

## 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた安息香酸に係る食品健康影響評価（令和2年10月19日付け厚生労働省発生食1019第9号）については、令和3年3月26日に開催された第160回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

### 2. 安息香酸に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

令和3年5月11日（火）開催の食品安全委員会（第815回会合）の翌日、令和3年5月12日（水）から令和3年6月10日（木）までの期間

#### 2) 受付体制

電子メールフォーム（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。



(案)

対象外物質※評価書

安息香酸

2021年5月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

## 目 次

|                                                       | 頁     |
|-------------------------------------------------------|-------|
| ○ 審議の経緯.....                                          | 4     |
| ○ 食品安全委員会委員名簿.....                                    | 4     |
| ○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....                       | 4     |
| ○ 要約.....                                             | 6     |
| <br>I. 評価対象飼料添加物の概要.....                              | <br>7 |
| 1. 用途.....                                            | 7     |
| 2. 有効成分の一般名.....                                      | 7     |
| 3. 化学名.....                                           | 7     |
| 4. 分子式.....                                           | 7     |
| 5. 分子量.....                                           | 7     |
| 6. 構造式.....                                           | 7     |
| 7. 使用目的及び使用状況.....                                    | 7     |
| <br>II. 安全性に係る知見の概要.....                              | <br>9 |
| 1. 体内動態試験.....                                        | 9     |
| (1) 体内動態試験（ラット）.....                                  | 9     |
| (2) 体内動態試験（比較体内動態、安息香酸ナトリウム）.....                     | 9     |
| (3) 体内動態試験（ヒト）.....                                   | 10    |
| (4) 体内動態に関する知見のまとめ.....                               | 11    |
| 2. 残留試験.....                                          | 12    |
| (1) 残留試験（豚、安息香酸）.....                                 | 12    |
| 3. 遺伝毒性試験.....                                        | 13    |
| 4. 急性毒性試験.....                                        | 15    |
| 5. 亜急性毒性試験.....                                       | 16    |
| (1) 10 日亜急性毒性試験（マウス、安息香酸ナトリウム、混餌投与）.....              | 16    |
| (2) 3 か月間亜急性毒性試験（マウス、安息香酸、経口投与）（参考資料） ..              | 17    |
| (3) 10 日間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与） ....             | 17    |
| (4) 14 日間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、経口投与）（参考資<br>料）.....   | 18    |
| (5) 3 週間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与、グリシン<br>添加試験）..... | 18    |
| (6) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与） ....             | 19    |
| (7) 40 日間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与） ....             | 19    |
| (8) 6 週間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与） ..... 20          |       |
| (9) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与） .... 20          |       |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| (10) 250 日間亜急性毒性試験（イヌ、安息香酸ナトリウム、混餌投与）（参考資料）                                             | 21 |
| 6. 慢性毒性及び発がん性試験                                                                         | 21 |
| (1) 生涯慢性毒性試験（マウス、安息香酸ナトリウム、飲水投与）（参考資料）                                                  | 21 |
| (2) 24 か月慢性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）（参考資料）                                               | 21 |
| 7. 生殖発生毒性試験                                                                             | 22 |
| (1) 多世代生殖毒性試験（ラット、安息香酸、混餌投与）                                                            | 22 |
| (2) 発生毒性試験（マウス、安息香酸ナトリウム、経口投与）                                                          | 22 |
| (3) 発生毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、経口投与）                                                          | 22 |
| (4) 発生毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）                                                          | 23 |
| (5) 発生毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）（参考資料）                                                    | 24 |
| (6) 発生毒性試験（ラット、安息香酸、経口投与）                                                               | 24 |
| (7) 発生毒性試験（ハムスター、安息香酸ナトリウム、経口投与）                                                        | 25 |
| (8) 発生毒性試験（ウサギ、安息香酸ナトリウム、経口投与）（参考資料）                                                    | 26 |
| 8. その他の試験                                                                               | 26 |
| (1) 行動評価試験                                                                              | 26 |
| (2) 豚の消化管内細菌への影響に関する試験                                                                  | 27 |
| 9. ヒトにおける知見                                                                             | 27 |
| 10. 安息香酸の摂取状況                                                                           | 27 |
| (1) 安息香酸の食品中の天然含有に関する知見                                                                 | 27 |
| (2) JECFA による調査報告（2015 年）及びコーデックスの対応（2016 年）                                            | 28 |
| (3) 厚生労働省による調査報告                                                                        | 29 |
| 11. 豚肉等の食品の摂取状況                                                                         | 31 |
| (1) 令和元年国民健康・栄養調査                                                                       | 31 |
| (2) 食品安全委員会による豚肉等の喫食に関する調査                                                              | 32 |
| III. 国際機関等の評価                                                                           | 33 |
| 1. JECFA における食品添加物としての評価（1961 年、1966 年、1973 年、1983 年、1993 年、1996 年）                     | 33 |
| 2. 米国環境保護庁（EPA）における慢性経口参照用量及び発がん性に関する評価（経口摂取、1988 年）                                    | 33 |
| 3. 欧州委員会（EC）における食品添加物としての評価（1994 年、2002 年）                                              | 34 |
| 4. IPCS UNCEP/ILO/WHO による国際化学物質簡潔評価文書での評価（2000 年）                                       | 34 |
| 5. 欧州委員会（EC）における飼料添加物としての評価（2002 年）                                                     | 35 |
| 6. EFSA における飼料添加物としての評価（2005 年、2007 年、2011 年、2012 年、2015 年、2016 年、2017 年、2018 年、2019 年） | 35 |
| 7. EFSA における食品添加物としての再評価（2016 年）                                                        | 35 |
| 8. ドイツ労働安全衛生研究所（BAuA）における化学物質として評価（2011 年）                                              |    |

|                   |    |
|-------------------|----|
| .....             | 36 |
| IV. 食品健康影響評估..... | 37 |
| ▪ 別紙：検査値等略称.....  | 39 |
| ▪ 参照.....         | 40 |

### 〈審議の経緯〉

2020 年 10 月 19 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1019 第 9 号）、関係資料の接受

2020 年 10 月 27 日 第 795 回食品安全委員会（要請事項説明）

2020 年 11 月 13 日 第 156 回肥料・飼料等専門調査会

2021 年 2 月 5 日 第 158 回肥料・飼料等専門調査会

2021 年 3 月 26 日 第 160 回肥料・飼料等専門調査会

2021 年 5 月 11 日 第 815 回食品安全委員会（報告）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018 年 7 月 1 日から）

