

(案)

添加物評価書

L-アスコルビン酸カルシウム

2007年6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 おけるついで の知見.....	12
6 国際機関等における評価.....	141413
(1) JECFA における評価.....	141413
(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
8 評価結果.....	15
【引用文献】.....	1516
【L-アスコルビン酸カルシウム安全性試験結 果】.....	2021

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 <u>平成19年6月22日</u>	<u>第45回添加物専門調査会</u>

10

11 食品安全委員会委員

12

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

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

7 【 要 約 】
8

9 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-
10 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
11 験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

12 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
13 酸塩類等を被試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、
14 遺伝毒性等である。

15
16 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
17 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
18 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。

19 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、
20 遺伝毒性、催奇形性及び繁殖毒性を有さないと考えられる。また、反復投与毒性試
21 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。
22

23 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、
24 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
25 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
26 しない (not specified)」と評価している。
27

28 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、
29 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
30 評価した。
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、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 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

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： $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$

1 分子量： 426.35
2 CAS 番号：5743-27-1 (無水物)
3 5743-28-2 (水和物)

4 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

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 用いた催奇形性試験~~—~~を除き見当たらない。

14 (1) 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

15 吸収

16 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
17 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
18 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
19 って、以下の記述はL-アスコルビン酸に基づいている。

20 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
21 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
22 ため吸収率は徐々に低下する^{22), 27), 28)}。血漿中濃度は約 90～150 mg/日の投与量で
23 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
24 代謝回転している²⁷⁾。

25 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
26 ム塩が使用される²²⁾。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
27 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^{19), 20), 21) 23), 24)}。

29 分布

30 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
31 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
32 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
33 25%の L-アスコルビン酸がタンパク質と結合している²⁶⁾。食事としてL-アスコル
34 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
35 されている²⁸⁾。

36 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
37 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
38 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

1 織ごとに還元型と酸化型の分布比は異なる^{28), 52)}。

2 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
3 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-
4 アスコルビン酸を含む²⁷⁾。

5 代謝、排泄

6 (a) ヒト以外の動物(ラット)での代謝

7 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、
8 他の動物では体内で生合成される⁵²⁾。

9
10 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
11 -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、
12 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
13 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
14 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⁾。
15 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¹²⁾、
16 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-
17 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²⁸⁾。L-アスコ
18 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
19 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
20 なる。なおシュウ酸の半減期は2.5日であった¹²⁾。

21 (b) ヒトでの代謝

22
23 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
24 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
25 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
26 している²⁸⁾。

27 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
28 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
29 ビン酸の生物学的半減期は投与量に反比例した^{14), 28)}。

30 三人の患者にL-アスコルビン酸-1-¹⁴Cを静脈内に注投与したところ、10日間で
31 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、
32 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
33 -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
34 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
35 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
36 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
37 が尿中に排泄されるとの報告もある²⁸⁾。

38 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-D-グルクロニド

1 及び -2-O- -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
 2 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
 3 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
 4 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-グルロン酸となり、さら
 5 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-
 6 アスコルビン酸あるいは 2,3-ジケト-L-グルロン酸は O₂ あるいは H₂O₂ により酸化さ
 7 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⁾。

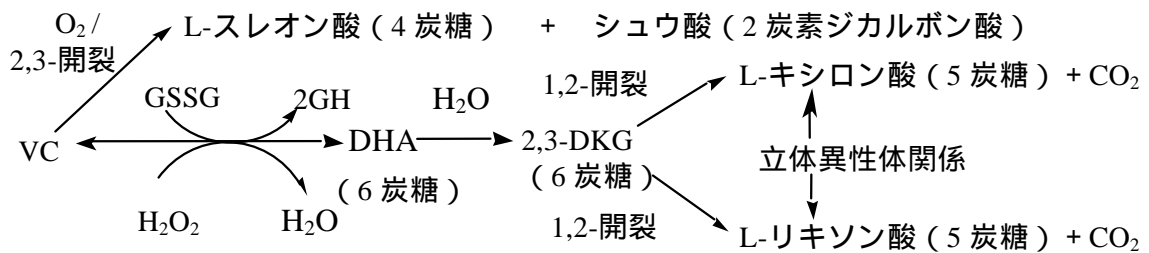


図 L-アスコルビン酸の代謝経路

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L-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)

8
9

10 (2) 毒性
11 急性毒性

12 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
 13 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
 14 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)}。

