

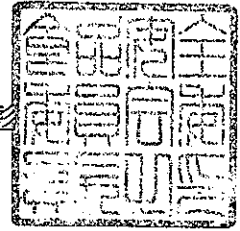


府食第277号
平成20年3月13日

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。

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)

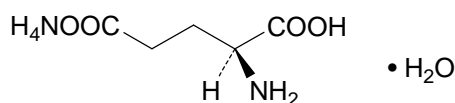
3. 分子式 (参照 2、3)

$C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$

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）

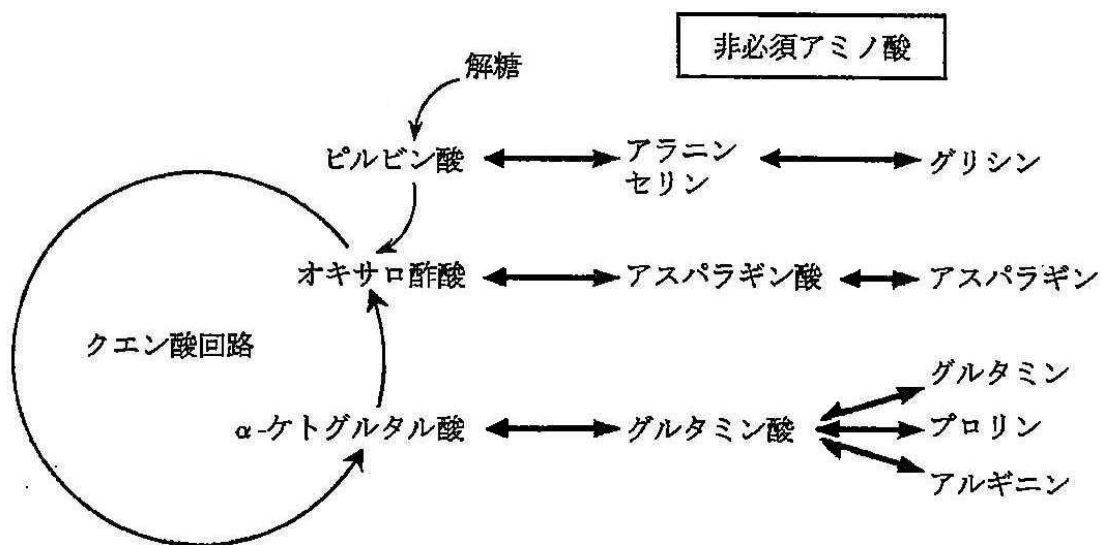


図 非必須アミノ酸の合成経路（一部改変）（参照 8）

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（8 g/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 100 µg/mL から 1,650 µg/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 1 g/時間の速度でL-グルタミン酸ナトリウムを点滴静注したところ、母体の血漿中L-グルタミン酸塩濃度は 10～20 倍に増加したが、胎児の血漿中濃度は変化しなかった。静注量を増やすと母体の血漿中L-グルタミン酸塩濃度はバックグランド値の 70 倍にまで上昇したが、胎児における血漿中濃度の上昇は 10 倍以下であった。（参照 9）

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

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

②L-グルタミン酸の母乳中への移行

6 名の授乳中の女性が一晚絶食した後、L-グルタミン酸ナトリウム（6 g）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上昇 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)
L-グルタミン酸	マウス 雌	16,400 (15,600~17,200)
	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一日平均摂取量は 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一日摂取量は 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3 g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 10 g/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) 塩基: NaHCO ₃ (1.6% ; 800 mg/kg 体重/日)、KHCO ₃ (2.5% ; 1,250 mg/kg 体重/日) 酸 : NH ₄ Cl (1.0% ; 500 mg/kg 体重/日)	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) 対照群: プロピオン酸ナトリウム (2.05% ; 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, 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, 2.5, 5, 10% (0, 625, 1250, 2,500 mg/kg 体重/日) 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でともに尿量及びナトリウム排泄量が上昇傾向を示したが、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)	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	<i>In vitro</i>	DNA 修復試験 (Rec-assay) (- S9mix)		<i>Bacillus subtilis</i> H17 (<i>rec^d</i>) M45 (<i>rec^e</i>)	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 WP2uvrA		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
<i>In vitro</i>	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)		<i>S. typhimurium</i> 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)		<i>S. cerevisiae</i> 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
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		<i>S. typhimurium</i> 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)		<i>S. cerevisiae</i> D4		0.7、1.4、 2.8% (w/v)	S9mixの有無に関わらず陰性。	31
	ラット	宿主経路試験 14日間強制経口 投与		<i>S. typhimurium</i> 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。	32
	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)		<i>Bacillus subtilis</i> H17 (<i>rec⁺</i>) M45 (<i>rec⁻</i>)	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)		<i>S. typhimurium</i> TA1535 TA1537 TA1538 TA92 TA94 TA98 TA100 <i>E. Coli</i> 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)		<i>S. typhimurium</i> 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)			<i>S. cerevisiae</i> 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において、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。	
	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.