

(案)

添加物評価書

L-アスコルビン酸カルシウム

2007年5月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

審議の経緯.....	1
食品安全委員会名簿.....	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 評価について.....	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
吸収.....	4
分布.....	4
代謝、排泄.....	5
(2) 毒性.....	6
急性毒性.....	6
反復投与毒性.....	6
発がん性.....	8
生殖発生毒性.....	9
遺伝毒性.....	11
一般薬理.....	12
ヒトについての知見.....	12
6 国際機関等における評価.....	14
(1) JECFA における評価.....	14
(2) 米国食品医薬品庁(FDA) における評価.....	14
(3) 欧州食品科学委員会(SCF) における評価.....	14
7 一日摂取量の推計等.....	15
(1) L-アスコルビン酸(ビタミンC).....	15
(2) カルシウム.....	15
【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】.....	20

1 審議の経緯

2
3 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
4 評価について要請、関係書類の接受
5 平成17年10月6日 第114回食品安全委員会（要請事項説明）
6 平成19年3月23日 第42回添加物専門調査会
7 平成19年4月17日 第43回添加物専門調査会
8 平成19年5月29日 第44回添加物専門調査会

9
10
11 食品安全委員会委員

12
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

13
14 平成18年12月21日から
15 見上 彪（委員長）
16 小泉 直子（委員長代理*）
17 長尾 拓
18 野村 一正
19 畑江 敬子
20 廣瀬 雅雄**
21 本間 清一

22 *平成19年2月1日から

23 **平成19年4月1日から

24
25
26
27 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

28
29 福島 昭治（座長）
30 山添 康（座長代理）
31 石塚 真由美
32 井上 和秀
33 今井田 克己
34 江馬 眞
35 大野 泰雄
36 久保田 紀久枝
37 中島 恵美
38 西川 秋佳
39 林 眞
40 三森 国敏
41 吉池 信男

1
2
3
4 L-アスコルビン酸カルシウムを添加物として
5 定めることに係る食品健康影響評価について
6
7

8 【 要 約 】
9

10 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-
11 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
12 験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

13 評価に供した試験成績は、L-アスコルビン酸カルシウム及び他のL-アスコルビン
14 酸塩類等を被検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、
15 遺伝毒性等である。
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

1 はじめに

L-アスコルビン酸カルシウムは、人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、ビタミン C 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 (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⁵⁾。また、欧州連合では、一般食品に必要な量の使用が認められている (E 302)⁴⁾。更に EC 委員会では、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⁴⁾。

我が国では、L-アスコルビン酸関係の食品添加物は、昭和 31 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、FAO / 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、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

新たに添加物として指定しようとするものである。

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)

1 性状：白～帯黄白色の結晶性の粉末で，においはない。

3 5 安全性

4 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
5 酸とカルシウムになって吸収されると考えられる²⁸⁾。このため、体内動態について
6 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
7 ルビン酸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
8 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
9 用いた催奇形試験、を除き見当たらない。

11 (1) 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

12 吸収

13 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
14 あるか否かについての報告はみられないが、健康な成人にとって、吸収率に関し
15 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^{9), 22)}。従
16 って、以下の記述はL-アスコルビン酸に基づいている。

17 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
18 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
19 ため吸収率は徐々に低下する^{22), 27), 28)}。血漿血清中濃度は約90～150 mg/日の投与
20 量でプラトーに達するまで増加する²⁷⁾。体内全体の貯蓄量は約1.5 gであり、30
21 ～45 mg/日が代謝回転している²⁷⁾。

22 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
23 ム塩が使用される。~~しかし、この点を合理的に説明した報告例はない~~²²⁾。なお、
24 アスコルビン酸カルシウムは小腸からよく吸収され、摂取によりとしてカルシウ
25 ムの吸収~~が~~を改善するという点に関しては幾つかの報告がある^{19), 20), 21) 23), 24)}。

27 分布

28 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
29 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
30 血、血清、血漿より高濃度のL-アスコルビン酸を含み²⁸⁾、血清中においては約
31 25%のL-アスコルビン酸がタンパク質と結合している²⁶⁾。~~一般に白血球における~~
32 ~~L-アスコルビン酸の濃度が0.01 mg/10⁸細胞数以下の場合、ビタミンC欠乏とみな~~
33 ~~される~~²⁸⁾。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
34 中の濃度は14.9～52.8 μMと報告されている。~~血清と尿中のL-アスコルビン酸は、~~
35 ~~直前の食事の影響を受けるため、体内アスコルビン酸の保持量の指標とはならな~~
36 ~~い~~²⁸⁾。

37 組織中のL-アスコルビン酸は大部分還元型として存在するが、腎臓や腸間膜の
38 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⁵²⁾。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異なる平衡恒数で存在する^{28), 52)}。

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、通常食を摂取している母親の乳は母乳中に40~70 µg/mlのL-アスコルビン酸を含む²⁷⁾。

代謝、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⁵²⁾。

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及び29%がCO₂に変わり、2及び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-ジケトグルン酸は、L-アスコルビン酸に戻らず¹²⁾、キシロン酸及びリキソン酸になる。あるいはL-アスコルビン酸または2,3-ジケトグルン酸が酸化されてシュウ酸及びスレオン酸となる²⁸⁾。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している²⁸⁾。

