文献を見ましたら、1969 年の『Science』ですが、それはマウス、ラット、サルで確認をされているので、非常に期間が限定されている。恐らく脳関門が完成するまでの間に大量、しかも非経口腹腔内投与した場合には、そういう変化がすぐに起きなくて、成熟後、そういう変化が起きるといことは知られていることです。

福島座長 MSG ラットですか。一般には耳から下垂体を取りますね。

山添専門委員 通常は下垂体摘出をします。

福島座長 それではなくて、化学的に。

山添専門委員 そうです。化学的に下垂体を萎縮させてしまう。結局プロラクチンも出にくくなりますので、肥満の一種のタイプによく似ているのですが、おしりだけが大きくて、体重は少し小さいのですが、だから、ずんどうのラットができます。

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、先ほど頭金専門委員に 5 ページのところから説明していただきましたが、こちら辺で御質問がありましたらどうぞ。最初の 5 ページの「(1) L-グルタミン酸の代謝とその主な役割」のところ御質問がありましたら、どうぞ。

内容的なことでございますか。

中江専門委員 この新しいものだと、6ページの6行目～8行目、「さらに」から始まる文章です。この文章は何がというのがわからないのです。何がケトグルタル酸を炭素骨格としてこれこれの中間体になるのかがわからないのです。

山添専門委員 これは - ケトグルタル酸にアンモニアが付加して、つまりアンモニアの処理の過程でアミノ基が付加していくわけです。そのところを恐らく言っていると思います。炭素骨格というのは、ケトグルタル酸の意味だと思います。ケトン体に多分アミノ基が付加するという意味では。

中江専門委員 この文章だとそれがわからないです。

山添専門委員 確かにわかりにくいです。

福島座長 それでは、頭金専門委員にここを直しておいてもらえませんか。それと、これだけ詳しい記載が必要ですか。

頭金専門委員 中江専門員のご指摘に加えて、同じ6ページの12行目から7ページの8行目までのアンモニアの解毒の詳細なメカニズムも、グルタミン酸アンモニウムの毒性評価には必要ないのではないかと思います。

福島座長 記載をもう少し簡略化することはできますか。

頭金専門委員 もう少しこの箇所をわかりやすいように簡略化して、グルタミン酸の代謝とその他の機能が最低限わかるような表現方法に書き換えたいと思います。

福島座長 それでは、お願いします。そういうことでよろしいですか。

次の7ページ「(2) 吸収」のところはどうでしょうか。

8ページの で新生児ラットに与えたところ、AUC は5倍に増加したとか、新生児のことが書いてございます。しかし、一般的には大量に与えても血中の変動はしないということとです。

ここのところはよろしいですか。

9ページの「(3) 分布」はいかがでしょうか。

中江専門委員 2点あります。1点は表記上の問題ですが、9ページの9行目から13行目からのアカゲザルのところですが、「注入」というのが2か所出てきますが、これは原文は「インフュージョン」ですが、これは点滴静注とか持続静注とかではないのでしょうか。そうですね。注入と言われると、どこに、何をどうやって注入するのかというのが気になりました。

福島座長 どう書いたらいいですか。

中江専門委員 持続静注か点滴静注です。

もう一点は、9ページの37行目から10ページの3行目までの、18倍なら変わらないが、20倍なら上がる。これは文献7番を読みましたら、20倍の方はここにも書いてあるように、投与量が書いてありますが、18倍のものは原文の原文を当たれば別でしょうが、少なくとも7番には投与量が書いていないのです。18と20のちょっとの差でそんなにデータがひっくり返ってしまうので、もしこれを残すのなら、18倍であったものの投与量は原文の原文を当たるのは必要でしょうか。

福島座長 むしろそちらをカットするということはどうですか

中江専門委員 それは勿論、カットするならそれでも良いです。

福島座長 先生の方からよりよい文章を出してください。

中江専門委員 このものを全部カットしてしまうのか、あるいは残すのであれば、原文の原文を当たっていただかないと、18倍の投与量が出ない。

福島座長 この18倍の方を消して、20倍以上でこういう変化が起こったと変えたらだめですか。かえっておかしくなりますか。そうすると、脳内の濃度か。

中江専門委員 7番のJECFAか何かのもの。

福島座長 そうすると、18とか20とかは原文を見ないとわからない。これは原文から取って書いてあるのでしょうか。

中江専門委員 7番にこのとおり書いてあります。20倍以上の2gは書いてありますが、18倍の方は更に幾つかの論文を引いておりまして、多分それによって違うのですが、投与量は書いていないのです。7番、101ページです。18倍と20倍は差がちょっとしかない。

頭金専門委員 そうしますと、この18倍と20倍に共通している文献が1977年のBizziの文献が共通しておりますので、この原文を見た上で、投与量が書いてあるのであれば、18倍になったときの投与量も入れるということではいかがでしょうか。