佐藤 洋 （委員長）

山本 茂貴 （委員長代理）

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2020 年 4 月 1 日から）

今井 俊夫（座長）

山中 典子（座長代理）

新井 鐘蔵 代田 眞理子

荒川 宜親 下位 香代子

井手 鉄哉 森田 健

今田 千秋 中山 裕之

植田 富貴子 宮島 敦子

川本 恵子 山口 裕子

小林 健一 山田 雅巳

佐々木 一昭

### 〈第 156 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

〈第 158 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

吉田 敏則（東京農工大学農学研究院動物生命科学部門准教授）

〈第 160 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

吉田 敏則（東京農工大学農学研究院動物生命科学部門准教授）

## 要 約

安息香酸（CAS No. 65-85-0）について、飼料添加物の指定審査用資料、EFSA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

安息香酸は体内に吸収された後、通常、速やかに肝臓でグリシン抱合により代謝され、馬尿酸となり、尿中排泄されると考えられている。<sup>14</sup>C-安息香酸の分配及び排出をラットで調べた試験の結果、安息香酸ナトリウム及び安息香酸は体内に蓄積しないことが明らかとなっている。

遺伝毒性試験については、安息香酸及び安息香酸ナトリウムは、細菌を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無に関わらず陰性を示している。また、*in vivo* においても、染色体異常試験、コメット試験、優性致死試験及び宿主経路試験のいずれにおいても陰性であった。したがって、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、安息香酸には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、毒性学的閾値が存在すると判断した。

安息香酸は、実験動物を用いた毒性試験の結果及びヒトを対象に行われた試験の結果を踏まえると、その毒性は強いとは言えず、比較的安全性の高い物質であると考えられる。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については、知見は限定されているが、高用量において体重減少や肝障害といった毒性影響がみられた。

生殖発生毒性については、ラットを用いた混餌投与による多世代生殖毒性試験において NOAEL 500 mg/kg 体重/日が得られている。

以上より、各種毒性試験のうち食品健康影響評価における POD（Point of Departure）として採用可能な NOAEL は、ラットを用いた多世代生殖毒性試験における親動物及び児動物に対する 500 mg/kg 体重/日であると判断した。

JECFA 及び EFSA では、食品添加物としての評価として、このラットを用いた多世代生殖毒性試験における NOAEL 500 mg/kg 体重/日に基づき、ADI を 5 mg/kg 体重/日と設定している。

安息香酸は、食品中に天然に含まれており、また、食品添加物として長年使用されてきた実績から、十分な食経験がある。

飼料添加物として適切に使用される場合にあつては、安息香酸が投与された対象動物（豚）由来の食品からの安息香酸の摂取量は、平均的な豚肉摂取量に基づく見積もりとして、JECFA の設定した ADI と比較して大きなばく露幅があると考えられた。また、他の食品に由来する安息香酸を多く摂取していると仮定した場合にあつて、さらに安息香酸を飼料添加物として摂取した豚に由来する食肉を多量に摂取した場合でも、その影響は僅かであると考えられた。

したがって、安息香酸は、飼料添加物としての評価においては ADI を考慮する必要は特段なく、飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

## I. 評価対象飼料添加物の概要

### 1. 用途

飼料添加物

(参照1)

### 2. 有効成分の一般名

和名：安息香酸

英名：Benzoic acid

(参照 1)

### 3. 化学名

IUPAC：Benzoic acid

CAS：No. 65-85-0

(参照2)

### 4. 分子式

$C_7H_6O_2$

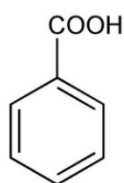
(参照 2)

### 5. 分子量

122.12

(参照 2)

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

安息香酸は、多くの動植物に天然に存在する芳香族カルボン酸で、各種農産物及び乳製品から検出される。人工的には主にトルエンの液相酸化により製造され、細菌及び真菌に対して増殖抑制効果を有する。安息香酸及びその塩である安息香酸ナトリウムは、その作用及び安全性から食品添加物として食品の腐敗や変敗を防止する保存料として広く用いられている。安息香酸及び安息香酸ナトリウムは、ともに作用は非解離型の安息香酸が示し、安息香酸ナトリウムは酸性条件下で非解離型安息香酸に変換されることから、胃酸により酸性条件下にある胃を通過する経口投与における両者の毒性影響に関する検討では、もっぱら両化合物の知見をあわせて行われる。

日本での食品添加物としての使用は、安息香酸がキャビア、マーガリン、清涼飲料水、シロップ及びしょう油に、安息香酸ナトリウムが菓子製造に用いる果実ペー

スト及び果汁に限定して使用でき、それぞれ使用基準<sup>1</sup>が定められている。(参照3、4、5)

医薬品の添加剤として、国内外で防腐及び保存を目的に広く用いられている。また、安息香酸ナトリウムは海外でヒト用医薬品としても承認されており、フェニル酢酸ナトリウムとの配合剤（安息香酸ナトリウムの投与量：250～500 mg/kg 体重/日）が、尿素サイクル異常症の治療に用いられている。(参照 3、6、7)

飼料添加物としては、安息香酸は、豚を対象とする飼料の pH 調整等を目的とし、また嗜好性改善及び摂取量の増加による増体効果を目的とした着香料として、豚及び家禽を始めとする全家畜を対象として EU 及び米国で使用が認められている。豚用飼料への最大配合量については、目的により異なり、EU では着香を目的とする場合は 125 mg/kg 飼料まで並びに酸調整及び尿 pH 低下を目的とする場合は 10,000 mg/kg 飼料まで、米国では飼料の保存を目的とする場合は全畜種で最大 1,000 mg/kg 飼料まで及び酸調整を目的とする場合は 5,000 mg/kg 飼料までの添加が認められている。(参照8、9、10、11)

今般、農林水産省において安息香酸を原体とする飼料添加物について、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づく飼料添加物の指定及び同法第 3 条第 1 項の規定に基づく飼料添加物の製造の方法等の基準及び成分の規格並びに当該飼料添加物を含む飼料の製造の方法の基準を設定することとされた。これに伴い、厚生労働省から、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号に基づき、安息香酸を食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項に規定する人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とすることについて、食品健康影響評価が要請された。

---

<sup>1</sup> 使用基準の最大限度（安息香酸として）は、キャビアで 2.5 g/kg、マーガリンで 1.0 g/kg（ソルビン酸含む製剤を併用する場合は、安息香酸としての使用量及びソルビン酸としての使用量の合計が 1.0 g/kg 以下）、清涼飲料水、シロップ及びしょう油で 0.60 g/kg、果実ペースト及び果汁（濃縮果汁を含む）で 1.0 g/kg と定められている。(参照 5)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、飼料添加物の指定審査用資料、JECFA 及び EFSA の評価書等を用いて、安息香酸の安全性に係る知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

