



薬食審第0627009号
平成15年6月27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
毒性部会長 福島 昭治
添加物部会長 井村 伸正

食品添加物の指定に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について

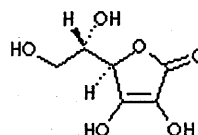
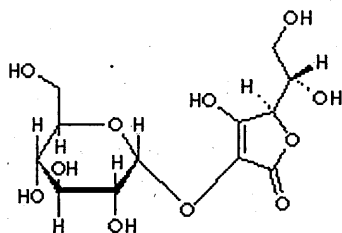
平成13年5月14日厚生労働省発食第119号をもって厚生労働大臣から諮問されたL-アスコルビン酸2-β-D-グルコシドの食品添加物としての指定の可否について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、審議を行った結果を別添のとおりとりまとめたのでこれを報告する。

L-アスコルビン酸 2-グルコシドの食品添加物としての指定について

1. 品目名：L-アスコルビン酸 2-グルコシド
(L-Ascorbic Acid 2-Glucoside)

2. 構造式、分子式及び分子量
構造式：

(参考) L-アスコルビン酸 (ビタミンC)



2,3-Didehydro-L-threo-hexono-1,4-lactone

分子式及び分子量：C₁₂H₁₈O₁₁ 338.26

3. 用途

栄養強化

4. 起源又は発見の経緯及び使用状況等

L-アスコルビン酸 2-グルコシドは、L-アスコルビン酸 (ビタミンC) の2位の水酸基にグルコースがα-グルコシド結合した安定型L-アスコルビン酸誘導体であり、L-アスコルビン酸の供給源として開発された。

L-アスコルビン酸は、酸化・還元性を有し、抗壞血病効果など多様な作用が知られ、その合成能を欠くヒト、霊長類及びモルモットにとって生体の恒常性維持に必須の栄養素である。

L-アスコルビン酸の栄養所要量は、第6次改訂「日本人の栄養所要量」によると日本人 (成人) の場合、1日 100 mg とされているが、このビタミンは、生体内での消耗が他のビタミン類と比べて大きく、また、ストレス、喫煙など様々な要因によって体内のL-アスコルビン酸量は低下するといわれている。

また、L-アスコルビン酸は、熱や酸化的条件に対して極めて弱く、不活性化や分解を受けやすく、安定型L-アスコルビン酸誘導体の開発が試みられてきた。

現在、L-アスコルビン酸 2-グルコシドは、L-アスコルビン酸の代わりに有効成分とした医薬部外品が既に上市されている。

食品添加物としては、諸外国でも使用されている実態はないが、米国では化粧品に、EUでは化粧品及び飼料原料成分として使用が認められている。

なお、食品添加物としては、国内では、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステルが既に指定されている。

5. 有効性

(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

L-アスコルビン酸欠乏食下で壊血病を発症したモルモットにL-アスコルビン酸2-グルコシドを66.1 mg/kg/日の用量で7日間反復経口投与したところ、体重、皮下出血及び血漿中のアルカリホスファターゼ活性はそれぞれ回復し、等モルのL-アスコルビン酸を投与した場合と同等の壊血病治療効果が認められた。

また、L-アスコルビン酸欠乏食下、モルモットに壊血病発症前からL-アスコルビン酸2-グルコシドを5.6、11.2、56及び1120 mg/kg/日(0.96、1.92、9.6及び192 mg/個体/日)の用量で24日間反復経口投与したところ、いずれの投与群とも壊血病の症状が認められなかった。

(2) 食品中での安定性

錠剤の形状をした菓子(いわゆる錠菓)及び2種類の飲料(清涼飲料水、紅茶飲料)について、6ヶ月にわたる安定性試験を実施した結果、L-アスコルビン酸は、いずれの食品でも保存1ヶ月目から含量低下の傾向が認められたが、錠菓中のL-アスコルビン酸2-グルコシドは、25℃及び40℃のいずれの温度条件下においても6ヶ月の保存期間を通じて含量低下が認められなかった。

清涼飲料水(pH:酸性)中では、L-アスコルビン酸2-グルコシドの含量低下の方がL-アスコルビン酸に比べて穏やかであったが、保存1ヶ月目より含量低下が認められた。

紅茶飲料(ミルクティー、pH:中性付近)中においても、L-アスコルビン酸よりも高い残存率を示した。

また、乳酸菌飲料については5日間、果汁100%ジュースについては45日間、スポーツ飲料については8週間、緑茶については60日間、即席中華麺、ジャム、ミックス小麦粉及びトマトジュースについては90日間、パン及びビスケットについては焼成後の安定性について試験した結果、いずれの試験条件下においても、L-アスコルビン酸2-グルコシドはL-アスコルビン酸より高い残存率を示した。