福島座長 そうですね。頭金専門委員、そこを書き直していただけますか。

頭金専門委員 わかりました。

福島座長 ちょっと教えて頂きたいのですが、9ページの上の3行目のところで「グルタミン酸は胎盤をほとんど通過しないと考えられる」ということですが、どうして胎盤を通過しないのですか。

下の15行目から24行目、そのところからそれは説明できるのですか。

山添専門委員 私は原文を確かめていないのですが、グルタミン酸というのは栄養素で必要なので通らないわけではないのです。結局、栄養学的に必要な量が通らないことはあり

得ないと思います。薬理的な用量の場合に、過剰な量が検出されるかどうかということだろうと思います。

ところが、このグルタミン酸は胎盤をほとんど通らないと書くと、何も通らないかのようになってしまいますね。ですから、ここのところは私も気にしていて、通らないはずはないと思います。ですから、大量投与しても過度の上昇は見られないという表現の方が正しいと思うのですが、この原文はどう書いてあるか。勝手にリファレンスを変えるわけにはいかないの、我々のジャッジメントとして、グルタミン酸は大量投与しても、過度の上昇は起こるということは報告されていないという形でリファレンスなしにしまった方が良くないかなと思います。

福島座長 ただ、その場合、以下の実験からとあるわけです。私はこの以下の実験からどうして通らないのかなと思って、そこが理解できなかったのです。

中島専門委員 この胎盤と母体の移行につきましては、参考資料の12番目の教科書ですが、148ページなどに詳しい説明があります。これはグルタミン酸が胎盤を通らないのではなくて、胎盤がグルタミンを産生して、エネルギー源として使用しているために、結果として母体と胎児間の移行が少なくなっているということを言っておりますので、この教科書に関しましては、1999年の論文などを引用しておりますので、参照とされている7番のものは、たしか1980年代のものだったかと思いますが、もっと詳しいことがわかってきていると思います。

福島座長 そうしますと、先ほど山添専門委員が言われたような理解でよろしいですか。ここは訂正する必要があるということになりますね。

要するに、一定量のところまでは通ると、それ以上のところはいかないという形ですね。

井上専門委員 きちんと調べていないのでいいかげんですが、9ページ目の真ん中辺りのところに書いてある事柄で言うと、胎児は母体からグルタミンを取り込むことになっていますね。そのグルタミンから必要なグルタミン酸を合成する。

一方、生産されたグルタミン酸は胎盤に供給されると書いてあるのは、これは胎児から行くのか、あるいは母体からも来るのかよくわかりませんが、胎盤はL-グルタミン酸をエネルギー源として使って消費してしまう。ここが胎盤がきちとしたバリアーになるという根拠のように思います。そこで消費されてしまうのです。だから、胎児には行かない。

福島座長 胎児には行かないのですが、胎盤を通過しないという意味です。

井上専門委員 胎盤はL-グルタミン酸をエネルギー源として消費してしまうから、胎児に行かないということですよ。この記載が正しければですよ。

山添専門委員 胎児の組織脳にはグルタミン酸があるわけです。

井上専門委員 この記載では、胎児はグルタミンを受け入れて、グルタミンからグルタミン酸をつくると言っています。グルタミンとグルタミン酸は異なる化学物質ですから、グルタミン酸は受け入れないけれども、グルタミンを受け入れて、それからグルタミン酸を肝臓で生合成しますと、ここでは記載していますね。

山添専門委員 普通は考えにくいのは、アンモニウムの処理は肝臓しか行かないので、アミノ基のあるものは肝臓に持って行って処理をしますので、普通は逆です。

井上専門委員 6ページの図1で見ると、グルタミン酸とグルタミンの方向は、両方向性ですね。だから、この記載もあり得るかなと思います。何が根拠でグルタミン酸は胎盤を通過しにくいのかということは、その後のグルタミン酸の胎児毒性、中枢神経毒性にも関わってくることなので、やはりここで知らない者同士がこうではないかと推測するよりも、よく調べてきちっとした記述を残しておいた方が我々にとっても安心ですね。