なお、安息香酸は、IV 食品健康影響評価で述べるとおり、強制的な経口投与では、混餌投与よりも代謝に利用される生体内のグリシンが急激に減少するため、特に急激な成長段階である胎児に対して、成長に不可欠なグリシンの不足による影響が強く現れる可能性が考えられる。このため、EFSA 等の海外での評価では、食品安全に関する評価における ADI 設定に係る根拠となる試験としては、混餌投与試験を採用することがより適切であるとして評価が行われている。一方、投与方法の違いによる毒性の差異に関する知見は、安息香酸の毒性学的な特徴を明らかにするために重要であると考えられる。

したがって、本評価では、混餌投与による試験結果に基づいた評価を行うが、強制的な経口投与による毒性試験についても参考資料とはせず、総合的な評価における知見として整理した。

### 1. 体内動態試験

#### (1) 体内動態試験（ラット）

##### ① 経口投与試験（安息香酸）

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識安息香酸が経口投与（305 mg/kg 体重）する試験が実施された。投与後 72 時間に投与放射能の 91～94%が尿中に、1～6%が糞便中に排泄された。代謝物として未変化体の安息香酸（0.4～12.8%）の他、馬尿酸（70.2～84.2%）、安息香酸グルクロニド（0.7～1.8%）及び 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸（0.1～0.2%）が同定された。（参照 13）

##### ② 混餌投与試験（安息香酸ナトリウム）

ラットに安息香酸ナトリウムを混餌投与（15～37.5 g/kg 飼料）する試験が実施された。安息香酸ナトリウムを 15 g/kg 飼料で投与した場合、尿中に投与された安息香酸の 94～95%が馬尿酸として排泄された。飼料中の安息香酸ナトリウムを 37.5 g/kg 飼料に増量すると、尿中の馬尿酸の総安息香酸に対する比率は 72～73%に減少した。安息香酸の 3%含有飼料へのグリシンの添加（0.39～1.56%）は、馬尿酸の排泄を 71～76%から 86～99%に増加させた。尿中に有意な量で認められる他の唯一の代謝物は、安息香酸グルクロニドと推定された。（参照12、13、14）

#### (2) 体内動態試験（比較体内動態、安息香酸ナトリウム）

20 種の動物及びヒトに[ring- $^{14}\text{C}$ ]標識安息香酸ナトリウム（395  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ）を経口投与し、尿中代謝物を分析する試験が実施された。液体シンチレーションカウンターを用いて投与後 24 時間の尿中の放射活性の測定を、ペーパークロマトグラフ及びラジオクロマトグラムスキャナーを用いて尿中代謝物の分析を実施し

た。

結果を表 1 に示した。

安息香酸投与後 24 時間以内に、ヒト、アカゲザル、オマキザル、ウサギ、げっ歯類（ラット、マウス、モルモット、ハムスター及びスナネズミ）及びネコでは、95～100%が馬尿酸として排泄された。リスザル、ブタ及びイヌでは 80%が馬尿酸として、残り 20%弱は安息香酸の未変化体又は安息香酸グルクロニドとして排泄された。（参照15）

表 1 [ring-<sup>14</sup>C]標識安息香酸ナトリウムの経口投与における尿中排泄量及び代謝産物 (%) <sup>a</sup>の動物種による比較

| 動物種<br>(n 数) | 投 与 量<br>(mg/kg<br>体重) | 総排泄量<br>(%) <sup>b</sup> | 代謝産物 (%) <sup>c</sup> |           |            |                     |
|--------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------|------------|---------------------|
|              |                        |                          | 安息香酸                  | 馬尿酸       | 安息香酸グルクロニド | オルニツル酸 <sup>d</sup> |
| ヒト (2)       | 1 <sup>e</sup>         | 99.4,99.7                | 0                     | 100       | 0          | 0                   |
| アカゲザル (3)    | 20 <sup>f</sup>        | 47                       | 0                     | 100       | 0          | 0                   |
| リスザル (2)     | 50 <sup>f</sup>        | 46,49                    | 14,18                 | 81,83     | 5,T        | 0                   |
| オマキザル (1)    | 50 <sup>f</sup>        | 57                       | 0                     | 100       | T          | 0                   |
| ブタ (2)       | 50 <sup>f</sup>        | 48,51                    | 15,7                  | 85,93     | T          | 0                   |
| ウサギ (3)      | 49<br>200              | 60<br>86                 | 0<br>T                | 100<br>98 | 0<br>2     | 0                   |
| ラット (3)      | 50                     | 100                      | 1                     | 99        | T          | 0                   |
| マウス (3)      | 56                     | 55                       | T                     | 95        | 5          | 0                   |
| モルモット (3)    | 49                     | 79                       | T                     | 98        | 3          | 0                   |
| ハムスター (3)    | 52                     | 99                       | 1                     | 97        | 1          | 0                   |
| スナネズミ (3)    | 29                     | 75                       | 2                     | 98        | 0          | 0                   |
| ネコ (2)       | 51 <sup>g</sup>        | 29,86                    | T                     | 100       | 0          | 0                   |
| イヌ (3)       | 51 <sup>f</sup>        | 94                       | 0                     | 82        | 18         | 0                   |
| 鶏 (5)        | 50 <sup>h</sup>        | 56                       | 22                    | 21        | 3          | 54                  |

a: 個体値又は平均値

b: 総投与放射能に対する割合

c: 総排泄放射能に対する割合

d: 鳥類において安息香酸の代謝産物として検出されることで知られる物質。

e: 投与方法について文献中記載はないが服用によるものと考えられる。

f: 餌に混ぜた上で投与

g: ミルクに混ぜた上で投与

h: 24 時間断餌後投与

T: Trace (痕跡)

### (3) 体内動態試験 (ヒト)

#### ① 安息香酸投与試験

ヒトに安息香酸を経口投与 (250 mg (4.2 mg/kg 体重)) し、尿中馬尿酸排泄率を測定する試験が実施された。尿中馬尿酸濃度は、投与 0.5～1 時間後に最高を示し、4 時間以内ではほぼ完全に排泄された。ヒトに 10 mg (0.16 mg / kg 体重) を経口投与した試験では、馬尿酸のほとんどは投与後 0.5～1 時間以内に排泄された。（参照 12）

