

(案)

添加物評価書

ソルビン酸カルシウム

2008年5月

食品安全委員会添加物専門調査会

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.....	7
(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
<別紙：ソルビン酸カルシウム 安全性試験結果>	25
<参照>.....	34

1 <審議の経緯>

2 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
3 いて要請（厚生労働省発食安第0319025号）、関係書類の接
4 受
5 2007年3月22日 第183回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2008年5月26日 第58回添加物専門調査会

7
8
9 <食品安全委員会委員名簿>

(2007年3月31日まで)	(2007年4月1日から)
見上 彪（委員長）	見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
本間 清一	廣瀬 雅雄
	本間 清一

10

11 <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)	(2007年10月1日から)
福島 昭治（座長）	福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）	山添 康（座長代理）
石塚 真由美	石塚 真由美
井上 和秀	井上 和秀
今井田 克己	今井田 克己
江馬 眞	梅村 隆志
大野 泰雄	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
中島 恵美	頭金 正博
西川 秋佳	中江 大
林 眞	中島 恵美
三森 国敏	林 眞
吉池 信男	三森 国敏
	吉池 信男

12

13

14 <参考人>

15 森田 明美

16

17

18

19

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

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、ソルビン酸カルシウム、他のソルビン酸類等を被験物質としたものも含め、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

1 I. 評価対象品目の概要 (参照 4、53、76)

2 1. 用途

3 保存料

5 2. 化学名 (参照 4、76)

6 和名：ソルビン酸カルシウム

7 英名：Calcium Sorbate

8 CAS 番号：7492-55-9

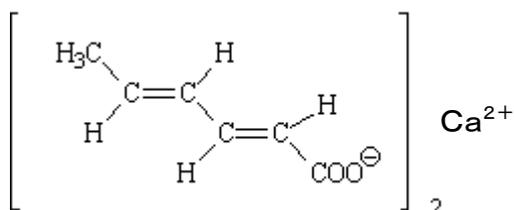
10 3. 分子式 (参照 4、76)

11 $C_{12}H_{14}CaO_4$

13 4. 分子量 (参照 4、76)

14 262.32

16 5. 構造式 (参照 4)



20 6. 性状等 (参照 4、27、53、55、56、76)

21 本品は白色の微細な結晶性粉末で、105℃で 90 分間加熱後も色は変化しない。
22 (参照 4)

23 水溶性については 1.2%とのデータがあり、やや溶けにくい。ソルビン酸 (20℃
24 で 0.15%) より高く、同ナトリウム塩 (20℃で 28~32%)、同カリウム塩 (20℃
25 で 58.2%) より低い (参照 53、56)。エタノールにはほとんど溶けない (参照 4)。

26 安定性について、ソルビン酸には昇華性があるが、ソルビン酸カルシウムには
27 昇華性はなく比較的安定である (参照 55)。構造中に共役二重結合を 2 個有する
28 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が、密封した褐色瓶
29 中では比較的安定に保管できるとされる。(参照 53、76)

31 7. 評価要請の経緯

32 ソルビン酸カルシウムは、食品の保存料として、広く欧米諸国などにおいて使
33 用されている食品添加物である。ソルビン酸より水溶性が高いが、静菌作用はソ
34 ルビン酸に劣るため目的に応じて使用されると考えられる。

1 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 80)

4 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。

10 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。

14 8. 添加物指定の概要

15 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。

21 II. 安全性に係る知見の概要

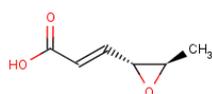
22 1. 食品中での安定性

23 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 55)。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。

27 (1) 加熱処理による分解性

28 ソルビン酸ナトリウムを高温(105℃)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である4,5-オキシヘキセノエート(4,5-oxohexenoate¹)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-オキシヘキセノエートは生成されなかった。(参照 17)

1



1 (2) 微生物による分解

2 ペニシリウム属真菌によっては、25°Cで7日間培養した真菌と3日間共存
3 させた条件下において、1,3-ペンタジエン(CH₃CH=CHCH=CH₃)がチーズ、
4 大麦製品等で検出される。また、その他には、ムコール属真菌による *t,t*-2,4-
5 ヘキサジエノール(*t,t*-CH₃CH=CHCH=CHCH₂OH)及び *t*-4-ヘキセノール
6 (*t*-CH₃CH=CHCH₂CH₂CH₂OH)の生成や、乳酸バクテリア(腐敗ワイン中で
7 繁殖する)による種々の揮発性誘導体物質(2-エトキシヘキサ-3,5-ジエン
8 CH₃CH(OC₂H₅)CH=CHCH=CH₂等)の生成などが報告されている。(参照
9 21)

10 (3) 食品成分との反応性

11 ソルビン酸は、アミン類(参照15、16、24、25)、亜硝酸塩(参照51、
12 52)、亜硫酸塩及びチオール化合物(参照20)との反応、アスコルビン酸と
13 鉄塩の共存下での酸化反応(参照19)が知られている。反応生成物の中には、
14 ethylnitrolic acid(CH₃C(=NOH)NO₂、ENA)、1,4-dinitro-2-methylpyrrole
15 (DNMP)²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
16 照15、16、18、24、34)

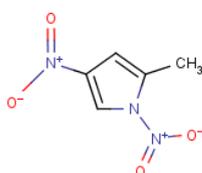
17 2. 体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)

18 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
19 に胃液中で容易にソルビン酸になると予測されることから、体内動態については、
20 ソルビン酸、同カリウム塩及び同ナトリウム塩のデータを基に、ソルビン酸カル
21 シウムの挙動を検討することとした。

22 (1) 代謝

23 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
24 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
25 (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂COOH)、酪酸(CH₃CH₂CH₂COOH)あるいはクロ
26 トン酸(CH₃CH=CHCOOH)と同様に代謝され(参照12)、最終的には水
27 と炭酸ガスとなる。空腹(飢餓)時におけるラットへの大量のソルビン酸ナ
28 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
29 様、ケトン体(アセト酢酸又はアセトン)を生ずる。なお、ソルビン酸は5%
30
31
32

2



1 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
2 照 11、18)

3 ω酸化により、一部は *t,t*ムコン酸に代謝される。(参照 18)

5 (2) 分布及び排泄

6 ① マウス

7 ¹⁴C標識ソルビン酸ナトリウム³ (40~3,000 mg/kg体重) をマウスに強
8 制経口投与すると、81 ± 10%がCO₂として呼気中に排泄され、排泄は 96
9 時間後にも認められた。また、約 4%が屠体に残存した。また、約 0.7%が
10 ソルビン酸として、0.2 ~ 0.6% が *t,t*ムコン酸
11 (*t,t*HO₂CCH=CHCH=CHCO₂H) として 24 時間以内に尿中に排泄され
12 た(参照 13、27、28、41)。糞中にはエーテル可溶性部分として 1%が排
13 泄されたが、その化学形については不明である。(参照 13) 半減期が 2~8
14 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
15 路を経て分解される。(参照 18)

17 ② ラット

18 ¹⁴C 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
19 投与すると、腸から定量的に吸収された後、4~10 時間以内に 85%が CO₂
20 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
21 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。
22 体内に残留した大部分の活性は皮下脂肪及び脂質組織中に見出された。ま
23 た、ソルビン酸は尿中に排泄されず (*t,t*ムコン酸については不明)、グリ
24 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
25 たとき、呼気中の CO₂の排泄半減期は 40~110 分であった。(参照 13、
26 14、18、27、28、41)