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、血中及び尿中のアスコルビン酸の薬物動力学研究を行ったところによれば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^{14), 28)}。

三人の患者にL-アスコルビン酸-1-¹⁴Cを静注投与したところ、10日間で42%が尿中に、1%が糞中に排泄された。全L-アスコルビン酸-1-¹⁴Cの測定の結果、代謝物は主として、L-アスコルビン酸(投与量の約20%、以下同様)、2,3-ジケト-L-グルン酸(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¹³⁾。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²⁸⁾。

1 **哺乳類ヒト**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-D-グルクロ**
 2 **ニド**及び **-2-O-β-D-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
 3 **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
 4 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**
 5 **ビン酸**は比較的速く加水分解を受け、不可逆的に 2,3-ジケトグルロン酸となり、さら
 6 には脱炭酸され、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**
 7 **L-アスコルビン酸**あるいは 2,3-ジケトグルロン酸は O₂あるいは H₂O₂により酸化さ
 8 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²⁶⁾。

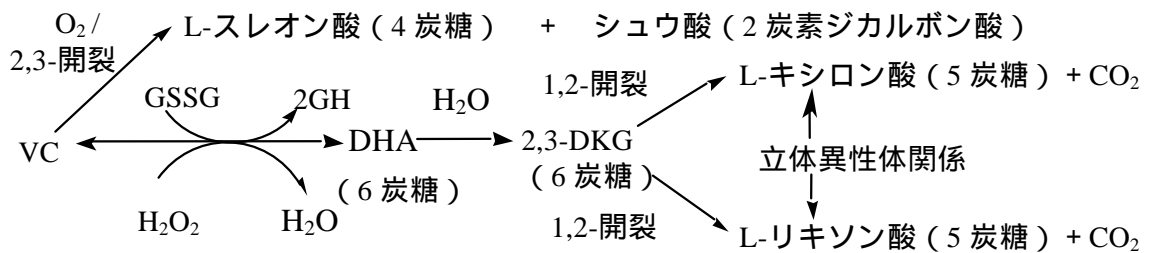


図 L-アスコルビン酸の代謝経路

VC : L-アスコルビン酸、DHA : L-デヒドロ **L-アスコルビン酸**、2,3-DKG : 2,3-ジケトグルロン酸、
 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)

9
10
11 (2) 毒性

12 急性毒性

13 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
 14 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
 15 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)^{9), 10)}。

16 (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<

17
18 反復投与毒性

19 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
 20 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**
 21 **ン酸パルミテート**については投与期間が約3ヶ月までの短期間の毒性試験がラッ
 22 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

1 いる。

3 (L-アスコルビン酸)

4 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
5 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
6 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、
7 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、
8 心臓及び肺)においても異常は認められなかった^{2), 10)}。

9 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
10 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
11 みられなかった⁹⁾。

12 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
13 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
14 検査、尿検査、腎臓・肝臓機能検査、病理肉眼的検査及び病理組織学的検査成績
15 において投与による影響は認められなかった^{2), 9)}。

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,
17 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
18 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
19 あり、毒性影響を評価することは困難である^{2), 9)}。

20 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
21 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
22 対照群で36.8日、投与群で24.8日であった⁹⁾。

23 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
24 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
25 った²⁸⁾。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る⁹⁾。

27 (L-アスコルビン酸ナトリウム)

28 F344 ラット(雄各群10匹)にL-アスコルビン酸ナトリウム(6.84% : 3.42 g/kg
29 体重/日¹⁾)を10週間混餌投与したところ、体重の増加抑制、飲水量尿量の増加、
30 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粘膜上皮の過
31 形成が認められた⁵⁴⁾。しかし、塩酸アンモニウム(1.85, 2.78, 3.70% : 0.925, 1.39,
32 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
33 た一方で、用量依存的に尿pHが対照群より低下した。→2.78%以上の添加群では

¹⁾ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定^{a)}

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

膀胱内の沈殿物は認められず、対照群と有意差がなく、2.78%以上の添加群では膀胱に病理組織学的な異常は認められずまた、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。有意な差は示さなかったこのことから、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、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⁵⁴⁾。

イヌ(性別不明)に1,000 mg/kg体重のL-アスコルビン酸ナトリウムを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⁹⁾。

(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を(2、5% ; 1,000及び2,500 mg/kg体重/日、424及び1,060 mg/kg体重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⁹⁾。

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⁹⁾。

発がん性

F344ラットにN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BNN)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、エリソルビン酸を32週間プロモーターとして混餌投与(各群5%)する膀胱発がん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、乳頭腫パピローマもしくはがんの増加誘発は認められなかった⁹⁾。

L-アスコルビン酸カルシウムには変異原性は認められず(後述「遺伝毒性」の項参照)、また他のL-アスコルビン酸塩類にも変異原性は認められていないことから、L-アスコルビン酸カルシウム並びに他の塩類には遺伝毒性メカニズムによる発がん性は認められないと考えられるが、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、膀胱上皮の過形成の報告を1例⁵⁴⁾、膀胱腫瘍の発がんプロモーター作用の報告を2例以下に示す^{56),57)}。