福島座長 そうすると、そのきちっとした記載にさせていただけるのは頭金専門委員ですか。

山添専門委員、何か。

山添専門委員 中島専門委員、SLC のトランスポーターのグルタミン酸とグルタメートのものが胎児で発現しているかどうか、ちょっと見ていただけませんか。

中島専門委員 わかりました。

山添専門委員 ソルトファミリーのトランスポーターの発現も。

福島座長 宿題にして。

井上専門委員 グルタミンは取り込んで、グルタミン酸は取り込まないというところが特に私は知りたいです。とてもそこら辺が気になるのです。

福島座長 その場合に、グルタミンというのは、L とか D とかは付けなくて良いのですか。

井上専門委員 L だけです。普通はL です。

福島座長 そうすると、ここの17行目のところのグルタミンを取り込み、グルタミンというのは、L-グルタミンということで良いのですか。

山添専門委員 そうです。ここではL だけしか多分議論していないと思います。

福島座長 ここのところについて、代謝を含めた胎盤の変化について、宿題として検討していただけますか。お願いします。

あといかがでしょうか。あとの毒性のところでも、ヒトでのいろいろなデータがありま

すが、神経毒性、胎児、乳幼児に対する毒性というのが重要だと思いますので、よろしく
お願いいたします。いいですか。

そうしましたら、10 ページまで終わりました。毒性は先ほど済みました。

もう一度確認ですが、先ほど申し上げましたグルタミン酸アンモニウムに関しまして、
ほかのグルタミン酸塩等のデータを使って評価するということはよろしいですね。

そうしますと、それにしたがって評価してまいります。毒性については終わりました。
13 ページの「(3) 生殖発生毒性」について、江馬専門委員お願いいたします。

江馬専門委員 まず L-グルタミン酸で 1,000 mg/kg 体重/日の発生毒性試験では影響が
観察されておりません。

それから、L-グルタミン酸ナトリウムの生殖毒性試験ですが、マウスの 2 世代の繁殖試
験でも影響は出ておりません。投与量が JECFA か事務局の換算値で記載されています。

2 % 群では 3,000 mg/kg/day となっていますが、原著では 4 g、4 % 群では 6,000 mg/kg/
day となっているのが原著では 8 g となっています。いずれの群にも影響は出ておりませ
ん。

CD マウスの 3 世代繁殖試験でも、6,000 mg/kg 体重/日の投与量まで影響は出ておりませ
ん。

マウスの発生毒性試験でも影響は見られておりません。

ウサギ発生毒性試験ですが、25 mg/kg 体重/日でも影響はありません。

ラットのグルタミン酸カリウムの発生毒性では 450 mg/kg 体重/日まで投与していま
すが、影響は出ていないという結果です。問題となる所見は発現していません。

以上です

福島座長 ありがとうございます。生殖発生毒性については、影響はないということ
ですが、江馬専門委員、先ほど指摘した 13 ページの 19 行目のところ、原著では 4 g、原
著で 8 g というのは、3,000、6,000 というのは、事務局、どこから取ったのですか。

蛭田課長補佐 この 3,000、6,000 につきましては、江馬専門委員がおっしゃったよう
に JECFA 換算式に基づいて出しておりますが、原著の方でグラム換算が出ているものにつ
きましては、それを優先して記載しておりますので、この場合については 4 g、8 g という
ことで、こちらを優先させていただいて、最初に提案いたしました 3,000、6,000 につい
ては削除ということをお願いしたいと思います。

福島座長 江馬専門委員、よろしいですか。

江馬専門委員 はい。

福島座長 ほかにございますか。ないようでしたら、14ページの「(4) 遺伝毒性」に入りたいと思います。これは林専門委員が関与しているということですが、林専門委員、コメントお願いできますか。

林専門委員 座長のお許しを得て。

この遺伝毒性に関しましても、L-グルタミン酸アンモニウム自身についてはあまりデータがありません。レックアッセイのデータと、あとは細菌を用いる復帰突然変異のデータがあるだけで、それらは陰性ということです。

先ほどからの確認がありますように、グルタミン酸自身、その他の塩類もひっくるめて評価しようということですので、そのほかのものについては、いろいろとデータがございます。主なデータというのは細菌を用いたもので、唯一L-グルタミン酸については、染色体異常のデータがございます。それも陰性です。

あと *in vivo* ですが、*in vivo* のデータもほとんどないのですが、L-グルタミン酸ナトリウムについて、優性致死のデータがあって、それも陰性ということです。

したがって、少し現行のスタンダードなものからすると、少し欠けているようなところはありますが、全体として見て、いずれのものも全く影響は出ていませんので、これは全体的に問題になるような遺伝毒性はないものと考えて差し支えないと思います。

文章の点ですが、少し提出が遅くなって、今回反映されていないのですが、ほかの調査会等との並びも考えて、もう少し簡略な記載にしたのと、並べ方を、要するにDNAの損傷性からだんだん大きな染色体異常への並び、それから分類学的に下等なものから高等なものという並びで整理をさせていただいております。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。遺伝毒性については、特段問題になるデータはないということですが、よろしいですか。

林専門委員、前回の記載で細菌の書き方について、キャピタリックとか何かありましたね。あれについてイタリックでいくのかという問題です。御検討していただいたと思いますが、今回もそれについてお願いします。

林専門委員 それについては、一応食品安全委員会の委員長の方からも現行のまま、サルモネラのSは大文字で始まってイタリックにして、typhimuriumの方もイタリックで小文字で始めるというこれまでの慣習を取ろうということで了解を得ております。

したがって、今回の評価書(案)もその形で記載されております。

福島座長 これは全体に係ることですが、この調査会において、今、林専門委員が言わ

れましたように、イタリックで表現するという事です。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ほかにございますか。

ないようでしたら、次に 16 ページ「(5) 生化学・一般薬理」であります。

これは井上専門委員、お願いできますか。

井上専門委員 今回、この評価書に使われていたいろいろなデータが、実に古い 1960 年代とか 1970 年代辺りの論文が多いのです。その後、L-グルタミン酸が中枢神経系での主要な興奮性の神経伝達物質ということが確立されまして、それが大体 80 年代の中期か後期辺りだったと思います。