28 ③ ヒト

29 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
30 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
31 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
32 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
33 の尿中ピーク濃度は 2.5~60 倍に増大した (約 1,700 ng/mL)。(参照 30)

3 ³ ¹⁴C 標識ソルビン酸 : 1 位を ¹⁴C で標識されたソルビン酸を示す (以下同じ)。

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は、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ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウムと同様に胃液中で容易にソルビン酸が遊離し、十分な炭水化物の存在下では最終的には水と炭酸ガスになると考えられること（参照 11、18）、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 1、2、28）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出来なかった。参考に、ソルビン酸の単回経口投与による 50%致死量 (LD₅₀) を以下に示す。〔表 1〕（参照 45）

〔表 1〕 単回経口投与試験における LD₅₀

サンプル	投与経路	系統・性別	LD ₅₀ (g/kg 体重)	文献番号
ソルビン酸	経口	ラット 雄	12.50	45
		ラット 雌	9.60	
ソルビン酸ナトリウム	経口	ラット 雄	4.3	26
		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

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⁴)を14週間投与した試験においては、20%投与群で雌1匹が途中死

⁴ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定。(参照 a)

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

1 亡したのを除いて全例が生存し、生存動物に急性中毒や神経症状を認めなか
2 った。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
3 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、
4 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
5 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
6 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/
7 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、体重の変
8 化に比例しない変化としては、雄の20%投与群を除く雌雄の全投与群におけ
9 る肝重量の増加と、ほぼ全投与群における精巣重量の減少を認めた。病理学
10 的検査結果として、肉眼的にはいずれの臓器においてもソルビン酸投与の影
11 響を認めていないが、組織学的な検査成績は記載されていない。(参照 60)

12 ②ラット

13 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% ;
14 0、250、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg体重/日²⁾)を90日間投与した試
15 験においては、体重と摂餌量に群間の差を認めなかった。臓器の変化として
16 は、8.0%投与群で軽度ながら統計学的に有意な肝比重量の増加を認めたが、
17 同群の肝臓において被験物質投与に起因した組織学的変化を認めなかった。
18 なお、4.0%投与群の肝臓では何ら異常を認めず、腎臓においても被験物質投
19 与による影響を認めなかった。(参照 26、28、82)

20
21
22 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
23 ルビン酸(0、5% ; 0、2,500 mg/kg体重/日²⁾)を一生涯混餌投与した試験((4)
24 「生殖発生毒性」参照)において、ソルビン酸投与群の平均寿命は雄811日・
25 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
26 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
27 の記載なし)の発生を認めた。臓器重量・死因については両群間に差を認め
28 ず、肝臓・腎臓・心臓・精巣には異常所見を認めなかった⁵⁾。なお、本試験結
29 果は、論文として発表されていない。(参照 26、28 ; ただし、参照 28 では、
30 参照 26 と異なり、肝臓・腎臓・心臓・精巣に異常所見を認めなかったこと
31 について、第2世代の所見として記載している。さらに、参照 26 では、本
32 試験が二世世代試験であることに言及していない。)

33
34 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
35 ルビン酸(0、0.1、0.5、5.0% ; 50、250、2,500 mg/kg体重/日²⁾)を1,000

⁵⁾ 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)

1 日間混餌投与した試験（(4)「生殖発生毒性」参照）においては、対照群と
2 ソルビン酸投与群間で、成長・一般状態・生存期間・死因・繁殖性に差がな
3 かった⁶。（参照 26、28、追；ただし、参照 28 では、記載が不十分であり、
4 特に実験条件の不適切な省略のために参照 26 と異なった内容になってい
5 る。）

7 ③イヌ

8 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
9 体重/日²）を 90 日間投与した試験においては、一般状態、体重、血液中ヘ
10 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
11 験物質投与による毒性影響を認めなかった。（参照 26、28、82）

12
13 (ソルビン酸カリウム)

14 ①ラット

15 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、
16 10%；0、500、1,000、2,500、5,000 mg/kg 体重/日²）を 3 ヶ月間混餌投与
17 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
18 26、28）

20 ②イヌ

21 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、
22 2.0%；0、250、500 mg/kg 体重/日²）を 3 ヶ月間混餌投与した試験において
23 は、被験物質投与による影響を認めなかった。（参照 26、28）

25 (3) 発がん性

26 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
27 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。

28
29 (ソルビン酸)

30 ①マウス

31 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、
32 2.5、5.0%；0、3,750、7,500 mg/kg 体重/日²）を混餌投与した試験におい
33 て、64 週間経過時点で腫瘍の発生を認めていない。（参照 60、61）

6 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 Sorbinsaure. *Arzneim-Forsch.* 10:997-999.）

1 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
2 月間強制経口投与した試験においては、腫瘍の発生を認めなかった。（参照
3 26、42）

4
5 雌雄の ASH/CSI 系マウス（各群雄 48 匹、雌 50 匹）にソルビン酸（0、
6 1.0、5.0、10% ; 0、1,500、15,000 mg/kg 体重/日²）を 80 週間混餌投与し
7 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
8 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
9 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
10 群で体重増加抑制と腎臓のわずかな肥大をのぞいて、被験物質の投与による
11 毒性影響を認めず、腫瘍発生も認めなかった。

12 原著論文の著者らは、本試験における NOEL を一応 1.0%（1,500 mg/kg
13 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
14 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
15 いる。（参照 41、48）

16 17 ② ラット

18 雌雄の Wistar 系ラット（各群各 48 匹）にソルビン酸（0、1.5%（雄：630
19 mg/kg 体重/日、雌：850mg/kg 体重/日）、10%（雄：4,330 mg/kg 体重/日、
20 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
21 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
22 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
23 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
24 が、感染症などの影響である可能性があり、いずれも被験物質の投与による
25 毒性変化と評価していない。

26 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。

27 原著論文の著者らは、本試験における NOEL を一応 1.5%投与群と評価し
28 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
29 5%近辺であろうと考察している。（参照 41、43）

30 31 (ソルビン酸カリウム)

32 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²）
33 混餌投与、または 0.3%（150 mg/kg 体重/日²）混水にて 60 週間経口投与し、
34 その後 40 週間経過を観察した試験においては、腫瘍の発生を認めなかった。
35 （参照 44）

36
37 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% ;
38 0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日²）を 104 週間混餌投与し、その後 1 週間経

1 過を観察した試験においては、雄の 5.0%投与群で体重増加抑制を示し、雌雄
2 の投与群で摂餌量が減少傾向を示したが、血液及び血清生化学的検査や臓器
3 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。
4 (参照 59、83)

6 (4) 生殖発生毒性

7 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
8 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。

9
10 (ソルビン酸)

11 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
12 体重/日²⁾) 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
13 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、
14 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
15 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 10、18、26、
16 28)

