資料 2−1

府食第１２４４号
平成２０年１１月１８日

食品安全委員会
委員長　　見上　彪　殿

添加物専門調査会
座長　福島　昭治

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成１９年３月１９日付け厚生労働省発食安第０３１９０２５号をもって厚生労働大臣から食品安全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について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

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 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

＜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　真
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　真
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。

Ⅰ．評価対象品目の概要（参照 1、2、3）

１．用途

保存料

２．化学名（参照 1、3）

和名：ソルビン酸カルシウム

英名：Calcium Sorbate

CAS 番号：7492-55-9

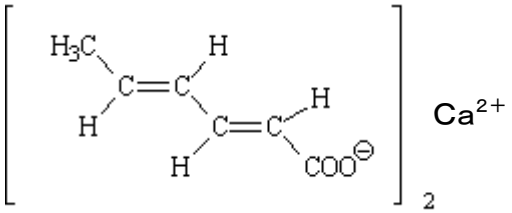
３．分子式（参照 1、3）

$C_{12}H_{14}CaO_4$

４．分子量（参照 1、3）

262.32

５．構造式（参照 1）



６．性状等

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。（参照 1）

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℃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℃で 58.2%）より低い（参照 2、4）。エタノールにはほとんど溶けない（参照 1）。

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昇華性はなく比較的安定である（参照 5）。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が、密封した褐色瓶中では比較的安定に保管できるとされる（参照 2、3）。

７．評価要請の経緯

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。

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

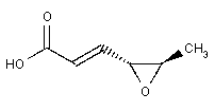
１．食品中での安定性

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℃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[1]）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 δ-lactone[2]）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℃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（$CH_3CH=CHCH=CH_3$）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*-$CH_3CH=CHCH=CHCH_2OH$）及び *t*-4-ヘキセノール（*t*-$CH_3CH=CHCH_2CH_2CH_2OH$）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 $CH_3CH(OC_2H_5)CH=CHCH=CH_2$ 等）を生成することなどが報告されている。（参照 9）

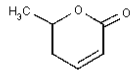
（３）食品成分との反応性

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（$CH_3C(=NOH)NO_2$、ENA）、1,4-dinitro-2-methylpyrrole（DNMP）[3]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）。

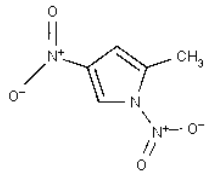
２．体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

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（$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$）、酪酸（$CH_3CH_2CH_2COOH$）あるいはクロトン酸（$CH_3CH=CHCOOH$）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[4]（*t,t*-$HOOCCH=CHCH=CHCOOH$）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

^{14}C 標識ソルビン酸ナトリウム[5]（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 ± 10%が 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 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

^{14}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 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 CO_2 の排泄半減期は 40～110 分であった。（参照 18、22、23、24、25、26）

---

[4] 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）

[5] ^{14}C 標識ソルビン酸：1 位を ^{14}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_{50}）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_{50}

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 ラット 雌	12.50 9.60	30
ソルビン酸ナトリウム	経口	ラット 雄 ラット 雌	4.3 3.6	31

（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[6]）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[6]）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

[6] 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 [6]）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 [6]）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 [6]）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 [6]）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 [6]）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察している。（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[6]）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[6]）混餌投与、または 0.3%（150 mg/kg 体重/日[6]）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[6]）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 [6]）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 [6]）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[7]。（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 [6]）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[8]。（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。

---

[7] 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）

[8] 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.）

（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髄小核試験（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[2]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-オキソヘキセノエート）

ソルビン酸ナトリウムを 105℃で 6 時間処理すると 4,5-オキソ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-オキソ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検出されず、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℃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℃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 ℃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も支持される。（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 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、ベンジルアミン各 0.33 μM）[9]をエタノール中で 50℃あるいは 80℃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 μg/disk）をアスコルビン酸（75 μg/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[10]各 0.5～0.9 μg/disk）と、室温または 40℃／50℃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 μL/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