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<

16
17

反復投与毒性

18 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
 19 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
 20 ン酸パルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸パルミテートについては投与期間
 21 が約3ヶ月までの短期間の毒性試験がラット、マウス、モルモット及びイヌで、
 22 長期投与試験がラットを用いて実施されている。

1 |
2 (L-アスコルビン酸)

3 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
4 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
5 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、
6 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、
7 心臓及び肺)においても異常は認められなかった^{2), 10)}。

8 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
9 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
10 みられなかった⁹⁾。

11 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
12 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
13 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
14 において投与による影響は認められなかった^{2), 9)}。

15 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、
16 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
17 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
18 あり、毒性影響を評価することは困難である^{2), 9)}。

19 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
20 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
21 対照群で36.8日、投与群で24.8日であった⁹⁾。

22 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
23 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
24 かった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⁾。

25
26 (L-アスコルビン酸ナトリウム)

27 F344 ラット(雄各群雄10匹)にL-アスコルビン酸ナトリウム(6.84% : 3.42 g/kg
28 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
29 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
30 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
31 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、
32 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
33 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%

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

1 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
2 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
3 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⁾。

4 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
5 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
6 影響は認められなかった⁹⁾。

8 (L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル L-アスコルビン酸パルミテート)

9 離乳ラットに L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル L-アスコルビン酸パル
10 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/
11 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
12 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
13 験に用いた残りのラットに結石は認められなかった⁹⁾。

14 ラットに L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル L-アスコルビン酸パルミテ
15 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)
16 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⁾。

18 発がん性

19 F344 ラット (各群雄 20 匹)にN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)を
20 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-
21 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
22 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%)する膀胱二段階発
23 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
24 は認められなかった^{e)}。

26 L-アスコルビン酸カルシウムには遺伝毒性変異原性は認められず(後述「遺
27 伝毒性」の項参照)また他のL-アスコルビン酸塩類にも遺伝毒性変異原性は認
28 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
29 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
30 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
31 告の報告を1例⁵⁴⁾、膀胱腫瘍の発がんプロモーター作用 に関する2報告をの報告
32 を2例以下に示す^{56),57)}。

34 (L-アスコルビン酸ナトリウム)

35 雄ラット(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、
36 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%
37 投与群に膀胱上皮の過形成(6/12)がみられたが、この変化は発がんに結びつく
38 ものではないとされている⁵⁴⁾ [5-6(2)反復毒性試験 (L-アスコルビン酸ナ

1 トリウム)再掲]。

2 F344 ラット (各群雄 20 匹) に BBNN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BNN)
3 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をプロモ
4 ーターとして経口投与 (1、5% : 0.5、2.5 g/kg 体重/日¹) する膀胱二段階発がん
5 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、
6 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単独投与
7 (5% : 2.5 g/kg 体重/日¹) では膀胱上皮に全く病変が認められなかった⁵⁶⁾。
8 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
9 ムイオンの濃度が作用に起因することを指摘している⁵⁵⁾。

10 ラット (各群雄 40 匹) に N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazoly]formamide (FANFT)を
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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⁵⁷⁾。

16
17 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る L-アスコルビン酸
18 ナトリウムの投与量は、飼料に 2.73%以上の添加を行った場合であり、しかも有
19 意差が認められた知見は 6.840%添加飼料を投与した場合のみであった。一方、L-
20 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
21 なかった。

22 生殖発生毒性

23 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
24 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。
25 参考知見として以下に示す。L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムに
26 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
27 スターを用いた試験が実施されている。

28
29 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
30 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
31 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
32 9)。

33 (L-アスコルビン酸)

34
35 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、
36 520 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
37 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
38

1 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 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
3 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
4 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⁾。

5 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、
6 550 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
7 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
8 発生頻度に対照群との間に差は認められなかった^{9), 11)}。

9 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
10 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
11 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
12 認められなかった⁹⁾。

13 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
14 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-
15 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
16 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
17 なかった²⁸⁾。

18 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
19 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
20 照群との差は認められなかった⁹⁾。

21 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
22 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、
23 100 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、
24 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
25 投与群で出産腹数が最も多く、流産が最も少なかった⁹⁾。

27 (L-アスコルビン酸ナトリウム)

28 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、
29 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
30 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
31 た⁵⁴⁾。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
32 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
33 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%
34 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
35 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、
36 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)
37 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
38 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、