そこが分岐点となって、L-グルタミン酸に対する見方が随分変わってきました。本評価書の原案には、そういったことがきちんとうたわれてなかったので、今時点で評価書を書くとするれば、そこを抜かすとちょっとまずいだろうということで、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るということを明記しました。その生理作用、薬理作用に関する論文というのは、何千本という膨大なものにわたっております。

一方、グルタミン酸が過剰に投与されて神経細胞に作用を及ぼすと、神経細胞は異常興奮を起こして、毒性物質となってしまいます。そして、神経細胞を殺してしまう。また、さまざまな病態とも関連してくるわけで、したがって、外から L-グルタミン酸を経口ないし、非経口的に与えた後に、簡単に脳に移行するようであったらば、さまざまな反応を引き起こすだろうと思っております。

つまり、L-グルタミン酸で最も大切なのは、中枢神経に対する毒性があるかないかですので、きちんと詰めていく必要があるなと思ひまして、記載はそこにできるだけまとめるようにしました。

1960 年代の行動とか学習に対するいろいろな論文が出ていますが、それはポジティブであったりネガティブであったりしてしまひまして、それらを記載するのは、あまり意味がないなと思ひまして、削除しました。そうしてまとめたのがこの評価書(案)であります。

そういう意味で、16 ページの 29 行目から、先ほど山添専門委員もおっしゃられた例のオルニー先生らのお仕事が引き金となって、中枢神経系の特に視床下部に障害が引き起こされるということが、生まれた直後のマウスでそれが顕著に出てきて、それ以来、齧歯類で言えばラット、更にはモルモットとかを含めて、イヌとかサル、アヒルとか、いろいろな動物で調べていったわけです。その経緯を若干ここに載せています。

このオルニーさんは今でも第一線で活躍されている方で、最近のお仕事を見ても、きち

っとしていますし、ぶれがないのです。『Science』に1969年に発表された翌年には『Nature』に、経口投与してもそういった神経障害が起きますよということを報告されています。

そういうことで一気に問題視されていったわけですが、ただ、ほかの動物で追試した結果を35行目辺りから書いていますが、齧歯類以外ではあまり毒性症状が出てこないのです。いろいろな用量を使ってみても、サルではほとんどネガティブデータばかりです。その種差の説明が、このサマリーでは載っていませんでした。

また、同じ動物を使って、ほぼ同じような手法でも、研究者によって結果が違ってきています。マウスで毒性症状がないとする研究論文も何本か出ています。

この取り扱いは非常に苦慮したのですが、17ページのところで、結局、JECFA、あるいはFDAの判断をある程度尊重しても、さほどの問題はないのではないかと思います。

と申しますのも、実は自分が子どものころを思い出すと、母親が味の素などを食卓に置いて、漬物を食べるときにばんばん振りかけて、それを子どもながらにおいしいと思いながら食べていた記憶がありまして、それが私が幼いときです。50年経過しても、さほど変なことも起きていないし、そういった関係の乳幼児に神経障害を示唆するような報告は、私の記憶ではなかったと思います。

ですから、添加物として使用する限りにおいては、マウスで認められた事柄というのはあまり気にしないで良いのかなと思っています。

以上です。

福島座長 今、井上専門委員は私の経験からと言いましたが、それは個人症例であって、疫学的データはそういう毒性を表すような変化はないと理解して良いですか。

井上専門委員 自分のことを踏まえた上で、そしてこの50年間にそういった報告があったかどうかと思いきしてもないし、そこは事務局にも正確を期していただくように頼みましたが、その後のメールでも特にあったという報告もなかったので、恐らく食品添加物として使用している限りにおいては、こういった事柄は起きていないと考えても良いのではないかと。

したがって、欧米の判断というのは、現実的に機能しているかなと思います。

福島座長 ありがとうございます。今、井上専門委員として、別にアンモニウム塩ではなくて、グルタミン酸としての統括的な御意見をいただきました。私は古い人間ですが、今も振りかけています。

井上専門委員 では、2例ですね。

福島座長 ここは先ほどイヌ、サルでは生理症状は起こらなくて、種差の理由については説明させておらずということですが、何かメカニスティックにそれでも何かわかっているところはあるのですか。

井上専門委員 BBBと言っても、その構成は要するにグリアであり、そこにあるトランスポーターと代謝酵素が主要な要素だと思います。それについては東大のBBBを研究されているグループも、あまり種差とか分化について、あまり調べていないのです。ただし、日本の科学者のコンセンサスとして、ヒトの胎児のBBBは未熟であるということでは一致しています。だから、私としては、ちょっと危惧があるのは、血中濃度があがったときに、ひょっとしたら未熟なBBBを通過して、グルタミン酸が脳へ移行し、作用する可能性もなきにしもあらずですが、食品添加物でそういう状況というのは決して起きないと思うので、さっきのような結論に至ったのです。