## ② 安息香酸ナトリウム投与試験

ヒトに安息香酸ナトリウムを経口投与（40、80 又 160 mg/kg 体重）し、血漿及び尿中の安息香酸及び馬尿酸の濃度・時間の同時測定を行う試験が実施された。安息香酸の AUC は投与量と不均衡に増加し、低用量（40 mg/kg 体重投与群）の AUC に対して中用量（80 mg/kg 体重投与群）及び高用量（160 mg/kg 体重投与群）ではそれぞれ 3.7 倍及び 12 倍を示したが、馬尿酸の AUC は投与量に比例して増加した。また、安息香酸の最高血漿中濃度は投与量に比例して増加したが、代謝物である馬尿酸の最高血漿中濃度は増加しなかった。これらの結果から、ヒトにおいて経口投与後の安息香酸から馬尿酸への代謝にはグリシンとの抱合が関与し、飽和があることが示唆された。（参照 12、13）

ヒト（男性）に、安息香酸ナトリウムを投与（6、9、13.9、34.7 又は 69.3 mmol（864、1,296、2,002、4,996 mg 安息香酸/日））すると、10～14 時間以内に尿中に馬尿酸及び安息香酸グルクロニドとして完全に排泄された。（参照 13）

## ③ 安息香酸ナトリウム及びグリシン投与試験

ヒト（男性）に 2 又は 5 g の安息香酸ナトリウムが水溶液で経口投与する試験が実施された。安息香酸ナトリウム 5 g 投与の 1 時間前に 5 g のグリシンが投与され、その後は 1 時間ごとに 2 g が追加投与された。安息香酸ナトリウムは尿中に馬尿酸塩として定量的に排泄され、少量の画分として安息香酸グルクロニドが排泄された。安息香酸ナトリウム投与後、少なくとも 8 時間は尿中に安息香酸のフリー体は検出されなかった。安息香酸ナトリウム投与後に検出された尿中安息香酸グルクロニドは 5g 投与で 3.3%、2 g 投与はより少量の 1.8%であり、安息香酸ナトリウム 5 g 投与とグリシンの同時投与では、安息香酸グルクロニドの排泄は 0.6%に減少した。馬尿酸は、投与後約 1～3 時間まで、ほぼ一定の割合で尿中に排泄され、安息香酸ナトリウムとグリシンの同時投与は馬尿酸の排泄率を増加させた。これらの結果から、ヒトでは、グリシンの利用能が馬尿酸の生成に律速となることが示唆された。グリシン未投与のヒトにおける馬尿酸の尿中排泄は、1 時間あたり 15～30 mg 安息香酸相当と推定された。（参照 12、13）

## （4）体内動態に関する知見のまとめ

安息香酸は、酸性状態にある胃では、解離平衡は安息香酸の非解離型分子の方に移動し、速やかに体内に吸収されと考えられる。また安息香酸ナトリウムに由来する安息香酸についても、同様にイオン型から非解離型分子へと変化し速やかに体内に吸収されと考えられる。したがって、安息香酸ナトリウムの知見についても、安息香酸の評価に利用可能であると考えられている。

安息香酸は経口摂取後、通常、速やかに肝臓でグリシン抱合により代謝され、馬尿酸となり、尿中排泄されと考えられている。

この安息香酸から、馬尿酸生合成を制限する因子は、代謝に利用できるグリシンの量である。グリシンは非必須アミノ酸であり、通常、薬物代謝への利用も含

め生体内で必要量が合成される。しかしながら、大量の安息香酸が短時間に摂取された場合、その代謝にグリシンが急速・大量に利用される結果、生体内でのグリシン産生が間に合わず、生体内の利用可能なグリシン量が低下する。したがって、安息香酸やその塩の大量・急速摂取は、グリシンが関与する身体機能及び代謝過程に影響する可能性がある。

安息香酸の馬尿酸以外の代謝産物としては、グルクロン酸抱合体である安息香酸グルクロニドがある。イヌでは、この安息香酸グルクロニドを代謝産物として相当量で尿中に排泄する (50 mg/kg 体重の単回投与では 20%)。ネコについてはグルクロン酸抱合能が極めて乏しいことから、代謝産物として安息香酸グルクロニドは認められない。イヌ及びネコを除く他の動物種については、安息香酸グルクロニドは安息香酸又は安息香酸ナトリウムの高用量の投与 (例: 500 mg/kg 体重) でのみ現れ、グリシンプールの欠乏を招いた結果みられると考えられる。ヒトをはじめとして、少量の安息香酸をそのまま尿中へ排泄する動物種も知られている。

<sup>14</sup>C-安息香酸の分配および排出をラットで調べた試験の結果、安息香酸ナトリウム及び安息香酸は体内に蓄積しないことが明らかとなっている。(参照 3、12、13)

主な哺乳類での代謝の概要を図 1 に示した。

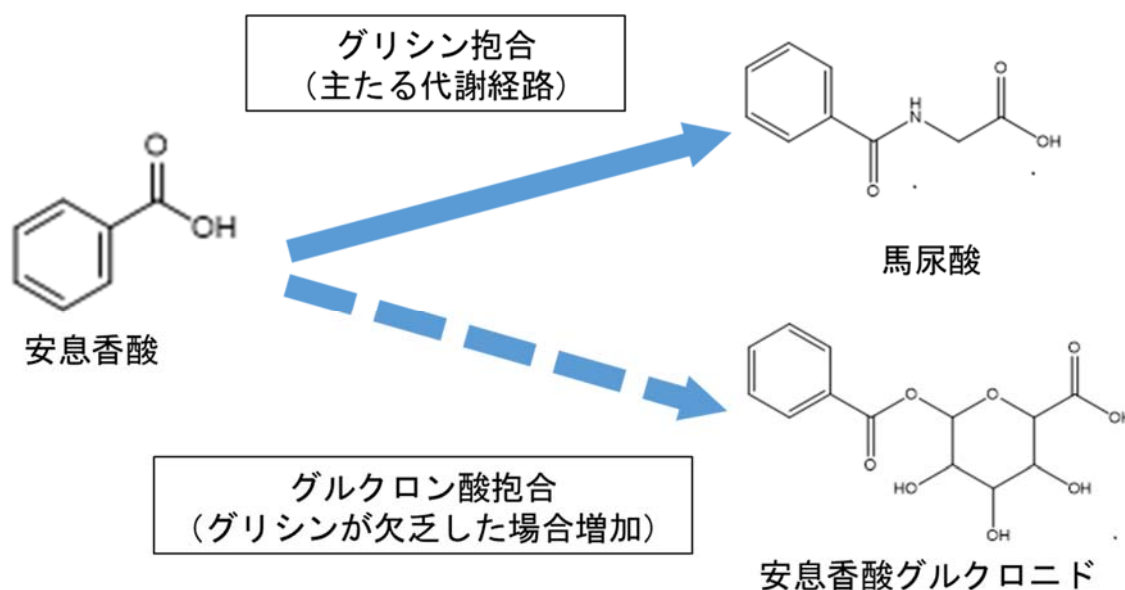


図 1 主な哺乳類における安息香酸の代謝の概要

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚、安息香酸)