9 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。

10 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[11]。（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）

---

[11] 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代

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_{50}=12.50 g/kg 体重	30
				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	31
				雌			LD_{50}=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。	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察している。	26 39
	ラット	104 週間	混餌	雌雄各48		0、1.5%（雄：630 mg/kg 体重/日、雌：850mg/kg 体重/日）、10%（雄：4,330 mg/kg 体重/日、雌：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。	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
生殖発生毒性	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
		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 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
		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
		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）	*Bacillus subtilis* 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）	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* 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
	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 1,050 μg/mL	突然変異の有意な増加はみられなかった。	49
	in vitro	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
	in vitro	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
	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）			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	*in vivo* 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
	in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* 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
	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 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
	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）			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
	in vivo	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1,000 ppm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	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* 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℃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

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%＋ソルビン酸2.5%複合投与群の4群	被験物質投与による腫瘍の発生を認めなかった。	55
	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体重/日）、ソルビン酸（40 mg/kg体重/日）＋ナイシン（2 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。	38
生殖発生毒性	マウス	8ヶ月投与した後、F1からF4にわたり行った生殖発生毒性試験	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で対照群に比べて高値を示した。	18 24 38
遺伝毒性	*in vitro*	DNA損傷試験（Rec-assay）	*B. subtilis*		ソルビン酸と亜硝酸ナトリウムの反応液（60℃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。	58
					ENA DNMP	ENA（100 μg/disk）、DNMP（40 μg/disk）	陽性の結果を示した。	
	in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* 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。	58

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* 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。	60
	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。	19
	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。	61
	マウス	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。	62
	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。	63

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* 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。	10
		DNA 損傷試験	*Escherichia coli* 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。	
	in vitro	Rec-assay	*B. subtilis* H17（rec$^+$）及び M45（rec$^-$）		ソルビン酸カリウムを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。	17
	in vitro	復帰変異性試験	*S. typhimurium* 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。	

＜参照＞

1 JECFA. Calcium Sorbate. Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications″.（1992）
http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-097.pdf

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

3 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する文献調査（その 10）.（1988）：128-131

4 西宮隆(㈱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テキスト.（2003）:145-152

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

6 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.（1999）：D852-D860

7 Jung R, Cojocel C, Muller W, Bottger D, Luck E. Evaluation of the Genotoxic Potential of Sorbic Acid and Potassium Sorbate. Food Chem. Toxicol.（1992）30: 1-7

8 Mason PL, Gaunt IF, Hardy J, Kiss IS, Butterworth KR, Gangolli SD. Long-term Toxicity of Parasorbic Acid in Rats. Food Cosmet. Toxicol.（1976）14 : 387-394

9 Kinderlerer JL, Hatton PV. Fungal Metabolites of Sorbic Acid. Food Addit. Contam.（1990）7: 657-669

10 Ferrand C, Marc F, Fritsch P, Cassand P, de Saint Blanquat G. Mutagenicity and Genotoxicity of Sorbic Acid-amine Reaction Products. Toxicol. in Vitro.（2000）14: 423-428

11 Ferrand C, Marc F, Fritsch P, Cassand P, de Saint Blanquat G. Genotoxicity Study of Reaction Products of Sorbic Acid. J. Agric. Food Chem.（2000）48: 3605-3610

12 Ferrand C, Marc F, Fritsch P, Cassand P, de Saint Blanquat G. Chemical and Toxicological Studies of Products Resulting from Sorbic Acid and Methylamine Interaction in Food Conditions. Amino Acids.（2000）18: 251-263