(L-アスコルビン酸ナトリウム)

雄ラットに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

1 形成 (6/12) がみられたが、この変化は**発がん腫瘍形成**に結びつくものではない
2 とされている⁵⁴⁾[6(2)反復毒性試験 (L-アスコルビン酸ナトリウム)再掲]。

3 F344 ラットに N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BNN)をイニシエーターと
4 して飲水投与した後、L-アスコルビン酸ナトリウムをプロモーターとして経口投
5 与(1、5% : 0.5、2.5 g/kg 体重/日¹⁾)する膀胱**発がん**二段階**発がん**実験を行った。
6 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
7 みられなかった。また、L-アスコルビン酸ナトリウム単独投与(5% : 2.5 g/kg 体
8 重/日¹⁾)では膀胱上皮に全く病変が認められなかった⁵⁶⁾。Fukushimaらは膀胱発
9 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が作用
10 に起因することを指摘している⁵⁵⁾。

11 ラットに N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-formamide (FANFT)をイニシエーター
12 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
13 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**発がん**
14 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
15 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
16 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⁵⁷⁾。

18 膀胱上皮に影響が見られる L-アスコルビン酸ナトリウムの投与量は、飼料に
19 2.73%以上の添加を行った場合であり、しかも有意**差が認められた**の知見は 6.0%
20 添加飼料を投与した場合であった。一方、L-アスコルビン酸カルシウムには膀胱
21 **に対する**発がんプロモーター作用は認められなかった。

23 生殖発生毒性

24 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
25 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。
26 ~~ニワトリは催奇形性あるいは繁殖性試験に使用しない動物種であるが、~~参考知見
27 として以下に示す。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
28 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
29 用いた試験が実施されている。

31 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
32 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
33 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
34 ⁹⁾。

36 (L-アスコルビン酸)

37 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、
38 520 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

1 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^{9), 11)}。

2
3 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
4 15日まで経口投与した試験において、**胎児毒性及び催奇形性発生毒性**は認められ
5 ず、児の発育分化、母動物の行動、妊娠、出産及び哺育能力にも影響は認められ
6 なかった⁹⁾。

7 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、
8 550 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
9 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
10 発生頻度に対照群との間に差は認められなかった^{9), 11)}。

11 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
12 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**及**
13 **び催奇形性**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
14 力にも影響は認められなかった⁹⁾。

15 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
16 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-
17 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
18 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
19 なかった²⁸⁾。

20 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
21 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
22 照群との差は認められなかった⁹⁾。

23 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
24 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、
25 100 mg/kg 群**での**児生存率の低下が観察された。⁹⁾モルモットにL-アスコルビン酸
26 (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
27 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⁹⁾。

28 29 (L-アスコルビン酸ナトリウム)

30 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、
31 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
32 餌投与し、10週齢で交配して出産後、雄児ラットに16週齢まで同用量を投与し
33 た⁵⁴⁾。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
34 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
35 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%
36 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
37 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、
38 膀胱重量が増加、膀胱の単純**性**過形成の頻度及びプロモデオキシウリジン(BrdU)

1 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
2 の増殖性病変の増加が観察された。しかし、反復投与試験の項で記述したように、
3 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酸アンモニウ
4 ムを添加する混餌投与試験が行われており、その結果として塩酸アンモニウムを
5 投与した群では膀胱の過形成は減少あるいは観察されなかったことから⁵⁴⁾、L-ア
6 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
7 ビン酸そのものが原因でなく、ナトリウムによる尿 pH の上昇をもたらした影響
8 であると考えられる⁵⁴⁾。

10 遺伝毒性

11 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変異原性試験が実
12 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
13 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
14 についての変異原性試験が実施されている。

16 L-アスコルビン酸カルシウムの細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、
17 TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.055、0.11、0.22%(w/v))
18 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
19 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (1.25、2.5、5.0%) がプ
20 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、
21 陰性であった¹⁸⁾。

23 (L-アスコルビン酸)

24 L-アスコルビン酸の細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた
25 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
26 ョン法 (0.00013、0.00025%(w/v)) で行われており、また酵母 (*S. cerevisiae* D4) を
27 用いた遺伝子変換試験 (0.00013、0.00025%(w/v)) がプレインキュベーション法
28 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¹⁷⁾。

30 (L-アスコルビン酸ナトリウム)

31 L-アスコルビン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、
32 TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.075、0.15、0.30%(w/v)) がプ
33 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.*
34 *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
35 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
36 ¹⁶⁾。

38 (エリソルビン酸ナトリウム)

1 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
2 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
3 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
4 験においていずれも陰性だった⁹⁾。

6 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 変異原性試
7 験で陰性の結果が得られているにすぎないが、その他の類縁化合物についての変
8 異原性試験の結果より、L-アスコルビン酸カルシウムが *in vitro* 及び *in vivo* 試験
9 のいずれにおいても陰性の結果を示す可能性が極めて高いと考えられる。