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

錠菓及び清涼飲料水を調製後、25℃及び40℃で6ヶ月間保存し、これら食品中の主要な栄養成分(水分、蛋白質、脂質及び灰分)を経時的に測定した結果、いずれの食品についても保存期間を通じて各栄養成分に経時変化が認められなかった。

また、ミネラル類(亜鉛、モリブデン、クロム、セレン及びヨウ素)及びビタミン(ビタミンA、B₁、B₂、B₆、B₁₂、D₃、E、葉酸及びニコチン酸)共存下のpH3及び7における安定性について4週間試験した結果、L-アスコルビン酸2-グルコシドはいずれもL-アスコルビン酸より高い残存率を示した。

6. 安全性に関する知見

(1) 体内動態に関する知見

① 吸収

Wistar ラット(雄)に76.8 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシドを単回

強制経口投与した結果、血清中L-アスコルビン酸濃度が上昇し、投与4時間後に最高濃度に達した。この最高血清中濃度は、等モルのL-アスコルビン酸を投与した場合と同等であり、未分解物は血清中に検出されなかった。

Hartley系モルモット(雄)に384 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシドを単回経口投与した結果、投与1時間後の血漿中及び投与1、4時間後の尿中にL-アスコルビン酸2-グルコシドが検出された。

さらに、Wistarラット(雄)に1000 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシドを単回強制経口投与した結果、血清中のL-アスコルビン酸2-グルコシドは、投与2時間後ではほぼ消失し、4時間後では検出限界以下となった。

Wistarラットを用いて反転腸管法により *in vitro* 吸収試験を用い、通気条件下、37°Cで30分間インキュベートした結果、L-アスコルビン酸が粘膜側溶液中に遊離された。ラットにおける遊離L-アスコルビン酸の吸収効率(953±287 nmol/g tissue/30min)は、L-アスコルビン酸2-グルコシドの吸収効率(583±70 nmol/g tissue/30min)より高値を示した。

α -グルコシダーゼの特異的阻害剤キャストノスペルミンを粘膜側溶液に添加した結果、粘膜側溶液から漿膜側溶液へのL-アスコルビン酸2-グルコシドの吸収効率は、953±287 nmol/g tissue/30minから1700±49 nmol/g tissue/30minに上昇した。

また、粘膜側溶液と漿膜側溶液の両方にL-アスコルビン酸2-グルコシドを0.1 mmol/Lの濃度で添加、インキュベートしたところ、L-アスコルビン酸は粘膜側溶液から漿膜側溶液へと透過したが、未分解L-アスコルビン酸2-グルコシドの透過は認められなかった。

②分布及び代謝

L-アスコルビン酸欠乏食下でHartley系モルモット(雄)に5.6、11.2、56、1120 mg/kg/日のL-アスコルビン酸2-グルコシドを24日間反復経口投与し、肝臓、副腎及び尿中のL-アスコルビン酸とL-アスコルビン酸2-グルコシド含量を測定した結果、それぞれの組織中及び尿中のL-アスコルビン酸含量は、いずれの投与群ともL-アスコルビン酸2-グルコシドの投与量に依存して増加し、いずれの投与群とも等モルのL-アスコルビン酸を投与した場合と同レベルにまで増加した。なお、未分解のL-アスコルビン酸2-グルコシドは両臓器組織中及び尿中に検出されなかった。

また、Hartley系モルモットに384 mg/kg/日のL-アスコルビン酸2-グルコシドを単回経口投与した結果、各臓器中のL-アスコルビン酸濃度は上昇した。未分解のL-アスコルビン酸2-グルコシドはいずれの臓器組織中にも検出されなかったが、血漿及び尿中にはL-アスコルビン酸2-グルコシドが検出された。

また、Wistar系ラット(雄)に76.8 mg/kgのL-アスコルビン酸-2-グルコシドを単回静脈内投与し、血中のL-アスコルビン酸及びL-アスコルビン酸-2-グルコシド濃度を経時的に測定した結果、血清中のL-アスコルビン酸-2-グルコシドは、投与直後から速やかに減少し、投与4時間後には完全に血清中から消失した。それに伴い、血清中のL-アスコルビン酸濃度が上昇した。

また、ラット及びモルモットの各臓器ホモジネートを用いてL-アスコルビン酸2-グルコシド加水分解活性の臓器分布を調べた結果、両動物とも小腸に加えて腎臓に強い活性が認められた。その活性は、 α -グルコシダーゼの特異的阻害剤キヤスタノスペルミンで完全に阻害された。

④排泄

Wistar系ラット（雄雌）に0、500、1000 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシド及び500mg/kgのL-アスコルビン酸を単回経口投与し、投与後7日間の糞中排泄を調べた結果、1000 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシド投与群の1個体で投与後1日目に0.024 mg/日の未分解L-アスコルビン酸2-グルコシドが排泄されたが、その他いずれの個体においても、L-アスコルビン酸2-グルコシドは検出されなかった。

