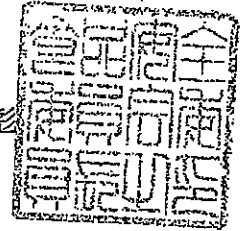




府食第678号  
平成20年6月19日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



「アスコルビン酸」に係る食品健康影響評価において参照した添加物評価書  
「L-アスコルビン酸カルシウム」の改訂について

本日付け府食第674号により貴省に通知した「アスコルビン酸」に係る食品健康影響  
評価において参照した添加物評価書「L-アスコルビン酸カルシウム」（平成19年8月2  
3日付け府食第799号）について、別添のとおり改訂しましたので報告します。

(別添)

添加物評価書「L-アスコルビン酸カルシウム」の変更点

修正箇所	変更前	変更後
P2 (L↑11) P15 (L5)	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、	L-アスコルビン酸カルシウムの <u>ほか</u> 、L-アスコルビン酸及びその塩類の試験成績を評価した結果、

※ P; ページ数、L; 行数、L↑; 当該ページの下から数えた行数

## 添加物評価書

# L-アスコルビン酸カルシウム

2007年8月

(2008年6月 一部改訂)

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  
平成17年10月6日  
平成19年3月23日  
平成19年4月17日  
平成19年5月29日  
平成19年6月22日  
平成19年7月5日  
平成19年7月5日から8月3日  
平成19年8月21日  
  
平成19年8月23日  
  
平成20年6月19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  
第114回食品安全委員会（要請事項説明）  
第42回添加物専門調査会  
第43回添加物専門調査会  
第44回添加物専門調査会  
第45回添加物専門調査会  
第197回食品安全委員会（報告）  
国民からの意見・情報の募集  
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  
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）  
対象外物質\*アスコルビン酸の食品健康影響評価に伴う一部改訂

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで  
寺田 雅昭（委員長）  
寺尾 允男（委員長代理）  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪  
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

平成18年12月20日まで  
寺田 雅昭（委員長）  
見上 彪（委員長代理）  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

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

\* 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

## 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のほか、L-アスコルビン酸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<sup>1)</sup>。また、欧州連合(EU)では、一般食品に必要な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)<sup>2)</sup>。

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<sup>3),4)</sup>。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<sup>4)-6)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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<sup>7)-9)</sup>。

#### 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<sup>6)</sup>、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<sup>10)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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<sup>6), 11)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

### 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<sup>11)</sup>。

ラットにL-アスコルビン酸-1-<sup>14</sup>C (VC-1-<sup>14</sup>C) 及びデヒドロ-L-アスコルビン酸-1-<sup>14</sup>C (DHA-1-<sup>14</sup>C) 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CO<sub>2</sub>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<sup>12)</sup>。ラットに腹腔内投与した2,3-ジケト-L-グルロン酸は、L-アスコルビン酸に戻らず<sup>12)</sup>、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-グルロン酸が酸化されてシュウ酸及びL-スレオン酸となる<sup>6)</sup>。L-アスコルビン酸の代謝物である<sup>14</sup>C-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<sup>12)</sup>。

#### (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<sup>6)</sup>。

健康な男性非喫煙被験者にL-アスコルビン酸-1-<sup>14</sup>C 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<sup>6), 13)</sup>。

三人の患者にVC-1-<sup>14</sup>C 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-<sup>14</sup>C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-グルロン酸 (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CO<sub>2</sub>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<sup>14)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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O<sub>2</sub>あるいはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>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<sup>10)</sup>。

