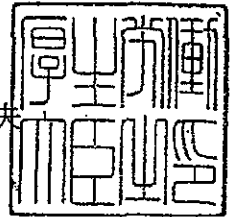


厚生労働省発食安第0720003号
平成 1 9 年 7 月 2 0 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



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-アスコルビン酸カルシウムの食品添加物としての指定の可否について

平成 19 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 19 年 7 月 20 日付け厚生労働省発食安第 0720003 号をもって厚生労働大臣から諮問された L-アスコルビン酸カルシウムの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

L-アスコルビン酸カルシウムの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書

1. 品目名

L-アスコルビン酸カルシウム

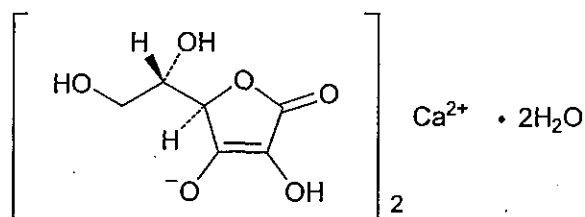
英名 : Calcium L-Ascorbate

簡略名 : アスコルビン酸Ca, ビタミンC, V. C

CAS 番号 : 5743-28-2

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式



分子式 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CaO}_{12} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量 426.35

3. 用途

酸化防止剤、栄養強化剤等

4. 概要及び諸外国での使用状況

L-アスコルビン酸カルシウムは、ヒトの必須栄養素のひとつである L-アスコルビン酸 (ビタミン C) のカルシウム塩であり、食品の酸化防止、L-アスコルビン酸及びカルシウムの栄養強化等の機能を有する。

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-アスコルビン酸及びそのナトリウム塩とともに一般食品の酸化防止剤として必要量*を使用することができる。また、乳幼児向けの食品である果実・野菜飲料 (0.3g/kg)、小麦粉製品 (油脂を含むビスケットなど0.2g/kgまで) への使用が認められている。さらに、フードサプリメントに関する欧州連合指令で

*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

は、ビタミンC供給物質の一つに挙げられている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、第17回会議 (1973年) において、L-アスコルビン酸及びそのカリウム塩並びにナトリウム塩の安全性評価を行い、許容一日摂取量 (ADI) を0~15mg/kg体重/日としたものの、第25回会議 (1981年) において、これらのL-アスコルビン酸塩類にカルシウム塩も含めて評価を行い、これらの物質が食品添加物あるいはビタミンCの栄養補助剤として使用される条件で、ADIを「特定しない (not specified)」としている。

わが国では、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸2-グルコシド及び2種類のL-アスコルビン酸エステルが既に食品添加物として指定され、食品の酸化防止剤や栄養強化剤等として広く使用されている。

5. 食品添加物としての有効性

L-アスコルビン酸類は、種々の食品・飲料の栄養強化及び酸化防止等による保存安定性の向上に有用とされており、このうち、酸化防止作用は一般に、食品中もしくは添加したトコフェロール等の相乗効果剤として働くと考えられている¹⁾。

L-アスコルビン酸類の酸化防止効果等を生かした一般食品への主な利用を表1にまとめている²⁾。

また、L-アスコルビン酸カルシウムは、ナトリウム塩ではなくカルシウム塩であることから、ナトリウム摂取制限者向けの食品への利用やカルシウムも同時に摂取できるビタミンC配合の栄養補助食品としての利用も考えられる³⁾⁴⁾。

1) S. Pyszniak " Prace Inst Przemyslu Miesnego" 1, 163. 1957.

2) 酸化防止剤. 食品添加物基礎教育セミナーテキスト. 平成17年6月. 日本添加物協会

3) (財) 日本医薬情報センター編集 ビタミンC主薬製剤・ビタミンEC主薬製剤 一般薬 日本医薬品集 第12版. PP. 401-405, 410-415, 平成12年, (株) じほう

4) アスコルビン酸カルシウムを配合した日本国内各社の【ビタミン主薬製剤】武田薬品工業(株), エーザイ, ゼファーマ, エスエス製薬(株) 各社ホームページより

表1 アスコルビン酸類の一般食品への利用

対象食品	使用目的（効果）	使用量	備考
食肉製品	発色促進、退色防止、 亜硝酸分解促進	0.02－0.1%	通常はNa塩が使われる
魚肉練り製品	退色防止等	0.02－0.1%	通常はNa塩が使われる
たらこ等	発色促進、退色防止 亜硝酸分解促進	19g/漬け込み液 1 L	Na塩が使われる
他の魚肉加工品	退色防止等	0.02－0.1%	通常はNa塩が使われる
果実加工品	加工時の酵素的褐変防 止	0.01－0.5%	りんご、もも、ナシ 等 L-アスコルビン酸が 使われる
野菜加工品	加工時の酵素的褐変防 止	0.01－0.5%	ゴボウ、フキ、レン コン等 L-アスコルビン酸が 使われる
飲料類	褐変防止等	0.02－0.1%	L-アスコルビン酸を 少量酸化防止に使用 した場合

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17年10月3日付け厚生労働省発食安第1003002号により食品安全委員会あて意見を求めたL-アスコルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価については、平成19年3月23日、4月17日、5月29日及び6月22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19年8月23日付けで通知されている。

L-アスコルビン酸カルシ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。

体内動態に関する試験に本物質のものはないが、吸収率について、本物質とL-アスコルビン酸との間に差はないことから、本物質はL-アスコルビン酸及びその塩類と同等と考えて評価することが可能であると判断した。

よって、L-アスコルビン酸カルシウムについて、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-アスコルビン酸塩類等の試験成績を用いて総合的に評価することは可能であると判断した。

L-アスコルビン酸カルシウム及びその塩類の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、わが国においては、L-アスコルビン酸及びそのナトリウム塩等については、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、L-アスコルビン酸カルシウムについて、「ADI を特定しない (not specified)」と評価している。

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) ビタミン C

「平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要」によると、食品から摂取されるビタミン C の一日摂取量は、117 mg (男性 110 mg、女性 123 mg) である。

ビタミン C の評価について、厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」では、大量摂取しても消化管からの吸収率が低下し、かつ尿中排泄が増加するため過剰症はないと推察されるが、3~4 g/日以上での摂取量で下痢が認められている。成人において上限量 (UL) を設定する根拠が十分ではないこと等から、現時点では UL を設定しないとしている。

(2) カルシウム

「平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要」によると、食品から摂取されるカルシウムの一日摂取量は、538 mg (男性 550 mg、女性 528 mg) である。