11 一般薬理

12 L-アスコルビン酸カルシウムは体内に取り込まれた後は L-アスコルビン酸そ
13 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
14 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
15 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⁵²⁾。
16 また、L-アスコルビン酸投与に関しては、以下の血小板増加作用・赤血球溶血作
17 用・アドレナリン作動神経系への作用⁹⁾・利尿作用²⁾などに関する現象論的研究報
18 告が知られている。

19 血小板増加作用：健常者及び疾病状態で L-アスコルビン酸を大量摂取させると
20 血小板増加を引き起こすことが示されており、が考えられている。L-アスコルビ
21 ン酸の大量摂取により、急性血栓性静脈炎患者に対する ヘパリンジタマロールの
22 作用を妨げること、も報告されている。また、L-アスコルビン酸大量摂取で、「プ
23 ロトロンビン時間」が低下するとことが報告されている⁹⁾。

24 赤血球溶血作用：L-アスコルビン酸大量投与によって赤血球の溶血がマウスと
25 ヒト（成人）において生ずる⁹⁾。

26 アドレナリン作動神経系への作用：18名の健常の青年において、4gの L-アス
27 コルビン酸投与後、光による刺激に対する脳波（EEG）の変化が認められると報
28 告されている。ただし、その変化が有害な影響であるか否かは明らかにされてい
29 ない⁹⁾。

30 利尿作用：小児と成人において、5 mg/kg 体重投与によって利尿作用が認めら
31 れると示されている²⁾。しかし、もっと大量の投与でそのような作用が認められ
32 ないという報告も見られている²⁾。

34 ヒトについての知見

35 L-アスコルビン酸カルシウムのヒトについての知見を確認することはできな
36 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。
37 L-アスコルビン酸カルシウムは体内に取り込まれた後は L-アスコルビン酸その
38 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

1 を以下に示す。

2
3 (L-アスコルビン酸)

4 女性1名と男性3名にL-アスコルビン酸(1,000 mg/日)を3ヶ月間摂取させた
5 ところ有害影響はみられなかった^{2),9)}。

6 30名の小児(活動期リウマチ10例,鎮静期リウマチ10例,健常対照者10例)
7 にL-アスコルビン酸(5 mg/kg 体重/日)を連日3日間摂取させたところ、尿量の
8 増加がみられた²⁾。

9 幼児29名,小児93名,成人20名に6gまでの用量のL-アスコルビン酸を1,400
10 日以上にわたって摂取させたところ、成人5名に嘔気、嘔吐、下痢、皮膚の発赤、
11 頭痛等の症状が、幼児4名に皮膚の発赤がみられた²⁾。

12 1,000名の患者(主に統合失調症)にL-アスコルビン酸(3~30 g/日:50~500
13 mg/kg 体重/日)を摂取させたところ腎結石,脱水などの有害影響はなく、副作用
14 として下痢がみられたが、投与量を1~2 g/日と減らすとこの症状は抑えられた⁹⁾。

15 1,000名の志願者に二重盲検・プラセボ投与方法を用いてL-アスコルビン酸(1
16 ~4 g/日)を3ヶ月間摂取させた結果、L-アスコルビン酸服用者の15名とプラセ
17 ボ服用者の13名が副作用(嘔気,痙攣,皮膚発疹)の疑いにより試験を中断した。
18 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
19 用者の11%が異常症状を報告した²⁾。

20 311名の被験者に二重盲検・プラセボ投与方法を用いてL-アスコルビン酸(0
21 ~6 g/日)を分割摂取させた結果、L-アスコルビン酸服用者、プラセボ服用者共に
22 有害影響はみられなかった²⁾。

23 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名にビタミン
24 C(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
25 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、
26 血球数等の検査でビタミンC投与による有意な影響はなかった²⁾。

27
28 シュウ酸カルシウムの尿路結石についての懸念から、ヒト大量のL-アスコルビ
29 ン酸投与によるシュウ酸の尿路排泄への影響が調べられている。

30 3名の患者に¹⁴C-L-アスコルビン酸(23~37 μCi)を静脈内に単回投与したとこ
31 ろ、全放射能の44%がシュウ酸塩として尿中に排泄され、少量がCO₂として呼気
32 中及び便中に検出された⁹⁾。

33 成人男性にL-アスコルビン酸(9 g/日まで)を摂取させ、シュウ酸の尿中排泄
34 量を測定したところ、4 g/日以下の投与ではシュウ酸の排泄量に影響はなく、4~
35 9 g/日の投与では全シュウ酸排泄量の増加がみられた⁹⁾。

36 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
37 酸塩の尿中排泄には変化がなかった⁹⁾。

38 その他、成人男性にL-アスコルビン酸(3~6 g/日)を摂取させたところ、尿中

1 の pH に変化はなく、ナトリウム平衡にも影響はなかった⁹⁾。

2 3 6 国際機関等における評価

4 (1) JECFA における評価

5 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
6 果に基づいて、**L-アスコルビン酸**、同カリウム塩ならびに同ナトリウム塩に対し、
7 ADI として 0~15 mg/kg 体重/日の値を設定している^{7), 8)}。なお、この値は食事か
8 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
9 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
10 議し、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
11 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)」
12 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
13 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
14 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)」
15 としている^{1), 2)}。