1 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酸アンモニ
2 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酸アンモニ
3 ウムを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、L-
4 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
5 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
6 響であると考えられる⁵⁴⁾。

7 遺伝毒性

8 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
9 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
10 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
11 についての遺伝毒性変異原性試験が実施されている。

12
13
14 L-アスコルビン酸カルシウムの細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、
15 TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.055、0.11、0.22%(w/v))
16 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
17 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (1.25、2.5、5.0%) がプ
18 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、
19 陰性であった¹⁸⁾。

20 (L-アスコルビン酸)

21
22 L-アスコルビン酸の細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた
23 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
24 ン法 (0.00013、0.00025%(w/v)) で行われており、また酵母 (*S. cerevisiae* D4) を
25 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
26 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⁾。

27 (L-アスコルビン酸ナトリウム)

28
29 L-アスコルビン酸ナトリウムの細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、
30 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
31 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.*
32 *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
33 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
34 ¹⁶⁾。

35 (エリソルビン酸ナトリウム)

36
37 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
38 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

1 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
2 験においていずれも陰性だった⁹⁾。

3
4 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変
5 異原性試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
6 いての遺伝毒性変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*
7 及び *in vivo* 試験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
8 られる。

9 10 一般薬理

11 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
12 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
13 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
14 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⁾。
15 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増加作用・、赤
16 血球への影響溶血作用・アドレナリン作動神経系への作用⁹⁾、利尿作用²⁾などに
17 関する現象論的研究報告が知られていある。

18 血小板への影響増加作用：健康者及び疾病状態でL-アスコルビン酸を大量摂
19 取させると血小板増加を引き起こすことが考えられている。L-アスコルビン酸の
20 大量投与摂取により、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
21 と及び、「プロトロンビン時間」がの短縮低下することが報告されている⁹⁾。

22 赤血球への影響溶血作用：L-アスコルビン酸大量投与によって赤血球の溶血が
23 マウスとヒト（成人）において認められた生ずる⁹⁾。

24 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
25 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
26 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
27 ない⁹⁾。

28 利尿作用：小児と成人において、アスコルビン酸 5 mg/kg 体重投与によって利
29 尿作用が認められると示されている²⁾。

30 31 ヒトにおけるついでの知見

32 L-アスコルビン酸カルシウムのヒトにおけるついでの知見を確認することはで
33 きなかつた。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
34 ている。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
35 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
36 データを以下に示す。

37
38 (L-アスコルビン酸)

1 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
2 ところ有害影響はみられなかった^{2),9)}。

3 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)
4 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
5 増加がみられた²⁾。

6 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
7 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、
8 頭痛等の症状が、幼児4名に皮膚の発赤がみられた²⁾。

9 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
10 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
11 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⁾。

12 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
13 ~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
14 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。
15 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
16 服用者の11%が異常症状を報告した、その割合は両群で同等であった²⁾。

17 311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
18 ~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
19 有害影響はみられなかった²⁾。

20 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
21 ルビン酸ビタミンC(500,750,1,000 mg/日)を摂取させる二重盲検試験を5ヶ
22 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
23 漿アルブミン量、血球数等の検査でアスコルビン酸ビタミンC投与による有意な
24 影響はなかった²⁾。

26 シュウ酸カルシウムの尿路結石についての懸念から、また、ヒトに大量のL-
27 アスコルビン酸を投与した際によるシュウ酸の尿路排泄への影響が調べられて
28 いる。

29 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
30 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
31 中及び便中に検出された⁹⁾。

32 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
33 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~
34 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⁾。

35 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
36 酸塩の尿中排泄には変化がなかった⁹⁾。

37 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
38 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⁾。

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

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、同カリウム塩及びならびに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^{7), 8)}。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-アスコルビン酸ビタミンC 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^{1), 2)}。

(2) 米国食品医薬局 (FDA) における評価

FDA は L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸同ナトリウム塩、L-アスコルビン酸同カルシウム塩、エリソルビン酸、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チン酸エステル 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)}。

(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、L-アスコルビン酸同ナトリウム塩及び、L-アスコルビン酸同カルシウム塩 について次のような見解を公表している³⁴⁾。

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 以上 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、L-アスコルビン酸同ナトリウム塩 及び L-アスコルビン酸同カルシウム塩 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 あるいは 同カルシウム塩 の摂取量は それぞれについての 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。