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一日摂取量は、カルシウムとして 68.11 mg と推定される。このことから、食品添加物のカルシウム塩は、全カルシウム摂取量の 10%程度になると考えられる。

カルシウムの我が国における評価について、厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」では、ミルクアルカリ症候群で観察された 2.8 g/日を LOAEL とし、カルシウムを多量に摂取しても健康障害の発生は非常に稀であると考えられることから、不確実係数=1.2 として成人 (18 歳以上) の UL を 2.3 g/日としている。したがって、国民健康・栄養調査に基づく成人における摂取量平均に、食品添加物の食品向け生産量を基に推定した摂取量を加えた場合でも、UL を超えない。

8. 新規指定について

L-アスコルビン酸カルシ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

食品安全委員会における評価結果では、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、EUにおいて必要量を使用することができることとされ、特段の使用基準が設定されていないことから、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。

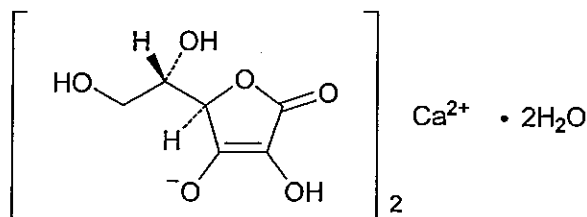
成分規格案

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。)

成分規格

L-アスコルビン酸カルシウム

Calcium L-Ascorbate

 $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$

分子量 426.34

Monocalcium bis{(2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-olate} dihydrate [5743-28-2]含 量 本品は、L-アスコルビン酸カルシウム($C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、白～帯黄白色の結晶性の粉末で、においがなく又はわずかににおいがある。

確認試験 (1) 本品の水溶液(1→100) 10ml に 2,6-ジクロロフェノールインドフェノールナトリウム試液 1～2 滴を加えた液は、青色を呈し、その色は直ちに消える。

(2) 本品の水溶液(1→10)は、カルシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +95 \sim +97^\circ$ (1g, 新たに煮沸し冷却した水, 20ml)

(2) 液性 pH6.0～7.5(2.0g, 水 20ml)

(3) 鉛 Pb として $2.0 \mu\text{g/g}$ 以下(5.0g, 第 1 法)(4) ヒ素 As_2O_3 として $4.0 \mu\text{g/g}$ 以下(0.50g, 第 1 法, 装置 B)(5) フッ化物 F として $10 \mu\text{g/g}$ 以下

本品 1.00g を正確に量り、ビーカーに入れ、水 10ml を加えて溶かす。塩酸(1→10) 20ml を徐々に加え、1 分間沸騰させた後、ポリエチレン製ビーカーに移して直ちに氷冷する。これにエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液(1→40)10ml 及びクエン酸ナトリウム溶液(1→4)15ml を加えて混合する。塩酸(1→10)又は水酸化ナトリウム溶液(2→5)で pH5.4～5.6 に調整する。この液を 100ml のメスフラスコに移し、水を加えて 100ml とする。この液 50ml をポリエチレン製ビーカーにとり、検液とする。電位を比較電極及びフッ素イオン電極を接続した電位差計で測定するとき、検液の電位は、比較液の電位以上である。

比較液は、次により調製する。

あらかじめ 110°C で 2 時間乾燥したフッ化ナトリウム 2.210g を量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、水 200ml を加えてかき混ぜながら溶かす。この液をメスフラスコに入れ、水を加えて 1,000ml とし、ポリエチレン製容器に入れ、比較原液とする。使用時に、比較原液 1ml を正確に量り、メスフラスコに入れ、水を加えて 100ml とする。この液 1ml を正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(1→40)10ml 及びクエン酸ナトリウム溶液(1→4)15ml を加えて混合する。塩酸(1→10)又は水酸化ナトリ

ウム溶液(2→5)で pH5.4～5.6 に調整する。この液を 100ml のメスフラスコに移し、水を加えて 100ml とする。この液 50ml をポリエチレン製ビーカーにとり比較液とする。

定量法 本品約 0.2g を精密に量り、メタリン酸溶液(1→50) 50ml を加えて溶かし、0.05mol/L ヨウ素溶液で滴定する(指示薬 デンプン試液)。

0.05mol/L ヨウ素溶液 1ml = 10.66mg $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$

アスコルビン酸カルシウムの規格設定の根拠

主に、JECFA 規格及び FCC 規格を参考とし、USP29 規格、EU の食品添加物規格及び EP(5.0)規格も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 5743-27-1 としているが、この番号は、アスコルビン酸カルシウム無水物にあたるため、二水和物の CAS 登録番号である 5743-28-2 を採用した。

性状 JECFA では「White to slightly yellow odourless crystalline powder」、FCC では「White to slightly yellow crystalline powder」、EU では「White to slightly grayish-yellow odourless crystalline powder」、EP では、「White to slightly yellowish, crystalline powder」としていることから、「白～帯黄白色の結晶性の粉末で、においがいいか又はわずかににおいがある。」とした。

確認試験

- (1)FCC, USP で、2,6-ジクロロフェノール・インドフェノールの還元脱色によるアスコルビン酸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した。
- (2)JECFA, FCC 及び USP で、カルシウム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した。

純度試験

- (1)比旋光度 JECFA (確認試験), FCC 及び USP では、「 $[\alpha]_D^{25} = +95 \sim +97^\circ$ 」としている。EU と EP では、「 $[\alpha]_D^{20} = +95 \sim +97^\circ$ 」としていることから、「 $[\alpha]_D^{25} = +95 \sim +97^\circ$ 」を採用した。なお、EP では 10w/v%溶液を用い、無水物換算を行っているが、他の規格はすべて 5w/v%又は 5%としている。USP では二酸化炭素を含まない水を指定していることから、本規格案では、「 $[\alpha]_D^{25} = +95 \sim +97^\circ$ (1g, 新たに煮沸し冷却した水, 20ml)」を採用した。
- (2)液性 JECFA 及び EU では、pH6.0～7.5, FCC (Description に記載), USP 及び EP では pH6.8～7.4 としている。そこで、本規格案では、幅の広い JECFA 及び EU の規格に合わせ、pH6.0～7.5 とした。
- (3)鉛 JECFA 及び FCC での規格値は、Pb として 2 mg/kg 以下である。EU での規格値は、5.0mg/kg であるが、本規格案では JECFA 及び FCC の規格値を採用し「Pb として 2.0 μ g/g 以下」とした。

(4)ヒ素 JECFA 及び FCC では、設定されていないが、EU、USP では $3\mu\text{g/g}$ (As) であることから、既存の規格における規定も踏まえたうえで規格値は As_2O_3 として $4.0\mu\text{g/g}$ とした。