17
18 雌雄のラット (各群各 50 匹) の一生涯にソルビン酸 (0、5% ; 0、2500 mg/kg
19 体重/日²⁾) を混餌投与し、第 2 世代ラットに 250 日間混餌投与した二世世代試
20 験の第 2 世代群では、肝臓・腎臓・心臓・精巣に異常所見を認めなかった⁵⁾。
21 なお、本試験結果は、論文として発表されていない。(参照 26、28 ; ただし、
22 参照 26 では、参照 28 と異なり、本試験が二世世代試験であることを記載して
23 おらず、当然ながら、肝臓・腎臓・心臓・精巣に異常所見を認めなかったこ
24 とについて、第 2 世代の所見としていない。)

25
26 雌雄のラット (各群各 50 匹) を第 1 世代としてソルビン酸 (0、0.1、0.5、
27 5.0% ; 0、50、250、2,500 mg/kg 体重/日²⁾) を 1,000 日間混餌投与し、一
28 部のラットを用いて第 2 世代を用意した二世世代試験では、第 2 世代ラット 30
29 匹に 5.0%のソルビン酸を 252 日間混餌投与しても投与に起因した組織学的
30 変化は認められず、0.1 あるいは 0.5%のソルビン酸を投与した群でも対照群
31 と比較して成長や繁殖に差がなかった⁶⁾。(参照 26、28、追 ; ただし、参照
32 28 では、記載が不十分であり、特に実験条件の不適切な省略のために参照
33 26 と異なった内容になっている。)

34
35 (ソルビン酸カリウム)

36 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、
37 21.4、99.1、460.0 mg/kg 体重) を妊娠 6~15 日に強制経口投与し、妊娠 17
38 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

1 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。
2 外表、内臓及び骨格検査においてもソルビン酸投与による影響は認められな
3 かった。(参照 41、49)

4
5 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、
6 3.4、15.8、73.3、340.0 mg/kg 体重)を妊娠 6～15 日に強制経口投与し、妊
7 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
8 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
9 かった。外表、内臓及び骨格検査においてもソルビン酸投与による影響は認
10 められなかった。(参照 41、49)

11 (5) 遺伝毒性

12 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
13 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
14 ある。なお、遺伝毒性物質とされている物質は、国際がん研究機関 (IARC)
15 及び米国環境保護庁 (EPA) で評価されたものではないことに留意する必要が
16 ある。
17

18 a. DNA 損傷試験

19 (ソルビン酸)

20 枯草菌 (*Bacillus subtilis* H17、M45) を用いた DNA 損傷試験 (Rec-assay)
21 (最高濃度 5.0 mg/disk) では、S9mix 非存在下で陰性であった。(参照 68)
22

23 b. 復帰突然変異試験

24 (ソルビン酸)

25 細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535) を用いた復帰
26 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
27 った。(参照 17、68)
28

29 (ソルビン酸ナトリウム)

30 細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高
31 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
32 70)
33

34 (ソルビン酸カリウム)

35 細菌 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) を
36 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
37
38

1 かわらず陰性であった。(参照 67、70)

2 酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃
3 度 2.5%) では、S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。(参照 67)

5 c. 遺伝子突然変異試験

6 (ソルビン酸)

7 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
8 (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
9 照 65)

10 (ソルビン酸ナトリウム)

11 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
12 高濃度 800 µg/mL) では、200 µg/mL (1.5 mM) 以上で有意な増加がみられ
13 た。(参照 65)

14 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
15 高濃度 1,000 µg/mL) では、いずれも陰性であった。(参照 70)

16 (ソルビン酸カリウム)

17 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
18 (最高濃度 20,000 µg/mL) では、突然変異は陰性であった。(参照 65)

19 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
20 (最高濃度 20,000 µg/mL) では陰性であった。(参照 70)

21 d. 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

22 (ソルビン酸)

23 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
24 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 17)

25 e. DNA 切断試験

26 (ソルビン酸)

27 ヒト肺がん由来培養細胞株 (A549) (最高濃度 2,000 µg/mL) を用いた DNA
28 切断試験では、S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。(参照 17)

29 (ソルビン酸カリウム)

30 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
31 ラット肝 DNA 切断試験では、陰性であった。(参照 17)

32 f. 染色体異常及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験

1 (ソルビン酸)

2 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
3 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、
4 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 65)

5 マウスへの単回経口投与 (最高用量 5,000 mg/kg 体重) による SCE 試験で
6 は、いずれも陰性であった。(参照 17)

7
8 (ソルビン酸ナトリウム)

9 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
10 1,000 µg/mL) では、いずれも陰性であった。(参照 70)

11 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
12 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
13 mM) 以上で、SCE は 200 µg/mL 以上で有意な増加がみられた。(参照 65)

14 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
15 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
16 が、経口投与で陰性であった。(参照 70)

17
18 (ソルビン酸カリウム)

19 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
20 SCE 試験 (最高濃度はいずれも 40 mM) は、染色体異常は 20 mM より明らか
21 な増加がみられ、SCE は 10 mM より統計的に有意な増加がみられた。(参照
22 63)

23 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
24 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
25 み有意に増加し、SCE は 10,000 µg/mL 以上で統計的に有意な増加がみられた。

26 (参照 65)

27 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
28 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 70)

29 g. 小核試験

30 (ソルビン酸)

31 マウスへの経口投与 (最高用量 5,000 mg/kg 体重) による骨髄小核試験では、
32 いずれも陰性であった。(参照 17)

33
34 (ソルビン酸ナトリウム)

35 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 (最高用量 200
36 mg/kg 体重) による骨髄小核試験では、新鮮なサンプルではいずれも陰性であ
37 ったが、200 mg/kg 体重投与群の 24 時間保存サンプルでは小核出現頻度の増
38

1 加がみられた。(参照 70)

3 B. ソルビン酸類に由来する副生成物

4 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
5 することが報告されている。ただし、通常の使用状況下とは異なる極めて限ら
6 れた条件下で生成すること等に留意する必要がある。(参照 18)

8 (1) 発がん性

9 (パラソルビン酸)

10 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
11 のパラソルビン酸(5-hydroxy-2-hexanoic-acid δ -lactone)⁷を混じたソル
12 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
13 ラソルビン酸の併用は、ソルビン酸の毒性や発がん性に影響を与えなかった
14 (参照 47)。JECFAにおいても、パラソルビン酸の経口投与による発がん
15 性の懸念はないとされている(参照 28)。

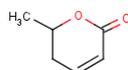
17 (2) 遺伝毒性

18 (4,5-オキシヘキセノエート)

19 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
20 ートが生成する。この物質は細菌(*S. typhimurium* TA100、TA1535)を用
21 いた復帰突然変異試験(最高濃度 5,000 μ g/plate)において、S9 mix 非存在
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 ートは見出されず、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
29 見出されていない。(参照 17)

30 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
31 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、
32 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
33 れている。(参照 6)

⁷ 天然に存在し、調理により生じる可能性のある成分とされている。(文献 47)



1
2 **C. ソルビン酸類と他の食品添加物等の相互作用**

3 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
4 とが報告されている。ただし、ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム等の反応生成物
5 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
6 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
7 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
8 互矛盾のために信頼できず、正常条件下ではヒトの健康に対するハザードがな
9 いとしている。（参照 6）

10
11 **（1）発がん性**

12 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。

13
14 **① ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム**

15 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
16 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
17 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・
18 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
19 生のいずれにおいても、被験物質投与による毒性影響や両被験物質の相乗
20 効果を認めていない。（参照 78）