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

14 Kito Y, Namiki M, Tsuji K. A New N-nitropyrrole, 1, 4-dinitro-2-methylpyrrole, Formed by the Reaction of Sorbic Acid

with Sodium Nitrite. Tetrahedron. (1978) 34: 505-508
15 Namiki M, Kada T. Formation of Ethylnitrolic Acid by the Reaction of Sorbic Acid with Sodium Nitrite. Agric. Biol. Chem. (1975) 39: 1335-1336
16 Khandelwal GD, Wedzicha BL. Nucleophilic Reactions of Sorbic Acid. Food Addit. Contam. (1990) 7: 685-694
17 Kitano K, Fukukawa T, Ohtsuji Y, Masuda T, Yamaguchi H. Mutagenicity and DNA-damaging Activity Caused by Decomposed Products of Potassium Sorbate Reacting with Ascorbic Acid in the Presence of Fe Salt. Food Chem. Toxicol. (2002) 40: 1589-1594
18 Walker R. Toxicology of Sorbic Acid and Sorbates. Food Addit. Contam. (1990) 7: 671-676
19 Budayova E. Effects of Sodium Nitrite and Potassium Sorbate on in Vitro Cultured Mammalian Cells. Neoplasma. (1985) 32: 341-350
20 Melnic D, Luckmann FH, Gooding CM. Sorbic Acid as a Fungistatic Agent for Foods. Ⅴ. Resistance of Sorbic Acid in Cheese to Oxidative Deterioration. Food Res. (1954) 19: 33-43
21 Deuel HJJr, Calbert CE, Anisfeld L, McKeehan H, Blunden HD. Sorbic Acid as a Fungistatic Agent for Foods. Ⅱ. Metabolism of a, β-Unsaturated Fatty Acids with Emphasis on Sorbic Acid. Food Res. (1954) 19:13-19
22 Westöö G. On the Metabolism of Sorbic Acid in the Mouse. Acta. Chem. Scand. (1964) 18: 1373-1378
23 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acid and Bases (Sorbic Acid). FAO Nutrition Meetings Report Series No.40A,B,C , WHO/Food Add./67.29 (1967)
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj14.htm
24 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents. WHO Food Additives Series No.5. IPCS INCHEM. (1973)
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je18.htm
25 Fingerhut M, Schmidt B, Lang K. Uber den Stoffwechsel der 1-14C-Sorbinsaure. Biochem. Z. (1962) 336: 118-125
26 Liebert MA. Final Report on the Safety Assessment of Sorbic Acid and Potassium Sorbate. J. Am. Coll. Toxicol. (1988) 7: 837-880

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

28 JECFA. Summary of Evaluations Performed by the JECFA , Calcium Sorbate. IPCS INCHEM.（2001）
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_292.htm

29 Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Prinsiples and of Specifications. WHO Technical Report Series No.539, FAO Nutrition Meetings Report Series No.53.（1974）:16-18,35,38

30 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に関する研究. 衛生試験所報告.（1985）103：166-171

31 LSRO/FASEB. Evaluation of the Health Aspects of Sorbic Acid and Its Salts as Food Ingredients. National Technical Information Service(NTIS) PB262663.（1975）:1-17

32 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 年度厚生省がん研究助成金による研究報告書(下).（1981）：999-1003

33 Deuel HJJr, Alfin-Slater R, Well CS, Smyth HFJr. Sorbic Acid as a Fungistatic Agent for Foods. Ⅰ. Harmlessness of Sorbic Acid as a Dietary Component. Food Res.（1954）19: 1-12

34 Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 （1987）

35 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 年度厚生省がん研究助成金による研究報告書.（1982）:459,461-463

36 林裕造.長期動物試験による環境化学物質の発がん性評価に関する研究. 昭和 60 年度厚生省がん研究助成金による研究報告書.（1985）：436,438

37 林裕造. 発がん性物質の規制決定に関する基礎的研究. 平成元年度厚生省がん研究助成金による研究報告書.（1989）：632,636

38 Shtenberg AJ, Ignat'ev AD. Toxicological Evaluation of Some Combinations of Food Preservatives. Food Cosmet. Toxicol.（1970）8: 369-380

