



府食第1264号  
平成20年11月20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



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319025号をもって貴省から当委員会に意見を求められたソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ソルビン酸及びその塩類（ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム）のグループとして一日摂取許容量を、ソルビン酸として25 mg/kg 体重/日と設定する。

# 添加物評価書

## ソルビン酸カルシウム

2008年11月

食品安全委員会

# 目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	3
○要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 化学名.....	5
3. 分子式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 構造式.....	5
6. 性状等.....	5
7. 評価要請の経緯.....	5
8. 添加物指定の概要.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 食品中での安定性.....	6
2. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）.....	7
(1) 代謝.....	8
(2) 分布及び排泄.....	8
3. 毒性.....	9
A. ソルビン酸類の毒性.....	9
(1) 急性毒性.....	9
(2) 反復投与毒性.....	9
(3) 発がん性.....	11
(4) 生殖発生毒性.....	13
(5) 遺伝毒性.....	14
B. ソルビン酸類に由来する副生成物.....	17
(1) 発がん性.....	17
(2) 遺伝毒性.....	17
C. ソルビン酸類と他の食品添加物等の相互作用.....	18
(1) 発がん性.....	18
(2) 生殖発生毒性.....	18
(3) 遺伝毒性.....	19
4. ヒトにおける知見.....	21
5. 一日摂取量の推計等.....	22
(1) わが国における評価.....	22
(2) 米国における評価.....	22

(3) EUにおける評価.....	22
Ⅲ. 国際機関等における評価 .....	23
1. JECFAにおける評価.....	23
2. FDAにおける評価 .....	23
3. EUにおける評価 .....	23
Ⅳ. 食品健康影響評価.....	24
<別紙：ソルビン酸カルシウム 安全性試験結果> .....	26
<参照> .....	35

### <審議の経緯>

2007年3月20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（厚生労働省発食安第0319025号）、関係書類の接受
2007年3月22日	第183回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年5月26日	第58回添加物専門調査会
2008年6月17日	第59回添加物専門調査会
2008年8月29日	第61回添加物専門調査会
2008年9月25日	第255回食品安全委員会（報告）
2008年9月25日より10月24日	国民からの御意見・情報の募集
2008年11月11日	第64回添加物専門調査会
2008年11月18日	添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年11月20日	第263回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2007年3月31日まで）

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  
本間 清一

（2007年4月1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

### <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2007年9月30日まで）

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

（2007年10月1日から）

福島 昭治（座長）  
山添 康（座長代理）  
石塚 真由美  
井上 和秀  
今井田 克己  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
頭金 正博  
中江 大  
中島 恵美  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

<参考人>

森田 明美

## 要 約

保存料に使用される添加物「ソルビン酸カルシウム」(CAS 番号 : 7492-55-9) 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、ソルビン酸類等を被験物質としたものについて、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

ソルビン酸カルシウムについて、毒性試験成績等はなかったが、ソルビン酸及びその他の塩類の試験成績を用いてグループとして総合的に評価することは可能と判断した。

ソルビン酸及びその塩類の安全性試験成績を評価した結果、発がん性は認められなかった。反復投与毒性について、5.0%までの投与量の範囲内では、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。また、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。

ソルビン酸の NOAEL の最小値は 5.0% (2,500 mg/kg 体重/日) と考えられることから、安全係数を 100 とし、ソルビン酸カルシウム、並びに既に我が国で使用が認められているソルビン酸及びソルビン酸カリウムのグループとして ADI を、ソルビン酸として 25 mg/kg 体重/日と設定した。



わが国においては、既に 1955 年に「ソルビン酸」、1960 年に「ソルビン酸カリウム」が食品添加物に指定されており、保存料として広く加工食品に使用されている。(参照 6)

厚生労働省では、2002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、ソ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を依頼されたものである。

## 8. 添加物指定の概要

ソルビン酸カルシウムについて、チーズ、魚肉ねり製品、食肉製品、漬物、ケチャップ、スープ、たれ、つゆ、果実酒、乳酸菌飲料、果実ペースト等への使用に関する基準を定め、JECFA等を参考に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。

## II. 安全性に係る知見の概要

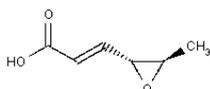
### 1. 食品中での安定性

ソルビン酸カルシウムに関する報告はないが、ソルビン酸と比較して安定とされている(参照 5)。ただし、同様に構造中に共役二重結合を 2 個有することから条件により酸化、分解、重合を受けると考えられる。

#### (1) 加熱処理による分解性

ソルビン酸ナトリウムを 105°C で 6 時間加熱して保存すると、遺伝毒性を示すとされる分解物 4,5-オキソヘキセノエート(4,5-oxohexenoate<sup>1)</sup>) が生成する。ただし、ソルビン酸ナトリウムやソルビン酸カリウムの水溶液、また、それらを 3% 含有する食品(マヨネーズ等)を最長 3 ヶ月間保存しても、4,5-オキソヘキセノエートは生成されなかった。(参照 7)

1



パラソルビン酸 (5-hydroxy-2-hexanoic-acid  $\delta$ -lactone<sup>2</sup>) は、天然に存在し、ソルビン酸から調理により生じる可能性のある成分とされる。(参照 8)

## (2) 微生物による分解

*Penicillium* 属真菌によっては、25°Cで7日間培養した真菌と3日間共存させた条件下において、*t*-1,3-ペンタジエン (CH<sub>3</sub>CH=CHCH=CH<sub>3</sub>) がチーズ、大麦製品等で検出される。また、その他には、*Mucor* 属真菌による *t,t*-2,4-ヘキサジエノール (*t,t*-CH<sub>3</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH) 及び *t*-4-ヘキセノール (*t*-CH<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) の生成や、乳酸菌の生育により腐敗したソルビン酸添加のワイン中で種々の揮発性誘導体物質 (2-エトキシヘキサ-3,5-ジエン CH<sub>3</sub>CH(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH=CHCH=CH<sub>2</sub> 等) を生成することなどが報告されている。(参照 9)

## (3) 食品成分との反応性

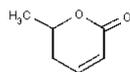
ソルビン酸は、アミン類 (参照 10、11、12、13)、亜硝酸塩 (参照 14、15)、亜硫酸塩及びチオール化合物 (参照 16) との反応、アスコルビン酸と鉄塩の共存下での酸化反応 (参照 17) が知られている。反応生成物の中には、ethylnitrolic acid (CH<sub>3</sub>C(=NOH)NO<sub>2</sub>, ENA)、1,4-dinitro-2-methylpyrrole (DNMP)<sup>3</sup> といった、遺伝毒性を示す物質があることが報告されている (参照 10、11、12、18、19)。

## 2. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

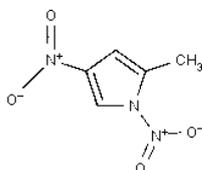
弱酸と強塩基の塩であるソルビン酸カルシウムは、他のソルビン酸塩類と同様にソルビン酸としてとりこまれ、十分な炭水化物の存在下では最終的には水と二酸化炭素になると予測されることから、体内動態については、ソルビン酸及び同ナトリウム塩のデータを基に、ソルビン酸カルシウムの挙動を検討することとした。

---

2



3



## (1) 代謝

ソルビン酸は化学構造上不飽和脂肪酸であり、β-酸化機構により代謝分解される。哺乳類において十分な炭水化物の存在下では、カプロン酸 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ )、酪酸 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) あるいはクロトン酸 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH}$ ) と同様に代謝され (参照 20)、最終的には水と二酸化炭素となる。空腹 (飢餓) 時におけるラットへの大量のソルビン酸ナトリウム (150 mg/日、アセトン換算) の投与では、一般の脂肪酸代謝と同様、ケトン体 (アセト酢酸又はアセトン) を生ずる。ω酸化により、一部は *t,t*ムコン酸<sup>4</sup> ( $t,t\text{-HOOCCH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOH}$ ) に代謝される (参照 18)。