21
22 **② ソルビン酸とパラオキシ安息香酸エチル**

23 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
24 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
25 酸エチル 2.5%投与群+ソルビン酸 2.5%複合投与群の 4 群にて行った 1 年
26 間の混餌投与試験では、腫瘍発生を認めず、毒性に関する両被験物質の相
27 乗効果も認めなかった。（参照 79）

28
29 **③ ソルビン酸とナイシン**

30 雌雄の雑種白マウス（各群各 25 匹）に、ソルビン酸（40 mg/kg 飼料/
31 日）またはソルビン酸とナイシン（2 mg/kg 体重/日）の混合物を 17 ヶ月
32 間強制経口投与した試験では、腫瘍発生を認めなかった。（参照 42）

33
34 **（2）生殖発生毒性**

35 ソルビン酸とナイシンとの相互作用に関し、以下の報告がある。

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）及びナイシ
38 ン（2 mg/kg 体重/日）を 8 ヶ月間混餌投与した後、F1 から F4 まで出産させた

1 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
2 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、
3 F4 においては被験物質投与群が対照群に比べて高値を示した。(参照 18、28、
4 42)

6 (3) 遺伝毒性

7 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。な
8 お、遺伝毒性物質とされている物質は、国際がん研究機関 (IARC) 及び米国
9 環境保護庁 (EPA) で評価されたものではないことに留意する必要がある。

11 ① ソルビン酸類と亜硝酸塩

12 a. DNA 損傷試験

13 (ソルビン酸と亜硝酸塩)

14 ソルビン酸が広範に使用される一方、亜硝酸塩も食肉の着色料として多用
15 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
16 DNA 損傷物質が産生されることが報告されている (参照 50、58)。更にそ
17 の主成分は ethylnitrolic acid (ENA) であることがわかっている。しかし
18 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、
19 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
20 ることを意味するものではないとされている。(参照 52)

21 枯草菌 (*B. subtilis*) を用いた Rec-assay でソルビン酸 (20 mM) と亜
22 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
23 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
24 以上にすれば認められなくなる。その反応液から ethylnitrolic acid (ENA)
25 と 1,4-dinitro-2-methylpyrrole (DNMP) が分離され、順に 100 µg/disk、40
26 µg/disk で陽性の結果を示した。(参照 71)

28 b. 復帰突然変異試験

29 (ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム)

30 細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最
31 高濃度 200 µg/plate (ENA)、150 µg/plate (DNMP)) では、ENA は TA100
32 のみで陽性、DNMP は TA100 及び TA98 で共に陽性で、TA100 で特に強
33 い活性を示している。(参照 71)

34 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
35 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、
36 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
37 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
38 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

1 いる。(参照 84)

2 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
3 ずれも 8 mM) で pH6.8、37 °C で 1 時間処理すると
4 1-nitro-2-methyl-4-aminopyrrole (NMAP) が生成され、その細菌 (*S.*
5 *typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 100
6 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。
7 (参照 35)

9 c. 遺伝子突然変異試験

10 (ソルビン酸カリウムと亜硝酸ナトリウム)

11 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
12 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
13 ~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
14 (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
15 れも陰性であった。(参照 34)

16 d. 染色体異常試験

17 (ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム)

18 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
19 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
20 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、
21 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
22 加している。(参照 64)

23 e. 小核試験

24 (ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム)

25 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
26 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
27 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
28 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
29 照 69)

30 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
31 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 86)

32
33
34
35 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
36 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、
37 正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 6)

② ソルビン酸と5種のアミン類

ソルビン酸 (0.33 μM) 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⁸各 0.33 μM) 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 15)

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⁹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⁺) 及びM45 (rec⁻) 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 19)

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 6、18)、乳酸に特に過敏なヒト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ヒトで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、

⁸ 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。

⁹ 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。

1 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
2 究が必要であるとされている。(参照 18、38、39)

3 4 5. 一日摂取量の推計等

5 (1) わが国における評価

6 ①マーケットバスケット調査による推計

7 「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
8 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
9 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
10 において 19.6 mg/ヒト/日であり、年々減少する傾向にある。(参照 89)

11 また、2003 年度調査では、摂取量は 13.6 mg/ヒト/日であり、ADI (25
12 mg/kg 体重/日)比は 1.08%とされている。なお、その約 90%は魚介・肉
13 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
14 31)

15 16 ②生産量調査による推計

17 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
18 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
19 して約 31.1 mg/ヒト/日と推定されており、ADI (25 mg/kg 体重/日)比は
20 2.5%である。(参照 88)

21 22 (2) 米国における評価

23 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
24 NAS/NRCによるGRAS物質等の全米使用量調査において、ソルビン酸と同
25 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
26 (753 トン)と報告されている¹⁰。(参照 33)

27 また、1983 年の報告に、ソルビン酸、同ナトリウム塩、同カリウム塩及び
28 同カルシウム塩の摂取量は 25 mg/成人、23~26 mg/kg 体重/6~24 ヶ月幼児
29 との推計がある。(参照 22)

30 31 (3) EU における評価

32 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
33 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
34 ルシウム塩の摂取量は 29.4 mg/ヒト/日と報告されている。(参照 87)

35 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
36 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

¹⁰ 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/ヒト/日と推定される。

1 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
2 (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
3 がないとされている。(参照 40)

5 Ⅲ. 国際機関等における評価

6 1. JECFA における評価

7 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
8 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
9 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
10 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 28)

11 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
12 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
13 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
14 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
15 ープ ADI をナトリウム塩に拡大した。(参照 91)

16 2. FDA における評価

17 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
18 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
19 いと評価されている。(参照 26)

20 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
21 (GMP) の下での加工食品への使用が認められている。(参照 7)

22 3. EU における評価

23 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、
24 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
25 Agency により提出されたデータも加味して評価を行った。

26 その結果は、次のとおりである。

- 27 (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
28 とラットの間で本質的な相違はない。
- 29 (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
30 発がん性を示さないと判断される。
- 31 (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
32 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
33 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、
34 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
35 い。

- 1 (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。
2 (5) ソルビン酸または同カリウム塩と亜硝酸塩の相互作用の結果には一貫性
3 がない。通常の使用条件下では、ヒトの健康影響は生じえないと考えられ
4 る。
5 (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
6 に接触性蕁麻疹を起こすとの報告がある。

7
8 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
9 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
10 長期投与試験から NOEL 1,400 mg/kg 体重/日とされた。しかし、これらの試
11 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
12 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。
13 (参照 6)

14
15 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 NOEL5.0%
16 (2,500 mg/kg 体重相当) に、安全係数を 100 とし、ADI 0~25 mg/kg 体重/
17 日と設定している。(参照 6)

18
19 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
20 下で認められている (E203)。(参照 5)