39 Hendy RJ, Hardy J, Gaunt IF, Kiss IS, Butterworth KR. Long-term

Toxicity Studies of Sorbic Acid in Mice. Food Cosmet. Toxicol.（1976）14：381-386
40 Gaunt IF, Butterworth KR, Hardy J, Gangolli SD. Long-term Toxicity of Sorbic Acid in the Rat. Food Cosmet. Toxicol.（1975）13:31-45
41 林裕造.長期動物試験による環境化学物質の発がん性評価に関する研究. 昭和61年度厚生省がん研究助成金による研究報告書.（1986):444-446
42 Dickens F, Jones HEH, Waynforth HB. Further Tests on the Carcinogenicity of Sorbic Acid in the Rat. Br. J. Cancer.（1968）22: 762-768
43 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 年度厚生省がん研究助成金による研究報告書(下).（1978）:903,905
44 今井清, 加藤満利子, 林裕造, 安藤光男, 池田久, 橋本恵子. Potassium Sorbate のラットにおける癌原性に関する研究. 秦野研究所年報. 第3巻.（1980）：33-35
45 Demaree GE, Sjogren DW, McCashland BW, Cosgrove EP. Preliminary Studies on the Effect of Feeding Sorbic Acid Upon the Growth, Reproduction, and Cellular Metabolism of Albino Rats. J. Amer. Pharm. Ass. Sci.（1955）44: 619-621
46 Lang,K.Die Vertraglichkeit der Sorbinsaure. Arzneim-Forsch.（1960）10:997-999
47 Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for：FDA. Teratologic Evaluation of FDA 73-4, Potassium Sorbate；Sorbistat in Mice and Rats. Contract No. FDA 223-74-2176, NTIS PB-245520, Jan（1975）:1-33
48 Morita K, Ishigaki M, Abe T. Mutagenicity of Materials Related with Cosmetics. J. Soc. Cosmet. Chem. Japan.（1981）15: 243-253
49 Hasegawa M, Nishi Y, Ohkawa Y, Inui N. Effects of Sorbic Acid and Its Salts on Chromosome Aberrations, Sister Chromatid Exchanges and Gene Mutations in Cultured Chinese Hamster Cells. Food Chem. Toxicol.（1984）22: 501-507
50 Munzner R, Guigas C, Renner HW. Re-Examination of Potassium Sorbate and Sodium Sorbate for Possible Genotoxic Potential. Food Chem. Toxicol.（1990）28: 397-401
51 Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA. Mutagenic Evaluation of Compound FDA 73-4, Potassium Sorbate. Contract No. FDA223-74-2104, NTIS PB-245 434, 25 Nov.（1974）:1-44