なお、ソルビン酸は 5%の食餌中濃度まで必須脂肪酸の代謝を阻害することはないとされている。(参照 18、21)

## (2) 分布及び排泄

### ① マウス

<sup>14</sup>C 標識ソルビン酸ナトリウム<sup>5</sup> (40~3,000 mg/kg 体重) をマウスに強制経口投与すると、4日以内に  $81 \pm 10\%$  が  $\text{CO}_2$  として呼気中に排泄され、約 4%が屠体に残存した。また、24時間以内に約 0.7%がソルビン酸として、0.2~0.6%が *t,t*ムコン酸として尿中に排泄された (参照 22、23、24)。2日後までに糞中にはエーテル可溶性部分として 1%が排泄されたが、その化学形については不明である (参照 22)。呼気への  $\text{CO}_2$  の排泄半減期が 2~8時間とラットと比べて長いことを除いては、本質的にはラットと同様の経路を経て分解される (参照 18)。

### ② ラット

<sup>14</sup>C 標識ソルビン酸 (約 920 mg/kg 体重) を雌の SD ラットに強制経口投与すると、腸から吸収された後、4~10時間以内に 85%が  $\text{CO}_2$  として呼気中に、1.4%の尿素及び 0.2%の炭酸として尿中に、0.4%が糞中に排泄され、3%が内部器官、3%が骨格筋、その他 6.6%が屠体に残存した。体内に残留した大部分の活性は皮下脂肪及び脂肪組織中に見出された。また、尿中にソルビン酸は排泄されず (*t,t*ムコン酸については不明)、グリコーゲンの合成もみられなかった。投与量を約 60~1,200 mg/kg 体重としたとき、呼気への  $\text{CO}_2$  の排泄半減期は 40~110分であった。(参照 18、22、23、24、25、26)

<sup>4</sup> ベンゼンの一代謝物であり、職業暴露、環境暴露のバイオマーカーとしてその尿中濃度を測定されることがある。(参照 27)

<sup>5</sup> <sup>14</sup>C 標識ソルビン酸：1位を <sup>14</sup>C で標識されたソルビン酸を示す (以下同じ)。

### ③ ヒト

ソルビン酸類は、投与量の約 0.05～0.5%が *t,t*ムコン酸として尿中に排泄される。ボランティア（成人（4名）及び2組の親子（4名））に、米国で使用されている2種類のソルビン酸を用いた保存食を順に2日間摂取させ、*t,t*ムコン酸の尿中への排泄を連続的に測定したところ、*t,t*ムコン酸の尿中ピーク濃度は対照の2.5～60倍に増大した（約1,700 ng/mL）。（参照 27）

## 3. 毒性

### A. ソルビン酸類の毒性

ソルビン酸カルシウムについて、毒性に関する試験の成績を確認することはできなかった。しかしながら、上述の通りソルビン酸カルシウムは他のソルビン酸塩類と同様にソルビン酸としてとりこまれ、十分な炭水化物の存在下では最終的には水と二酸化炭素になると考えられること（参照 18、21）、JECFA ではソルビン酸カルシウムの ADI をソルビン酸、同カリウム塩及び同ナトリウム塩を含めグループとして評価していること（参照 24、28、29）から、ソルビン酸カルシウムの毒性については、ソルビン酸、同カリウム塩及び同ナトリウム塩の試験成績を用いて検討した。

#### （1）急性毒性

ソルビン酸カルシウムの急性毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。参考に、ソルビン酸及び同ナトリウム塩の単回経口投与による 50%致死量（LD<sub>50</sub>）を以下に示す。〔表 1〕（参照 30）

〔表 1〕 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

サンプル	投与経路	系統・性別	LD <sub>50</sub> (g/kg 体重)	文献番号
ソルビン酸	経口	ラット 雄	12.50	30
		ラット 雌	9.60	
ソルビン酸ナトリウム	経口	ラット 雄	4.3	31
		ラット 雌	3.6	

#### （2）反復投与毒性

ソルビン酸カルシウムの反復投与毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。ソルビン酸及び同カリウム塩に関し、以下の報告がある。

（ソルビン酸）

### ①マウス

発がん性試験の予備試験として行われた、雌雄の B6C3F1 系マウス（各群各 10 匹、対照群各 20 匹）にソルビン酸（0、1.25、2.5、5.0、10、20%；0、1,875、3,750、7,500、15,000、30,000 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>）を 14 週間混餌投与した試験においては、20%投与群で雌 1 匹が途中死亡したのを除いて全例が生存した。体重は雌雄とも用量に相関して減少する傾向を示したが、対照群での値と比較すると、20%投与群を除く雌で高値を示した。摂餌量については、群間に明らかな差を認めなかった。血清生化学的検査では、雄の 20%投与群でアルカリフォスファターゼ活性、10%投与群でリポタンパク濃度、雌雄のほぼ全投与群でチモール混濁試験値・総コレステロール濃度・アルブミン/グロブリン比・尿素窒素濃度が高値を示した。臓器重量について、雄の 20%投与群を除く雌雄の全投与群に肝重量の増加と、ほぼ全投与群に精巣重量の減少を認めた。いずれの臓器においてもソルビン酸投与の影響を認めていないが、組織学的な検査成績は不明である。（参照 32）

本調査会としては、組織学的な検査成績が不明であることから、NOAEL の正確な評価ができないと考える。

### ②ラット

雌雄のラット（各群各 5 匹）にソルビン酸（0、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0%；0、250、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>）を 90 日間混餌投与した試験においては、8.0%投与群の肝臓及び腎臓について比重量の増加を認め、た以外、いずれの被験物質投与群でも毒性学的変化を認めなかった。原著論文の著者は、4.0%を NOAEL としながらも、肝臓・腎臓の比重量の増加について、統計学的に有意であるが極めて軽微であり、臓器の組織学的変化もないことから、生物学的意義が少ないものと評価し、8.0%の投与によっても毒性影響が発現する可能性が極めて低いと考察している。JECFA は、本試験の結果を ADI 設定の根拠としていない。（参照 24、31、33）

本調査会としては、それらに加えて肝臓及び腎臓重量の記載がないことから、NOAEL の正確な評価ができないと考える。

### ③イヌ

雌雄のイヌ（各群雄 2 匹、雌 1 匹）にソルビン酸（0、4.0%；0、1,000 mg/kg

<sup>6</sup> JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定。（参照 34）

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
イヌ	10	250	25

体重/日<sup>6</sup>)を90日間混餌投与した試験においては、一般状態、体重、血液中ヘモグロビン濃度、各臓器・組織の組織学的検査結果のいずれにおいても、被験物質投与による毒性影響を認めなかった。(参照 24、31、33)

(ソルビン酸カリウム)

①ラット

雄雌のラット(各群各5匹)にソルビン酸カリウム(0、1.0、2.0、5.0、10%; 0、500、1,000、2,500、5,000 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)を3ヶ月間混餌投与した試験においては、被験物質投与による毒性影響を認めなかった。(参照 24、31)

②イヌ

イヌ(各群8匹、対照群4匹、性別不明)にソルビン酸カリウム(0、1.0、2.0%; 0、250、500 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)を3ヶ月間混餌投与した試験においては、被験物質投与による影響を認めなかった。(参照 24、31)

(3) 発がん性

ソルビン酸カルシウムの発がん性に関する試験成績を確認することはできなかった。ソルビン酸及び同カリウム塩に関し、以下の報告がある。

(ソルビン酸)