(5)フッ化物 FCC では設定されていないが、他の規格で 10mg/kg (ppm) 以下と設定されている。本規格案では、 $10\mu\text{g/g}$ 以下とし、試験法としては、アセスルファミカリウムの試験法を準用し、電極法とした。

定量法 JECFA、FCC、USP 及び EP でヨウ素滴定による定量が設定されており、含量は EP を除き、98.0%以上(98%以上)であることから、本規格案では、試験法として JECFA、FCC 法を採用し、含量は 98.0%以上とした。

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 及び FCC で設定されていないものについては、採用しなかった。

なお、JECFA では、「溶解性」として、「水に溶解、エタノールにわずかに溶け、エーテルには不溶」としているが、溶解性の項を設定する必要はないと考えられるため、本規格案では採用しないこととした。

また、シュウ酸塩の純度試験は、FCC 規格に設定されているが、JECFA をはじめ、他の規格にないため、採用しないこととした。

	本規格案	JECFA	FCC	USP	EU	EP
CAS	5743-28-2	5743-27-1	5743-27-1			
含量	98.0%以上	98%以上	98.0%~100.5%	98.0%~101.0%	98%以上 (無揮発性物質換算)	99.0%~100.5%
性状	白~帯黄白色の結晶性の粉末で、においがないか又はわずかににおいがある。	White to slightly yellow odourless crystalline powder	White to slightly yellow crystalline powder. 水に溶解し、アルコールにわずかに溶け、エーテルには不溶。	-	White to slightly grayish-yellow odourless crystalline powder	White to slightly yellowish, crystalline powder. 水に容易に溶解、アルコールにはほとんど溶けない
確認試験						
アスコルビン酸の確認	2,6-ジクロロフェノール・インドフェノールの還元脱色	-	2,6-ジクロロフェノール・インドフェノールの還元脱色	2,6-ジクロロフェノール・インドフェノールの還元脱色	陽性	-
カルシウムの確認	1. シュウ酸アンモニウムにより白色の沈殿を生じる。酢酸で溶けないが、塩酸で溶ける。 2. 炎色反応	同左	同左	同左	設定	フェロシアン化カリウム+塩化アンモニウムによる沈殿
溶解性	設定しない	水に溶解、エタノールにわずかに溶け、エーテルには不溶	-	-	-	-
赤外吸収スペクトル	設定しない	-	-	標準品のスペクトルとの比較	-	参照スペクトルとの比較
硫酸鉄による呈色	設定しない	-	-	-	-	設定
硝酸銀による沈殿	設定しない	-	-	-	-	設定
純度試験						
比旋光度	$[\alpha]^{25}_D: +95 \sim +97$ (1g, 新たに煮沸した水, 20ml)	$[\alpha]^{25}_D: +95 \sim +97$ (5%溶液) (確認試験)	$[\alpha]^{25}_D: +95 \sim +97$ (5w/v%溶液)	$[\alpha]^{25}_D: +95 \sim +97$ (5w/v%溶液, 二酸化炭素を含まない水)	$[\alpha]^{20}_D: +95 \sim +97$ (5w/v%溶液)	$[\alpha]^{20}_D: +95 \sim +97$ (10w/v%溶液, 無水物換算)
液性	pH6.0~7.5 (2.0g, 水20ml)	pH6.0~7.5 (10%溶液)	10%水溶液は pH6.8~7.4 (Description)	pH6.8~7.4 (10%溶液)	pH6.0~7.5 (10%溶液)	pH6.8~7.4 (10%溶液)
鉛	2.0 μg/g以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下	-	5mg/kg以下	-
ヒ素	As ₂ O ₃ として4.0 μg/g以下	-	-	Asとして3 μg/g以下	3mg/kg以下	-
シュウ酸塩	設定しない	-	1.0gに水を加えて溶かし、10mlとし、氷酢酸2滴と酢酸カルシウム(1~10)5mlを加え、5分後に観察するとき液は透明である	-	-	-
フッ化物	Fとして10 μg/g	10mg/kg以下 (Method I)	-	10ppm以下	10mg/kg以下 (フッ素として)	10ppm
(測定法)	電極法	硝酸ナトリウムを用いた発色法	-	電極法	記述なし	電極法
揮発性物質	設定しない	-	-	-	硫酸あるいは五酸化リンを入れたデシケータで24時間室温で乾燥させたとき0.3%以下	-
重金属	設定しない	-	-	0.001% (比色法より)	10mg/kg (鉛として)	鉛として10ppm
乾燥減量	設定しない	-	-	約3gを精密に量りとり、105℃で2時間乾燥させる。乾燥させたものの重量が0.1%以上損失しない	-	1.000gを量り100~105℃、2時間乾燥させたものの重量が0.1%以上損失しない
溶液の性状	設定しない	-	-	-	-	5.00gをCO ₂ freeの水50mlに溶かしたものの (Solution S) が透明であり、Y ₆ (*)より色がついていない
残留溶媒	設定しない	-	-	基準を満たす	-	-
水銀	設定しない	-	-	-	1mg/kg以下	-
鉄	設定しない	-	-	-	-	2ppm以下 (AAS)
銅	設定しない	-	-	-	-	5ppm以下 (AAS)
定量法	ヨウ素滴定	ヨウ素滴定	ヨウ素滴定	ヨウ素滴定	-	ヨウ素滴定

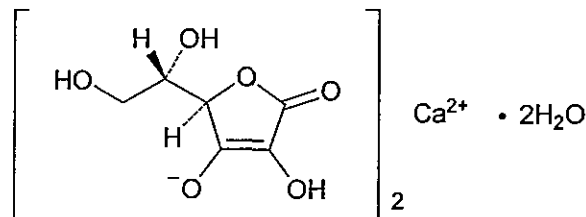
答申（案）

L-アスコルビン酸カルシウムについては、食品添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。

なお、指定に当たっては、以下のとおり成分規格を設定することが適当である。

成分規格

L-アスコルビン酸カルシウム Calcium L-Ascorbate



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CaO}_{12} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量 426.34

Monocalcium

bis{(2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-olate}
dihydrate [5743-28-2]

含 量 本品は、L-アスコルビン酸カルシウム($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CaO}_{12} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、白～帯黄白色の結晶性の粉末で、においがいいか又はわずかににおいがある。

確認試験 (1) 本品の水溶液(1→100) 10mlに2,6-ジクロロフェノールインドフェノールナトリウム試液 1～2滴を加えた液は、青色を呈し、その色は直ちに消える。

(2) 本品の水溶液(1→10)は、カルシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +95 \sim +97^\circ$ (1g, 新たに煮沸し冷却した水, 20ml)