21

<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 ₅₀ =12.50 g/kg 体重	45
				雌			LD ₅₀ =9.60 g/kg 体重	
		経口	雄	ソルビン酸ナトリウム		LD ₅₀ =4.3 g/kg 体重	26	
			雌			LD ₅₀ =3.6 g/kg 体重		
反復投与毒性	マウス	14 週間	経口	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存し、生存動物に急性中毒や神経症状を認めなかった。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、体重の変化に比例しない変化としては、雄の 20%投与群を除く雌雄の全投与群における肝重量の増加と、ほぼ全投与群における精巣重量の減少を認めた。病理学的検査結果として、肉眼的には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記載されていない。	60
	ラット	90 日間		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	体重と摂餌量に群間の差を認めなかった。臓器の変化としては、8.0%投与群で軽度ながら統計学的に有意な肝比重量の増加を認めたが、同群の肝臓において被験物質投与に起因した組織学的変化を認めなかった。なお、4.0%投与群の肝臓では何ら異常を認めず、腎臓においても被験物質投与による影響を認めなかった。	26 28 82
	ラット	第 1 世代 一生涯	混餌	雌雄各 50		0、5%; 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・死因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。 <NOEL:5% (2,500 mg/kg 体重/日) (JECFA による)>	26 28
	ラット	第 1 世代 1,000 日間	混餌	雌雄各 50		0、0.1、0.5、5.0%; 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・死因・繁殖性に差がなかった <NOEL:5% (2,500 mg/kg 体重/日) (JECFA による)>	26 28
	イヌ	90 日間		雄 2、雌 1		0、4%; 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。	26 28

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)	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。	26 28
	イヌ	3ヶ月間	混餌	8		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。	26 28
発がん性	マウス	64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	64週間経過時点で腫瘍の発生を認めていない。	60 61
	マウス	17ヶ月	強制経口	雌雄各25		40 mg/kg 体重/日	腫瘍の発生を認めなかった。	26 42
	マウス	80週間	混餌	雄48、雌50		0、1.0、5.0、10% ; 0、1,500、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、被験物質の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を一応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。	41 48
	ラット	104週間	混餌	雌雄各48		0、1.5% (雄：630 mg/kg 体重/日、雌：4,330 mg/kg 体重/日)、5,690 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、いずれも被験物質の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を一応1.5%投与群と評価しながらも、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%近辺であろうと考察している。	41 43
	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	腫瘍の発生を認めなかった。	44

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	雄の5.0%投与群で体重増加抑制を示し、雌雄の投与群で摂餌量が減少傾向を示したが、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。	59 83
	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。	10 18 26 28
生殖発生毒性		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70日間	混餌					
	ラット	第2世代250日間	混餌	雌雄各50	0、5% ; 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。なお、本試験結果は、論文として発表されていない。 (NOEL:5% (2,500 mg/kg 体重/日) (JECFAによる))	26 28	
	ラット	第2世代252日間	混餌	30	0、0.1、0.5、5.0% ; 0、50、250、2,500 mg/kg 体重/日	投与に起因した組織学的変化は認められず、0.1あるいは0.5%のソルビン酸を投与した群でも対照群と比較して成長や繁殖に差がなかった。 (NOEL:5% (2,500 mg/kg 体重/日) (JECFAによる))	26 28	
	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	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ソルビン酸投与による影響は認められなかった。	41 49
	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	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ソルビン酸投与による影響は認められなかった。	41 49
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。	68	
		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535		最高濃度5,000 mg/plate	S9 mix 非存在下で陰性であった。	17 68	
	In vitro	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。	70	

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。	67 70
		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。
	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)		ソルビン酸	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。	65
	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)		ソルビン酸ナトリウム	最高濃度 800 µg/mL	200 µg/mL (1.5 mM) 以上で有意な増加がみられた。	65
		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	70
	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)		ソルビン酸カリウム	最高濃度 20,000 µg/mL	陰性であった。	65
		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。	70
	In vitro	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ヒト培養細胞株 (A 549)		ソルビン酸	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。	17
	In vitro	DNA 切断試験	ヒト肺がん由来培養細胞株 (A 549)		ソルビン酸	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。	17
	ラット	DNA 切断試験	腹腔内投与		ソルビン酸カリウム	0、400、800、1,200 mg/kg 体重	陰性であった。	17
	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 (V79)		ソルビン酸	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。	65

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)	マウス	姉妹染色分体交換(SCE)試験	単回経口投与		ソルビン酸	最高用量 5,000 mg/kg 体重	いずれも陰性であった。	17
	In vitro	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)		ソルビン酸ナトリウム	最高濃度 1,000 µg/mL	いずれも陰性であった。	70
		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。	65
		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、経口投与で陰性であった。	70
	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)		ソルビン酸カリウム	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は10 mM より統計的に有意な増加がみられた。	63
		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は10,000 µg/mL 以上で統計的に有意な増加がみられた。	65
	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)		ソルビン酸カリウム	最高濃度 20,000 µg/mL	いずれも陰性であった。	70
	マウス	小核試験	経口投与		ソルビン酸	最高用量 5,000 mg/kg 体重	骨髄小核試験では、いずれも陰性であった。	17
	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		ソルビン酸ナトリウム	最高用量 200 mg/kg 体重	新鮮なサンプルではいずれも陰性であったが、200 mg/kg 体重投与群の24時間保存サンプルでは小核出現頻度の増加がみられた。	70
	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。
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)		いずれも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 38 39

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	被検物質	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発がん性に影響を与えなかった。	28
遺伝毒性	In vitro	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。	17

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	被検物質	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毒性影響や両被験物質の相乗効果を認めていない。	78

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	1年間	混餌	雌雄各21	ソルビン酸とパラオキシ安息香酸エチル	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% 投与群+ソルビン酸 2.5% 複合投与群の4群	腫瘍発生を認めず、毒性に関する両被験物質の相乗効果も認めなかった。	79
	マウス	17ヶ月間	強制経口	雌雄各25	ソルビン酸とナイシン	ソルビン酸 (40 mg/kg 飼料/日)、ソルビン酸+ナイシン (2 mg/kg 体重/日)	腫瘍発生を認めなかった。	42
生殖発生毒性	マウス	8ヶ月投与した後、F1からF4まで出産させた試験	混餌	雌雄各25	ソルビン酸とナイシン	ソルビン酸 (40 mg/kg 体重/日) 及びナイシン (2 mg/kg 体重/日)	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ヶ月間の体重増加は、F1からF3では変化はなかったが、F4においては被験物質投与群が対照群に比べて高値を示した。	18 28 42
遺伝毒性	<i>In vitro</i>	DNA 損傷試験 (Rec-assay)	<i>B. subtilis</i>		ソルビン酸と亜硝酸ナトリウムの反応液 (60°Cで1時間反応させた反応液)	ソルビン酸 (20 mM)、亜硝酸ナトリウム (160 mM)	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。	71
					ethylnitrolic acid (ENA)、1,4-dinitro-2-methyl pyrrole (DNMP)	順に 100 µg/disk、40 µg/disk	陽性の結果を示した。	
	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100	ENA DNMP	最高濃度 200 µg/plate (ENA)、150 µg/plate (DNMP)	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。	71	