①マウス

雌雄のB6C3F1マウス(各群各50匹、対照群各75匹)にソルビン酸(0、2.5、5.0%; 0、3,750、7,500 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)を106週間混餌投与し、4週間後に屠殺した試験において、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。(参照 32、35、36、37)

雌雄のマウス(各群各25匹)にソルビン酸(40 mg/kg 体重/日)を17ヶ月間強制経口投与した試験において、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。(参照 31、38)

雌雄のASH/CSI系マウス(各群雄48匹、雌50匹)にソルビン酸(0、1.0、5.0、10%; 0、1,500、7,500、15,000 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)を80週間混餌投与した試験においては、摂取カロリーを同等にするために、コーン油とスターチの混合物(1:1)を対照群、1.0%及び5.0%投与群にそれぞれ10%、9%及び5%の割合で添加した飼料が使用された。この試験では、5.0%及び10%投与群で体重増加抑制と腎臓のわずかな肥大をのぞいて、被験物質投与による毒性影響を認めず、腫瘍の発生も認めなかった。

原著論文の著者らは、本試験における NOEL を 1.0% (1,500 mg/kg 体重/日) と評価しながらも、5.0%及び 10%投与群に認められた毒性所見が軽微であったことから、実際の NOEL がもっと高い可能性があると考えしている。(参照 26、39)

## ② ラット

雌雄の Wistar 系ラット (各群各 48 匹) にソルビン酸 (0、1.5% (雄：630 mg/kg 体重/日、雌：850 mg/kg 体重/日)、10% (雄：4,330 mg/kg 体重/日、雌：5,690 mg/kg 体重/日)) を 104 週間混餌投与した試験においては、摂取カロリーを同等にするためにコーン油とスターチの混合物 (1：1) を対照群には 10%、1.5%投与群には 8.5%の割合で添加した飼料が使用された。この試験では、10%投与群において軽微な変化が肝臓・腎臓等に認められているが、感染症などの影響である可能性があり、いずれも被験物質投与による毒性変化と評価していない。

また、ソルビン酸の影響による腫瘍の発生は、認められなかった。

原著論文の著者らは、本試験における NOEL を 1.5% (雄：630 mg/kg 体重/日、雌：850 mg/kg 体重/日) と評価しながらも、10%投与群での所見には疑義があることから、実際の NOEL が 5.0%近辺であろうと考察している。(参照 26、40)

雌雄の F344 ラット (各群各 55 匹) にソルビン酸 (0、2.5、5.0% ; 0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日<sup>6)</sup>) を混餌投与した試験において、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。(参照 37、41)

(ソルビン酸カリウム)

ラット (各群 6 匹) にソルビン酸カリウムを 0.1% (50 mg/kg 体重/日<sup>6)</sup>) 混餌投与、または 0.3% (150 mg/kg 体重/日<sup>6)</sup>) 混水にて 60 週間経口投与し、その後 40 週間経過を観察した試験においては、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。(参照 42)

雌雄の SD ラット (各群各 150 匹) にソルビン酸カリウム (0、2.5、5.0% ; 0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日<sup>6)</sup>) を 104 週間混餌投与し、その後 1 週間経過を観察した試験において、投与開始後 30 週目頃より雌の 5.0%投与群、92 週目頃より雄の 2.5%投与群に体重増加抑制が認められ、雌雄の投与群で摂餌量が減少傾向を示したが、統計学的有意差の有無に関する記載はない。血液生化学的及び血液学的検査、臓器重量、また、腫瘍の発生に関して、被験物質投与による影響を認めなかった。(参照 43、44)

本調査会としては、体重、血液生化学及び血液学的検査についての正確な

データがないことから、NOAELの正確な評価ができないと考える。

#### (4) 生殖発生毒性

ソルビン酸カルシウムの生殖発生毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。ソルビン酸及びソルビン酸カリウムに関し、以下の報告がある。

(ソルビン酸)

雌雄のSD系ラット(各群各5匹)にソルビン酸(0、10%; 0、5,000 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)を120日間混餌投与した。また、60日間混餌投与した後、同一群内の雌雄を交配させて得た雌雄のF1に親ラットと同様に70日間混餌投与し、雌雄のF1を交配させた。ソルビン酸投与群の雄ラットで低体重、雌雄の親ラット及び雄F1で肝比重量の有意な増加が認められた。(参照18、24、31、45)

二世世代試験の第1世代として行われた雌雄のラット(各群各50匹)にソルビン酸(0、5.0%; 0、2,500 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)を一生涯混餌投与した試験において、ソルビン酸投与群の平均寿命は雄811日・雌789日、対照群のそれは雄709日・雌804日であった。本試験は発がん性試験として行われたものでないが、腫瘍については両群それぞれ2個(部位の記載なし)の発生を認めた。臓器重量については両群間に差を認めず、肝臓・腎臓・心臓・精巣には異常所見を認めなかった。第2世代ラットに250日間混餌投与した試験では、肝臓・腎臓・心臓・精巣に異常所見を認めなかった<sup>7</sup>。(参照24、31)

本調査会としては、本試験結果は非公表でありその詳細を確認できないことから、NOAELの正確な評価ができないと考える。

二世世代試験の第1世代として行われた雌雄のラット(各群各50匹)にソルビン酸(0、0.1、0.5、5.0%; 0、50、250、2,500 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)を1,000日間混餌投与した試験においては、対照群とソルビン酸投与群間で、成長・一般状態・生存期間・繁殖性に差がなかった。また、第2世代ラット(各群30匹)に0、5.0%のソルビン酸を252日間混餌投与しても被験物質投与に起因した組織学的変化は認められなかった<sup>8</sup>。(参照24、31、46)

本調査会としては、NOAELを5.0%投与群(2,500 mg/kg 体重/日)と評価した。

<sup>7</sup> JECFAにおいてADIの設定根拠とされた試験成績である。(Lang,K. 1967 unpublished report)

<sup>8</sup> JECFAにおいてADIの設定根拠とされた試験成績である。(Lang,K. 1960. Die Vertraglichkeit der Sorbinsäure. *Arzneim-Forsch.* 10:997-999.)

(ソルビン酸カリウム)

CD-1 マウス (各群 20 匹) に水に懸濁したソルビン酸カリウム (0、4.6、21.4、99.1、460.0 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~15 日に強制経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開した。ソルビン酸を投与した母動物の体重や生存率、着床数や吸収胚数、生存胎児数や胎児体重には対照群と明らかな差はみられなかった。外表、内臓及び骨格検査においても被験物質投与による影響は認められなかった。(参照 26、47)

Wistar 系ラット(各群 19~22 匹)に水に懸濁したソルビン酸カリウム(0、3.4、15.8、73.3、340.0 mg/kg 体重/日)を妊娠 6~15 日に強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開した。ソルビン酸を投与した母動物の体重や生存率、着床数や吸収胚数、生存胎児数や胎児体重には対照群と明らかな差は見られなかった。外表、内臓及び骨格検査においても被験物質投与による影響は認められなかった。(参照 26、47)

## (5) 遺伝毒性

ソルビン酸カルシウムの遺伝毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。ソルビン酸、同ナトリウム塩及び同カリウム塩に関し、以下の報告がある。

(ソルビン酸)

### a. DNA 損傷試験

枯草菌 (*Bacillus subtilis* H17、M45) を用いた DNA 損傷試験 (Rec-assay) (最高濃度 5.0 mg/disk) では、S9mix 非存在下で陰性であった。(参照 48)

### b. 復帰突然変異試験

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 5,000 mg/plate) では、S9mix 非存在下で陰性であった。(参照 7、48)