(2) 液性 pH6.0～7.5(2.0g, 水 20ml)

(3) 鉛 Pbとして2.0μg/g以下(5.0g, 第1法)

(4) ヒ素 As₂O₃として4.0μg/g以下(0.50g, 第1法, 装置B)

(5) フッ化物 Fとして10μg/g以下

本品 1.00g を正確に量り、ビーカーに入れ、水 10ml を加えて溶かす。塩酸(1→10) 20ml を徐々に加え、1分間沸騰させた後、ポリエチレン製ビーカーに移して直ちに氷冷する。これにエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液(1→40)10ml 及びクエン酸ナトリウム溶液(1→4)15ml を加えて混合する。塩酸(1→10)又は水酸化ナトリウム溶液(2→5)で pH5.4～5.6 に調整する。この液を 100ml のメスフラスコに移し、水を加えて

100ml とする。この液 50ml をポリエチレン製ビーカーにとり、検液とする。電位を比較電極及びフッ素イオン電極を接続した電位差計で測定するとき、検液の電位は、比較液の電位以上である。

比較液は、次により調製する。

あらかじめ 110℃で 2 時間乾燥したフッ化ナトリウム 2.210g を量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、水 200ml を加えてかき混ぜながら溶かす。この液をメスフラスコに入れ、水を加えて 1,000ml とし、ポリエチレン製容器に入れ、比較原液とする。使用時に、比較原液 1ml を正確に量り、メスフラスコに入れ、水を加えて 100ml とする。この液 1ml を正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(1→40)10ml 及びクエン酸ナトリウム溶液(1→4)15ml を加えて混合する。塩酸(1→10)又は水酸化ナトリウム溶液(2→5)で pH5.4～5.6 に調整する。この液を 100ml のメスフラスコに移し、水を加えて 100ml とする。この液 50ml をポリエチレン製ビーカーにとり比較液とする。

定量法 本品約 0.2g を精密に量り、メタリン酸溶液(1→50) 50ml を加えて溶かし、0.05mol/L ヨウ素溶液で滴定する(指示薬 デンプン試液)。

0.05mol/L ヨウ素溶液 1ml=10.66mg $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$

(参考)

これまでの経緯

平成17年10月3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17年10月6日	第114回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成19年3月23日	第42回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年4月17日	第43回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年5月29日	第44回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年6月22日	第45回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年7月5日	第197回食品安全委員会（報告）
～平成19年8月3日	食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成19年8月9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成19年8月23日	第203回食品安全委員会（報告）
平成19年8月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価の結果を通知

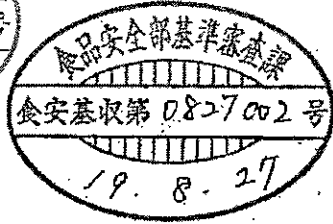
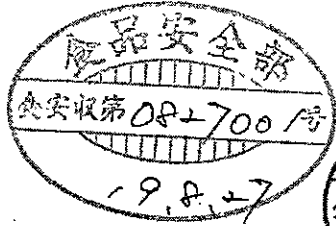
●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(平成19年8月9日)

[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	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	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	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○:部会長)

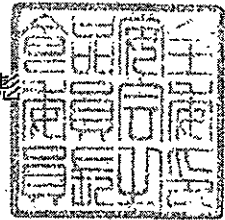
府食第 799 号
平成 19 年 8 月 23 日



厚生労働大臣
柳澤 伯夫 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 17 年 10 月 3 日付け厚生労働省発食安第 1003002 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた L-アスコルビン酸カルシ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をまとめたものは別添のとおりです。

記

L-アスコルビン酸カルシウムが食品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-アスコルビン酸カルシウム

2007年8月

食品安全委員会

目次

○ 審議の経緯.....	1
○ 食品安全委員会委員名簿.....	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	1
○ L-アスコルビン酸カルシ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.....	2
【要約】.....	2
1 はじめに.....	3
2 背景等.....	3
3 添加物指定の概要.....	3
4 名称等.....	3
5 安全性.....	4
(1) 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）.....	4
①吸収.....	4
②分布.....	4
③代謝及び排泄.....	5
(2) 毒性.....	6
①急性毒性.....	6
②反復投与毒性.....	6
③発がん性.....	8
④生殖発生毒性.....	9
⑤遺伝毒性.....	11
⑥一般薬理等.....	12
⑦ヒトにおける知見.....	12
6 国際機関等における評価.....	13
(1) JECFA における評価.....	13
(2) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価.....	13
(3) 欧州食品科学委員会（SCF）における評価.....	13
7 一日摂取量の推計等.....	14
(1) ビタミンC.....	14
(2) カルシウム.....	14
8 評価結果.....	14
【引用文献】.....	15
【L-アスコルビン酸カルシウム安全性試験結果】.....	18

〈審議の経緯〉

平成17年10月3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、関係書類の接受
平成17年10月6日	第114回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年3月23日	第42回添加物専門調査会
平成19年4月17日	第43回添加物専門調査会
平成19年5月29日	第44回添加物専門調査会
平成19年6月22日	第45回添加物専門調査会
平成19年7月5日	第197回食品安全委員会（報告）
平成19年7月5日から8月3日	国民からの意見・情報の募集
平成19年8月21日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年8月23日	第203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〉

平成18年6月30日まで	平成18年12月20日まで
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）
小泉 直子	小泉 直子
坂本 元子	長尾 拓
中村 靖彦	野村 一正
本間 清一	畑江 敬子
見上 彪	本間 清一

平成18年12月21日から
見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一
*平成19年2月1日から
**平成19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〉

福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

Ｌ-アスコルビン酸カルシ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

【要約】

食品の酸化防止、ビタミンC及びカルシウムの栄養強化等に使用される添加物「L-アスコルビン酸カルシウム」(CAS番号：5743-27-1、5743-28-2)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-アスコルビン酸カルシウム、他のL-アスコルビ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-アスコルビン酸カルシウムについて、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-アスコルビン酸塩類等の試験成績を用いて総合的に評価することは可能であると判断した。

L-アスコルビン酸カルシウム及びその塩類の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、わが国においては、L-アスコルビン酸及びそのナトリウム塩等については、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、L-アスコルビン酸カルシウムについて、「ADIを特定しない(not specified)」と評価している。

以上から、L-アスコルビン酸カルシ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。

1 はじめに

L-アスコルビン酸カルシウムは、ヒトの必須栄養素のひとつであるビタミンC(L-アスコルビン酸)のカルシウム塩であり、食品の酸化防止、L-アスコルビン酸及びカルシウムの栄養強化等の機能を有する。