500、1000 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシド投与群及び比較対照の500 mg/kgのL-アスコルビン酸投与群のいずれも、L-アスコルビン酸が糞中に排泄され、そのほとんどが投与後1日目に糞中排泄され、3日目以降には排泄が認められなかった。

また、投与後7日間の尿中排泄を調べた結果、いずれのL-アスコルビン酸2-グルコシド投与群とも投与後1日目にL-アスコルビン酸2-グルコシドが投与量に依存して排泄された。投与後2日目には、1000mg/kg投与群の雄2匹においてL-アスコルビン酸2-グルコシドが排泄されたが、その他の個体では、排泄が認められず、投与後3日目以降は、全ての個体において尿中排泄が認められなかった。未分解L-アスコルビン酸2-グルコシドの尿中総排泄量は、500 mg/kg投与群で投与量の0.37%（雄）及び0.27%（雌）、1000 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシド投与群で投与量の1.1%（雄）及び0.37%（雌）であった。L-アスコルビン酸の尿中排泄については、L-アスコルビン酸2-グルコシドの投与量に依存し、投与後2日目まで蒸留水投与群より高い値を示した。1000 mg/kgのL-アスコルビン酸2-グルコシド投与群の尿中L-アスコルビン酸総排泄量は、等モルの500 mg/kgのL-アスコルビン酸投与群と同等であった。

⑤消化性に関する知見

唾液アミラーゼ、胃酸、ブタ膵液アミラーゼ及び小腸粘膜酵素による *in vitro* 消化性試験を実施し、消化管内におけるL-アスコルビン酸2-グルコシドの消化性を検討した。その結果、L-アスコルビン酸2-グルコシドは、唾液アミラーゼ、胃酸、膵液アミラーゼで分解されず、小腸粘膜酵素でのみ分解され、その分解率は52.5%であった。

ラット盲腸内容物を用いて、対盲腸内容物当り5%のL-アスコルビン酸2-グルコシド、比較対照物質として水、2.6%のL-アスコルビン酸を添加して37°C、pH7の嫌気条件下で培養を行い、培養液中のL-アスコルビン酸2-グルコシド、L-アスコルビン酸、グルコース及び短鎖脂肪酸の濃度を経時的に測定した。その結果、L-アスコルビン酸2-グルコシド添加群は、L-アスコルビン酸2-グルコシド

の残存率が培養開始後 480 分で約 2%、L-アスコルビン酸の生成率は培養開始から緩やかに上昇し、培養開始後 480 分で添加した L-アスコルビン酸 2-グルコシド中の L-アスコルビン酸の約 65%であった。一方、L-アスコルビン酸添加群では、培養開始後 480 分の L-アスコルビン酸の残存率で約 60%であった。

⑥まとめ

調査会では、以上の試験結果から、L-アスコルビン酸 2-グルコシドは、通常、小腸の α -グルコシダーゼで加水分解されて吸収後、L-アスコルビン酸としての体内挙動を示す一方、高用量摂取時は一部は代謝されずに L-アスコルビン酸 2-グルコシドとして吸収され、腎臓で加水分解後、L-アスコルビン酸として挙動すると考えられた。また、吸収されない未分解物については大腸で腸内細菌による代謝を受けて糞中に排泄されると考えられた。

(2) 単回投与毒性試験

SD ラット (雄雌) を用いて、0、1000、2000 mg/kg の L-アスコルビン酸 2-グルコシドを強制経口投与した結果、全ての投与群において死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重、剖検に対して L-アスコルビン酸 2-グルコシド投与による影響は認められなかった。

(3) 28 日間反復投与毒性試験

Wistar ラット (雄雌) を用いて、0、50、200、1000 mg/kg の L-アスコルビン酸 2-グルコシドを強制経口投与した。

行動毒性 (Irwin 多元観察) では、全ての投与群の雄において四肢の握力が高値を示した。

血液学的検査では、1000mg/kg 投与群の雌において平均赤血球ヘモグロビン濃度と網状赤血球数の減少が、全投与群の雄において分葉核好中球数の減少が、50mg/kg 投与群の雌において部分活性化トロンボプラスチン時間の減少が認められた。

血液生化学検査では、50mg/kg 投与群の雄においてグルコースの増加と総ビリルビンの減少が、200mg/kg 投与群の雌において γ -グルタミルトランスペプチダーゼの低下並びにアルブミンと総タンパク質の増加が認められた。

尿検査では、200、1000mg/kg 投与群の雄で比重と浸透圧に低下が見られた。

しかし、これらの変化は用量反応性、変化の程度、方向あるいは背景データ等から、いずれも毒性変化ではないと判断された。

(4) 変異原性試験 (復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験)