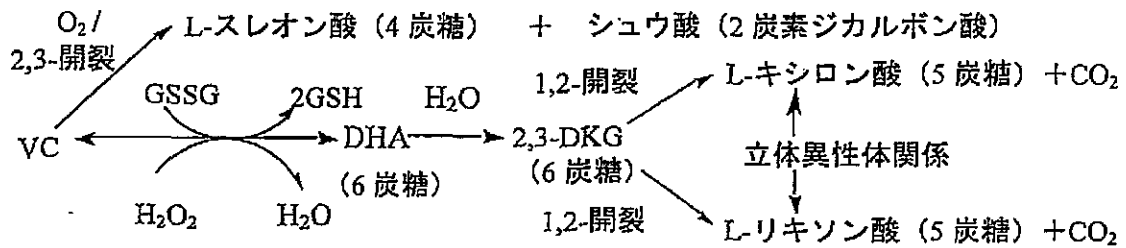


図 L-アスコルビン酸の代謝経路

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)<sup>3), 15)</sup>。

(表1) 単回投与試験におけるLD<sub>50</sub>値

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub>
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、脾臓、肝臓、心臓及び肺) においても異常は認められなかった<sup>16), 15)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>3), 16)</sup>。

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<sup>3), 16)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>6)</sup>。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<sup>3)</sup>。

#### (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<sup>\*1)</sup>) 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<sup>\*1)</sup>) 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%

<sup>\*1</sup> JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>17)</sup>

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

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<sup>18)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

#### (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<sup>3)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

#### 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<sup>\*1)</sup>) 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<sup>19)</sup>。

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<sup>18)</sup>、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<sup>20), 21)</sup>。

#### (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<sup>\*1)</sup>) 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<sup>18)</sup> [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<sup>\*1)</sup>) 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<sup>※1</sup>) 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<sup>20)</sup>。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<sup>22)</sup>。

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<sup>21)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

#### (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<sup>3)、23)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>3), 23)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

#### (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<sup>\*1)</sup>)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<sup>18)</sup>。この試験における一腹当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-アスコルビン酸ナトリウ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る<sup>18)</sup>。

### 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ス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<sup>24)</sup>。

#### (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<sup>25)</sup>。

#### (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<sup>26)</sup>。

#### (エリスルビン酸ナトリウム)

エリス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<sup>3)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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<sup>3)</sup>、利尿作用<sup>16)</sup>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<sup>3)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>16)</sup>。

#### 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<sup>16)</sup>。

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<sup>16)</sup>。

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<sup>16)</sup>。

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。

成人にL-アスコルビン酸（1～2 g/日）を90～180日間投与したところ、シュウ酸塩の尿中排泄には変化がなかった<sup>3)</sup>。

その他、成人にアスコルビン酸（3～6 g/日）を摂取させたところ、尿中のpHに変化はなく、ナトリウム平衡にも影響はなかった<sup>3)</sup>。

## 6 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

JECFA は1973年の第17回会議において、ヒト及び動物での大量投与の試験結果に基づいて、L-アスコルビン酸、同カリウム塩及び同ナトリウム塩に対し、ADIとして0～15 mg/kg 体重/日の値を設定している<sup>27), 28)</sup>。なお、この値は食事からの摂取の他に摂取が許容される量である。引き続きJECFA は1981年の第25回会議において、L-アスコルビン酸、同カリウム塩及び同ナトリウム塩について審議し、これらの物質が食品添加物あるいはL-アスコルビン酸の栄養補助剤として使用されるという条件で、ADIを「0～15 mg/kg 体重/日」から「特定しない (not specified)」に変更した。なお、上記の使用条件でL-アスコルビン酸カルシウムを摂取した場合、それによるカルシウムの摂取量は食事由来のカルシウムにくらべて著しく低いことからL-アスコルビン酸カルシウムのADIも「特定しない (not specified)」としている<sup>16), 29)</sup>。

### (2) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価

FDA はL-アスコルビン酸、同ナトリウム塩、同カルシウム塩、エリソルビン酸、同ナトリウム塩、L-アスコルビン酸パルミテートについて既存文献を調査し、これらの物質が現状の使用条件で食品成分として用いられる限り、ヒトに対して有害影響を与える根拠はないとの観点から、これらの物質をGRAS物質に指定している<sup>1), 3)</sup>。

### (3) 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価

SCF は食品に用いられる各種の抗酸化剤の安全性及び使用基準等について検討しているが、1987年の報告書ではL-アスコルビン酸、同ナトリウム塩及び同カルシウム塩について次のような見解を公表している<sup>30)</sup>。