BBBがどういう経過でどの程度に、そして種差もきちんと踏まえた上で、この時期になるとマチュアになるという情報がどこかに出ていればもう少し安心するのですが、今のところあまり私は知らない。

山添専門委員、何か御存じですか。

山添専門委員 今、井上専門委員がおっしゃるとおりで、添加物として使う分には、まず経口摂取ですね。体内に入って、小腸でもグルタミン酸がグルタミンに変わるわけですね。だから、実質的に濃度の上昇に対するバッファのファンクションがあるわけです。肝臓でもそれでいく。

ですから、脳内に行くのは、先ほども言ったように、腹腔内で投与すると、明らかに自分でも確かめたことがあるので、ちゃんと起きるのだなというのは私も経験的にわかっているのですが、実験のデータが分かれる理由は、大人にならないと変化が見えない。だから、いつの時点で毒性を測るかで、数週間後を見ても、そのすぐ後にも出なくて、成熟したときに形がおかしい。それで下垂体を調べると萎縮をしているというので、通常の方法では見つからない、ちょうど間みたいなものになっているので、実験として正しいと思いますが、それも腹腔内で非常に早く時間にグラムオーダーを強烈に入れるわけですね。1日目の1gか2gの胎児に1g近くを打つわけです。そうしないと起きないので、とんでもない量なので、通常ではちょっと考えにくいと思います。

福島座長 今、井上専門委員が言われた、食品添加物として、何かまとめのようなディスカッションになってきましたが、どうぞ。

頭金専門委員 先ほどの種差に関してですが、井上専門委員、山添専門委員の御指摘の

ように正確にはわからないのですが、資料7の99ページの、第2パラグラフで、サルに1 g/kg で投与した場合と、マウス、ラットに同じ1 g/kg を投与した場合、サルのグルタミン酸血中濃度は絶食時の6倍程度、一方、マウスの場合は12~35倍という記載があります。従って、マウスの方がサルなどよりも血中濃度が上がりやすいという可能性は考えられます。

福島座長 そういう量的なものがあるのですかね。それから、ここの下のところも見たのですが、ここでもネオネート・ハイアー・インファントと書いてありますが、我々として乳幼児に対する影響というのは頭に置いておく必要が、その審議においてありますね。

ほかによろしいですか。

中江専門委員 内容ではないのですが、いいですか。

福島座長 結構です。どうぞ。

中江専門委員 明らかな間違いですが、17ページの6行目から始まる文書、これは20ページの17行目からも同じものが出てきますが、FASEB というのは、FDA の特別委員会ではありませんので、ここは実情に即して書いていただかないとまずいと思います。

「FDA のGRAS物質に関する特別委員会であるFASEB」と書いていますが、FASEB というのは、アメリカの複数の、例えばソサイエティブ・トクシコロジーとかファソロジーとかの連合体、フェデレーションですから、あくまでも学会の連合です。これは原文は(参照10)ですが、これを読みますと、FASEB がFDA から委託事業としてのGRASのものを評価する事業を委託されたのでFASEB がそれをやったので、FASEB が委員会をつくったかどうかはわかりませんが、FDA の特別委員会ではありません。

福島座長 ここはそういう表現になったのですね。それは正しくないということですね。それは事務局で整理いたします。お願いします。

先ほどの付け足しですが、FASEB は乳幼児も含めたヒトに対する有害影響を認めず、あるいは示唆する証拠はないと結論しているという記載がありますということです。

よろしいですか。

そうしますと、「(6)ヒトにおける知見」の前に、もう一度前の一般毒性・発がんのところに戻っていただけますか。

実は発がん性がないということですが、グルタミン酸ソーダ等を書いてありますが、膀胱発がんプロモーションに関するデータがあるはずですが、それはサムエル・コーエンらがやっておりますが、ここにはそれが入っていませんので、これは今回のアンモニウムではないですが、グルタミン酸ソーダということでの膀胱発がんのプロモーション作用に關す

る論文をここに入れて、こういうデータがありますということを私は入れたいと思いますが、そのことに関しまして、よろしいですか。

内容的にはほかのナトリウム塩と同じように、例えばアスクルビン酸ソーダとか、サッカリンソーダ、それと同じように今の私の記憶では膀胱発がんを促進するという内容です。よろしいですか。

では入れたいと思います。資料を事務局調べていただけますか。

蛭田課長補佐 承知いたしました。

福島座長 17 ページ「(6) ヒトにおける知見」に入ります。

ここは吉池専門委員お願いできますか。

吉池専門委員 この部分は JECFA、FDA のレポートに加、2000 年に日本で刊行されたテキスト、及び 2000 年にジャーナルド・ニュー・オブ・トリッジョンにグルタメートの安全性に関する特集号があり、その 4 つの資料を基にまとめられております。