去勢豚 (12 週齢、体重約 60 kg) に <sup>14</sup>C-標識安息香酸 (300 mg/kg 体重/日 (10,000 mg/kg 飼料添加相当)) を胃内挿入管により、24 時間ごとに 3 回投与し、組織中の総残留放射能による安息香酸の総残留濃度を測定した。

結果を表 2 に示した。

投与後 24 時間の尿中及び糞中の回収率は 93.3～97.1%であり、各組織中の総残留濃度も投与量に比較し、低い値を示した。(参照 1、16)

表 2 去勢豚における安息香酸投与後の組織中放射能濃度 (µg PCE<sup>a</sup>/g)

|                          | 肝臓   | 腎臓   | 筋肉 (腰) | 筋肉 (脚) | 脂肪 (腎周囲) | 脂肪 (腹部) |
|--------------------------|------|------|--------|--------|----------|---------|
| 測定                       | 1.23 | 非検出  | 0.26   | 0.15   | 2.4      | 1.4     |
| 凍結乾燥<br>後測定 <sup>b</sup> | 1.21 | 1.56 | 0.23   | 0.14   | —        | —       |
|                          | 1.05 | —    | 0.18   | 0.13   | —        | —       |
|                          | 1.20 | —    | —      | —      | —        | —       |

a: Parent compound equivalents

b: 確認のため凍結乾燥サンプルを用いて実施 (値は水分含量を用いた補正值)

### 3. 遺伝毒性試験

安息香酸又は安息香酸塩の遺伝毒性試験の結果を表 3 に示した。

表 3 安息香酸又は安息香酸塩の遺伝毒性試験結果

| 検査項目            |          | 試験対象                                                        | 用量                                                    | 結果               | 参照       |
|-----------------|----------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|----------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA1535、TA1537  | 安息香酸：≤10,000 µg/plate                                 | 陰性 <sup>a</sup>  | 12       |
|                 |          |                                                             | 安息香酸ナトリウム：≤3,000 µg/plate                             |                  |          |
|                 |          | <i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537 | 33～10,000 µg/plate                                    | 陰性 <sup>a</sup>  | 12       |
|                 |          |                                                             | 安息香酸：≤1,000 µg/plate (プレート法)                          |                  |          |
|                 | 染色体異常試験  | チャイニーズハムスター肺由来細胞                                            | 安息香酸：≤1,500 µg/mL                                     | 不確か <sup>b</sup> | 12       |
|                 |          |                                                             | 安息香酸ナトリウム：≤2,000 µg/mL                                | 陽性               |          |
|                 |          | ヒトリンパ球<br><参考資料 <sup>c</sup> >                              | 安息香酸：50、100、200、500 µg/mL (24 及び 48 時間処理)             | 陽性               | 13、17、18 |
|                 |          |                                                             | 安息香酸ナトリウム：6.25、12.5、25、50、100 µg/mL (24 及び 48 時間処理)   | 陽性               |          |
|                 |          |                                                             | 安息香酸カリウム：62.5、125、250、500、1,000 µg/mL (24 及び 48 時間処理) | 陽性               |          |

| 検査項目            |            | 試験対象                            | 用量                                                                      | 結果               | 参照           |
|-----------------|------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|
| <i>in vitro</i> | 小核試験       | ヒトリンパ球<br>＜参考資料 <sup>c</sup> ＞  | 安息香酸：50、100、200、500 µg/mL (48 時間処理)                                     | 陽性               | 13、<br>17、18 |
|                 |            |                                 | 安息香酸ナトリウム：6.25、12.5、25、50、100 µg/mL (48 時間処理)                           | 陽性               |              |
|                 |            |                                 | 安息香酸カリウム：62.5、12.5125、250、500、1,000 µg/mL (48 時間処理)                     | 陽性               |              |
|                 | コメット試験     | ヒトリンパ球<br>＜参考資料 <sup>c</sup> ＞  | 安息香酸：50、100、200、500 µg/mL (1 時間処理)                                      | 陽性               | 13、<br>17、18 |
|                 |            |                                 | 安息香酸ナトリウム：6.25、12.5、25、50、100 µg/mL (1 時間処理)                            | 陽性               |              |
|                 |            |                                 | 安息香酸カリウム：62.5、12.5125、250、500、1,000 µg/mL (1 時間処理)                      | 陰性               |              |
|                 |            | ヒトリンパ球<br>＜参考資料 <sup>d</sup> ＞  | 安息香酸：0、0.05、0.1、0.3、1、5 mM (処理時間不明、陰性対象：蒸留水)                            | 陽性               | 13、19        |
|                 |            | ヒトリンパ球<br>＜参考資料 <sup>e</sup> ＞  | 安息香酸：50、100、200、500 µg/mL (1 時間処理)                                      | 陽性               | 13、20        |
|                 | 姉妹染色分体交換試験 | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞               | 1～10 mmol/L                                                             | 不確か <sup>b</sup> | 12           |
|                 |            | ヒトリンパ芽球細胞                       | 1～30 mmol/L                                                             | 陰性               |              |
|                 |            | ヒトリンパ球                          | ≤2.0 mmol/L                                                             | 陰性               |              |
|                 |            | ヒトリンパ球<br>＜参考資料 <sup>c</sup> ＞  | 安息香酸：50、100、200、500 µg/mL (24 及び 48 時間処理)                               | 陽性               | 13、<br>17、18 |
|                 |            |                                 | 安息香酸ナトリウム：6.25、12.5、25、50、100 µg/mL (24 及び 48 時間処理)                     | 陽性               |              |
|                 |            |                                 | 安息香酸カリウム：62.5、12.5125、250、500、1,000 µg/mL (24 及び 48 時間処理)               | 陽性               |              |
| <i>in vivo</i>  | 染色体異常試験    | SD 雄ラット、骨髓細胞                    | 安息香酸ナトリウム：50、500、5,000 mg/kg 体重 (単回投与後 6、24 及び 48 時間後又は 5 日間連続投与 6 時間後) | 陰性               | 13           |
|                 | コメット試験     | CD-1 雄マウス、腺胃、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髓 | 安息香酸及び安息香酸ナトリウム：1,000 mg/kg 体重、単回経口投与 3 時間及び 24 時間後                     | 陰性               | 13           |
|                 | 優性致死試験     | SD 雄ラット                         | 安息香酸ナトリウム：50、500、5,000 mg/kg 体重 (単回又は 5 日間連続投与後、それぞれ 7 又は 8 週間雌と交配)     | 陰性               | 13           |

| 検査項目           |        | 試験対象                                                                                          | 用量                                             | 結果 | 参照 |
|----------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----|----|
| <i>in vivo</i> | 宿主経路試験 | ICR 雄マウス、<br><i>Salmonella typhimurium</i> TA1530, G46、<br><i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3 | 安息香酸ナトリウム：50、500、5,000 mg/kg 体重（単回又は 5 日間連続投与） | 陰性 | 13 |

