

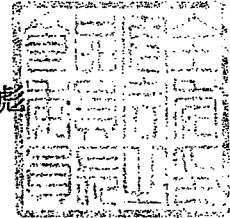


府食第1264号
平成20年11月20日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

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

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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

添加物評価書

ソルビン酸カルシウム

2008年11月

食品安全委員会

目次

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

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

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

（2007年3月31日まで）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

（2007年4月1日から）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2007年9月30日まで）

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

（2007年10月1日から）

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

（参考人）

森田 明美

要 約

保存料に使用される添加物「ソルビン酸カルシウム」(CAS 番号 : 7492-55-9) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、ソルビン酸類等を被験物質としたものについて、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

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

ソルビン酸及びその塩類の安全性試験成績を評価した結果、発がん性は認められなかった。反復投与毒性について、5.0%までの投与量の範囲内では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと考えられた。また、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

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

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

厚生労働省では、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。

この方針に従い、ソルビン酸カルシウムについて評価資料がまとまったことから、食品添加物指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼されたものである。

8. 添加物指定の概要

ソルビン酸カルシウムについて、チーズ、魚肉ねり製品、食肉製品、漬物、ケチャップ、スープ、たれ、つゆ、果実酒、乳酸菌飲料、果実ペースト等への使用に関する基準を定め、JECFA 等を参考に成分規格について検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

II. 安全性に係る知見の概要

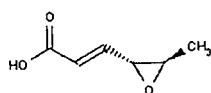
1. 食品中での安定性

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

(1) 加熱処理による分解性

ソルビン酸ナトリウムを 105°C で 6 時間加熱して保存すると、遺伝毒性を示すとされる分解物 4,5-オキシヘキセノエート (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 7)

1



パラソルビン酸 (5-hydroxy-2-hexanoic-acid δ -lactone²) は、天然に存在し、ソルビン酸から調理により生じる可能性のある成分とされる。(参照 8)

(2) 微生物による分解

Penicillium 属真菌によっては、25°Cで7日間培養した真菌と3日間共存させた条件下において、*t*-1,3-ペンタジエン ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$) 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* $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$) 及び *t*4-ヘキセノール (*t* $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) の生成や、乳酸菌の生育により腐敗したソルビン酸添加のワイン中で種々の揮発性誘導体物質 (2-エトキシヘキサ-3,5-ジエン $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 等) を生成することなどが報告されている。(参照 9)

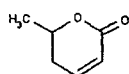
(3) 食品成分との反応性

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 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=NOH})\text{NO}_2$, 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)。

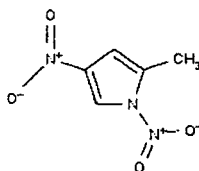
2. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

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 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)、酪酸 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) あるいはクロトン酸 ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH}$) と同様に代謝され (参照 20)、最終的には水と二酸化炭素となる。空腹 (飢餓) 時におけるラットへの大量のソルビン酸ナトリウム (150 mg/日、アセトン換算) の投与では、一般の脂肪酸代謝と同様、ケトン体 (アセト酢酸又はアセトン) を生ずる。ω酸化により、一部は *t,t*ムコン酸⁴ ($t,t\text{HOOCCH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOH}$) に代謝される (参照 18)。

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

(2) 分布及び排泄

① マウス

¹⁴C 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 $81 \pm 10\%$ 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

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 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 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 (LD₅₀) 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 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	30
		ラット 雌	9.60	
ソルビン酸ナトリウム	経口	ラット 雄	4.3	31
		ラット 雌	3.6	

(2) 反復投与毒性

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

(ソルビン酸)

①マウス

発がん性試験の予備試験として行われた、雌雄の B6C3F1 系マウス（各群各 10 匹、対照群各 20 匹）にソルビン酸（0、1.25、2.5、5.0、10、20%；0、1,875、3,750、7,500、15,000、30,000 mg/kg 体重/日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えしている。(参照 26、39)

② ラット

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

また、ソルビン酸の影響による腫瘍の発生は、認められなかった。

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

雌雄の F344 ラット (各群各 55 匹) にソルビン酸 (0、2.5、5.0%; 0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日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