① 復帰突然変異試験

Salmonella typhimurium (TA 1535, TA 1537, TA 98 及び TA 100 株) 及び *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用いて 313、625、1250、2500、5000 μ g/plate の用量で試験した結果、代謝活性化の有無に関わらず、L-アスコルビン酸 2-グルコシドは、全ての菌株において陰性対照の 2 倍以上のコロニー数の出現、及び用量に依存した復帰変異コロニー数の増加を誘発しなかった。

②染色体異常試験

チャイニーズハムスター培養細胞株 Don D-6 を用いて 500、1000、2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量で試験した結果、代謝活性化法 ($\pm\text{S9 mix}$ 、4 時間処理) 及び直接法 (16、32 時間処理) に関わらず、いずれの用量段階においても染色体構造異常を有する細胞の増加は認められなかった。

③小核試験

7 週齢の ICR マウス (雄) を用いて、500、1000、2000 mg/kg の用量を単回腹腔内投与した結果、陰性対照群と L-アスコルビン酸 2-グルコシド投与群で小核を有する多染性赤血球 (MNPCE) の出現頻度に有意な差は認められなかった。

(5) JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会) のデータ

第 17 回 (1973) 及び第 25 回 (1981) JECFA におけるヒトへの L-アスコルビン酸の投与試験の評価において 1000 $\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ までの用量において L-アスコルビン酸の影響は認められていない。また、6000 $\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ までの大量投与を行った場合には、悪心、嘔吐、下痢、顔の紅潮、頭痛、疲労感、眠気及び顔の発疹など軽微な異常が一部認められているものの、別に実施した同用量の試験では異常が全く認められていない。

(6) まとめ

調査会では、

①ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験において、最高 1000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の L-アスコルビン酸 2-グルコシドを経口投与した結果、全投与群で毒性を示す結果が認められないこと、

②ビタミン C 強化剤としての使用においては、L-アスコルビン酸 2-グルコシドは小腸で加水分解され、L-アスコルビン酸と同等の体内挙動を示すことなどから、

(ア) L-アスコルビン酸 2-グルコシドの安全性上の懸念は、L-アスコルビン酸含め既に食品添加物として指定されている L-アスコルビン酸誘導体と同程度であると判断し、遺伝毒性も認められないことから、発癌性試験等は要せず、また

(イ) ADI については、第 25 回 JECFA において L-アスコルビン酸とその塩について結論づけられた「ADI を設定しない」との結論と同様に、L-アスコルビン酸 2-グルコシドについても ADI を設定する必要がないこととした。

なお、上記を含め別紙 1 に示した試験成績が提出されている。

7. 1 日摂取量について

L-アスコルビン酸 2-グルコシドをビタミン C 強化剤として添加する対象食品は、これまでビタミン C 強化剤として L-アスコルビン酸が使用されていた 5 種 (栄養飲料、ヨーグルト、キャンディ、銘菓及びゼリー) が主要なものと考えられる。さらに

平成11年度食品添加物一日摂取量調査においてリストアップされた、246種類の食品のうち、ビタミンC強化の必要性やL-アスコルビン酸2-グルコシドの酸味による味質への影響を考慮した結果、上記5種を含む82種の食品に対して使用が可能と推定された。

平成11年度食品添加物一日摂取量調査の年齢層別1日喫食量からヒトが食品を介して1日に摂取するL-アスコルビン酸2-グルコシドの1日推定摂取量を、栄養飲料、ヨーグルト、キャンディ、錠菓及びゼリーについては、L-アスコルビン酸と等モルのL-アスコルビン酸2-グルコシドを、それ以外の食品については試作品により推定された味質を損なうことなく添加できるL-アスコルビン酸2-グルコシドの最大添加量(0.05~1.0%)より算出した結果、1~6歳:431.41mg、7~14歳:394.47mg、15~19歳:402.96mg、20~64歳:263.42mg及び65歳以上:205.7mgと推定された。

この値をL-アスコルビン酸に換算すると1~6歳:224.69mg、7~14歳:205.45mg、15~19歳:209.88mg、20~64歳:137.20mg及び65歳以上:107.14mgと推定された。

上記の計算は、多くの仮定をおくものであるが、6.安全性に関する知見の項からみて、人の健康確保に支障がないものとする。

8. 使用基準

6.安全性に関する知見及び7.1日摂取量についての項を踏まえ、使用基準は設定する必要がないと考える。なお、既に指定されているL-アスコルビン酸及びL-アスコルビン酸の誘導体(L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル及びL-アスコルビン酸パルミチン酸エステル等)についても、使用基準は設定されていない。

9. 成分規格

別紙2のとおり設定することが適当である。