16 17 (2) 米国食品医薬局 (FDA) における評価

18 FDA は **L-アスコルビン酸**、**L-アスコルビン酸ナトリウム**、**L-アスコルビン酸カルシウム**、**エリソルビン酸**、**エリソルビン酸ナトリウム**、**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 (Generally Recognized As Safe) に指定している^{5), 9)}。

23 24 (3) 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価

25 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
26 しているが、1987 年の報告書では **L-アスコルビン酸**、**L-アスコルビン酸ナトリウム**、**L-アスコルビン酸カルシウム** について次のような見解を公表している³⁴⁾。

27 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
28 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
29 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/日以上を
30 長期間摂取しても副作用はみられなかった。

31 **L-アスコルビン酸** の食品からの摂取量は 1 日当り、通常、30~100 mg と算定さ
32 れている。したがって、**L-アスコルビン酸**、**L-アスコルビン酸ナトリウム**、**L-ア
33 スコルビン酸カルシウム** を食品添加物として使用する場合、それによる **L-ア
34 スコルビン酸**、**ナトリウム** あるいは **カルシウム** の摂取量はそれぞれについての食品か
35 らの摂取量にくらべるとはるかに低いと考えられている。

36 以上の観点から、**SCF 食品科学委員会** は **L-アスコルビン酸**、**L-アスコルビン酸
37 ナトリウム**、**L-アスコルビン酸カルシウム** については、これらの物質が認められ
38

1 た方法にしたがって添加物として使用されるという条件で、特定の数値の ADI を
2 設定する必要はないと述べている。

3 4 7 一日摂取量の推計等

5 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
6 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 L-
7 アスコルビン酸（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。

8 9 (1) L-アスコルビン酸（ビタミン C）

10 「平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要」^{b)}によると、食品から摂取される
11 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。

12 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
13 食事摂取基準(2005 年版)」^{c)}では、大量摂取しても消化管からの吸収率が低下し、
14 かつ尿中排泄が増加するため過剰症はないが、3~4 g/日以上摂取量で下痢が認
15 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
16 いこと等から、現時点では UL を設定しないとしている。

17 18 (2) カルシウム

19 「平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要」^{b)}によると、食品から摂取される
20 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。

21 一方、平成 16 年度厚生科学研究^{d)}によれば、食品添加物の食品向け生産量を基
22 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
23 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
24 えられる。

25 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
26 れた「日本人の食事摂取基準(2005 年版)」^{c)}では、ミルクアルカリ症候群で観察
27 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
28 非常に稀であると考えられることから、不確実係数 UF=1.2 として成人（18 歳以
29 上）の上限量 (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
30 基づく成人における摂取量平均に、生産量を基に推定した摂取量を加えた場合
31 も、UL を超えない。

32 33 34 【引用文献】

- 35 1) Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives (抜粋). WHO
36 Technical Report Series 669. (1981): 32.
37 2) JECFA. Calcium Ascorbate. IPCS INCHEM. WHO Food Additives Series 16(1981).
38 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je06.htm>

- 1 3) Calcium Ascorbate. Prepared at the 25th JECFA (1981), published in FNP19 (1981)
2 and in FNP 52 (1992). INS No.302.
3 http://apps3.org/jecfa/additive_specs/docs/0/additive-0073.htm
- 4 4) Office for Official Publications of the EC. European Parliament and council directive
5 No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and Sweeteners
6 (拔粹) . CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003: 1-18, 45-50.
- 7 5) Food and Drug Administration, NHS. 21 CFR, Subpart D –Chemical Preservatives, §
8 182.3189 Calcium ascorbate. 21 CFR Ch . (4-1-04 Edition).
- 9 6) Institute of Medicine of the National Academies. Calcium Ascorbate. Food Chemical
10 Codex Fifth Edition.(2004): 61-62.
- 11 7) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives
12 with a review of general principles and specifications. WHO Technical Report Series
13 539, FAO Nutrition Meetings Report Series 53. (1974): 18-19, 35-38.
- 14 8) JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents,
15 antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives
16 Series 5.(1974):143-145.
- 17 9) Prepared for FDA, Life Sciences Research Office Federation of American Societies for
18 Experimental Biology. Evaluation of the health aspects of ascorbic acid, sodium
19 ascorbate, calcium Ascorbate, erythorbic acid, sodium erythorbate, and ascorbyl
20 palmitate as food ingredients. SCOGS-59, Contract No. FDA 223-75-2004. (1979).
- 21 10) Demole V. C . On the physiological action of ascorbic acid and some related
22 compounds *Biochem Jouenal*. (1934) 28:770-773.
- 23 11) Prepared for FDA, Food and Drug Reserch Laboratories, Inc. Teratologic evaluation of
24 FDA 71-65, ascorbic acid in mice and rats. National Technical Information Service
25 (NTIS) PB-245 518.(1975).
- 26 12) Curtin CO, King CG. The metabolism of ascorbic acid-1-C¹⁴ and oxalic acid-C¹⁴ in the
27 rat. *The Journal of biological chemistry*. (1955) 216:539.
- 28 13) Hellman L, Burns JJ. Metabolism of L-ascorbic acid-1-C¹⁴ in man. *The Journal of*
29 *biological chemistry*. (1958) 230:923-930.
- 30 14) Kallner A, Hartmann D, Horbug D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic
31 acid in man. *The American journal of clinical nutrition*. (1979) 32:530-539.
- 32 15) Abt AF, Farmer CJ. Vitamin C — pharmacology and therapeutics. *The Journal of the*
33 *American Medical Association*. (1938)111: 1555-1565.
- 34 16) Prepared for FDA, Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound. FDA
35 75-64. Sodium ascorbate USP, FCC. National Technical Information Service (NTIS)
36 PB-266 896. (1976).
- 37 17) Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-65, ascorbic acid.
38 National Technical Information Service (NTIS) PB-245491. (1975).