米国では、GRAS物質(Generally Recognized as Safe; 一般に安全と認められる物質)であり、適正使用規範(GMP; Good Manufacturing Practice)のもと、加工食品への使用が認められている¹⁾。また、欧州連合(EU)では、一般食品に必要量の使用が認められているとともに、乳幼児食品の果実・野菜飲料に0.3 g/kg、油脂を含むビスケット等の小麦粉製品に0.2 g/kgまでの使用が認められている(E 302)²⁾。

我が国では、L-アスコルビン酸関係の食品添加物は、昭和32年にL-アスコルビン酸及びそのナトリウム塩が、昭和39年にL-アスコルビン酸ステアリン酸エステルが、平成3年にL-アスコルビン酸パルミチン酸エステルが、平成16年にL-アスコルビン酸2-グルコシドが指定され、食品の酸化防止剤や強化剤等として使用されている。

2 背景等

厚生労働省では、平成14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-アスコルビン酸カルシ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が依頼されたものである。(平成17年10月3日、関係書類を接受)

3 添加物指定の概要

L-アスコルビン酸カルシ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-アスコルビン酸カルシウムは、JECFAでも「ADIを特定しない」とされ、必須栄養素であって安全性も高いことから、食品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している。

4 名称等

名 称： L-アスコルビン酸カルシウム

英 名： Calcium L-Ascorbate

分子式： $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$

分子量： 426.35

CAS 番号： 5743-27-1（無水物）

5743-28-2（水和物）

性状：白～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

5 安全性

L-アスコルビン酸カルシウムは、経口摂取した場合、消化管内でL-アスコルビン酸とカルシウムになって吸収されると考えられることから、体内動態についてはL-アスコルビン酸について述べ、毒性についてはL-アスコルビン酸とL-アスコルビン酸塩類の毒性試験のデータを基にL-アスコルビン酸カルシウムの毒性を推察した。なお、L-アスコルビン酸カルシウムの毒性に関する試験報告は、ニワトリを用いた催奇形性試験を除き見当たらない。

(1) 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

①吸収

L-アスコルビン酸とL-アスコルビン酸カルシウムとの間で吸収の機構に差があるか否かについての報告はみられないが、健康な成人において、吸収率に関してはL-アスコルビン酸とL-アスコルビン酸カルシウムとの間に差はない^{3),4)}。従って、以下の記述はL-アスコルビン酸に基づいている。

L-アスコルビン酸は通常食事から30～180 mg/日摂取され、ナトリウム依存性の能動輸送機構により80～90%が吸収されるが、高用量では輸送担体が飽和するため吸収率は徐々に低下する⁴⁾⁶⁾。血漿中濃度は約90～150 mg/日の投与量でプラトーに達するまで増加する。体内の貯蓄量は約1.5 gであり、30～45 mg/日が代謝回転している⁵⁾。

L-アスコルビン酸の腸管の刺激作用（下痢、腹痛）を緩和する名目でカルシウム塩が使用される⁴⁾。なお、L-アスコルビン酸カルシウムは小腸からよく吸収され、摂取によりカルシウムの吸収が改善するという報告がある⁷⁾⁹⁾。

②分布

L-アスコルビン酸はすべての体組織に広く分布する。白血球、網膜、副腎、脳下垂体及び肝臓に高濃度に、腎臓及び筋肉組織に低濃度に存在する。白血球は全血、血清、血漿より高濃度のL-アスコルビン酸を含み⁶⁾、血清中においては約25%のL-アスコルビン酸がタンパク質と結合している¹⁰⁾。食事としてL-アスコルビン酸を60 mg/日摂取した健康な成人での血清中の濃度は14.9～52.8 μMと報告されている⁶⁾。

組織中のL-アスコルビン酸は大部分が還元型として存在するが、腎臓や腸間膜の静脈血中では全L-アスコルビン酸の約80%が酸化型（デヒドロ-L-アスコルビン酸）となっている¹¹⁾。還元型と酸化型の相互変換は生体内で可逆的であり、組

織ごとに還元型と酸化型の分布比は異なる^{6),11)}。

L-アスコルビン酸は胎盤を通過する。臍帯血濃度は母体血の濃度の2~4倍である。L-アスコルビン酸は母乳中にも存在しており、母乳中に40~70 µg/mlのL-アスコルビン酸を含む⁵⁾。

③代謝及び排泄

(a) ヒト以外の動物（ラット）での代謝

L-アスコルビン酸はヒト、サル、モルモットではビタミンとして必要とするが、他の動物では体内で生合成される¹¹⁾。

ラットにL-アスコルビン酸-1-¹⁴C (VC-1-¹⁴C) 及びデヒドロ-L-アスコルビン酸-1-¹⁴C (DHA-1-¹⁴C) を腹腔内投与 (1.5~5.9 mg) したところ、24時間以内に、各々19、29%がCO₂に変わり、2、9%がシュウ酸塩として尿中に排泄された。L-アスコルビン酸の半減期は3.6日であった。体内のL-アスコルビン酸のプール量は24~43 mg/kg、L-アスコルビン酸の合成速度は5~8 mg/日であった¹²⁾。ラットに腹腔内投与した2,3-ジケト-L-グロン酸は、L-アスコルビン酸に戻らず¹²⁾、L-キシロン酸及びL-リキソン酸になる。あるいはL-アスコルビン酸または2,3-ジケト-L-グロン酸が酸化されてシュウ酸及びL-スレオン酸となる⁶⁾。L-アスコルビン酸の代謝物である¹⁴C-シュウ酸を腹腔内投与した結果、シュウ酸の他の化合物への変化はみられなかった。従って、シュウ酸が代謝最終産物ということになる。なお、シュウ酸の半減期は2.5日であった¹²⁾。

(b) ヒトでの代謝

ヒトにL-アスコルビン酸を経口投与 (60 mg) したところ、糞中には約3%が排泄された。また、80~100 mg/日以上を経口投与では吸収された大部分が尿中に未変化体として排泄された。このことは組織がこの程度の摂取で飽和することを示している⁶⁾。

健康な男性非喫煙被験者にL-アスコルビン酸-1-¹⁴C を経口投与したのち、L-アスコルビン酸 (30~180 mg/日) を投与したところ、血中及び尿中のL-アスコルビン酸の生物学的半減期は投与量に反比例した^{6),13)}。