- a：代謝活性化有及び無
- b：日本語訳 ICH ガイドライン（ICH S2(R1)：医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて(2012.9.20)）に基づき *equivocal* を「不確か」と訳した。
- c：これらのヒトリンパ球を用いた同一著者による報告については、染色体異常試験及び妹染色分体交換試験における処理時間等が OECD テストガイドラインに基づいていないこと、カリウム塩の処理濃度がナトリウム塩よりも 10 倍高い理由が不明なこと、さらにコメット試験における両塩での結果の相違について説明が困難であることから、参考資料とした。
- d：安息香酸で観察された増加の程度は低く、本試験で評価された他の物質における陰性対照群の値と類似していること、統計学的有意は同時対照群の値が低値であることによると考えられること、陰性対照として蒸留水を用いており浸透圧への影響から適切と言えないこと、試験方法に不明な点が多いこと、細胞毒性が評価されていないこと等から、参考資料とした。
- e：本試験には、陰性対照の背景データが示されていないこと、用量依存性がないこと、観察細胞数が少ないこと等、いくつかの制約があることから、参考資料とした。

安息香酸及び安息香酸ナトリウムは、細菌を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無に関わらず陰性を示している。一方、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験及びコメット試験では陽性を示し、姉妹染色分体交換試験においても一部陽性を示す試験があるが、EFSA はそれらの試験はいずれもリスク評価には適切なものではないとし、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会もそれに同様の判断をした。一方、*in vivo* では、染色体異常試験、コメット試験、優性致死試験及び宿主経路試験でいずれも陰性であった。

したがって、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、安息香酸には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

#### 4. 急性毒性試験

安息香酸又は安息香酸ナトリウムの急性毒性試験結果を表 4 に示した。

表 4 安息香酸又は安息香酸ナトリウムの急性毒性試験結果

| 動物種                       | 性別 | 被験物質      | 投与経路 | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg 体重) | 参照    |
|---------------------------|----|-----------|------|--------------------------------|-------|
| マウス                       | 不明 | 安息香酸      | 経口   | 1,200                          | 12、13 |
| マウス                       | 不明 | 安息香酸      | 経口   | 2,000                          | 12、13 |
| ラット                       | 不明 | 安息香酸      | 経口   | 2,000～2,500                    | 12    |
| ラット                       | 不明 | 安息香酸ナトリウム | 経口   | 2,700                          | 12    |
| ラット                       | 雌雄 | 安息香酸      | 経口   | 2,250<br>(1,875～2,700)         | 13    |
| ラット                       | 雌雄 | 安息香酸      | 経口   | 雄：2,742<br>雌：2,565             | 13    |
| ウサギ                       | 不明 | 安息香酸ナトリウム | 経口   | 2,000                          | 12    |
| イヌ                        | 不明 | 安息香酸ナトリウム | 経口   | 2,000                          | 12    |
| ラット<br>(参考 <sup>a</sup> ) | 不明 | 安息香酸ナトリウム | 静脈投与 | 1,714±124                      | 12    |

a: 投与経路が経口でなく静脈内注射であることから参考資料とした。

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 10 日亜急性毒性試験（マウス、安息香酸ナトリウム、混餌投与）

マウス（B6C3F1 系、試験開始時 5 週齢、雄 5 匹及び雌 4 又は 5 匹/群）に、安息香酸ナトリウムを 10 日間混餌投与（0、20,800、25,000 又は 30,000 mg/kg 飼料（0、3,120、3,750 又は 4,500 mg/kg 体重/日相当<sup>2</sup>））する亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察及び体重測定を行い、血液生化学検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査（対象臓器：肝臓及び腎臓）を実施した。

毒性所見を表 5 に示した。

また、腎臓には安息香酸投与に関連した組織学的変化はみられなかった。

試験者らは雄マウスで見られた所見は安息香酸の肝毒性を示唆していると結論し、より長期間のばく露により肝臓に高度の傷害が誘発される可能性があるとして述べている。EFSA は、観察された所見、例えばペルオキシソームの増加は一般にはヒトに外挿される有害な変化ではないと判断している。（参照 3、13、1）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、4,500 mg/kg 体重/日投与群における痙攣等の所見に基づき、本試験における NOAEL を 3,750 mg/kg 体重/日と判断した。

<sup>2</sup> EFSA Scientific Committee (2012)による換算値

表 5 マウス 10 日間混餌投与試験における毒性所見

| 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄                                                                                       | 雌                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 4,500               | 痙攣<br>血清コレステロール増加<br>血清リン脂質増加<br>肝臓絶対及び相対重量増加<br>肝細胞肥大（好酸性細胞質を伴う）<br>肝細胞単細胞壊死<br>肝細胞空胞化 | 死亡（2 匹）<br>痙攣<br>肝臓絶対及び相対重量増加<br>腎臓相対重量増加 |
| 3,750 以下            | 毒性所見なし                                                                                  | 毒性所見なし                                    |

## （2）3 か月間亜急性毒性試験（マウス、安息香酸、経口投与）（参考資料<sup>3</sup>）

マウス（系統不明、雌雄各 50 匹/群）に、安息香酸又は重亜硫酸ナトリウムのどちらか又はその両方を 3 か月間経口投与（安息香酸：80 mg/kg 体重/日、重亜硫酸ナトリウム：160 mg/kg 体重/日）する反復投与試験が実施された。

安息香酸 80 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して摂餌量は同等であったが、体重増加抑制がみられた。死亡率は安息香酸と重亜硫酸ナトリウムの両剤を投与された群が最も高く（投与開始後 2.5 か月の生存率は対照群の 60%に対して 30%）、安息香酸単独投与の死亡率は、対照群と比較してわずかに低かった。また、投与開始 2.5 か月後の 5 日間の制限給餌により、対照群で 56%、安息香酸又は重亜硫酸ナトリウムの両投与群で 85%の死亡率を示した。