- 1 18) Litton Bionetics, Inc. Mutagenicity evaluation of FDA 75-63, calcium ascorbate F.C.C.
2 National Technical Information Service (NTIS) PB-279261. (1976).
- 3 19) Cai J, Zhang Q, Wastney ME, Weaver CM. Calcium bioavailability and kinetics of
4 calcium ascorbate and calcium acetate in rats. *Experimental biology and medicine*.
5 (2004)229: 40-45.
- 6 20) Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone
7 mineral density in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research*.
8 (2001) 16: 135-140.
- 9 21) Tsugawa N, Yamabe T, Takeuchi A, Kamao M, Nakagawa K, Nishijima K, Okano T.
10 Intestinal absorption of calcium from calcium ascorbate in rats. *Journal of bone and*
11 *mineral metabolism*. (1982)17: 783-808.
- 12 22) Higdon J. The bioavailability of different forms of vitamin C.
13 <http://lpi.oregonstate.edu/ss01/bioavailability.html>. (2005 年入手)
- 14 23) HealthWWWeb. Calcium. <http://www.healthwwweb.com/diet/calcium.html>.
- 15 24) Space Age Natural Health and Beauty Care Center. Calcium & Osteoporosis.
16 <http://www.space-age.com/osteoporosis.html>.
- 17 25) The Safety of High Doses -Opinions are Caught Like an Infection, and Put Into Practice
18 Without Examination- Chapter 4. <http://www.tomlevymd.com/vcfour.htm>.
- 19 26) Salnikow K, Kasprzak KS. Ascorbate depletion: a critical step in nickel carcinogenesis?
20 *Environmental health perspectives*. (2005)113: 577-584.
- 21 27) IPCSINTOX Databank. Ascorbic Acid.
22 <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/ascorbic/ascorbic.htm>.
- 23 28) European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on dietetic
24 products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the
25 tolerable upper intake level of vitamin C (L-Ascorbic acid, its calcium, potassium and
26 sodium salts and L-Ascorbyl-6-palmitate). *The EFSA Journal*. (2004)59: 1-21.
- 27 29) Ascorbate 2, 3-dioxygenase AAoxygenase. DBGET integrated datebase retrieval
28 system, genomenet.
29 http://www.genome.ad.jp/dbget-bin/www_bget?ec:1.13.11.13
- 30 30) Advisory Lists of Mineral Salts and Vitamin Compounds for use in Food for Infants
31 and Children CAC/GL 10-1979 (Amended 1983, 1991).
- 32 31) http://www.ipfsaph.org/servlet/BinaryDownloaderServlet?filename=kopool_data/codex
33 [_0/en_cxg_010e.pdf](http://www.ipfsaph.org/servlet/BinaryDownloaderServlet?filename=kopool_data/codex) Food and Drug Administration, NHS. 21 CFR, Subpart A –General
34 Provisions, § 182.1 Substances that are generally recognized as safe. 21 CFR Ch .
35 (4-1-03 Edition).
- 36 32) Food and Drug Administration. Poundage and technical effects update of substances
37 added to food. National Technical Information Service (NTIS), PB-91-127266.
38 (1987):90.