### c. 遺伝子突然変異試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験 (最高濃度 1,050 µg/mL) では、突然変異の有意な増加はみられなかった。(参照 49)

### d. 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

ヒト培養細胞株 (A549) を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (最高濃

度 2,000 µg/mL) では、S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。(参照 7)

e. DNA 切断試験

ヒト肺がん由来培養細胞株(A 549)を用いた DNA 切断試験(最高濃度 2,000 µg/mL) では、S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。(参照 7)

f. 染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79) を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験(濃度はいずれも最高濃度 1,050 µg/mL) では、染色体異常と SCE は 1,050 µg/mL のみで有意な増加がみられた。(参照 49)

g. *in vivo* SCE 試験

マウスへの単回経口投与による SCE 試験(最高用量 5,000 mg/kg 体重) では、いずれも陰性であった。(参照 7)

h. 小核試験

マウスへの経口投与による骨髓小核試験(最高用量 5,000 mg/kg 体重) では、陰性であった。(参照 7)

(ソルビン酸ナトリウム)

a. 復帰突然変異試験

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 2.0 mg/plate) では、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。(参照 50)

b. 遺伝子突然変異試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79) による遺伝子突然変異試験(最高濃度 800 µg/mL) では、200 µg/mL (1.5 mM) 以上で突然変異の有意な増加がみられた。(参照 49)

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO) による遺伝子突然変異試験(最高濃度 1,000 µg/mL) では陰性であった。(参照 50)

c. 染色体異常及び SCE 試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO) による SCE 試験(最高濃度 1,000 µg/mL) では陰性であった。(参照 50)

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79) による染色体異常試験及び SCE 試験(最高濃度はいずれも 800 µg/mL) では、染色体異常は 400 µg/mL (3.0 mM) 以上で、SCE は 200 µg/mL 以上で有意な増加がみられた。(参照 49)

d. *in vivo* 染色体異常試験

チャイニーズ・ハムスター骨髄を用いた染色体異常試験（最高用量 200 mg/kg 体重）では、腹腔内投与の 200 mg/kg 体重投与群で異常頻度の増加がみられたが、経口投与では陰性であった。（参照 50）

e. 小核試験

マウス及びチャイニーズ・ハムスターへの経口／腹腔内投与による骨髄小核試験（最高用量 200 mg/kg 体重）ではいずれも陰性であった。（参照 50）

（ソルビン酸カリウム）

a. 復帰突然変異試験

細菌（*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 2.0 mg/plate）では、S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。（参照 50、51）

酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D4）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 2.5%）では、S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。（参照 51）

b. 遺伝子突然変異試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（V79）を用いた遺伝子突然変異試験（最高濃度 20,000 µg/mL）では陰性であった。（参照 49）

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験（最高濃度 20,000 µg/mL）では陰性であった。（参照 50）

c. 染色体異常及び SCE 試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（Don）を用いた染色体異常試験及び SCE 試験（最高濃度はいずれも 40 mM）では、染色体異常は 20 mM より明らかな増加がみられ、SCE は 10 mM より統計学的に有意な増加がみられた。（参照 52）

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（V79）を用いた染色体異常試験及び SCE 試験（最高濃度 20,000 µg/mL）では、染色体異常は 20,000 µg/mL でのみ有意に増加し、SCE は 10,000 µg/mL 以上で統計学的に有意な増加がみられた。（参照 49）

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（CHO）を用いた染色体異常試験及び SCE 試験（最高濃度 20,000 µg/mL）では、いずれも陰性であった。（参照 50）

d. DNA 切断試験

ラットへの腹腔内投与（0、400、800、1,200 mg/kg 体重）から 2 時間後のラット肝 DNA 切断試験では陰性であった。（参照 7）

以上より、ソルビン酸カルシウムそのものを用いた遺伝毒性試験は行われていないが、ソルビン酸、同ナトリウム塩及び同カリウム塩について、復帰突然変異試験、染色体異常試験等が行われており、一部の *in vitro* 染色体異常試験、SCE 試験において陽性の報告があるものの、その他 *in vivo* での染色体異常試験、SCE 試験を含め、ほとんどの試験において陰性の結果であった。よって、ソ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。

## B. ソルビン酸類に由来する副生成物

ソルビン酸類は、食品中において化学変化を受け、種々の反応性物質を生成することが報告されている。

### （1）発がん性

（パラソルビン酸）

雌雄の Wistar 系 SPF ラット（各群各 48 匹）にソルビン酸又は 1,000 ppm のパラソルビン酸<sup>2</sup>を混じたソルビン酸（1.2%；600 mg/kg 体重/日）を 2 年間混餌投与した試験において、パラソルビン酸の併用は、ソルビン酸の毒性や腫瘍の発生率に影響を与えなかった（参照 8）。JECFA では、パラソルビン酸の経口投与による発がん性の懸念はないとしている（参照 24）。

### （2）遺伝毒性

（4,5-オキシヘキセノエート）

ソルビン酸ナトリウムを 105°C で 6 時間処理すると 4,5-オキシヘキセノエートが生成する。この物質は細菌（*S. typhimurium* TA100、TA1535）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 5,000 µg/plate）において、S9 mix 非存在下で陽性の結果を示す。ラット肝由来の S9mix 存在下（10%）で同程度の遺伝毒性が得られているが、ラット肝由来の S9mix（30%）あるいはハムスター肝由来の S9mix 存在下では 4,5-オキシヘキセノエートの遺伝毒性は著しく低下する（50%以上）。一方で、ソルビン酸カリウムを同様に処理しても 4,5-オキシヘキセノエートは生成されない。また、ソルビン酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムの水溶液を 3 ヶ月間保存しても 4,5-オキシヘキセノエートは検出されず、ソルビン酸を含む食品にも 4,5-オキシヘキセノエートは検出されていない。（参照 7）

欧州連合食品科学委員会（SCF）によると、ソルビン酸ナトリウムで認められた遺伝毒性のメカニズムは不明瞭だが、分解産物によるものと予測され、

この分解性はソルビン酸カリウムやソルビン酸カルシウムでは生じないとされている。(参照 53)

### C. ソルビン酸類と他の食品添加物等の相互作用

ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム等の反応生成物に遺伝毒性等が見出されることが報告されている。ただし、ソルビン酸と亜硝酸塩の反応生成物は通常の使用状況下とは異なる極めて限られた条件下で生成することに留意する必要がある(参照 18)。SCF では、ソルビン酸またはソルビン酸カリウムと亜硝酸塩の共存下における遺伝毒性物質の生成に関する試験結果の一部が相互矛盾のために信頼できず、また、通常条件下ではヒトの健康に対するハザードがないとしている。(参照 53)

#### (1) 発がん性

ソルビン酸と他の食品添加物等との相互作用に関し、以下の報告がある。

##### ① ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム

雌雄の Wistar 系ラット (各群各 30 匹) を用いた対照群・ソルビン酸 5%投与群・亜硝酸ナトリウム 0.1%投与群・亜硝酸ナトリウム 0.1%+ソルビン酸 5%複合投与群の 4 群にて行った 1 年間の混餌投与試験では、体重・臓器重量・血液学的所見・血清生化学的所見・病理組織学的所見・腫瘍発生のいずれにおいても、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。(参照 54)

##### ② ソルビン酸とパラオキシ安息香酸エチル

雌雄の SD-JCL 系ラット (各群各 21 匹) を用いた対照群・パラオキシ安息香酸エチル 5.0%投与群・ソルビン酸 5.0%投与群・パラオキシ安息香酸エチル 2.5%+ソルビン酸 2.5%複合投与群の 4 群にて行った 1 年間の混餌投与試験では、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。(参照 55)