EFSA は、本試験における対照群の死亡率は極めて高いことを指摘しており、したがって本試験結果の有用性は限定的であるとしている。（参照 12、13、21）

## （3）10 日間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）

ラット（F344/DuCrj 系、試験開始時 5 週齢、雌雄各 6 匹）に安息香酸ナトリウムを 10 日間混餌投与（0、18,100、20,900 又は 24,000 mg/kg 飼料（0、1,810、2,090、2,400 mg/kg 体重/日相当<sup>4</sup>））する亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察及び体重測定を行い、血液生化学検査、臓器重量測定及び病理学組織学的検査（対象臓器：肝臓及び腎臓）を実施した。

毒性所見を表 6 に示した。

腎臓には安息香酸ナトリウム投与に関連した病理組織学的変化はみられなかった。

試験者らは、雄で観察された所見は安息香酸ナトリウムの肝毒性を示唆していると考え、長期のばく露により肝臓に深刻な傷害が誘発される可能性について言及している。（参照 3、13、1）

<sup>3</sup> 対照群の死亡率が高かったことから、本試験の有用性は限定的と考えられることから、参考資料とした。

<sup>4</sup> EFSA Scientific Committee (2012)による換算値

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1,810 mg/kg 体重/日の雌における血清コレステロール減少の所見に基づき、本試験における LOAEL を 1,810 mg/kg 体重/日と判断した。

表 6 ラット 10 日間混餌投与試験における毒性所見

| 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄                                                                                                         | 雌                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 2,400               | 死亡 (1 匹)<br>体重減少<br>腎臓相対重量増加<br>$\gamma$ -GTP 増加<br>血清コレステロール減少<br>肝臓：門脈周辺領域における好酸性変化 (すりガラス様細胞質を伴う肥大肝細胞) | 体重減少<br>肝臓相対重量増加<br>腎臓相対重量増加<br>血清アルブミン増加 |
| 2,090 以上            | 肝臓相対重量増加<br>血清アルブミン、総タンパク質<br>又は A/G 比の増加                                                                 | 血清コレステロール減少 (1,810 以上)                    |
| 1,810               | 毒性所見なし                                                                                                    |                                           |

(4) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ナトリウム、経口投与) (参考資料<sup>5)</sup>)

ラット (Wistar 系、雄 9 匹/群) に安息香酸ナトリウムを 48 時間ごとに 14 日間、経口投与 (0、30、60 又は 120 mg/kg 体重) する反復投与試験が実施された。

全投与群で血液ヘモグロビンの用量依存的な有意な減少 ( $p < 0.05$ ) が、60 及び 120 mg/kg 体重投与群では白血球数の減少がみられた (出版物の不備により血液検査データは示されていない)。また、試験期間中、60 及び 120 mg/kg 体重投与群で血漿中ナトリウム及びカリウムは増加したが、総タンパク質、塩素及び重炭酸イオンに変化はみられなかった。(参照 13)

(5) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与、グリシン添加試験)

ラット (SD 系、雄、10 匹/対照群、15 匹/各投与群) に、安息香酸ナトリウムを単独又はグリシン併用 (1%添加) で 3 週間混餌投与 (50,000 mg/kg 飼料 (6,000 mg/kg 体重/日相当)<sup>6)</sup> する亜急性毒性試験が実施された。

グリシン添加はカリウムとリン脂質の欠乏を改善した。安息香酸ナトリウム単独投与群の体重は減少したが、グリシン添加群の方が減少の程度が低かった。肝臓の総コレステロール含有量に安息香酸ナトリウム投与の影響はみられなかつ

<sup>5</sup> 資料に不備等がみられることから、参考資料とした。

<sup>6</sup> EFSA Scientific Committee (2012)による換算値

たが、リン脂質は顕著に減少した。骨格筋のカリウム濃度も安息香酸ナトリウム単独投与群で低かった。(参照 12、13)

#### (6) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与)

ラット (Sherman 系、雌雄各 3 匹/群) に、安息香酸ナトリウムを 28 日間混餌投与 (0、20,000 又は 50,000 mg/kg 飼料 (0、2,000 又は 6,000 mg/kg 体重/日相当<sup>7)</sup>) する亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 9 に示した。

50,000 mg/kg 飼料投与群は、興奮性亢進、尿失禁及び痙攣を示し、最初の 2 週間ですべての個体が死亡した。20,000 mg/kg 体重/日 投与群では、雄の顕著な体重減少と雌雄の摂餌量減少がみられた。(参照 1、3、12、13)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2,000 mg/kg 体重/日の体重減少等の所見に基づき、本試験における LOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日と判断した。

表 7 ラット 28 日間混餌投与試験における毒性所見

| 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 雌雄                         |
|---------------------|----------------------------|
| 6,000               | 興奮性亢進、尿失禁、痙攣、2 週間以内に全個体が死亡 |
| 2,000               | 雄の顕著な体重減少と雌雄の摂餌量減少         |

#### (7) 40 日間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与)

ラット (系統不明、雄、19 匹/群、4~5 週齢) に、安息香酸ナトリウムを 40 日間混餌投与 (0、15,000、20,000、25,000、30,000、32,500 又は 37,500 mg/kg 飼料 (0、1,800、2,400、3,000、3,600、3,900 又は 4,500 mg/kg 体重/日相当<sup>6)</sup>) する亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 8 に示した。

3,900 mg/kg 体重/日以上投与群では、生存率が 50%未満となり、生存個体の発育は低下した。動物は協調障害、振戦又は痙攣、眼の重度炎症を示して死亡した。3,600 mg/kg 体重/日以下投与群においては、体重増加率に対照群との差異はみられなかった。グリシンの添加は毒性影響を抑制した。(参照 12、13、1)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、3,900 mg/kg 体重/日投与群以上でみられた生存率及び発育の低下に基づき、本試験における NOAEL を 3,600 mg/kg 体重/日と判断した。

<sup>7</sup> EFSA Scientific Committee (2012)による換算値

表 8 ラット 40 日間混餌投与試験における毒性所見

| 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 雌雄                                        |
|---------------------|-------------------------------------------|
| 3,900 以上            | 生存率、発育の低下<br>協調障害、振戦又は痙攣、眼の重度炎症を<br>示して死亡 |
| 3,600 以下            | 毒性所見なし                                    |