- 1 33) European Communities. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the
2 Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States
3 relating to food supplements. OJL 183/51. (2002).
- 4 34) Commission of the EC. Report of the scientific committee for food. Report of the SCF
5 Twenty-second Series. (1989).
- 6 35) 837. Ascorbic Acid. The Merck Index Thirteenth Edition, pp.141.
- 7 36) 矢部恵理子. 食品工業におけるビタミン C の利用. フードケミカル別冊. (1987):
8 1-14.
- 9 37) 川崎式. ビタミン C の食品加工における応用. ニューフードインダストリー.
10 (1959)1: 53-60.
- 11 38) BASF 武田ビタミン(株). Calcium Ascorbate. BASF Technical Information. (2005):
12 167-168.
- 13 39) L-アスコルビン酸. 食品添加物公定書解説書(第7版). 廣川書店 (1999): D16-21.
- 14 40) ビタミン主薬製剤製造(輸入)承認基準について 厚生省薬務局長. (薬発第 90
15 号 昭和 63 年 2 月 1 日)(各都道府県知事宛て文書).
- 16 41) 日本食品添加物協会. 酸化防止剤. 食品添加物基礎教育セミナーテキスト. (平
17 成 17 年 6 月)
- 18 42) (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
19 剤. 一般薬 日本医薬品集(第12版) (株)じほう. (平成 12 年): 401-405, 410-415.
- 20 43) 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】.
21 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
22 ジより.
- 23 44) 厚生省生活衛生局食品化学課. L-アスコルビン酸及び L-アスコルビン酸ナトリ
24 ウム. 第2版 食品中の食品添加物分析法. (2000): 262-265.
- 25 45) JECFA 61st Meeting. Compendium of Food Additive Specifications Addendum 11.
26 FAO Food and Nutrition Paper 52 Add.11.
- 27 46) Ministry of Public Health. Food Additives (Thai) . Notification of the Ministry of
28 Public Health No.84 (D.E. 2527).
- 29 47) The Commissioner of Law Revision, Malaysia. Laws of Malaysia. P.U.(A) 437of 1985
30 Food Regulations 1985, Incorporating All Amendments Up to 31 Oct. 2002.
- 31 48) Department of Health of the Republic of Indonesia, WHO Jakarta, 1991. Food Safety
32 Program Directorate of Food Control Directorate General of Drug and Food Control.
33 Unofficial Translation of The Food Regulations Part Two, 1991.
- 34 49) Department of Health Executive Yuan, Taiwan, R.O.C. Nutritional Additives.
- 35 50) Republic of the Philippines Department of Health Office of the Secretary. Regulatory
36 Guidelines Concerning Food Additives. Administrative Order No.88-A 1984.
37 <http://www.foodstandards.gov.au/thecode/foodstandardscode.cfm>
- 38 51) FSANZ (Food Standards Australia New Zealand). Australia New Zealand Food

- 1 Standards Code. <http://www.foodstandards.gov.au/foodstandardscode/>.
- 2 52) 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
3 日本薬局方解説書 C-49-54, 2001.
- 4 53) The Commission of the European Communities. Commission Directive of 14 May 1991
5 on Infant Formulae and Follow-on Formulae. 91/321/EEC.
- 6 54) Cohen SM, Garland EM, Cano M, St John MK, Khachab M, Wehner JM, Arnold LL.
7 Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat
8 urinary bladder. *Carcinogenesis*. (1995)16: 2743-2750.
- 9 55) Fukushima S, Shibata MA, Shirai T, Tamano S, Ito N. Roles of urinary sodium ion
10 concentration and pH in promotion by ascorbic acid of urinary bladder carcinogenesis
11 in rats. *Cancer Research*. (1986) 46: 1623-1626.
- 12 56) Fukushima S, Imaida K, Sakata T, Okamura T, Shibata M, Ito N. Promoting effects of
13 sodium L-ascorbate on two-stage urinary bladder carcinogenesis in rats. *Cancer*
14 *Research*. (1983) 43: 4454-4457.
- 15 57) Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA, Wehner JM,
16 Khachab M, Chappel CI, Schoenig GP, Emerson JL. Comparative bladder tumor
17 promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium
18 salts in rats. *Cancer Research*. (1991) 51: 1766-1777.
- 19 a) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World
20 Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the
21 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health
22 Criteria 70 (1987).
- 23 b) 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)
24 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1.html>
- 25 c) 日本人の食事摂取基準. 厚生労働省策定. (2005) 第一出版
- 26 d) 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
27 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
28 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
29 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 .
- 30 e) Fukushima S, Ogiso T, Kurata Y, Shibata M, Kakizoe T. Absence of promotion potential
31 for calcium L-ascorbate, L-ascorbic dipalmitate, L-ascorbic stearate and erythorbic acid
32 on rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Letters*. (1987)35:17-25.
- 33

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	アスコルビン酸	不明	LD ₅₀ : 5,000 mg/kg 体重/< LD ₅₀ : 5,000 mg/kg 体重/< LD ₅₀ : 5,000 mg/kg 体重/< LD ₅₀ : 2,000 mg/kg 体重/< LD ₅₀ : 500 mg/kg 体重/<	21	
反復投与毒性	マウス	7日間	経口 皮下 静注	不明	アスコルビン酸	500 ~ 1,000 mg/kg 体重/日	異常は認められない	2 10	
	モルモット	6日間				400 ~ 2,500 mg/kg 体重/日			
	ラット	6週間	混餌	不明	不明	10,000mg/kg 体重/日 6,500 mg/kg 体重/日 0、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重/日	明らかな影響は認められない。	9	
		10週間							
		2年間							26匹
		不明							6匹
	モルモット	4週間	不明	不明	不明	500mg/体重(対照群は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	2 9	
	モルモット (カゼイン無添加飼料飼育)	不明	不明	不明	不明	各群に 602.5mg/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	28	
	ラット	10週間	混餌	雄 10匹	アスコルビン酸ナトリウム	6.84% (3.42 g/kg 体重/日 ¹⁾)	体重増加抑制、 <u>飲水量増加、尿pH上昇、膀胱重量増加、膀胱内の沈殿物増加、膀胱粘膜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、<u>飲水量、膀胱の重量が増加した一方で、用量依存的に尿pHが対照群より低下し、2.78%以上の添加群では膀胱内の沈殿物が認められず、は対照群と有意差がなく、2.78%以上の添加群では膀胱に病理組織学的な異常は認められずまた、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有意な差は示さなかった。</u>尿及び膀胱に観察された変化は、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。</u>	54	
	イヌ	20日以上	静脈内	不明	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。	10	
離乳ラット	9ヶ月	混餌	不明	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。	9		