1 以上の観点から、SCFはL-アスコルビン酸、~~L-アスコルビン酸同ナトリウム塩~~
2 ~~及びL-アスコルビン酸同カルシウム塩~~については、これらの物質が認められた方
3 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を設定
4 する必要はないと述べている。

6 7 一日摂取量の推計等

7 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
8 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-~~
9 ~~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。

11 (1) ~~L-アスコルビン酸(ビタミンC)~~

12 「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
13 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。

14 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
15 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、
16 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
17 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
18 いこと等から、現時点ではULを設定しないとしている。

20 (2) カルシウム

21 「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
22 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。

23 一方、平成16年度厚生労働科学研究^{d)}によれば、食品添加物の食品向け生産量
24 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
25 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
26 と考えられる。

27 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
28 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
29 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
30 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)
31 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
32 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
33 場合でも、ULを超えない。

35 8 評価結果

36 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-
37 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
38 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。

1 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
2 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
3 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。

4 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、
5 遺伝毒性、催奇形性及び繁殖毒性を有さないと考えられる。また、反復投与毒性試
6 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。

7 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、
8 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
9 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
10 しない (not specified)」と評価している。

11
12 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、
13 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。

14 15 【引用文献】

- 16 1) Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives (抜粋) . WHO
17 Technical Report Series 669. (1981): 32.
- 18 2) JECFA. Calcium Ascorbate. IPCS INCHEM. WHO Food Additives Series 16(1981).
19 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je06.htm>
- 20 3) Calcium Ascorbate. Prepared at the 25th JECFA (1981), published in FNP19 (1981)
21 and in FNP 52 (1992). INS No.302.
22 http://apps3.org/jecfa/additive_specs/docs/0/additive-0073.htm
- 23 4) Office for Official Publications of the EC. European Parliament and council directive
24 No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and Sweeteners
25 (抜粋) . CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003: 1-18, 45-50.
- 26 5) Food and Drug Administration, NHS. 21 CFR, Subpart D –Chemical Preservatives, §
27 182.3189 Calcium ascorbate. 21 CFR Ch . (4-1-04 Edition).
- 28 6) Institute of Medicine of the National Academies. Calcium Ascorbate. Food Chemical
29 Codex Fifth Edition.(2004): 61-62.
- 30 7) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives
31 with a review of general principles and specifications. WHO Technical Report Series
32 539, FAO Nutrition Meetings Report Series 53. (1974): 18-19, 35-38.
- 33 8) JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents,
34 antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives
35 Series 5.(1974):143-145.
- 36 9) Prepared for FDA, Life Sciences Research Office Federation of American Societies for
37 Experimental Biology. Evaluation of the health aspects of ascorbic acid, sodium
38 ascorbate, calcium Ascorbate, erythorbic acid, sodium erythorbate, and ascorbyl