##### ③ ソルビン酸とナイシン

雌雄の雑種白マウス (各群各 25 匹) に、ソルビン酸 (40 mg/kg 体重/日) または同量のソルビン酸とナイシン (2 mg/kg 体重/日) の混合物を 17 ヶ月間強制経口投与した試験では、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。(参照 38)

#### (2) 生殖発生毒性

ソルビン酸とナイシンの相互作用に関し、以下の報告がある。

雌雄のマウス（各群各 25 匹）にソルビン酸（40 mg/kg 体重/日）及びナイシン（2 mg/kg 体重/日）を 8 ヶ月間混餌投与した後、F1 から F4 にわたり行った生殖発生毒性試験において、いずれの世代においても繁殖性に異常は認められなかった。新生児の離乳後 3.5 ヶ月間の体重増加率は、F1 から F3 では変化はなかったが、F4 においてのみ被験物質投与群で対照群に比べて高値を示した。（参照 18、24、38）

### （3）遺伝毒性

ソルビン酸と他の食品添加物等との相互作用に関し、以下の報告がある。

#### ① ソルビン酸類と亜硝酸塩

##### a. DNA 損傷試験

（ソルビン酸と亜硝酸塩）

ソルビン酸が広範に使用される一方、亜硝酸塩も食肉製品の発色剤として多用され、両者がしばしば共存するという事実と、両者の加熱試験反応により DNA 損傷物質が産生されることが報告されている（参照 56、57）。更にその主成分は ENA であることがわかっている。しかしながら、この結果は特別な *in vitro* における実験条件下で得られたもので、ソルビン酸と亜硝酸ナトリウムが食品中に共存した場合に実際に形成されることを意味するものではないとされている。（参照 15）

枯草菌（*B. subtilis*）を用いた Rec-assay でソルビン酸（20 mM）と亜硝酸ナトリウム（160 mM）を 60°C で 1 時間反応させた反応液は陽性反応を示した。DNA 損傷性は pH の上昇で増大するが（pH1.5～4.2）、pH を 6 以上にすれば認められなくなる。その反応液から ENA と DNMP が分離され、それぞれ 100 µg/disk、40 µg/disk で陽性の結果を示した。（参照 58）

##### b. 復帰突然変異試験

（ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム）

細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 200 µg/plate（ENA）、150 µg/plate（DNMP））では、ENA は TA100 のみで陽性、DNMP は TA100 及び TA98 で共に陽性で、TA100 で特に強い活性を示している。（参照 58）

なお、ソルビン酸（20 mM）と亜硝酸ナトリウム（160 mM）の混合液にアスコルビン酸（80 mM 以上）やシステイン（160 mM）を添加して pH3.5、60°C で 30 分間反応させると、ENA 及び DNMP が生成されなくなるとされている。また、より現実的な条件下として共に 20 mM 下で反応させた場合、アスコルビン酸の必要量は ENA で 10 mM、DNMP で 5 mM とされて

いる。(参照 59)

このことは、DNMP (1 mM) をアスコルビン酸あるいはシステイン (いずれも 8 mM) で pH6.8、37 °C で 1 時間処理すると 1-nitro-2-methyl-4-aminopyrrole (NMAP) が生成され、その細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 100 µg/plate) で S9mix の有無にかかわらず陰性であることから支持される。

(参照 60)

#### c. 遺伝子突然変異試験

(ソルビン酸カリウムと亜硝酸ナトリウム)

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験において (pH 4.95、30 分間処理)、亜硝酸ナトリウム単独処理 (0.01 ~0.2%) では陽性の結果が得られているが、ソルビン酸カリウム単独処理 (0.01~1%) 及び両者の同時処理 (0.01+0.01~0.5%) においては、いずれも陰性であった。(参照 19)

#### d. 染色体異常試験

(ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム)

マウスへのソルビン酸単独 (15 mg/kg 体重/日) の 30 日間経口投与による染色体異常試験において、最終投与後 24 時間後に染色体異常は有意に増加しないが、亜硝酸ナトリウム単独 (2 mg/kg 体重/日) で有意に増加し、ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム同時 (7.5+1 mg/kg 体重/日) ではさらに増加している。(参照 61)

#### e. 小核試験

(ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム)

ソルビン酸、亜硝酸ナトリウム単独 (各 2.5、20、150 mg/kg 体重)、ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム (各 1.25、10、75 mg/kg 体重) の腹腔内投与によるマウス骨髄小核試験では、48 時間後にソルビン酸単独投与の低用量を除いて、いずれも統計学的に有意な小核出現頻度の増加がみられた。(参照 62)

しかしながら、亜硝酸ナトリウム単独 (最高用量 200 mg/kg 体重) を経口投与したマウス骨髄小核試験では、陰性の結果が得られている。(参照 63)

SCF では、ソルビン酸またはソルビン酸カリウムと亜硝酸塩の共存下における遺伝毒性物質の生成に関する試験結果の一部が相互矛盾のために信頼できず、また、通常条件下ではヒトの健康に対するハザードがないとしている。(参照 53)

## ② ソルビン酸と 5 種のアミン類

ソルビン酸 (0.33  $\mu\text{M}$ ) と 5 種のアミン類 (メチルアミン、エチルアミン、プロピレンアミン、ブチルアミン、ベンジルアミン各 0.33  $\mu\text{M}$ )<sup>9</sup> をエタノール中で 50°C あるいは 80°C で 15 日間反応させた後抽出して得られた主生成物 5 種について、細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (使用した生成物の最高濃度 5 mg/plate) では、S9 mix の有無にかかわらず、いずれも陰性であった。*Escherichia coli* PQ37 を用いた SOS spot test による DNA 損傷試験でも、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。プラスミド及び HeLa 細胞を用いた DNA 損傷試験 (使用した生成物の最高濃度 10 mg/mL) でも、いずれも陰性であった。同様の濃度範囲で行われた細胞毒性試験でも陰性であった。(参照 10)

## ③ ソルビン酸カリウムとアスコルビン酸及び 5 種の鉄塩

ソルビン酸カリウム (400  $\mu\text{g}/\text{disk}$ ) をアスコルビン酸 (75  $\mu\text{g}/\text{disk}$ ) 及び 5 種の鉄塩 (Fe-EDTA、クエン酸鉄、グルコン酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄、硫酸鉄<sup>10</sup>各 0.5~0.9  $\mu\text{g}/\text{disk}$ ) と、室温または 40°C/50°C で 30 日間反応させ、5 日間毎に反応液についての *B. subtilis* H17 (rec<sup>+</sup>) 及び M45 (rec<sup>-</sup>) を用いた Rec-assay を行ったところ、3 種の鉄塩 (Fe-EDTA、クエン酸鉄、硫酸鉄) において、DNA 損傷性が認められた。アスコルビン酸と鉄塩の反応から生成される過酸化物によりソルビン酸カリウムが酸化されることによるものと推察されている。細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰変異試験 (最高濃度 100  $\mu\text{L}/\text{plate}$ ) を行ったところ、TA100 について S9 mix 非存在下で弱いながら陽性結果が得られており、反応日数の増加に伴い毒性が高まる傾向がみられるが、強いものでも陰性対照群の約 2.5 倍である。(参照 17)

## 4. ヒトにおける知見

ソルビン酸カルシウムのヒトにおける知見に関する試験成績を確認することはできなかった。ソルビン酸及び同カリウム塩に関し、以下の報告がある。

ソルビン酸及びソルビン酸カリウムが特定のヒト集団に過敏性反応、特に接触性蕁麻疹を起こすとの報告があり (参照 18、53)、乳酸に特に過敏な人はソルビン酸に対しても過敏性反応を示すとの知見もある (参照 18)。慢性蕁麻疹の 90 症例を対象とした臨床研究によると、うち 4% がソルビン酸もしくは他の食品添加物 (安息香酸、タートラジン、サンセットイエロー) に反応を示している (参照 18)。その他、口腔内の灼熱感または過敏性腸症候群を示した人で