短期及び長期投与毒性試験ならびに生殖発生毒性試験では高用量（1～2 g/kg 体重/日）においても実験動物に対して有害影響はなく、遺伝毒性試験においても遺伝子突然変異を誘発する事実はみられていない。ヒトが100 mg/kg 体重/日を長期間摂取しても副作用はみられなかった。

L-アスコルビン酸の食品からの摂取量は1日当たり、通常、30～100 mg と算定されている。したがって、L-アスコルビン酸、同ナトリウム塩及び同カルシウム塩を食品添加物として使用する場合、それによるL-アスコルビン酸、同ナトリウム

塩及び同カルシウム塩の摂取量は食品からのそれぞれの摂取量にくらべるとはるかに低いと考えられている。

以上の観点から、SCF は、L-アスコルビン酸、同ナトリウム塩及び同カルシウム塩については、添加物として使用される限り、特定の数値の ADI を設定する必要はないと述べている。

## 7 一日摂取量の推計等

L-アスコルビン酸カルシウムは未指定添加物であるため、我が国における摂取量データはない。したがって、体内に摂取される場合を想定し、現時点におけるビタミンCとカルシウムの摂取量について以下に記載した。

### (1) ビタミンC

「平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要」<sup>31)</sup>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)」<sup>32)</sup>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が、3~4 g/日以上 of 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」<sup>31)</sup>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<sup>33)</sup>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)」<sup>32)</sup>では、ミルクアルカリ症候群で観察された 2.8 g/日を最小毒性量 (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 評価結果

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のほか、L-アスコルビン酸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、ADI を特定する必要はないと評価した。

#### 【引用文献】

- 1) Food and Drug Administration, NHS. 21 CFR, Subpart D –Chemical Preservatives, § 182.3189 Calcium ascorbate. 21 CFR Ch. I. (4-1-04 Edition).
- 2) 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 (抜粋) . CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003: 1-18, 45-50.
- 3) Prepared for FDA, Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology. Evaluation of the health aspects of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium Ascorbate, erythorbic acid, sodium erythorbate, and ascorbyl palmitate as food ingredients. SCOGS-59, Contract No. FDA 223-75-2004. (1979).
- 4) Higdon J. The bioavailability of different forms of vitamin C.  
<http://lpi.oregonstate.edu/ss01/bioavailability.html>
- 5) IPCSINTOX Databank. Ascorbic Acid.  
<http://www.intox.org/databank/documents/pharm/ascorbic/ascorbic.htm>
- 6) European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of vitamin C (L-Ascorbic acid, its calcium, potassium and sodium salts and L-Ascorbyl-6-palmitate). *The EFSA Journal*. (2004)59: 1-21.
- 7) Cai J, Zhang Q, Wastney ME, Weaver CM. Calcium bioavailability and kinetics of calcium ascorbate and calcium acetate in rats. *Exp. Biol. Med.* (2004)229: 40-45.
- 8) Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone

- mineral density in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* (2001) 16: 135-140.
- 9) Tsugawa N, Yamabe T, Takeuchi A, Kamao M, Nakagawa K, Nishijima K, Okano T. Intestinal absorption of calcium from calcium ascorbate in rats. *J. Bone Miner. Metab.* (1982)17: 783-808.
  - 10) Salnikow K, Kasprzak KS. Ascorbate depletion: a critical step in nickel carcinogenesis? *Environ. Health. Perspect.* (2005)113: 577-584.
  - 11) 日本薬局方解説書編集委員会. アスコルビン酸 -Ascorbic Acid-. 第十四改正 日本薬局方解説書 C-49-54, 2001.
  - 12) Curtin CO, King CG. The metabolism of ascorbic acid-1-C<sup>14</sup> and oxalic acid-C<sup>14</sup> in the rat. *J. Biol. Chem.* (1955) 216:539-548.
  - 13) Kallner A, Hartmann D, Hornig D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *Am. J. Clin. Nutr.* (1979) 32:530-539.
  - 14) Hellman L, Burns JJ. Metabolism of L-ascorbic acid-1-C<sup>14</sup> in man. *J. Biol. Chem.* (1958) 230:923-930.
  - 15) Demole V. CVII. On the physiological action of ascorbic acid and some related compounds *Biochem. J.* (1934) 28:770-773.
  - 16) JECFA: Calcium Ascorbate. IPCS INCHEM. WHO Food Additives Series 16(1981). <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je06.htm>
  - 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) Cohen SM, Garland EM, Cano M, St John MK, Khachab M, Wehner JM, Arnold LL. Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat urinary bladder. *Carcinogenesis.* (1995)16: 2743-2750.
  - 19) Fukushima S, Ogiso T, Kurata Y, Shibata M, Kakizoe T. Absence of promotion potential for calcium L-ascorbate, L-ascorbic dipalmitate, L-ascorbic stearate and erythorbic acid on rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Lett.* (1987)35:17-25.
  - 20) Fukushima S, Imaida K, Sakata T, Okamura T, Shibata M, Ito N. Promoting effects of sodium L-ascorbate on two-stage urinary bladder carcinogenesis in rats. *Cancer Res.* (1983) 43: 4454-4457.
  - 21) Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA, Wehner JM, Khachab M, Chappel CI, Schoenig GP, Emerson JL. Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res.* (1991) 51: 1766-1777.
  - 22) Fukushima S, Shibata MA, Shirai T, Tamano S, Ito N. Roles of urinary sodium ion concentration and pH in promotion by ascorbic acid of urinary bladder carcinogenesis in rats. *Cancer Res.* (1986) 46: 1623-1626.

- 23) Prepared for FDA, Food and Drug Research Laboratories, Inc. Teratologic evaluation of FDA 71-65, ascorbic acid in mice and rats. National Technical Information Service (NTIS) PB-245 518. (1975).
- 24) Litton Bionetics, Inc. Mutagenicity evaluation of FDA 75-63, calcium ascorbate F.C.C. National Technical Information Service (NTIS) PB-279261. (1976).
- 25) Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-65, ascorbic acid. National Technical Information Service (NTIS) PB-245491. (1975).
- 26) Prepared for FDA, Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound. FDA 75-64. Sodium ascorbate USP, FCC. National Technical Information Service (NTIS) PB-266 896. (1976).
- 27) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and specifications. WHO Technical Report Series 539, FAO Nutrition Meetings Report Series 53. (1974): 18-19, 35-38.
- 28) JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series 5.(1974):143-145.
- 29) Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives (抜粹). WHO Technical Report Series 669. (1981): 32.
- 30) Commission of the EC. Report of the scientific committee for food. Report of the SCF Twenty-second Series. (1989).
- 31) 平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要について. 厚生労働省 (2006)  
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1.html>
- 32) 日本人の食事摂取基準. 厚生労働省策定. (2005) 第一出版
- 33) 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)「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究」主任研究者: 四方田千佳子、分担研究「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」. 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.