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		1-nitro-2-methyl-4-aminopyrrole (NMAP)	最高濃度 100 µg/plate	S9mixの有無にかかわらず陰性。	35
	<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 (V79)		ソルビン酸カリウムと亜硝酸ナトリウム	亜硝酸ナトリウム単独処理 (0.01 ~ 0.2%)、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%)	亜硝酸ナトリウム単独処理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及び両者の同時処理においては、いずれも陰性であった。	34
	マウス	染色体異常試験 30日間	経口		ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム	ソルビン酸単独 (15 mg/kg 体重/日)、亜硝酸ナトリウム単独 (2 mg/kg 体重/日)、ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム同時 (7.5 + 1 mg/kg 体重/日)	ソルビン酸単独では、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では有意に増加し、ソルビン酸と亜硝酸ナトリウム同時ではさらに増加している。	64
	<i>In vitro</i>	小核試験	腹腔内		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)	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。	69
	マウス	小核試験	経口		亜硝酸ナトリウム	最高用量 200 mg/kg 体重	陰性の結果が得られている。	86

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 TA102 TA1535 TA1537		ソルビン酸と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)を反応させた後抽出して得られた主生成物5種	最高濃度 5 mg/plate	S9 mixの有無にかかわらず、いずれも陰性であった。	15
		DNA 損傷試験	<i>Escherichia coli</i> PQ37				S9mixの有無にかかわらず陰性であった。	
		DNA 損傷試験	プラスミド及びHeLa細胞			使用した生成物の最高濃度 10 mg/mL	いずれも陰性であった。	
		細胞毒性試験				使用した生成物の最高濃度 10 mg/mL	陰性であった。	
	<i>In vitro</i>	Rec-assay	<i>B. subtilis</i> H17 (rec ⁺) 及び M45 (rec)		ソルビン酸カリウム、アスコルビン酸及び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)と反応させた反応液	ソルビン酸カリウム(400 µg/disk)、アスコルビン酸(75 µg/plate)、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、硫酸鉄各0.5~0.9 µg/plate)	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。	19
	<i>In vitro</i>	復帰変異性試験	<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100			最高濃度 100 µL/plate	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。	

1 < 参照 >

- 2 1 JECFA. Summary of Evaluations Performed by the JECFA ,
3 Calcium Sorbate. IPCS INCHEM. (2001).
4 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_292.htm
- 5 2 Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological Evaluation of
6 Certain Food Additives with a Review of General Principles and of
7 Specifications. WHO Technical Report Series No.539, FAO
8 Nutrition Meetings Report Series No.53. (1974).16-18.35.38
- 9 3 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Antimicrobials,
10 Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents,
11 Acid and Bases (Calcium Sorbate). FAO Nutrition Meetings
12 Report Series No.40A,B,C , WHO/Food Add./67.29. (1967).
13 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj15.htm>
- 14 4 JECFA. Calcium Sorbate. Online Edition: "Combined
15 Compendium of Food Additive Specifications" . (1992).
16 [http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/
17 Additive-097.pdf](http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-097.pdf)
- 18 5 Office for Official Publications of the EC. European Parliament
19 and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food
20 Additives other than Colours and Sweeteners. Consolidated Text,
21 Consleg: 1995L0002-29/01/(2004): 1-8, 20-24.
- 22 6 Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for
23 Food. Report of the SCF Thirty-fifth Series. (1996).
- 24 7 Food and Drug Administrations, HHS. Part 182-Substances
25 Generally Recognized as Safe, Subpart D-Chemical Preservatives.
26 21CFR Ch.1, pp.467, 476-478 (4-1-07 Edition)
- 27 8 Institute of Medicine of the National Academies. Calcium Sorbate.
28 Food Chemical Codex Fifth Edition. (2004): 82.
- 29 9 Witter RF, Newcomb EH, Stotz E. The Oxidation of Hexanoic Acid
30 and Derivatives by Liver Tissue in Vitro. J. Biol. Chem.
31 (1950)185: 537-548.
- 32 10 Demaree GE, Sjogren DW, McCashland BW, Cosgrove EP.
33 Preliminary Studies on the Effect of Feeding Sorbic Acid Upon the
34 Growth, Reproduction, and Cellular Metabolism of Albino Rats. J.
35 Amer. Pharm. Ass. Sci. (1955)44: 619-621.
- 36 11 Deuel HJJr, Calbert CE, Anisfeld L, McKeehan H, Blunden HD.
37 Sorbic Acid as a Fungistatic Agent for Foods. II . Metabolism of a,
38 β -Unsaturated Fatty Acids with Emphasis on Sorbic Acid. Food

- 1 Res. (1954)19 :13-19.
- 2 12 Melnic D, Luckmann FH, Gooding CM. Sorbic Acid as a
3 Fungistatic Agent for Foods. V. Resistance of Sorbic Acid in
4 Cheese to Oxidative Deterioration. Food Res. (1954)19: 33-43.
- 5 13 Westöö G. On the Metabolism of Sorbic Acid in the Mouse. Acta.
6 Chem. Scand. (1964)18: 1373-1378.
- 7 14 Fingerhut M, Schmidt B, Lang K. Uber den Stoffwechsel der
8 1-14C-Sorbinsäure. Biochem. Z. (1962)336: 118-125.
- 9 15 Ferrand C, Marc F, Fritsch P, Cassand P, de Saint Blanquat G.
10 Mutagenicity and Genotoxicity of Sorbic Acid-amine Reaction
11 Products. Toxicol. in Vitro. (2000)14: 423-428.
- 12 16 Ferrand C, Marc F, Fritsch P, Cassand P, de Saint Blanquat G.
13 Genotoxicity Study of Reaction Products of Sorbic Acid. J. Agric.
14 Food Chem. (2000)48: 3605-3610.
- 15 17 Jung R, Cojocel C, Muller W, Bottger D, Luck E. Evaluation of the
16 Genotoxic Potential of Sorbic Acid and Potassium Sorbate. Food
17 Chem. Toxicol. (1992)30: 1-7
- 18 18 Walker R. Toxicology of Sorbic Acid and Sorbates. Food Addit.
19 Contam. (1990)7: 671-676.
- 20 19 Kitano K, Fukukawa T, Ohtsuji Y, Masuda T, Yamaguchi H.
21 Mutagenicity and DNA-damaging Activity Caused by Decomposed
22 Products of Potassium Sorbate Reacting with Ascorbic Acid in the
23 Presence of Fe Salt. Food Chem. Toxicol. (2002)40: 1589-1954.
- 24 20 Khandelwal GD, Wedzicha BL. Nucleophilic Reactions of Sorbic
25 Acid. Food Addit. Contam. (1990)7: 685-694.
- 26 21 Kinderlerer JL, Hatton PV. Fungal Metabolites of Sorbic Acid.
27 Food Addit. Contam. (1990)7: 657-669.
- 28 22 Shu YZ, Kingston DG, Van Tassell RL, Wilkins TD. Metabilism of
29 1,4-Dinitro-2-Methylpyrrole, a Mutagen Formed by a Sorbic
30 Acid-Nitrite Reaction, by Intestinal Bacteria. Environ. Mol.
31 Mutagen. (1991)17: 181-187.
- 32 23 Schnell S, Wondrak C, Wahl G, Schink B. Anaerobic Degradation
33 of Sorbic Acid by Sulfate-Reducing and Fermenting Bacteria :
34 Pentanone-2 and Isopentanone-2 as Byproducts. Biodegradation.
35 (1991)2: 33-41.
- 36 24 Ferrand C, Marc F, Fritsch P, Cassand P, de Saint Blanquat G.
37 Chemical and Toxicological Studies of Products Resulting from
38 Sorbic Acid and Methylamine Interaction in Food Conditions.