三人の患者にVC-1-¹⁴C を静脈内に投与したところ、10日間で42%が尿中に、1%が糞中に排泄された。全VC-1-¹⁴Cの測定の結果、L-アスコルビン酸 (投与量の約20%、以下同様) の他、代謝物は主として、2,3-ジケト-L-グロン酸 (約20%)、デヒドロ-L-アスコルビン酸 (2%以下) 及びシュウ酸 (約44%) であった。呼気中にCO₂としては排泄されなかった。ヒト男性のL-アスコルビン酸の生物学的半減期は16日であった。体内のプール量は20 mg/kg 体重で代謝回転率は約1 mg/kg/日であった¹⁴⁾。その他L-アスコルビン酸-2-サルフェートが尿中に排泄されるとの報告もある⁶⁾。

哺乳類の細胞中では上記の物質以外にL-アスコルビン酸-2-O-β-グルクロニド

及び -2-O- α -グルコシドが見出されている。細胞内ではL-アスコルビン酸のデヒドロ-L-アスコルビン酸への酸化はグルタチオンあるいはジスルフィドから電子供与を受けて行われる。L-アスコルビン酸とは異なり、デヒドロ-L-アスコルビン酸は比較的速く加水分解を受け、不可逆的に2,3-ジケト-L-グロン酸となり、さらに脱炭酸され、L-リキソン酸、L-キシロン酸とに分解される。また、デヒドロ-L-アスコルビン酸あるいは2,3-ジケト-L-グロン酸はO₂あるいはH₂O₂により酸化されてL-スレオン酸、シュウ酸及び幾つかの物質に酸化される¹⁰⁾。

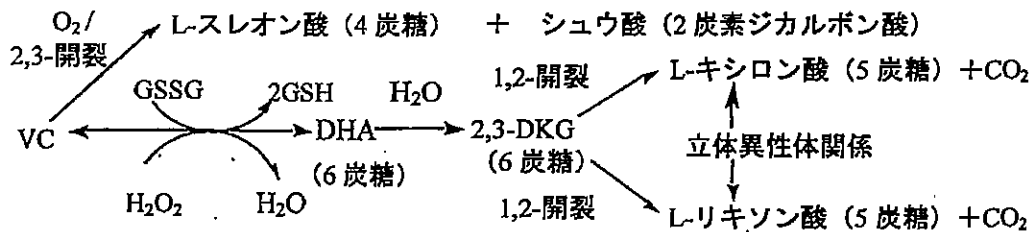


図 L-アスコルビン酸の代謝経路

VC: L-アスコルビン酸、DHA: デヒドロ-L-アスコルビン酸、2,3-DKG: 2,3-ジケト-L-グロン酸、GSH: グルタチオン、GSSG: グルタチオンジスルフィド (酸化型グルタチオン)

(2) 毒性

①急性毒性

L-アスコルビン酸カルシウムの単回投与毒性試験のデータを確認することはできなかったが、L-アスコルビン酸の経口投与による単回投与試験はラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌで実施されている (表1参照)^{3), 15)}。

(表1) 単回投与試験におけるLD₅₀値

投与経路	動物種	LD ₅₀
強制経口	ラット	5,000 mg/kg<
	マウス	5,000 mg/kg<
	モルモット	5,000 mg/kg<
	ウサギ	2,000 mg/kg<
	イヌ	500 mg/kg<

②反復投与毒性

L-アスコルビン酸カルシウムの反復投与毒性試験のデータを確認することはできなかったが、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸パルミテート (L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル) については投与期間が約3ヶ月までの短期投与試験がラット、マウス、モルモット及びイヌで、長期投与試験がラットを用いて実施されている。

(L-アスコルビン酸)

マウスにL-アスコルビン酸 (500~1,000 mg/kg 体重/日) を7日間、モルモットにL-アスコルビン酸 (400~2,500 mg/kg 体重/日) を6日間経口、皮下及び静脈内に投与した試験では、投与期間中及び投与期間終了後14日間動物は正常であり、食欲、体重増加、症状は対照群と同様で、病理組織学的検査 (腎臓、膵臓、肝臓、心臓及び肺) においても異常は認められなかった^{16), 15)}。

ラットにL-アスコルビン酸を10,000 mg/kg 体重/日で6週間経口投与した試験及び6,500 mg/kg 体重/日で10週間経口投与した試験においては投与による影響はみられなかった³⁾。

ラット (各群雌雄各26匹) にL-アスコルビン酸 (0, 1,000, 1,500, 2,000 mg/kg 体重/日) を2年間混餌投与した試験において、体重、死亡率、症状、血液化学的検査、尿検査、腎臓・肝臓機能検査、肉眼的検査及び病理組織学的検査の成績の投与による影響は認められなかった^{3), 16)}。

ラット (各群6匹) にL-アスコルビン酸 (0, 1, 5, 10%; 0, 1,000, 5,000, 10,000 mg/kg 体重/日) を混餌投与した試験において、体重増加抑制がみられたほか、10%投与群において緩下により6匹中2匹が死亡したが、投与期間が不明であり、毒性影響を評価することは困難であった^{3), 16)}。

モルモットにL-アスコルビン酸 (500 mg/匹/日) を4週間混餌投与した試験において、L-アスコルビン酸欠乏餌を与えた対照群と比較したところ、生存日数は対照群で36.8日、投与群で24.8日であった³⁾。

モルモットにL-アスコルビン酸 (625 mg/kg 体重/日) を投与すると体重増加率の減少が認められたが、カゼイン添加飼料を与えたところこの変化はみられなかった⁶⁾。したがって通常飼料では体重増加率の減少は生じないと考えられた³⁾。

(L-アスコルビン酸ナトリウム)

F344ラット (各群雄10匹) にL-アスコルビン酸ナトリウム (6.84%; 3.42 g/kg 体重/日^{※1)}) を10週間混餌投与したところ、体重の増加抑制、飲水量の増加、尿pHの上昇、膀胱の重量の増加、膀胱内の沈殿物の増加及び膀胱上皮の過形成が認められた。しかし、塩化アンモニウム (1.85, 2.78, 3.70%; 0.925, 1.39, 1.85 g/kg 体重/日^{※1)}) を添加して同様に投与すると、飲水量、膀胱の重量が増加した一方で、用量依存的に尿pHが低下した。2.78%以上の添加群では膀胱内の沈殿物が認められず、また、1.85%添加群では2匹で膀胱上皮の過形成が認められたものの2.78%以上の添加群では認められなかった。このことから、L-アスコルビン酸ナトリウ

※1 JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定¹⁷⁾

種	最終体重 (kg)	摂取量 (g/動物/日)	摂取量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50