52 Abe S, Sasaki M. Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Cells Exposed to Various Chemicals. J. Natl. Cancer. Inst.（1977）58: 1635-1641
53 Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for Food. Report of the SCF Thirty-fifth Series.（1996）:19-22
54 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. 奈医誌(J Nara Med Ass).（1983）34: 278-287
55 北堀吉映, 大嶋正人, 巽義美, 宮代明, 大森高明, 日浅義雄. SD-JCL Rats における Ethyl P-Hydroxibenzoate と Sorbic Acid の相乗毒性効果. 奈医誌(J Nara Med Ass).（1980）31: 295-306
56 Hayatsu H, Chung KC, Kada T, Nakazima T. Generation of Mutagenic Compound(s) by a Reaction Between Sorbic Acid and Nitrite. Mutat. Res.（1975）30: 417-419
57 Kada T. DNA-Damaging Products from Reaction Between Sodium Nitrite and Sorbic Acid. Annual Report of National Institute of Genetics (Japan).（1973）24: 43-44
58 Namiki M, Udaka S, Osawa T, Tsuji K, Kada T. Formation of Mutagens by Sorbic Acid-Nitrite Reaction : Effects of Reaction Conditions on Biological Activities. Mutat Res.（1980）73: 21-28
59 Namiki M, Osawa T, Ishibashi H, Namiki K, Tsuji K. Chemical Aspects of Mutagen Formation by Sorbic Acid-Sodium Nitrite Reaction. J. Agric. Food Chem.（1981）29: 407-411
60 Osawa T, Ishibashi H, Namiki M, Kada T. Desmutagenic Actions of Ascorbic Acid and Cysteine on a New Pyrrole Mutagen Formed by the Reaction Between Food Additives ; Sorbic Acid and Sodium Nitrite. Biochem. Biophys. Res. Commun（1980）95: 835-841
61 Banerjee TS, Giri AK. Effects of Sorbic Acid and Sorbic Acid-Nitrite in Vivo on Bone Marrow Chromosomes of Mice. Toxicol. Lett.（1986）31: 101-106
62 Mukharjee A, Giri AK, Talukder G, Sharma A. Sister Chromatid Exchanges and Micronuclei Formations Induced by Sorbic Acid and Sorbic Acid-Nitrite in Vivo in Mice. Toxicol. Lett.（1988）42: 47-53
63 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate MJr. Micronucleus Tests in Mice on 39 Food Additives and Eight Miscellaneous Chemicals. Food Chem. Toxicol.（1988）26: 487-500
64 Haustein UF. Burning Mouth Syndrome Due to Nicotinic Acid

Ester and Sorbic Acid. Contact Dermatitis.（1988）19: 225-226
65 Lamey PJ, Lamb AB, Forsyth A. Atypical Burning Mouth Syndrome. Contact Dermatitis.（1987）17: 242-243
66 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, 食品添加物一日摂取量の実態と傾向, 本編版.（2001）：20-23
67 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、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、アナトー色素、タール色素の摂取量調査.
68 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 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）（2005）：1024-1027
69 National Research Council, Washington, DC　Prepared for：FDA. Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food. NTIS PB91-127266.（1987）
70 Shu YZ, Kingston DG, Van Tassell RL, Wilkins TD. Metabilism of 1,4-Dinitro-2-Methylpyrrole, a Mutagen Formed by a Sorbic Acid-Nitrite Reaction, by Intestinal Bacteria. Environ. Mol. Mutagen.（1991）17: 181-187
71 Hartman P E. Review: Putative mutagens and carcinogens in foods Ⅱ: Sorbate and Sorbete-Nitrite Interactions. Enviromental Mutagenesis.（1983）5：217-222
72 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of Food Additives in the UK:Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37, HMSO.（1993）
73 EU Commission. Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union.（2001）：1-26
http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf
74 Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series No.733（1986）:3-5,11-13,27,47-49
75 Food and Drug Administrations, HHS. Part 182-Substances Generally Recognized as Safe, Subpart D-Chemical Preservatives. 21CFR Ch.1, pp.467, 476-478 (4-1-07 Edition)
76 Office for Official Publications of the EC. European Parliament

and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners. Consolidated Text, Consleg: 1995L0002-29/01/（2004）:1-8, 20-24