1 Amino Acids. (2000)18: 251-263.

2 25 Perez-Prior M, Manso JA, Garcia-Santos M.delP, Calle E, Casado J.
3 Alkylating Potential of Potassium Sorbate. J. Agric. Food Chem.
4 (2005)53: 10244-10247.

5 26 LSRO/FASEB. Evaluation of the Health Aspects of Sorbic Acid and
6 Its Salts as Food Ingredients. National Technical Information
7 Service(NTIS) PB262663. (1975).

8 27 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Antimicrobials,
9 Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents,
10 Acid and Bases (Sorbic Acid). FAO Nutrition Meetings Report
11 Series No.40A,B,C , WHO/Food Add./67.29 (1967) .
12 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj14.htm>

13 28 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives
14 Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants,
15 Emulsifiers and Thickening Agents. WHO Food Additives Series
16 No.5. IPCS INCHEM. (1973).
17 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je18.htm>

18 29 JECFA. Safety Evaluation of Certain Food Additives. WHO Food
19 Additives Series 42. IPCS INCHEM. (1999).
20 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je16.htm>

21 30 Weaver VM, Buckley T, Groopman JD. Lack of Specificity of
22 trans,trans-Muconic Acid as a Benzene Biomarker after Ingestion
23 of Sorbic Acid-preserved Foods. Cancer Epidemiol. Biomarkers
24 Prev. (2000)9: 749-755.

25 31 厚生労働省. 平成 15 年度マーケットバスケット方式による安息香酸、
26 ソルビン酸、プロピオン酸、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸、
27 アナトー色素、タール色素の摂取量調査.

28 32 田村真八郎. 食品保存料 ソルビン酸について. 技術の窓.
29 (2003)1140.

30 33 National Research Council, Washington, DC Prepared for : FDA.
31 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to
32 Food. NTIS PB91-127266. (1987).

33 34 Budayova E. Effects of Sodium Nitrite and Potassium Sorbate on
34 in Vitro Cultured Mammalian Cells. Neoplasma. (1985)32:
35 341-350.

36 35 Osawa T, Ishibashi H, Namiki M, Kada T. Desmutagenic Actions of
37 Ascorbic Acid and Cysteine on a New Pyrrole Mutagen Formed by
38 the Reaction Between Food Additives ; Sorbic Acid and Sodium

- 1 Nitrite. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1980)95: 835-841.
- 2 36 Ninth Report of the JECFA. Specifications for the Identity and
3 Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation :
4 Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers,
5 Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases. WHO Technical Report
6 Series No.339. (1966): 16-17,19-20.
- 7 37 Commission Directive 96/77/EC. Laying Down Specific Purity
8 Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners.
9 OJ L 339, 30.12. (1996): 1-5.
- 10 38 Haustein UF. Burning Mouth Syndrome Due to Nicotinic Acid
11 Ester and Sorbic Acid. *Contact Dermatitis.* (1988)19: 225-226.
- 12 39 Lamey PJ, Lamb AB, Forsyth A. Atypical Burning Mouth
13 Syndrome. *Contact Dermatitis.* (1987)17: 242-243.
- 14 40 EU Commission. Report from the Commission on Dietary Food
15 Additive Intake in the European Union. (2001)
16 [http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/
17 flav15_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf)
- 18 41 Liebert MA. Final Report on the Safety Assessment of Sorbic Acid
19 and Potassium Sorbate. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1988)7: 837-880.
- 20 42 Shtenberg AJ, Ignat'ev AD. Toxicological Evaluation of Some
21 Combinations of Food Preservatives. *Food Cosmet. Toxicol.*
22 (1970)8: 369-380.
- 23 43 Gaunt IF, Butterworth KR, Hardy J, Gangolli SD. Long-term
24 Toxicity of Sorbic Acid in the Rat. *Food Cosmet. Toxicol.* (1975)13:
25 31-45.
- 26 44 Dickens F, Jones HEH, Waynforth HB. Further Tests on the
27 Carcinogenicity of Sorbic Acid in the Rat. *Br. J. Cancer.* (1968)22:
28 762-768.
- 29 45 内田雄幸, 内藤克司, 安原加壽雄, 大場栄, 佐藤千百合, 下温湯シヅ
30 他. テヒドロ酢酸, ソルビン酸およびそれらの併用時の急性経口毒性
31 に関する研究. 衛生試験所報告. (1985)103: 166-171.
- 32 46 大野良隆, 関川進, 山本博昭, 中森一男, 螺良義彦. ソルビン酸と安
33 息香酸のラットにおける相乗毒性試験. 奈医誌(J Nara Med Ass).
34 (1978)29: 695-708.
- 35 47 Mason PL, Gaunt IF, Hardy J, Kiss IS, Butterworth KR, Gangolli
36 SD. Long-term Toxicity of Parasorbic Acid in Rats. *Food Cosmet.*
37 *Toxicol.* (1976)14: 387-394.
- 38 48 Hendy RJ, Hardy J, Gaunt IF, Kiss IS, Butterworth KR. Long-term

1 Toxicity Studies of Sorbic Acid in Mice. Food Cosmet. Toxicol.
2 (1976)14: 381-386.

3 49 Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for : FDA.
4 Teratologic Evaluation of FDA 73-4, Potassium Sorbate ; Sorbistat
5 in Mice and Rats. Contract No. FDA 223-74-2176, NTIS
6 PB-245520, Jan (1975).

7 50 Hayatsu H, Chung KC, Kada T, Nakazima T. Generation of
8 Mutagenic Compound(s) by a Reaction Between Sorbic Acid and
9 Nitrite. Mutat. Res. (1975)30: 417-419.

10 51 Kito Y, Namiki M, Tsuji K. A New N-nitropyrrole, 1,
11 4-dinitro-2-methylpyrrole, Formed by the Reaction of Sorbic Acid
12 with Sodium Nitrite. Tetrahedron. (1978)34: 505-508.

13 52 Namiki M, Kada T. Formation of Ethylnitrolic Acid by the
14 Reaction of Sorbic Acid with Sodium Nitrite. Agric. Biol. Chem.
15 (1975)39: 1335-1336.

16 53 Sofos JN. Sorbate Food Preservatives. CRC Press, Inc.
17 (1989):16-17,28-33,134-135,150-153.

18 54 出願人:小川博衛. ソルビン酸製剤. 特許広報 昭 57-25190.

19 55 Harris NE, Rosenfield D. Protection of Cheese with Calcium
20 Sorbate-Treated Wrappers. Food Technol. (1965)19: 656-658.

21 56 西宮隆(株)タイショーテクノス). 保存料. 食品添加物基礎教育セミナー
22 テキスト. (2003): 145-152.

23 57 Lindsay RC. Food Additives [Sorbic acid] . Food Chemistry Second
24 Edition. (1985): 646-648.

25 58 Kada T. DNA-Damaging Products from Reaction Between Sodium
26 Nitrite and Sorbic Acid. Annual Report of National Institute of
27 Genetics (Japan). (1973)24: 43-44.

28 59 小田嶋成和. 変異原性物質の動物発癌テストに関する研究. 昭和 53
29 年度厚生省がん研究助成金による研究報告書(下).(1978): 905.