<sup>9</sup> 単純な分子構造でかつ食品中に天然に存在することから選択されたとされている。

<sup>10</sup> このうち Fe-EDTA 以外は、わが国で添加物として使用が認められている。

パッチテストを行ったところ、ソルビン酸に陽性を示した症例報告もあるが、発現頻度が極めて低く、正確な評価は困難であり、明確にするにはさらなる研究が必要であるとされている。(参照 18、64、65)

## 5. 一日摂取量の推計等

### (1) わが国における評価

#### ①マーケットバスケット調査による推計

「あなたが食べている食品添加物」(平成 13 年食品添加物研究会編)によると、食品から摂取されるソルビン酸及び同カリウム塩(ソルビン酸として)の摂取量は、加工食品からの摂取が主と考えられ、1997 年の調査において 19.6 mg/人/日であり、年々減少する傾向にある。(参照 66)

また、2003 年度調査では、摂取量は 13.6 mg/人/日であり、ADI(JECFA: 25 mg/kg 体重/日)比は 1.08%である。なお、その約 90%は魚介・肉類及び果実・野菜・海草類に使用された添加物からの摂取による。(参照 67)

#### ②生産量調査による推計

平成 16 年度厚生労働科学研究によると、食品添加物の食品向け生産量を基に算出されるソルビン酸及び同カリウム塩の摂取量は、ソルビン酸として約 31.1 mg/人/日と推定されており、ADI(JECFA: 25 mg/kg 体重/日)比は 2.5%である。(参照 68)

### (2) 米国における評価

ソルビン酸カルシウムの使用量の報告は確認できないが、1987 年の National Academy of Sciences/National Research Council による GRAS 物質(一般に安全とみなされる物質; Substances Generally Recognized as Safe)等の全米使用量調査において、ソルビン酸と同カリウム塩それぞれについて、1,670 千ポンド(758 トン)、1,660 千ポンド(753 トン)と報告されている<sup>11</sup>。(参照 69)

また、1970 年の調査で、ソルビン酸、同ナトリウム塩、同カリウム塩及び同カルシウム塩の摂取量は 25 mg/成人、23~26 mg/kg 体重/6~24 ヶ月乳幼児との推計がある。(参照 31、70、71)

### (3) EU における評価

英国における 1984~1986 年の食品添加物の摂取量調査において(英国政府農林水産省食糧省)、ソルビン酸、同ナトリウム塩、同カリウム塩及び同カルシウム塩の摂取量は 29.4 mg/人/日と報告されている。(参照 72)

---

<sup>11</sup> 人口を 241 百万人とすると(1986 年)、ソルビン酸として約 17.2 mg/人/日と推定される。

また、欧州連合各国が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、ソルビン酸、同カリウム塩及び同カルシウム塩について使用対象食品を含む食品群喫食量に許容最高濃度を組み合わせて算出した理論最大摂取量が ADI (25 mg/kg 体重/日) を上回ることはないので、さらなる詳細な調査は必要がないとされている。(参照 73)

### III. 国際機関等における評価

#### 1. JECFA における評価

JECFA は 1961 年、1965 年にソルビン酸、同カルシウム塩及び同カリウム塩について評価を実施し、1973 年の第 17 回会議において、ラットの長期毒性試験での NOEL 2,500 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して 0~25 mg/kg 体重/日 (ソルビン酸換算) のグループ ADI を設定している。(参照 24)

JECFA は 1985 年の第 29 回会議で、ソルビン酸ナトリウムの市販製品の情報は得られていないが、食品の製造過程でソルビン酸溶液を使用する際にアルカリとの中和によりナトリウム塩が生成することが知られていることから、ソルビン酸ナトリウムについて評価を行い、新たな毒性の懸念はないとしてグループ ADI をナトリウム塩に拡大した。(参照 74)

#### 2. FDA における評価

FDA が評価に使用した資料によると、ソルビン酸、同ナトリウム塩、同カリウム塩及び同カルシウム塩について、現在の使用条件下で健康被害の懸念はないと評価されている。(参照 31)

ソルビン酸及びその塩類が GRAS 物質に登録されており、適正製造規範 (GMP) の下での加工食品への使用が認められている。(参照 75)

#### 3. EU における評価

SCF は 1994 年、ソルビン酸、同カルシウム塩及び同カリウム塩について、1974 年当時の JECFA によるモノグラフを基に、デンマークの National Food Agency により提出されたデータも加味して評価を行った。

その結果は、次のとおりである。

- (1) ソルビン酸は他の短鎖脂肪酸と同様に生体内で容易に代謝される。ヒトとラットの間で本質的な相違はない。
- (2) 10%までの長期混餌投与において、ソルビン酸はマウス及びラットに対し発がん性を示さないと判断される。
- (3) ソルビン酸ナトリウムの *in vivo* 及び *in vitro* の試験系において、一部で弱いながら遺伝毒性を認めた。その毒性メカニズムは不明瞭であるが、ソルビン酸ナトリウムの分解物によるものであると考えられた。しかしながら、

ソルビン酸カルシウム及びソルビン酸カリウムではこの分解物は発生しない。

- (4) ソルビン酸カリウムはラット及びマウスに対し催奇形性を示さない。
- (5) ソルビン酸またはソルビン酸カリウムと亜硝酸塩の共存下における遺伝毒性物質の生成に関する試験結果の一部が相互矛盾のために信頼できず、また、通常条件下ではヒトの健康に対するハザードがない。
- (6) ソルビン酸及びソルビン酸カリウムが特定のヒト集団に過敏性反応、特に接触性蕁麻疹を起こすとの報告がある。

また、ラットにおける 750 及び 5,000 mg/kg 体重/日の長期投与試験から NOEL を 750 mg/kg 体重/日、マウスにおける 700 及び 1,400 mg/kg 体重/日の長期投与試験から NOEL は 1,400 mg/kg 体重/日とされた。しかし、これらの試験は 2,500 mg/kg 体重/日投与群を含んでいないため、JECFA による 1974 年当時の NOEL 5.0% (2,500 mg/kg 体重/日) を変更する理由はないとされた。

(参照 53)

以上の知見を踏まえて SCF は、ラット長期投与試験における NOEL 5.0% (2,500 mg/kg 体重相当) に、安全係数を 100 とし、ADI 0~25 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 53)

ソルビン酸、同カリウム塩及び同カルシウム塩の使用が、一定の使用基準の下で認められている (E203)。(参照 76)

#### IV. 食品健康影響評価

本物質そのものの体内動態に関する試験はないが、ソルビン酸カルシウムは、他のソルビン酸塩類と同様にソルビン酸としてとりこまれ、十分な炭水化物の存在下では最終的には水と二酸化炭素になると予測された。

よって、ソルビン酸カルシウムについて、毒性試験成績等はなかったが、ソルビン酸及びその他の塩類の試験成績を用いてグループとして総合的に評価することは可能と判断した。

ソルビン酸及びその塩類の安全性試験成績 (別紙) を評価した結果、発がん性は認められなかった。反復投与毒性について、5.0%までの投与量の範囲内では、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。遺伝毒性については、一部 *in vitro* 染色体異常試験、SCE 試験において陽性の報告があるものの、その他 *in vivo* での染色体異常試験、SCE 試験を含め、ほとんどの試験において陰性の結果であった。よって、ソ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。

JECFA が評価の根拠としている試験のうち、ソルビン酸を用いたラット二世

生殖発生毒性試験（第1世代・一生涯、第2世代・250日間投与）については、肝臓・腎臓・心臓・精巣に異常所見を認めなかったが、本調査会としては試験結果が非公表であり、その詳細を確認できないことから、NOAELの正確な評価ができないと判断した。