- 1 palmitate as food ingredients. SCOGS-59, Contract No. FDA 223-75-2004. (1979).
- 2 10) Demole V. C . On the physiological action of ascorbic acid and some related
3 compounds *Biochem. J.* (1934) 28:770-773.
- 4 11) Prepared for FDA, Food and Drug Reserch Laboratories, Inc. Teratologic evaluation of
5 FDA 71-65, ascorbic acid in mice and rats. National Technical Information Service
6 (NTIS) PB-245 518.(1975).
- 7 12) Curtin CO, King CG. The metabolism of ascorbic acid-1-C¹⁴ and oxalic acid-C¹⁴ in the
8 rat. *J. Biol. Chem.* (1955) 216:539.
- 9 13) Hellman L, Burns JJ. Metabolism of L-ascorbic acid-1-C14 in man. *J. Biol. Chem.*
10 (1958) 230:923-930.
- 11 14) Kallner A, Hartmann D, Horbug D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic
12 acid in man. *Am. J. Clin. Nutr.* (1979) 32:530-539.
- 13 15) Abt AF, Farmer CJ. Vitamin C — pharmacology and therapeutics. *JAMA.* (1938)111:
14 1555-1565.
- 15 16) Prepared for FDA, Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound. FDA
16 75-64. Sodium ascorbate USP, FCC. National Technical Information Service (NTIS)
17 PB-266 896. (1976).
- 18 17) Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-65, ascorbic acid.
19 National Technical Information Service (NTIS) PB-245491. (1975).
- 20 18) Litton Bionetics, Inc. Mutagenicity evaluation of FDA 75-63, calcium ascorbate F.C.C.
21 National Technical Information Service (NTIS) PB-279261. (1976).
- 22 19) Cai J, Zhang Q, Wastney ME, Weaver CM. Calcium bioavailability and kinetics of
23 calcium ascorbate and calcium acetate in rats. *Exp. Biol. Med.* (2004)229: 40-45.
- 24 20) Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone
25 mineral density in postmenopausal women. *J. Bone. Miner. Res.* (2001) 16: 135-140.
- 26 21) Tsugawa N, Yamabe T, Takeuchi A, Kamao M, Nakagawa K, Nishijima K, Okano T.
27 Intestinal absorption of calcium from calcium ascorbate in rats. *J. Bone. Miner. Metab.*
28 (1982)17: 783-808.
- 29 22) Higdon J. The bioavailability of different forms of vitamin C.
30 <http://lpi.oregonstate.edu/ss01/bioavailability.html>. (2005 年入手)
- 31 23) HealthWWWeb. Calcium. <http://www.healthwwweb.com/diet/calcium.html>.
- 32 24) Space Age Natural Health and Beauty Care Center. Calcium & Osteoporosis.
33 <http://www.space-age.com/osteoporosis.html>.
- 34 25) The Safety of High Doses -Opinions are Caught Like an Infection, and Put Into Practice
35 Without Examination- Chapter 4. <http://www.tomlevymd.com/vcfour.htm>.
- 36 26) Salnikow K, Kasprzak KS. Ascorbate depletion: a critical step in nickel carcinogenesis?
37 *Environ. Health. Perspect.* (2005)113: 577-584.
- 38 27) IPCSINTOX Databank. Ascorbic Acid.

- 1 <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/ascorbic/ascorbic.htm>.
- 2 28) European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on dietetic
3 products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the
4 tolerable upper intake level of vitamin C (L-Ascorbic acid, its calcium, potassium and
5 sodium salts and L-Ascorbyl-6-palmitate). *The EFSA Journal*. (2004)59: 1-21.
- 6 29) Ascorbate 2, 3-dioxygenase AAoxygenase. DBGET integrated database retrieval
7 system, genomenet.
8 http://www.genome.ad.jp/dbget-bin/www_bget?ec:1.13.11.13
- 9 30) Advisory Lists of Mineral Salts and Vitamin Compounds for use in Food for Infants
10 and Children CAC/GL 10-1979 (Amended 1983, 1991).
- 11 31) http://www.ipfsaph.org/servlet/BinaryDownloaderServlet?filename=kopool_data/codex
12 [_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
13 Provisions, § 182.1 Substances that are generally recognized as safe. 21 CFR Ch .
14 (4-1-03 Edition).
- 15 32) Food and Drug Administration. Poundage and technical effects update of substances
16 added to food. National Technical Information Service (NTIS), PB-91-127266.
17 (1987):90.
- 18 33) European Communities. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the
19 Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States
20 relating to food supplements. OJL 183/51. (2002).
- 21 34) Commission of the EC. Report of the scientific committee for food. Report of the SCF
22 Twenty-second Series. (1989).
- 23 35) 837. Ascorbic Acid. The Merck Index Thirteenth Edition, pp.141.
- 24 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):
25 1-14.
- 26 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*.
27 (1959)1: 53-60.
- 28 38) BASF 武田ビタミン(株). Calcium Ascorbate. BASF Technical Information. (2005):
29 167-168.
- 30 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.
- 31 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
32 号 昭和63年2月1日)(各都道府県知事宛て文書)。
- 33 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
34 成17年6月)
- 35 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
36 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.
- 37 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】.
38 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