L-アスコルビン酸カルシウム 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	文献No
急性毒性	ラット マウス モルモット ウサギ イヌ	単回投与	経口	不明	L-アスコルビン酸	不明	LD <sub>50</sub> :5,000 mg/kg 体重/< LD <sub>50</sub> :5,000 mg/kg 体重/< LD <sub>50</sub> :5,000 mg/kg 体重/< LD <sub>50</sub> :2,000 mg/kg 体重/< LD <sub>50</sub> :500 mg/kg 体重/<	3 15
	マウス	7日間	経口 皮下 静注	不明	L-アスコルビン酸	500~1,000 mg/kg 体重/日	異常は認められない。	16 15
反復投与毒性	モルモット	6日間	静注			400~2,500 mg/kg 体重/日		
	ラット	6週間	混餌	不明	雌雄各26匹	10,000mg/kg 体重/日	明らかな影響は認められない。	3
		10週間		6,500 mg/kg 体重/日				
		2年間		0、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重/日		体重、死亡率、症状、血液科学的検査、尿検査、腎臓、肝機能検査、病理肉眼的検査、病理組織学的検査において影響なし。	16 3	
		不明		6匹		1、5、10%(1,000、5,000、10,000 mg/kg 体重/日)	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。	16 3
	モルモット	4週間		不明		500mg/匹/日(対照群はL-アスコルビン酸欠乏餌を投与)	(生存日数) 対照群:36.8日、投与群:24.8日	3
	モルモット (カゼイン無添加飼料飼育)	不明		不明		各群に625 mg/体重(対照群はカゼイン添加飼料で飼育したモルモット)	カゼイン無添加群:体重増加率減少 カゼイン添加群:変化なし	6
	ラット	10週間	混餌	雄10匹	L-アスコルビン酸ナトリウム <sup>*)</sup>	6.84%(3.42 g/kg 体重/日)	体重増加抑制、飲水量増加、尿pH上昇、膀胱重量増加、膀胱内の沈殿物増加、膀胱上皮の過形成がみられたが、塩酸アンモニウム(1.85、2.78、3.70%)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、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。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、Na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
	イヌ	20日以上	静脈内	不明		1,000 mg/kg 体重	肝臓、腎臓の病理組織学的検査を含め、投与による影響なし。	3
	離乳ラット	9ヶ月	混餌	不明	L-アスコルビン酸パルミテート	2、5%(1,000、2,500 体重/日、424、1,060 mg/kg 体重/日のL-アスコルビン酸相当)	5%投与群:成長率抑制、8匹中2匹に膀胱内のシュウ酸結石が認められた。	3
ラット	2年間	混餌	不明		0.25%(125 mg/kg 体重/日、53 mg/kg 体重/日のL-アスコルビン酸相当)	投与による影響なし。	3	

<sup>\*)</sup> JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>1)</sup>

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

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	文献No
発がん性	ラット	10週間	混餌	雄10匹	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 <sup>※1</sup> )	6.84%投与群: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
		二段階発がん実験		雄20匹	L-アスコルビン酸ナトリウム(promoter)	1、5%(0.5、2.5 g/kg 体重/日 <sup>※1</sup> )	5%投与群:膀胱腫瘍の発生率の増加が認められたが、尿pHとNa濃度の上昇が原因と考えられる。	20 21
	ラット	二段階発がん実験(32週間)	混餌	雄20匹	L-アスコルビン酸カルシウム(promoter)	5%(2.5 g/kg 体重/日 <sup>※1</sup> )	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
生殖発生毒性	ニワトリ		卵の気室に注射		L-アスコルビン酸カルシウム	①10-200 mg/kg 体重 ②5-100 mg/kg 体重(注射後96時間解卵)	徐々に鶏胚が死亡したが、この条件下で鶏胚の形態異常は認められなかった。	3
	マウス	妊娠6日から10日間	強制経口	20~23匹	L-アスコルビン酸	0、5.2、24.1、112.0、520 mg/kg 体重/日	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い。	3 23
		妊娠6日から15日目	経口	不明		250、500、1,000 mg/kg 体重/日	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
	ラット	妊娠6日目から10日間	経口	20匹		0、5.5、25.5、118.5、550 mg/kg 体重/日	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い。	3 23
		妊娠6~15日及び分娩~分娩後21日	経口	不明		150、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	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い。	3
	ラット ハムスター モルモット	(妊娠中)	経口	不明		最高用量400 mg/kg 体重/日	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い。	6
	マウス ラット	(妊娠中)	経口	不明		最高用量1,000 mg/kg 体重/日		
	モルモット	不明	混餌	雌雄		0.5%:500 mg/kg 体重/日	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い。	3
	モルモット	14日齢~3産目まで	混餌	雌		4、10、100 mg/kg	100 mg/kg 投与群の児において生存率の低下が観察された。	3
	モルモット	3世代にわたり投与	混餌	不明		1.5、4.0、100 mg/kg 体重	100 mg/kg 投与群:出産腹数が最も多くかつ流産が最も少ない。	3