一方、ラット二世世代生殖発生毒性試験（第1世代・1,000日間、第2世代・252日間投与）について、第1世代では対照群とソルビン酸投与群間で成長・一般状態・生存期間・繁殖性に差がなく、また、第2世代でも被験物質投与に起因した組織学的変化は認められなかったことから、本物質のNOAELは5.0%（2,500 mg/kg 体重/日）と評価した。本試験結果は各試験で得られたNOAELの最小値であった。

以上より、ソルビン酸のNOAELの最小値は5.0%（2,500 mg/kg 体重/日）と考えられる。

上記を踏まえ、ソルビン酸カルシウム、並びに既に我が国で使用が認められているソルビン酸及びソルビン酸カリウムのグループとしてADIは、ソルビン酸として25 mg/kg 体重/日と評価した。

グループ ADI	25 mg/kg 体重/日（ソルビン酸として）
（ADI 設定根拠資料）	生殖発生毒性試験（ソルビン酸）
（動物種）	ラット
（投与方法）	混餌投与
（安全係数）	100

なお、ソルビン酸類に由来する副生成物、ソルビン酸類と他の食品添加物等との相互作用に関連して、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関する試験成績が報告されている。ソルビン酸と亜硝酸塩の反応生成物は通常の使用状況下とは異なる極めて限られた条件下で生成することに留意する必要があるとされており、SCFにおいてはソルビン酸類と亜硝酸塩の共存下における遺伝毒性物質の生成に関する試験結果の一部が相互矛盾のため信頼できず、また、通常条件下ではヒトの健康に対するハザードがないとしており、本調査会としては妥当と判断した。

<別紙：ソルビン酸カルシウム 安全性試験結果>

A. ソルビン酸類の毒性

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	参照No
急性毒性	ラット		経口	雄	ソルビン酸		LD <sub>50</sub> =12.50 g/kg 体重	30
				雌			LD <sub>50</sub> =9.60 g/kg 体重	
		経口	雄	ソルビン酸ナトリウム		LD <sub>50</sub> =4.3 g/kg 体重	31	
			雌			LD <sub>50</sub> =3.6 g/kg 体重		
反復投与毒性	マウス	14 週間	混餌	雌雄各10 対照群各20	ソルビン酸	0、1.25、2.5、5.0、10、20%;0、1,875、3,750、7,500、15,000、30,000 mg/kg 体重/日	20%投与群で雌1匹が途中死亡したのを除いて全例が生じた。体重は雌雄とも用量に相関して減少する傾向を示したが、対照群での値と比較すると、20%投与群を除く雌で高値を示した。摂餌量については、群間に明らかな差を認めなかった。血清生化学的検査では、雄の20%投与群でアルカリフォスファターゼ活性、10%投与群でリポタンパク濃度、雌雄のほぼ全投与群でチモール混濁試験値・総コレステロール濃度・アルブミン/グロブリン比・尿素窒素濃度が高値を示した。臓器重量について、雄の20%投与群を除く雌雄の全投与群に肝重量の増加と、ほぼ全投与群に精巣重量の減少を認めた。いずれの臓器においてもソルビン酸投与の影響を認めていないが、組織学的な検査成績は不明である。	32
	ラット	90 日間	混餌	雌雄各5		0、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0%;0、250、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日	8.0%投与群の肝臓及び腎臓について比重量の増加を認めた以外、いずれの被験物質投与群でも毒性学的変化を認めなかった。原著論文の著者は、4.0%をNOAELとしながらも、肝臓・腎臓の比重量の増加について、統計学的に有意であるが極めて軽微であり、臓器の組織学的変化もないことから、生物学的意義が少ないものと評価し、8.0%の投与によっても毒性影響が発現する可能性が極めて低いと考察している。	24 31 33
	イヌ	90 日間	混餌	雄2、雌1		0、4.0%;0、1,000 mg/kg 体重/日	一般状態、体重、血液中ヘモグロビン濃度、各臓器・組織の組織学的検査結果のいずれにおいても、被験物質投与による毒性影響を認めなかった。	24 31
	ラット	3ヶ月間	混餌	雌雄各5	ソルビン酸カリウム	0、1.0、2.0、5.0、10%;0、500、1,000、2,500、5,000 mg/kg 体重/日	被験物質投与による毒性影響を認めなかった。	24 31

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	参照No
反復投与毒性(つづき)	イヌ	3ヶ月間	混餌	8	ソルビン酸カリウム	0、1.0、2.0% ; 0、250、500 mg/kg 体重/日	被験物質投与による影響を認めなかった。	24 31
発がん性	マウス	106週間	混餌	雌雄各50	ソルビン酸	0、2.5、5.0% ; 0、3,750、7,500 mg/kg 体重/日	被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。	32 35 36 37
	マウス	17ヶ月	強制経口	雌雄各25		40 mg/kg 体重/日	被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。	31 38
	マウス	80週間	混餌	雄48、雌50	0、1.0、5.0、10% ; 0、1,500、7,500、15,000 mg/kg 体重/日	5.0%及び10%投与群で体重増加抑制と腎臓のわずかな肥大をのぞいて、被験物質投与による毒性影響を認めず、腫瘍発生も認めなかった。原著論文の著者らは、本試験におけるNOELを1.0% (1,500 mg/kg 体重/日)と評価しながらも、5.0%及び10%投与群に認められた毒性所見が軽微であったことから、実際のNOELがもっと高い可能性があると考えしている。	26 39	
	ラット	104週間	混餌	雌雄各48	0、1.5% ; 0、630、850 mg/kg 体重/日	10%投与群において軽微な変化が肝臓・腎臓等に認められているが、感染症などの影響である可能性があり、いずれも被験物質投与による毒性変化と評価していない。また、ソルビン酸の影響による腫瘍の発生は、認められなかった。原著論文の著者らは、本試験におけるNOELを10% (雄：1.5% (雄：630 mg/kg 体重/日、雌：850 mg/kg 体重/日)と評価しながらも、10%投与群での所見には疑義があることから、実際のNOELが5.0%近辺であろうと考察している。	26 40	
	ラット		混餌	雌雄各55	0、2.5、5.0% ; 0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。	37 41	
	ラット	60週間	混餌、または混水にて経口投与	6	ソルビン酸カリウム	0.1% (50 mg/kg 体重/日) 混餌、0.3% (150 mg/kg 体重/日) 混水にて経口	被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。	42