- 1 ジより.
- 2 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
3 ウム. 第2版 食品中の食品添加物分析法. (2000): 262-265.
- 4 45) JECFA 61st Meeting. Compendium of Food Additive Specifications Addendum 11.
5 FAO Food and Nutrition Paper 52 Add.11.
- 6 46) Ministry of Public Health. Food Additives (Thai) . Notification of the Ministry of
7 Public Health No.84 (D.E. 2527).
- 8 47) The Commissioner of Law Revision, Malaysia. Laws of Malaysia. P.U.(A) 437of 1985
9 Food Regulations 1985, Incorporating All Amendments Up to 31 Oct. 2002.
- 10 48) Department of Health of the Republic of Indonesia, WHO Jakarta, 1991. Food Safety
11 Program Directorate of Food Control Directorate General of Drug and Food Control.
12 Unofficial Translation of The Food Regulations Part Two, 1991.
- 13 49) Department of Health Executive Yuan, Taiwan, R.O.C. Nutritional Additives.
- 14 50) Republic of the Philippines Department of Health Office of the Secretary. Regulatory
15 Guidelines Concerning Food Additives. Administrative Order No.88-A 1984.
16 <http://www.foodstandards.gov.au/thecode/foodstandardscode.cfm>
- 17 51) FSANZ (Food Standards Australia New Zealand). Australia New Zealand Food
18 Standards Code. <http://www.foodstandards.gov.au/foodstandardscode/>.
- 19 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
20 日本薬局方解説書 C-49-54, 2001.
- 21 53) The Commission of the European Communities. Commission Directive of 14 May 1991
22 on Infant Formulae and Follow-on Formulae. 91/321/EEC.
- 23 54) Cohen SM, Garland EM, Cano M, St John MK, Khachab M, Wehner JM, Arnold LL.
24 Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat
25 urinary bladder. *Carcinogenesis*. (1995)16: 2743-2750.
- 26 55) Fukushima S, Shibata MA, Shirai T, Tamano S, Ito N. Roles of urinary sodium ion
27 concentration and pH in promotion by ascorbic acid of urinary bladder carcinogenesis
28 in rats. *Cancer Res*. (1986) 46: 1623-1626.
- 29 56) Fukushima S, Imaida K, Sakata T, Okamura T, Shibata M, Ito N. Promoting effects of
30 sodium L-ascorbate on two-stage urinary bladder carcinogenesis in rats. *Cancer Res*.
31 (1983) 43: 4454-4457.
- 32 57) Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA, Wehner JM,
33 Khachab M, Chappel CI, Schoenig GP, Emerson JL. Comparative bladder tumor
34 promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium
35 salts in rats. *Cancer Res*. (1991) 51: 1766-1777.
- 36 a) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World
37 Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the
38 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health

- 1 Criteria 70 (1987).
- 2 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)
- 3 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1.html>
- 4 c) 日本人の食事摂取基準. 厚生労働省策定. (2005) 第一出版
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 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 .
- 9 e) Fukushima S, Ogiso T, Kurata Y, Shibata M, Kakizoe T. Absence of promotion potential
- 10 for calcium L-ascorbate, L-ascorbic dipalmitate, L-ascorbic stearate and erythorbic acid
- 11 on rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Lett.* (1987)35:17-25.
- 12

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 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/<	249 10
反復投与毒性	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	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	雌雄各26匹	10,000mg/kg 体重/日	明らかな影響は認められない。	9
		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		
		不明				1、5、10% (1,000、5,000、10,000 mg/kg 体重/日)		
	モルモット	4週間		不明	500mg/体重匹/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	9	
	モルモット (カゼイン無添加飼料飼育)	不明		不明	各群に 602.525 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	28	
	ラット	10週間	混餌	雄 10 匹	L-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、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。	54
	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。	499
離乳ラット	9ヶ月	混餌	不明	L-アスコルビン酸パルミチン酸エステルチート	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。	9	
ラット	2年間		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。	9	

¹ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定^{*)}

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	
発がん性	ラット	10週間	混餌	不明	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)	6.84%投与群:膀胱上皮の過形成(6/12)がみられたが、この変化は発がんに結びつくものではない。	54	
		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 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	L-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、乳頭腫もしくはがんの増加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		L-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	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。	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流産が最も少ない。	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	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)	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。	54	
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。	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。		
		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) 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法：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	L-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	
マウス	宿主経路試験				エリソルビン酸ナトリウム		陰性	9	
ラット	優性致死試験								
マウス	相互転座試験								
一般薬理	ヒト				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、増加作用-赤血球への影響が報告されている	92 552 29	
					アスコルビン酸		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	
けお	ヒト	3ヶ月間	経口	女性1人 男性3人	アスコルビン酸	1,000mg/日	有害影響はみられない	2 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
		3日間		小児30人 (リウマチ患者20人、健康人10人)		5 mg/kg	尿量増加	2
		1,400日以上		幼児29人 小児93人 成人20人		~6g	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		3~30g/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)		1~4g/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。	2
				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。	2
				一卵性双生児44組 (男児18、女児26)	L-アスコルビン酸 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	23~37μCi	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	成人男性	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			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。	9
		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。	9

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。