最初の 17 行目から 24 行目が、体内動態的なことが書かれておりますが、この辺の記載をここに置くのか、あるいは前の方に持っていくかについては、先生方、御判断いただければと思います。

また、15 行目、16 行目で、これは 23 g のメガ投与ですが、1953 年の論文ということで、ここでの位置づけもわかりにくいので、場合によっては削除ということも御検討いただくのが良いと思っております。

主に、 について説明をしますと、チャイニーズ・レストラン・シンドロームについて、これは 1968 年に最初に報告されたわけですが、日本語での総説によると、「逸話的なエピソードから発展をして」という、表現がされています。

その後、それを指示する根拠、メカニズムについての研究があるわけですが、その後の主にダブル・ブラインドでのコントロールされたトライアルによると、因果関係は必ずしもはっきりしません。また、意味のあるような所見ではないというのが結局、JECFA 等の結論になっています。

最初のパラグラフについては、そのような整理がされております。

35 行目からは、1969 年に『Science』に出された論文であります。いろいろルートで投与すると、確かに症状が表れるというようなことで、当然、静脈内の投与では微量でも症状が表れ、経口ではかなりばらつきがあるということです。また胸痛等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いうことで、かなり精力的に調べられた研究です。

その後、かなり検討があるようですが、ここで代表的な例として挙げられているのが、最近では 2000 年のもので、こういう症状を呈するという自己申告とするボランティア百数十名を、マルチセンターで 2 段階に分けて、ステップを置きながらダブル・ブラインド・コントロール・トライアルを行い、再現性も含めての検討をしたものです。よくコントロールされたトライアルで、その結果としてあまりはっきりとした症状の増加はなかったとされています。ここで細かい修正をお願いしたいのですが、2000 年のこのトライアルが最新のものとして紹介されていますので、10 行目のグルタミン酸ナトリウムの摂取の後に、ここで設定されたドーズについて 1.25、2.5、5 g というような、記載を入れておいた方が良いと思います。

また、14 行目のところで、「認められなかったとされている」とのことであり、これはほかの総説にも引用されていますが、個別の研究としては、事務局から後で送っていただいた参考文献の 3 番がこのトライアルに当たりますので、「されている」の後に「（参考文献 3）」ということをつけ加えていただければと思います。

そのメカニズムについて、総説では、1 から 5 のようなメカニズムが紹介されているということです。

一方、28 行目からは気管支喘息との関係であります。最初にポジティブな関係として報告されているのが 1981 年ですが、これについては、やはりコントロールされたトライアルではないので、解釈というのは難しいのではないかとというのがあとの見解となっております。

そして次のページ 1 行目からでございますが、参照 16 のところ、これも 2000 年の総説であります。比較的新しい知見を基にして、複数のトライアルにおいて 109 名の喘息患者、そのうち中華料理の摂取後に喘息発作を起こしたというヒストリーを持つ 45 名と、そうではない一般の喘息患者 109 名についてチャレンジテストを行っています。いずれも陽性反応はなかったということで、その後の結論としては、特に因果関係ははっきりしないということになっています。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。吉池専門委員から説明していただきましたけれども、先生が先ほど言われた 17 ページの 20 行目から 24 行目ですか、どこに持っていくかという、これは前の方と言われてどこへ。

吉池専門委員 17 から 19 は「血中のグルタミン酸濃度が」というような記載が前の方に、8 ページですか、経口投与されているグルタミン酸がといったところで、ここに収め

るべきなのか、それとも、その後チャレンジテストで幾つかのドーズで調べた研究が紹介されているので、その枕として、ここに置くのが良いかというのは、私自身は判断しかねるので、この辺は動態の先生方の御意見に従えればと思っております。

福島座長 いかがですか、山添専門委員、井上専門委員、中島専門委員、頭金専門委員。

山添専門委員 関連するものとしては、8ページの で、行としては13から17のところに成人男性に投与したというのがあります。そのこのところの後に持っていくことは可能だとは思いますが。

福島座長 どちらが良いですか。

山添専門委員 こういうデータがあったということですが、一般的に、確かにここに「ヒトにおける所見」のときに書くのは、ヒトでのいろいろな毒性徴候を記載するのは今までの一般的なことだと思いますが、ですから、8ページのところのその17の後に、「また」というので、53名の患者にというのを入れて影響は見られていないというので、入れてしまえば、2つの報告という形で、並列で入っています。

福島座長 わかりました。そちらへ持っていきます。内容的にはよろしいですね。間違いないですね。

それから、15行目のところですか、この文献が、1953年でしたか、吉池専門委員が言われたのは。入れるかどうか。あえて入れる必要はないと思いますが、どうですか。静脈内投与したところ病状の改善が見られた、やめましょう。肝性昏睡ですか。

山添専門委員 結局、アンモニアの処理だと思うので、ここに直接関係ないと思うので。

福島座長 そうですね。

山添専門委員 多分、水と酸になって、それが脳内に行って、脳内のアンモニアを処理するのに回るキャリアーとして働いているということになります。

福島座長 中華料理店症候群（CRS）のところについて、これはずうっとグルタミン酸の場合に問題になっていることですが、このJECFAでは明確な関係は認められないと結論しているということですが、こういうようなことでよろしいですか。