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	文献No
生殖発生毒性(続き)	ラット	4~5 週齢から投与し、10 週齢で交配、出産後、雄児ラットに16 週齢まで	混餌	雄4匹 雌9匹	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 <sup>※1</sup> )	一腹あたりの児数は対照群と同様。 【親動物】 雌4.56、6.8%投与群：妊娠14日において飲水量増加。 【児動物】 4.56、6.8%投与群：飲水量増加。 0.91、4.56、6.84%投与群：有意な体重増加抑制(用量相関性は明らかではない)。 0.91、2.73、4.56、6.84%投与群：尿pHの増加。 2.73、4.56、6.84%投与群：尿沈殿物増加。 6.84%投与群：膀胱重量増加、膀胱上皮の単純過形成の頻度及びBrdU標識による尿路上皮の増殖。 2.73、4.56、6.84%投与群：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。 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と考えられる。	18
	遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験(+/- S9mix)		TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	L-アスコルビン酸カルシウム	プレート法: 0.055, 0.11, 0.22%(w/v)	S9mixの有無にかかわらず、陰性。
遺伝子変換試験(+/- S9mix)				D4		ブレインキューベーション法: 1.25, 2.5, 5.0%	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	
復帰突然変異試験(+/- S9mix)			TA1535 TA1537 TA1538	L-アスコルビン酸	プレート法: 0.00025%(w/v) ブレインキューベーション法: 0.00013, 0.00025%(w/v)	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	25	
		遺伝子変換試験(+/- S9mix)		D4	ブレインキューベーション法: 0.0013, 0.0025%(w/v)	S9mixの有無にかかわらず、陰性。		
復帰突然変異試験(+/- S9mix)			TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	L-アスコルビン酸ナトリウム	プレート法、ブレインキューベーション法: 0.075, 0.15, 0.30%(w/v)	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	26	
		遺伝子変換試験(+/- S9mix)		D4	ブレインキューベーション法: 1.25, 2.5, 5.0%	S9mixの有無にかかわらず、陰性。		
マウス	宿主経路試験				エリソルビン酸ナトリウム		陰性。	3
ラット	優性致死試験							
マウス	相互転座試験							
一般薬理	ヒト マウス	不明	経口	不明	L-アスコルビン酸		欠乏症が壊血病、出血傾向の増大などを惹起させる。血小板への影響、赤血球への影響が報告されている。	3
					アスコルビン酸		利尿作用に関する研究報告がある。	16



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	文献No
トドにおける知見	ヒト	3ヶ月	経口	1,000人 (3ヶ月継続811名)	アスコルビン酸	1~4g/日(二重盲検法)	投与群15例、プラセボ投与群13例が嘔気、痙攣、皮膚発疹で脱落。3ヶ月間試験を継続した811名のうちアスコルビン服用者の12%及びプラセボ服用者の11%で異常症状の報告あり。その割合は両群で同等。	16
		不明		患者311人		0~6g/日(分割摂取) (二重盲検法)	投与群、プラセボ投与群共に有害影響なし。	16
		5ヶ月		一卵性双生児44組 (男児18、 女児26)	L-アスコルビン酸	500, 750, 1,000mg (二重盲検法)	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、血球数等の検査で有意な影響なし。	16
		90~180日		成人	L-アスコルビン酸	1~2g/日	シュウ酸塩の尿中排泄に変化なし。	3
		不明			アスコルビン酸	3~6g/日	尿中のpHに変化なし。Na平衡に影響なし。	3

※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。





薬食審第0218004号

平成20年2月18日

厚生労働大臣

舛添要一 殿

薬事・食品衛生審議会

会長 望月正隆



答 申 書

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件については、下記のとおり答申する。

記

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、別記のとおり成分規格を設定することが適当である。



# 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

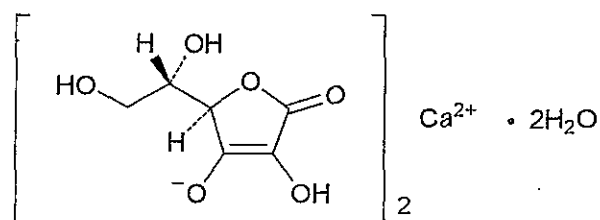
英名 : Calcium L-Ascorbate

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

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とされている。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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)4)</sup>。

---

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案について

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（案）が平成19年7月5日付けで公表されている。

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（案）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（案）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/日以上の摂取量で下痢が認められている。成人において許容上限摂取量（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。)