参考

ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

１．実施期間　　平成２０年９月２５日～平成２０年１０月２４日

２．提出方法　　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　　１通

４．御意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	本品の食品添加物としての指定は、国際調和を目的としていますので、CODEX 等の国際的な場で使用されていますINS 番号 No.203 を記載していただきますと、EU の添加物番号とも連動していますので検索が容易になると思います。	評価対象物質の特定という観点からは、CAS 番号が適当と考えており、食品添加物に固有である INS 番号を記載する必要はないと考えます。
2	反復投与毒性試験、発がん性試験、生殖毒性試験、遺伝毒性試験について、「ソルビン酸カルシウムの○○○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。」とし、対象物質の毒性に関する試験がほぼ皆無であることを認めた上で、ソルビン酸及び同カリウム塩の試験成績を評価の根拠とされています。こうした場合、本品の体内動態試験により、ソルビン酸及び同カリウム塩とほぼ同等の挙動を示すことが証明される必要があると思いますが、「2.体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）」において、「・・・・・と予測されることから、」と記載されており、本品の体内動態は、あくまで「予測」であって、試験により証明されたわけではありませんので、ソルビン酸及び同カリウム塩の試験で、本品を評価できる根拠はありません。 本品については、体内動態試験もなく、健康評価に使用可能な毒性に関する試験も見当たりませんので、体内動態試験あるいは 1 本程度の毒性試験がわが国でも実施されるべきであると思いますし、所謂「国際汎用添加物 46 品目」が示されてから、その時間も十分あったのではないでしょうか。	添加物専門調査会としては、ソルビン酸カルシウムは「弱酸と強塩基の塩である」ことから、「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」との結論を導くことは可能と考えております。また、このことから、毒性について、ソルビン酸やその他の塩類のデータを用いて評価することは可能と考えております。 よって、今回の評価において、新たに追加試験を行う必要はないと考えております。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
3	ラット二世代生殖発生毒性試験（第 1 世代・一生涯、第 2 世代・250 日間投与）に対して、「試験結果が非公表であり、その評価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。」のであれば、ラット二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）に対しても、試験結果が非公表であり、その評価を確認できないのではないかと思います。二次資料の都合の良いところだけを健康影響評価に使用することに疑問があります。	後者のラット 2 世代生殖発生毒性試験は JECFA の ADI の設定根拠となった試験であり、また、本試験結果は公表されております。そこで、要請者から提出された和訳を確認した上、評価書に文献 46 として引用しています。 いわゆる国際汎用添加物については、従来から、JECFA 等の国際的な評価機関の評価書や公表文献等を参考にしつつ評価を進めております。また、評価のためにより詳細な情報が必要と判断される引用文献については別途取り寄せて評価を進めております。
4	JECFA の ADI は、ソルビン酸およびその他の塩類のグループ ADI であって、ソルビン酸カルシウムの ADI ではありません。一方、「5. 1 日摂取量の推計等」で示されました 19.6 mg/人/日あるいは約 31.1 mg/人/日から、ソルビン酸カルシウムを指定したとしても、その EDI（1 日推定摂取量）は、ADI に比べかなり低い状態が保持されると思いますので、リスク管理側の使用基準（案）を示し、グループとしての EDI を示すことは可能だと思います。	添加物専門調査会としては、ソルビン酸カルシウムについて、「ソルビン酸及びその他の塩類の試験成績を用いて総合的に評価することは可能」と判断しております。また、厚生労働省では、既に指定されているソルビン酸カリウムと同様の使用基準により管理措置をとろうとしています。 よって、既に指定されているソルビン酸及びソルビン酸カリウムも含めてグループとして ADI を設定すべきと考えますので、評価結果を修正することにしました。 なお、一日推定摂取量は、ソルビン酸類のグループとして、設定された ADI の範囲内であることを確認しています。

添加物評価書「ソルビン酸カルシウム」の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 255 回 会合資料（変更前）	食品安全委員会第 263 回 会合資料（変更後）
P4（L6） P24（L↑11）	ソルビン酸及びその他の塩類の試験成績を用い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。
P4（L8）	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、	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、
P4（L↑4）	ソルビン酸カルシウムの NOAEL の最小値はソルビン酸として 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の ADI をソルビン酸として 25 mg/kg 体重/日と設定した。	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。
P25（L10）	ソルビン酸カルシウムの NOAEL の最小値はソルビン酸として 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の ADI は、ソルビン酸として 25 mg/kg 体重/日と評価した。	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。 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。
P25（L↑12）	ADI 25 mg/kg 体重/日 （ソルビン酸として）	グループ ADI 25 mg/kg 体重/日 （ソルビン酸として）

※ P；ページ数、L；行数、L↑ ；当該ページの下から数えた行数

※ 修正箇所は、第 263 回会合資料におけるページ数及び行数