それから、気管支喘息の方のことです。こちらについても、今ひとつきっちりとはっきりとした報告はないということです。

中江専門委員 先ほど吉池専門委員もおっしゃっていたので、私もこれは原文読んでよくわからなかったのですが、18ページの18行目から26行目の、要するに、CRSのメカニズムに対する考察、ここに書いてあるように似ているとか、そういうのが多いとか、そういうのばかりです。少なくとも13番と15番を読む限りにおいては。だから、そ

れ以降の JECFA なり何なりで、もうちょっと何というかきっちりしたディスカッションがなされているのかどうか情報が無いのでしょうか。だから、ここは書いてはいけないとか別に強い意見を言っているわけではないのですけれども、あまりにもこれでは、代替機構としては弱い表現でありすぎるのではないかと思います。ちょっと気になっていたのですけれども。

福島座長 中江専門委員が言われるのは、1) からと5)) に関して、このメカニズムを考えると、これはメカニズムとは違うのではないかということですか。

中江専門委員 違うというか、結構同じに書いてあるのであれなんですけれども。

福島座長 原文にもメカニズムとなっているのですか。

中江専門委員 いや、メカニズムとはきっちり書いてなかったですか。

福島座長 症状の発現に関して、次のようなことが考えられているとか、確かに、この内容を見ると。

中江専門委員 メカニズムと書いてあります。この13番の方が書いてあるのです。このとおりですね。13番の185ページの、このとおりです。

吉池専門委員 これは興味としてはいろいろあるところですが、ここでの文脈から言うと、ピュアなグルタミン酸ナトリウム等を経口からあるドーズを投与したときの話ですので、中華料理を食べてどうのという文脈ではないので、ここは削除してもよいのではないかと思います。

福島座長 ここ全部ですね。そうしましょうか。どうですか、良いですか。では、削除します。

18行目から26行目までです。削除いたします。

ほかに御意見がございますか。ないようでしたら、19ページの「III. 国際機関等における評価」に入ります。

まず、「JECFA における評価」ですが、1971年、それから1973年の会議では、ADIを設定しております。しかし、これは今は設定していません。次の20ページの方に書いてありますけれども、特定しないということに20ページの8行目から9行目にかけて、現在、1987年のJECFAにおきまして、マグネシウム塩も含めADIを特定しないというふうに変更しているということになります。

同じく20ページの11行目から14行目とのところにかけては、「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だけを目的とした乳幼児向け食品への添加はすべきではないことを付記している」ということで

あります。

先ほどの、この乳幼児に対する神経毒性の懸念については JECFA としてはそういう判断をしているということでもあります。

この JECFA の評価のところでは何か追記することはございますか。よろしいですか。

そうしましたら、20 ページの「2. 米国における評価」も御検討いただきたいと思えます。25 行目のところですか、「FDA は適正使用規範に従って使用する限りにおいては、GRAS 物質と分類し、食品全般に必要な量の使用を認めている」というようなことでもあります。

それから、37 行目ですか、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」ということにはしておるといことです。これもよろしいですか。

「3. EU における評価」であります。EU も、10 行目のところに書いてございますが、「ADI を特定しない」、このグルタミン酸及びその塩類については、ADI を特定しないというふうにしているということでもあります。

こういうような評価を下しているということですか。よろしいですね。何か追記することがありましたら、どうぞ。

ないようでしたら、21 ページの「IV. 一日摂取量の推計等」のところに入ります。これも吉池専門委員、お願いできますか。

吉池専門委員 はい。文献の 51 に私は関わっておりますが、座長からお許しをいただけたということで、説明致します。

まず、マーケット・バスケットのデータが 2 つあり、参照 46 では、これは 1,198 mg と年齢階級を区切っていない形の推計で、主には加工食品からですが、非加工食品からの摂取も含んだ数値ということですか。

一方、2000 年は、大規模な一斉調査が行われまして、年齢階級別に見たデータがございます。それによる、1 - 6 歳の乳幼児でも 924 mg 程度摂られているというようなことですか。

一方、生産量を基にされる推定ですが、これも約 1,290 ということで比較的近い数字がえられております。

32 からは、これは違う角度からの検討ではありますが、タンパク質由来で、グルタミン酸が最大量としてどのぐらい、体内に入るかというラフな推計であり、いろいろな前提を置いた試算であります。

タンパク質摂取量が 72.2 g、また 1 ~ 6 歳では 48.2 g で、そのうち食事性タンパク質

由来の総アミノ酸のうち約 20% が L-グルタミン酸とされており、吸収率 40% と仮定し、単純に計算すると、食品から体内に吸収される量というのが 6 g あるいは 4 g ということで、添加物を摂らなくても、普通に食品のタンパク質からこれぐらいが入っていくということを示すデータです。