ム投与により尿及び膀胱に観察された変化は、L-アスコルビン酸そのものが原因でなく、ナトリウムによる尿pHの上昇がもたらした影響であると考えられた¹⁸⁾。

イヌにL-アスコルビン酸ナトリウム (1,000 mg/kg 体重) を20日以上静脈内に投与した試験では、肝臓、腎臓の病理組織学的検査を含め投与による影響は認められなかった³⁾。

(L-アスコルビン酸パルミテート)

離乳ラットにL-アスコルビン酸パルミテート (2、5% ; 1,000 及び 2,500 mg/kg 体重/日、424 及び 1,060 mg/kg 体重/日のL-アスコルビン酸に相当) を9ヶ月間混餌投与した試験において、5%群で成長率の抑制が見られ、8匹中2匹に膀胱内のシュウ酸結石が認められたが、試験に用いた残りのラットに結石は認められなかった³⁾。

ラットにL-アスコルビン酸パルミテート (0.25% ; 125 mg/kg 体重/日、53 mg/kg 体重/日のL-アスコルビン酸に相当) を2年間混餌投与した試験においては、投与による影響は認められなかった³⁾。

③発がん性

F344 ラット (各群雄 20 匹) に N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) をイニシエーターとして4週間飲水投与した後、L-アスコルビン酸カルシウム、L-アスコルビン酸ジパルミテート、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、エリソルビン酸 (各群 5% ; 2.5 g/kg 体重/日^{*1)}) を32週間プロモーターとして混餌投与する膀胱二段階発がん実験を行った。その結果、各群とも前がん病変、乳頭腫もしくはがんの増加は認められなかった¹⁹⁾。

参考知見としてL-アスコルビン酸ナトリウムの経口投与による、膀胱上皮の過形成に関する1報告¹⁸⁾、膀胱腫瘍の発がんプロモーター作用に関する2報告を以下に示す^{20),21)}。

(L-アスコルビン酸ナトリウム)

F344 ラット (各群雄 10 匹) にL-アスコルビン酸ナトリウム (0.91、2.73、4.56、6.84% ; 0.455、1.365、2.28、3.42 g/kg 体重/日^{*1)}) を混餌投与したところ、6.84% 投与群に膀胱上皮の過形成 (6/12) がみられたが、がんの誘発は認められなかった¹⁸⁾ [5 (2) ②反復投与毒性 (L-アスコルビン酸ナトリウム) 再掲]。

F344 ラット (各群雄 20 匹) に BBN をイニシエーターとして飲水投与した後、L-アスコルビン酸ナトリウム (1、5% ; 0.5、2.5 g/kg 体重/日^{*1)}) をプロモーターとして経口投与する膀胱二段階発がん実験を行った。その結果、5%投与群では膀胱腫瘍の発生率の増加がみられたが、1%投与群ではみられなかった。また、L-アスコルビン酸ナトリウム (5% ; 2.5 g/kg 体重/日^{*1)}) の単独投与では膀胱上皮に

全く病変が認められなかった²⁰⁾。Fukushimaらは、膀胱発がんプロモーター作用は尿のpHの上昇ならびにナトリウムイオンの濃度に起因することを指摘している²²⁾。

F344ラット(各群雄40匹)にN-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide (FANFT)をイニシエーターとして混餌投与した後、L-アスコルビン酸ナトリウム、サッカリンナトリウムなどのほかにサッカリンカルシウムをプロモーターとして混餌投与する膀胱二段階発がん実験を行った。その結果、カルシウム塩による膀胱腫瘍のプロモーター作用は認められず、発がんプロモーター作用は尿のpH 6.5以上ならびに尿のナトリウム濃度の増加によりもたらされると報告された²¹⁾。

これらの実験結果をまとめると、膀胱上皮に影響が見られたのはL-アスコルビン酸ナトリウムを飼料に2.73%以上添加した場合であり、6.84%添加した飼料を投与した場合のみで有意差が認められていた。また、L-アスコルビン酸カルシウムには膀胱に対する発がんプロモーター作用は認められなかった。

④生殖発生毒性

L-アスコルビン酸カルシウムの繁殖性に関する試験のデータを確認することはできなかったが、発生毒性についてはニワトリを用いた試験が報告されている。参考知見として以下に示す。また、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムについては、催奇形性あるいは繁殖性についてラット、マウス、モルモット及びハムスターを用いた試験が実施されている。

受精鶏卵の気室にL-アスコルビン酸カルシウム溶液を10~200 mg/kg体重の用量で注射、もしくは5~100 mg/kg体重の用量で注射後96時間孵卵したとき、いずれも徐々に鶏胚が死亡した。この条件下で鶏胚の形態異常は認められなかった³⁾。

(L-アスコルビン酸)

妊娠CD-1マウス(各群20~23匹)にL-アスコルビン酸(0、5.2、24.1、112.0、520 mg/kg体重/日)を妊娠6日から10日間強制経口投与したところ、母動物及び胎児に投与による影響は認められず、胎児の内臓検査及び骨格検査においても異常の発生頻度に対照群との間に差は認められなかった^{3)、23)}。

マウスにL-アスコルビン酸(250、500、1,000 mg/kg体重/日)を妊娠6日から15日まで経口投与した試験において、発生毒性は認められず、児の発育分化、母動物の行動、妊娠、分娩及び哺育能力にも影響は認められなかった³⁾。

妊娠Wistarラット(各群20匹)にL-アスコルビン酸(0、5.5、25.5、118.5、550 mg/kg体重/日)を妊娠6日から10日間経口投与したところ、母動物及び胎児に投与による影響は認められず、胎児の内臓検査及び骨格検査においても異常の

発生頻度に対照群との間に差は認められなかった^{3),23)}。

ラットにL-アスコルビン酸(150、250、500、1,000 mg/kg 体重/日)を妊娠6日から15日及び分娩から分娩後21日まで経口投与した試験において、発生毒性は認められず、児の発育分化、母動物の行動、妊娠、分娩及び哺育能力にも影響は認められなかった³⁾。

妊娠中のラット、ハムスター及びモルモットにL-アスコルビン酸(最高用量400 mg/kg 体重/日)を経口投与した試験、ならびに妊娠中のマウス及びラットにL-アスコルビン酸(最高用量1,000 mg/kg 体重/日)を経口投与した試験が実施されているが、いずれの試験においても生殖及び発生に関する項目に異常は認められなかった⁹⁾。

雌雄ペアのモルモットにL-アスコルビン酸(0.5% : 500 mg/kg 体重/日)を混餌投与したところ、分娩母体数及び一腹当たりの児数、その他の繁殖能に関して対照群との差は認められなかった³⁾。