¹ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定³⁾

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

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
	ラット	2年間		不明		0.25% (125 mg/kg 体重/日、53 mg/kg 体重/日のアスコルビン酸相当)	投与による影響なし。	9
発がん性	ラット	10週間	混餌	不明	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)	6.84%投与群:膀胱上皮の過形成(6/12)がみられたが、この変化は 発がん腫瘍形成 に結びつくものではない。	54
		二段階発がん実験		20匹	アスコルビン酸ナトリウム (promoter)	1、5% (0.5、2.5 g/kg 体重/日 ¹)	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。	55 56
	ラット	二段階発がん実験		雄20匹	アスコルビン酸カルシウム (promoter)	5% (2.5 g/kg 体重/日 ¹)	前がん病変、 乳頭腫パピローマ もしくはがんの 増加誘発 は認められなかった。	e
生殖発生毒性	ニワトリ		卵の気室に注射		アスコルビン酸カルシウム	10-200 mg/kg 体重 5-100 mg/kg 体重(注射後96時間孵卵)	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。	9
	マウス	妊娠6日から10日間	強制経口	20~23匹	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。	9 11
		妊娠6日から15日目	経口			250、500、1,000 mg/kg 体重/日	発生毒性胎児毒性及び催奇形性 は認められず、児の発育分化、母動物の行動、妊娠、出産及び哺育能力にも影響は認められなかった。	9
	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。	9 11
		妊娠6~15日及び分娩~分娩後21日	経口			150、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	発生毒性発生毒性及び催奇形性 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。	9
	マウス ハムスター モルモット	(妊娠中)	経口			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。	28
	マウス ラット					最高用量 1,000 mg/kg 体重/日		
	モルモット			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。	9
	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。	9
	モルモット	3世代にわたり投与	混餌			1.5、4.0、100 mg/kg 体重	100 mg/kg 投与群:腹数が最も多くかつ胎児吸収が最も少ない。	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	文献No	
	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	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)	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の増殖性病変の増加。 尿及び膀胱に観察された変化は、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。	54	
遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験(+ S9mix)		TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	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。	18	
		遺伝子変換試験(+ S9mix)		D4		プレインキュベーション法:1.25, 2.5, 5.0%	S9mixの有無にかかわらず、陰性。		
	マウス	復帰突然変異試験(+ S9mix)			TA1535 TA1537 TA1538	アスコルビン酸	プレート法: 0.00025%(w/v) プレインキュベーション法:0.00013, 0.00025%(w/v)	S9mixの有無にかかわらず、陰性	17
			遺伝子変換試験(+ S9mix)		D4		プレインキュベーション:0.00013, 0.00025%(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	アスコルビン酸ナトリウム	プレート法、プレインキュベーション法:0.075, 0.15, 0.30%(w/v)	S9mixの有無にかかわらず、陰性	16
			遺伝子変換試験(+ S9mix)		D4		1.25, 2.5, 5.0%	S9mixの有無にかかわらず、陰性	
			宿主経路試験						
ラット	優性致死試験								
マウス	相互転座試験								
一般薬理	ヒト				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。血小板増加作用・赤血球溶血作用・アドレナリン作動神経系への作用、利尿作用などに関する現象論的研究報告がある。	2 5 29	
トピにおける知見	ヒト	3ヶ月間	経口	女性1人 男性3人	アスコルビン酸	1,000 mg/日	有害影響はみられない	2 9	
		3日間		小児30人 (リウマチ患者20人、健常人10人)		5 mg/kg	尿量増加	2	

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
		1,400 日以上		幼児 29 人 小児 93 人 成人 20 人		~ 6 g	成人 5 名に嘔気、嘔吐、下痢、皮膚の発赤、頭痛。 幼児 4 名に皮膚の発赤。	2
		不明		総合失調症患者 1,000 人		3 ~ 30 g/日 (50 ~ 500 mg/kg 体重/日)	有害影響なし。	9
		3 ヶ月		1,000 人 (3 ヶ月継続 811 名)		1 ~ 4 g/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% が異常症状の報告あり。	2
				患者 311 人		0 ~ 6 g/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。	2
				一卵性双生児 44 組 (男児 18、女児 26)	ビタミン C	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。	2
		単回	静脈内	患者 3 人	¹⁴ C-L-アスコルビン酸	23 37 μCi	全放射能の 44% がシュウ酸塩として尿中に排泄され、少量が CO ₂ として呼気中に検出。	9
		不明	経口	男性	アスコルビン酸	9g まで	4g 以下投与群: シュウ酸の排泄量に影響なし。 4 ~ 9g 投与群: 全シュウ酸排泄量の増加。	9
		90 ~ 180 日				1 ~ 2 g/日	シュウ酸塩の尿中排泄に変化なし。	9
		不明				3 ~ 6 g/日	尿中の pH に変化なし。Na 平衡に影響なし。	9