米国の方は、食品への使用量、生産流通からのデータであります。それぞれ年間の使用量ということで書かれておりますが、そこに記載されているとおりです。

また、FDA のレポートによると、1日のグルタミン酸ナトリウムの摂取量は、0.2 ~ 0.5 g であるということです。

また FASEB、先ほどのレポートにあったと思いますが、1978年の時点でということですが、そこに書いてあるように、現状としてはグルタミン酸及びその塩類は食品には添加されていないと考えられているということでもあります。

「EUにおける評価」であります。実際の摂取量算定の優先度低いということではありますが、一応推定としては、一日 350 mg は超えないということのようです。

福島座長 以上ですか。ありがとうございました。

我が国における評価ということで、1,300 ですか、1.2 ~ 1.3 g 摂取しているというような推定がされております。しかし、その 99% 以上がどうもナトリウム塩ということです。

よろしいでしょうか。吉池専門委員、細かいことですが、21 ページの 36 行目ですが、「食品からの L-グルタミン酸塩類の摂取量は」というところの食品というのは、肉というふうに解して良いわけですか。

吉池専門委員 主にそうです。食事性タンパク質ですから、ここの表現を修正していただきたいのですが、33 ページ、3 行目のところに食事性タンパク質という、ここがベースになっていますので、食事性タンパク質からの L-グルタミン酸、これは塩類ではなくて、あくまで L-グルタミン酸の吸収量はということで、ここの表現も、あくまで添加物ではなくて、アミノ酸として吸収された場合ということです。

もう一度言いますと、「食事性タンパク質からの L-アミノ酸の吸収量は」ということです。

福島座長 よろしいですか。そうしますと、吉池専門委員、これは、日本人は、アメリカに比べると相当たくさんやはり摂っているということになるわけですね。

吉池専門委員 そのようです。

福島座長 それから、22 ページの 17 行目から 20 のところで、市販の乳幼児または若年者用の食品のことについて、グルタミン酸及びその塩類はこれらの食品には添加されてい

ないと考えられているということですが、米国ではこういうことですが、日本はどうですか。

吉池専門委員 日本で積極的に使うということにはされていないと思います。

蛭田課長補佐 こちらが厚生労働省から来ているお話ですと、ベビーフードの業界の現状としては、使用できる添加物のリストには加えられていないということを知っています。

福島座長 ということは、そういうのに入れていないということですね。

蛭田課長補佐 済みません。直接的に入っていないということだと思います。

福島座長 あと、いかがでしょうか。御意見、ございますか。ないようでしたら、一通り評価を済ませましたが、もう一度前にさかのぼっても結構ですので、何か言い忘れたとか、その後気づかれたことがありましたら、どうぞ。

よろしいですか。

蛭田課長補佐 もう一度確認を、多分することになると思いますが、ヒトにおける知見で、吉池専門委員の方から、17ページの20から24行目ですが、母乳中へのアミノ酸濃度についての記載がございませぬけれども、これについてはここに記載しておいてよろしいでしょうか。

福島座長 これは先ほどの件ではないですか。違うのですか。

吉池専門委員、どうしたらよろしいですか。

吉池専門委員 ここも大事な知見だと思いますので、例えば、9ページのところで、分布の記載として、が胎児への移行、が脳内とありますが、で母乳中への移行とか、項目立てをして、ここの部分に入れれば良いと思います。

福島座長 そうしましょうか。いいですね。前の方に移します。

ほかにございますか。

ないようでしたら、本日のL-グルタミン酸アンモニウムにかかわる食品健康影響評価に関して、本日の議論で必要とされた追加情報が得られた段階、また今日いろいろな宿題がありました。それらを整理していただきまして、再度審議するという事にいたします。よろしいですか。

それでは、事務局から、今後の進め方について説明をしていただけますか。

蛭田課長補佐 本日の御議論におきまして、追加の文献でございませぬとか、文章の訂正でいろいろと御指摘いただいておりますので、資料の整理を行いたいと思います。その準備が整い次第、先生方には資料を送付させていただきたいと考えております。

福島座長 ありがとうございます。

その他の議事について、何かありますか。

蛭田課長補佐 1点御報告させていただきたいことがございます。資料3でございますが、本年の9月13日から10月12日まで広く一般の方々からの御意見等を募集しておりますが、「水酸化マグネシウム」につきましては、御意見、情報はございませんでした。本件につきましては、11月1日開催の食品安全委員会にて報告させていただきまして、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

以上でございます。

福島座長 ほかに全般を通じて何かございますか。特になければ終了いたしますが、新しいシステムになりまして、皆様の御協力によりスムーズに事を運ぶことができました。感謝申し上げます。

本日の議事をすべて終了しますので、次の予定について、説明していただけますか。

蛭田課長補佐 次回でございますが、本年12月25日火曜日午後2時からを予定しておりますので、お忙しいところ恐縮ですが、よろしく願いいたします。

福島座長 それでは、以上をもちまして、第51回食品安全委員会添加物専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。