雌モルモットにL-アスコルビン酸(4、10、100 mg/kg)を14日齢から3産目まで混餌投与した試験では、4 mg/kg 群で妊娠母体数が高用量群よりも少なく、100 mg/kg 群で児生存率の低下が観察された。モルモットにL-アスコルビン酸(1.5、4.0、100 mg/kg 体重)を3世代にわたり混餌投与した試験においては100 mg/kg 投与群で出産腹数が最も多く、流産が最も少なかった³⁾。

(L-アスコルビン酸ナトリウム)

F344 ラット(各群雄4匹、雌9匹)にL-アスコルビン酸ナトリウム(0、0.91、2.73、4.56、6.84% : 0.455、1.365、2.28、3.42 g/kg 体重/日^{*1)})を4~5週齢から混餌投与し、10週齢で交配して分娩後、雄児ラットに16週齢まで同用量を投与した¹⁸⁾。この試験における一腹あたりの児数は対照群と同様であり、親動物の体重に投与の影響は認められなかった。児動物では2.73%群を除く全ての投与群で有意な体重増加抑制が観察されたが、用量相関性は明らかでなかった。4.56、6.8%群の妊娠14日の雌親動物及び児動物で飲水量が増加した。尿検査では全ての投与群の児動物で尿pHが増加し、2.73%群以上で尿沈殿物が増加した。6.84%群では、膀胱重量が増加、膀胱上皮の単純性過形成の頻度及びbromodeoxyuridine (BrdU)による細胞増殖活性も増加し、2.73%群以上で走査型電子顕微鏡検査による膀胱上皮の増殖性病変の増加が観察された。しかし、反復投与毒性の項で記述したように、雄F344ラットを用いて6.84%のL-アスコルビン酸ナトリウムに塩化アンモニウムを添加する混餌投与試験が行われており、その結果として塩化アンモニウムを投与した群では膀胱上皮の過形成が減少あるいは観察されなかったことから、L-アスコルビン酸そのものが原因でなく、ナトリウムによる尿pHの上昇がもたらした影響であると考えられる¹⁸⁾。

⑤遺伝毒性

L-アスコルビン酸カルシ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、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウム及びL-アスコルビン酸ナトリウムの立体異性体であるエリソルビン酸ナトリウムについての遺伝毒性試験が実施されている。

L-アスコルビン酸カルシウムの細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.055、0.11、0.22%(w/v)) がプレート法ならびにプレインキュベーション法で行われており、また酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (1.25、2.5、5.0%) がプレインキュベーション法で行われているが、いずれも S9mix の有無にかかわらず、陰性であった²⁴⁾。

(L-アスコルビン酸)

L-アスコルビン酸の細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験がプレート法 (0.00025%(w/v)) ならびにプレインキュベーション法 (0.00013、0.00025%(w/v)) で行われており、また酵母 (*S. cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (0.0013、0.0025%(w/v)) がプレインキュベーション法で行われているが、いずれも S9mix の有無にかかわらず、陰性であった²⁵⁾。

(L-アスコルビン酸ナトリウム)

L-アスコルビン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.075、0.15、0.30%(w/v)) がプレート法ならびにプレインキュベーション法で行われており、また酵母 (*S. cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (1.25、2.5、5.0%) がプレインキュベーション法で行われているが、いずれも S9mix の有無にかかわらず、陰性であった²⁶⁾。

(エリソルビン酸ナトリウム)

エリソルビン酸ナトリウムの *S. typhimurium* 又は *S. cerevisiae* D3 のマウス宿主経路試験において、いずれも代謝活性の有無にかかわらず陰性の結果が報告されており、さらにラットを用いた優性致死試験ならびにマウスを用いた相互転座試験においていずれも陰性だった³⁾。

以上より、L-アスコルビン酸カルシウムについては細菌と酵母による遺伝毒性試験で陰性の結果が得られているのみであるが、その他の類縁化合物についての遺伝毒性試験の結果より、L-アスコルビン酸カルシウムには生体にとって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。

⑥一般薬理等

L-アスコルビン酸カルシウムの挙動は体内に取り込まれた後は L-アスコルビン酸そのものの挙動と同じであると考えられている。その L-アスコルビン酸の薬理作用に関しては、その欠乏症が壊血病、出血傾向の増大などを惹起させることが知られているが、その生理学的メカニズムは必ずしも十分明らかにされていない¹¹⁾。また、L-アスコルビン酸投与に関しては、以下の血小板への影響、赤血球への影響³⁾、利尿作用¹⁶⁾に関する研究報告がある。

血小板への影響：L-アスコルビン酸の大量投与により、急性血栓性静脈炎患者に対するヘパリンの作用を妨げること（約 16 g/日）及びプロトロンビン時間の短縮が報告されている³⁾。

赤血球への影響：L-アスコルビン酸大量投与によって赤血球の溶血が成人（5 g/日）及びマウスにおいて認められた³⁾。

利尿作用：小児と成人において、アスコルビン酸（5 mg/kg 体重）の投与によって利尿作用が認められると示されている¹⁶⁾。

⑦ヒトにおける知見

L-アスコルビン酸カルシウムのヒトにおける知見を確認することはできなかった。しかしながら、ヒトに L-アスコルビン酸を投与した試験は実施されている。L-アスコルビン酸カルシウムの挙動は体内に取り込まれた後は L-アスコルビン酸そのものの挙動と同じであると考えられていることから、L-アスコルビン酸のデータを以下に示す。

(L-アスコルビン酸)

1,000 名の志願者に二重盲検・プラセボ投与方法を用いてアスコルビン酸（1～4 g/日）を 3 ヶ月間摂取させた結果、アスコルビン酸服用者の 15 名とプラセボ服用者の 13 名が嘔気、痙攣、皮膚発疹等の出現により試験を中断した。3 ヶ月間試験を継続した 811 名のうちアスコルビン酸服用者の 12%及びプラセボ服用者の 11%が異常症状を報告し、その割合は両群で同等であった¹⁶⁾。

311 名の被験者に二重盲検・プラセボ投与方法を用いてアスコルビン酸（0～6 g/日）を分割摂取させた結果、アスコルビン酸服用者、プラセボ服用者ともに有害影響はみられなかった¹⁶⁾。

学齢期の 44 組の一卵性双生児（男児 18、女児 26）の各対被験者 1 名にアスコルビン酸（500、750、1,000 mg/日）を摂取させる二重盲検試験を 5 ヶ月間実施したところ血圧、体重、頸部リンパ節の大きさ、血漿総タンパク量、血漿アルブミン量、血球数等の検査でアスコルビン酸投与による有意な影響はなかった¹⁶⁾。

また、ヒトに大量の L-アスコルビン酸を投与した際のシュウ酸の尿路排泄への影響が調べられている。