30 60 林裕造. 環境化学物質の動物発がん試験に関する研究. 昭和 56 年度
31 厚生省がん研究助成金による研究報告書(下). (1981): 999-1003.

32 61 林裕造. 環境化学物質の動物発がん試験に関する研究. 昭和 57 年度
33 厚生省がん研究助成金による研究報告書. (1982)461-463.

34 62 Sorbic Acid. The Merck Index Thirteenth Edition. (2001):
35 1553-1554.

36 63 Abe S, Sasaki M. Chromosome Aberrations and Sister Chromatid
37 Exchanges in Chinese Hamster Cells Exposed to Various
38 Chemicals. J. Natl. Cancer. Inst. (1977)58: 1635-1641.

- 1 64 Banerjee TS, Giri AK. Effects of Sorbic Acid and Sorbic
2 Acid-Nitrite in Vivo on Bone Marrow Chromosomes of Mice.
3 Toxicol. Lett. (1986)31: 101-106.
- 4 65 Hasegawa M, Nishi Y, Ohkawa Y, Inui N. Effects of Sorbic Acid
5 and Its Salts on Chromosome Aberrations, Sister Chromatid
6 Exchanges and Gene Mutations in Cultured Chinese Hamster
7 Cells. Food Chem. Toxicol. (1984)22: 501-507.
- 8 66 Khoudokormoff B, Gist-Brocades NV. Potential Carcinogenicity of
9 Some Food Preservatives in the Presence of Traces of Nitrite.
10 Mutat. Res. (1978)53: 208-209.
- 11 67 Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA. Mutagenic Evaluation of
12 Compound FDA 73-4, Potassium Sorbate. Contract No.
13 FDA223-74-2104, NTIS PB-245 434, 25 Nov. (1974).
- 14 68 Morita K, Ishigaki M, Abe T. Mutagenicity of Materials Related
15 with Cosmetics. J. Soc. Cosmet. Chem. Japan. (1981)15: 243-253.
- 16 69 Mukharjee A, Giri AK, Talukder G, Sharma A. Sister Chromatid
17 Exchanges and Micronuclei Formations Induced by Sorbic Acid
18 and Sorbic Acid-Nitrite in Vivo in Mice. Toxicol. Lett. (1988)42:
19 47-53.
- 20 70 Munzner R, Guigas C, Renner HW. Re-Examination of Potassium
21 Sorbate and Sodium Sorbate for Possible Genotoxic Potential.
22 Food Chem. Toxicol. (1990)28: 397-401.
- 23 71 Namiki M, Udaka S, Osawa T, Tsuji K, Kada T. Formation of
24 Mutagens by Sorbic Acid-Nitrite Reaction : Effects of Reaction
25 Conditions on Biological Activities. Mutat Res. (1980)73: 21-28.
- 26 72 Lueck E, Remmer KH, Bartenchlager M. Calcium Sorbate for
27 Protecting Cheese Against Mold. Chem. Abstract. (1977)87: 474.
- 28 73 Farbserke Hoechst AG. Preservative for Cheese. Chem. Abstract.
29 (1967)67: 203.
- 30 74 Lueck E. Use of a Calcium Sorbate Suspension in the Immersion
31 Preservation of Food Surfaces. Chem. Abstract. (1976)85: 532.
- 32 75 Lueck E. Fungistatische Verpackungsmaterialien auf Basis
33 Sorbinsaure und Calciumsorbit. Dtsch. Lebensmitt. Rundsch.
34 (1962)58: 353-357.
- 35 76 東京都都民生活局. ソルビン酸カルシウム. 食品添加物の安全性に関
36 する文献調査(その 10). (1988): 128-131
- 37 77 日本食品衛生協会. ソルビン酸及びソルビン酸カリウム. 食品衛生検
38 査指針 食品添加物編. (2003): 17-18.

- 1 78 今井俊介, 関川進, 奥山隆三, 中森一男, 山本博昭, 森本純司 他. 亜
2 硝酸ナトリウムとソルビン酸のラットにおける相乗毒性試験. 奈医
3 誌(J Nara Med Ass). (1983)34: 278-287.
- 4 79 北堀吉映, 大嶋正人, 巽義美, 宮代明, 大森高明, 日浅義雄. SD-JCL
5 Rats における Ethyl P-Hydroxibenzoate と Sorbic Acid の相乗毒
6 性効果. 奈医誌(J Nara Med Ass). (1980)31: 295-306.
- 7 80 ソルビン酸, ソルビン酸カリウム. 第7版 食品添加物公定書解説書.
8 (1999): D852-D860.
- 9 81 FDA (21 CFR § 182.1). Substances that are Generally Recognized
10 as Safe. 21CFRCh.1 (2003).
- 11 82 Deuel HJJr, Alfin-Slater R, Well CS, Smyth HFJr. Sorbic Acid as a
12 Fungistatic Agent for Foods. I. Harmlessness of Sorbic Acid as a
13 Dietary Component. Food Res. (1954)19: 1-12.
- 14 83 今井清, 加藤満利子, 林裕造, 安藤光男, 池田久, 橋本恵子.
15 Potassium Sorbate のラットにおける癌原性に関する研究. 秦野研
16 究所年報. 第3巻. (1980): 33-35.
- 17 84 Namiki M, Osawa T, Ishibashi H, Namiki K, Tsuji K. Chemical
18 Aspects of Mutagen Formation by Sorbic Acid-Sodium Nitrite
19 Reaction. J. Agric. Food Chem. (1981)29: 407-411.
- 20 85 Osawa T, Ishibashi H, Namiki M, Kada T, Tsuji K. Desmutagenic
21 Action of Food Components on Mutagens Formed by the Sorbic
22 Acid/Nitrite Reaction. Agric. Biol. Chem. (1986)50: 1971-1977.
- 23 86 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate MJr. Micronucleus Tests in
24 Mice on 39 Food Additives and Eight Miscellaneous Chemicals.
25 Food Chem. Toxicol. (1988)26: 487-500.
- 26 87 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of
27 Food Additives in the UK:Initial Surveillance. Food Surveillance
28 Paper No.37, HMSO. (1993).
- 29 88 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の
30 推定」研究グループ. 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推
31 定 その1 指定添加物品目(第7回最終報告)第4章保存料. 平成16
32 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)
33 (2005): 1024-1027.
- 34 89 食品添加物研究会編. マーケットバスケット調査対象食品添加物の
35 摂取量-保存料. あなたが食べている食品添加物, 食品添加物一日摂
36 取量の実態と傾向, 本編版. (2001): 20-23.
- 37 90 Ishiwata H, Yamada T, Yoshiike N, Nishizima M, Kawamoto A,
38 Uyama Y. Daily Intake of Food Additives in Japan in Five Age

1 Groups Estimated by the Market Basket Method. Eur. Food Res.
2 Technol. (2002)215: 367-374.
3 91 Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food
4 Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series
5 No.733 (1986)
6 a Principles for the safety assessment of food additives and
7 contaminants in food. World Health Organization, International
8 Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint
9 FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva,
10 Environmental Health Criteria 70 (1987).
11 追 Lang,K. 1960. Die Vertraglichkeit der Sorbinsaure.
12 Arzneim-Forsch. 10:997-999.