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	参照No
発がん性(つづき)	ラット	104 週間	混餌	雌 雄 各 150	ソルビン酸カリウム	0、2.5、5.0% ; 0、1,250、2,500 mg/kg 体重 /日	投与開始後 30 週目頃より雌の 5.0%投与群、92 週目頃より雄の 2.5%投与群に体重増加抑制が認められ、雌雄の投与群で摂餌量が減少傾向を示したが、統計学的有意差の有無に関する記載はない。血液及び血清生化学的検査や臓器重量、また、腫瘍発生に関して、被験物質投与による影響を認めなかった。	43 44
	ラット	120 日間	混餌	雌雄各 5	ソルビン酸	0、10% ; 0、5,000 mg/kg 体重 /日	ソルビン酸投与群の雄ラットで低体重、雌雄の親ラット及び雄 F1 で肝比重量の有意な増加が認められた。	18 24 31 45
生殖発生毒性	ラット	第 1 世代 一生涯	混餌	雌 雄 各 50		0、5.0% ; 0、2,500 mg/kg 体重 /日	ソルビン酸投与群の平均寿命は雄 811 日・雌 789 日、対照群のそれは雄 709 日・雌 804 日であった。本試験は発がん性試験として行われたものでないが、腫瘍については両群それぞれ 2 個 (部位の記載なし) の発生を認めた。臓器重量については両群間に差を認めず、肝臓・腎臓・心臓・精巣には異常所見を認めなかった。	24 31
	ラット	第 2 世代 250 日間	混餌	雌 雄 各 50		0、5.0% ; 0、2,500 mg/kg 体重 /日	肝臓・腎臓・心臓・精巣に異常所見を認めなかった。	
	ラット	第 1 世代 1,000 日間	混餌	雌 雄 各 50		0、0.1、0.5、5.0% ; 0、50、250、2,500 mg/kg 体重 /日	対照群とソルビン酸投与群間で、成長・一般状態・生存期間・繁殖性に差がなかった。  <NOEL:5% (2,500 mg/kg 体重/日) (JECFA による)>	24 31 46
	ラット	第 2 世代 252 日間	混餌	30		0、5.0% ; 0、2,500 mg/kg 体重 /日	被験物質投与に起因した組織学的変化は認められなかった。  <NOEL:5% (2,500 mg/kg 体重/日) (JECFA による)>	
	マウス	妊娠 6~15 日の間 (妊娠 17 日に帝王切開)	水に懸濁し強制経口	20	ソルビン酸カリウム	0、4.6、21.4、99.1、460.0 mg/kg 体重 /日	母動物の体重や生存率、着床数や吸収胚数、生存胎児数や胎児体重には対照群と明らかな差はみられなかった。外表、内臓及び骨格検査においても被験物質投与による影響は認められなかった。	26 47
	ラット	妊娠 6~15 日の間 (妊娠 20 日に帝王切開)	水に懸濁し強制経口	19~22		0、3.4、15.8、73.3、340.0 mg/kg 体重 /日	母動物の体重や生存率、着床数や吸収胚数、生存胎児数や胎児体重には対照群と明らかな差は見られなかった。外表、内臓及び骨格検査においても被験物質投与による影響は認められなかった。	26 47
遺伝毒性	in vitro	DNA 損傷試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> H17、M45	ソルビン酸	最高濃度 5.0 mg/disk	S9 mix 非存在下で陰性であった。	48	

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	参照No
遺伝毒性(つづき)	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535		ソルビン酸	最高濃度 5,000 mg/plate	S9 mix 非存在下で陰性であった。	7 48
	<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79)			最高濃度 1,050 µg/mL	突然変異の有意な増加はみられなかった。	49
	<i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ヒト培養細胞株 (A549)			最高濃度 2,000 µg/mL	S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。	7
	<i>in vitro</i>	DNA 切断試験	ヒト肺がん由来培養細胞株 (A549)			最高濃度 2,000 µg/mL	S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。	7
	<i>in vitro</i>	染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79)			最高濃度 1,050 µg/mL	1,050 µg/mL のみで有意な増加がみられた。	49
	マウス	<i>in vivo</i> SCE 試験	経口投与			最高用量 5,000 mg/kg 体重	いずれも陰性であった。	7
	マウス	小核試験	経口投与			最高用量 5,000 mg/kg 体重	陰性であった。	7
	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100		ソルビン酸ナトリウム	最高濃度 2.0 mg/plate	S9 mix 有無にかかわらず陰性であった。	50
	<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79)			最高濃度 800 µg/mL	200 µg/mL (1.5 mM) 以上で突然変異の有意な増加がみられた。	49
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO)			最高濃度 1,000 µg/mL	陰性であった。	50
	<i>in vitro</i>	姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO)			最高濃度 1,000 µg/mL	陰性であった。	50
		染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79)			最高濃度 800 µg/mL	染色体異常は 400 µg/mL (3.0 mM) 以上で、SCE は 200 µg/mL 以上で有意な増加がみられた。	49
	<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター骨髄			最高用量 200 mg/kg 体重	腹腔内投与の 200 mg/kg 体重投与群で異常頻度の増加がみられたが、経口投与では陰性であった。	50
	マウス及びチャイニーズ・ハムスター	小核試験	経口/腹腔内投与			最高用量 200 mg/kg 体重	いずれも陰性であった。	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	参照No		
遺伝毒性(つづき)	in vitro	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA1535 TA1537 TA1538 TA98 TA100		ソルビン酸カリウム	最高濃度 2.0 mg/plate	S9 mixの有無にかかわらず陰性であった。	50 51		
		復帰突然変異試験				Saccharomyces cerevisiae D4	最高濃度 2.5%	S9 mixの有無にかかわらず陰性であった。	51	
	in vitro	遺伝子突然変異試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79)			最高濃度 20,000 µg/mL	陰性であった。	49		
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO)			最高濃度 20,000 µg/mL	陰性であった。	50		
	in vitro	染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (Don)			最高濃度 40 mM	染色体異常は 20 mM より明らかな増加がみられ、SCE では 10 mM より統計学的に有意な増加がみられた。	52		
		染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79)			最高濃度 20,000 µg/mL	染色体異常は 20,000 µg/mL でのみ有意に増加し、SCE では 10,000 µg/mL 以上で統計学的に有意な増加がみられた。	49		
	in vitro	染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO)			最高濃度 20,000 µg/mL	いずれも陰性であった。	50		
	ラット	DNA 切断試験	腹腔内投与			0、400、800、1,200 mg/kg 体重	陰性であった。	7		
	ヒトにおける知見	ヒト					ソルビン酸 ソルビン酸カリウム		過敏性反応、特に接触性蕁麻疹を起こすとの報告がある。	18 53
		ヒト				乳酸に特に過敏なヒト	ソルビン酸		過敏性反応を示すとの知見がある。	18
ヒト				慢性蕁麻疹の90症例	ソルビン酸もしくは他の食品添加物(安息香酸、タートラジン、サンセットイエロー)		4%が反応を示している。	18		

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	参照No
ヒトにおける知見(つづき)	ヒト	パッチテスト			口腔内の灼熱感または過敏性腸症候群を示したヒト	ソルビン酸	ソルビン酸に陽性を示した症例報告がある。	18 64 65

#### B. ソルビン酸類に由来する副生成物

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	参照No
発がん性	ラット	2年間	混餌	雌雄各48	ソルビン酸、パラソルビン酸	ソルビン酸又は1,000ppmのパラソルビン酸を混じたソルビン酸(1.2%; 600 mg/kg 体重/日)	パラソルビン酸の併用は、ソルビン酸の毒性や腫瘍発生率に影響を与えなかった。	8
遺伝毒性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100 TA1535		4,5-オキソヘキセノエート(ソルビン酸ナトリウムを105°Cで6時間処理したもの)	最高濃度5,000 µg/plate	S9 mix 非存在下で陽性の結果を示す。ラット肝由来のS9mix存在下(10%)で同程度の遺伝毒性が得られているが、ラット肝由来のS9mix(30%)あるいはハムスター肝由来のS9mix存在下では4,5-オキソヘキセノエートの遺伝毒性は著しく低下する(50%以上)。しかし、ソルビン酸カリウムを同様に処理しても4,5-オキソヘキセノエートは生成されない。また、ソルビン酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムの水溶液を3ヶ月間保存しても4,5-オキソヘキセノエートは見出されず、ソルビン酸を含む食品にも4,5-オキソヘキセノエートは見出されていない。	7

#### C. ソルビン酸類と他の食品添加物等の相互作用

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	参照No
発がん性	ラット	1年間	混餌	雌雄各30	ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム	ソルビン酸5%投与群・亜硝酸ナトリウム0.1%投与群・亜硝酸ナトリウム0.1%+ソルビン酸5%複合投与群の4群	体重・臓器重量・血液学的所見・血清生化学的所見・病理組織学的所見・腫瘍発生のいずれにおいても、被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。	54