#### (8) 6 週間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）

ラット（F344 系、4～5 週齢、雌雄各 10 匹/群）に、安息香酸ナトリウムを 6 週間混餌投与（0、5,000、10,000、20,000、40,000 又は 80,000 mg/kg 飼料（0、600、1,200、2,400、4,800 又は 9,600 mg/kg 体重/日相当<sup>8</sup>））する亜急性毒性試験が実施された。

80,000 mg/kg 飼料 投与群の雌雄の全動物及び 40,000 mg/kg 飼料 投与群の雌雄 20 匹中 19 匹が投与開始 4 週間後までに死亡した。20,000 mg/kg 飼料、10,000 及び 5,000 mg/kg 飼料 投与群では雄でそれぞれ 1、2 及び 3 匹が死亡したが、雌はいずれの投与群でも死亡はみられなかった。80,000 及び 40,000 mg/kg 飼料 投与群では顕著な体重増加抑制がみられたが、剖検ではこれらの群でみられた脾臓及びリンパ節の萎縮の他に形態学的変化はみられなかった。（参照 1、12、13）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、4,800 mg/kg 体重/日投与群以上でみられた体重増加抑制に基づき、本試験における NOAEL を 2,400 mg/kg 体重/日と判断した。

#### (9) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）

ラット（Sherman 系、雌雄各 4～5 匹/群）に、安息香酸ナトリウムを 90 日間混餌投与（10,000、20,000、40,000 又は 80,000 mg/kg 飼料（900、1,800、3,600 又は 7,200 mg/kg/日相当<sup>7</sup>））する亜急性毒性試験が実施された。

80,000 mg/kg 飼料 投与群の 4 匹は投与開始後平均 13 日以内に死亡した。生存した 4 匹の体重は摂餌量が同程度である対照群の 2/3 であった。また、腎及び肝重量は対照群と比較して顕著に高値であった。40,000 mg/kg 飼料 以下の投与群では毒性影響はみられなかった。（参照 12、13、1、21）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、7,200 mg/kg 体重/日投与群でみられた死亡率の上昇及び体重増加抑制に基づき、本試験における NOAEL を 3,600 mg/kg 体重/日と判断した。

<sup>8</sup> EFSA Scientific Committee (2012)による換算値

(10) 250 日間亜急性毒性試験（イヌ、安息香酸ナトリウム、混餌投与）（参考資料<sup>9)</sup>

イヌ（17 匹）に安息香酸又は安息香酸ナトリウムを 250 日間混餌投与（1,000 mg/kg 体重/日）した場合、成長、食欲、健康状態に影響はみられなかった。しかしながら、これらを超える用量では、運動失調、癲癇性痙攣及び死亡がみられた。（参照 12）

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 生涯慢性毒性試験（マウス、安息香酸ナトリウム、飲水投与）（参考資料<sup>10)</sup>

マウス（Swiss 系、5 週齢、雌雄各 100 匹/対照群及び雌雄各 50 匹/投与群）に、安息香酸ナトリウムを終生にわたって飲水投与（0 又は 2%（雌雄各 6,200 及び 5,960 mg/kg 体重/日相当<sup>11)</sup>）する慢性毒性試験が実施された。投与期間中、毎週体重測定を行い、死亡又は切迫殺を含めすべての個体を剖検し、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、甲状腺、心臓、膵臓、精巣、卵巣、脳、鼻甲介、肺（少なくとも 4 肺葉）及び肉眼的異常を示した臓器の組織学的検査を実施した。

生存率及び検索した臓器における腫瘍発生頻度に安息香酸ナトリウム投与の影響はみられなかった。

EFSA は、本試験の NOAEL は最高用量の 5,960 mg/kg 体重/日となるが、本試験はガイドライン非準拠であり、検査項目が限定的であること及び非腫瘍性病変についてどの程度の病理組織学的評価がなされたかが明確でない点を含め、結果報告の不備を指摘し、本試験はリスク評価に用いるには不十分と判断している。（参照 3、12、13、1）

(2) 24 か月慢性毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）（参考資料<sup>12)</sup>

ラット（F344 系、4～5 週齢、対照群：雄 25 匹及び雌 43 匹、投与群：雄 50 匹及び雌 52 匹）に安息香酸ナトリウムを 24 か月間混餌投与（0、10,000 又は 20,000 mg/kg 飼料（0、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日相当<sup>8)</sup>）する慢性毒性試験が実施された。唾液腺炎及びマイコプラズマ感染のため、全群とも生存率が著しく低下した。すべての生存動物は 18～25 か月の間に剖検し、病理組織学的検査に供した。

安息香酸ナトリウム投与に直接関連する臨床症状はみられず、平均体重及び死亡率について対照群との差はごくわずかであった。両群とも様々な腫瘍が発生したが、その種類と発生頻度は同等であった。

EFSA は、本試験には動物の疾病状況による生存率低下を含め多くの制限があ

<sup>9</sup> 試験内容に不明な点が多いため、参考資料とした。

<sup>10</sup> 本試験では、対照群を含む全群で生存率の低下等がみられ、試験遂行上の問題が懸念され、妥当性が疑われることから、参考資料とした。

<sup>11</sup> EFSA Scientific Committee (2012)による換算値

<sup>12</sup> 本試験では、対照群を含む全群で生存率の低下等がみられ、試験遂行上の問題が懸念され、妥当性が疑われることから、参考資料とした。

ったと指摘している。(参照 3、12、13、1)

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 多世代生殖毒性試験(ラット、安息香酸、混餌投与)

ラット(系統不明、F<sub>1</sub>世代雌雄各 20 匹/群)に基礎飼料を 8 週間給餌後、安息香酸を F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代には終生にわたって、F<sub>3</sub> 及び F<sub>4</sub> 世代には 16 週間混餌投与(0、5,000 又は 10,000 mg/kg 飼料(0、250、500 mg/kg 体重/日相当))する多世代生殖毒性試験が実施された。

4 世代とも成長、生殖能、授乳及び寿命(F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代)に、安息香酸投与に関連した影響はみられず、0.5%投与群では非投与群と比較し F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の寿命が有意に延長した。投与開始 16 週後に剖検した F<sub>3</sub> 世代では、臓器重量及び病理組織学的所見について安息香酸投与に関連した影響はみられなかった。

EFSA は生殖パラメータの評価は有効であるとみなし、雌雄 4 世代の親動物と児動物の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 3、12、13、21、22、23、24、25)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験については知見は限定されているものの、生殖発生毒性に関するデータは評価に有効であると判断し、本試験における親動物及び児動物の NOAEL を最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断した。

### (2) 発生毒性試験(マウス、安息香酸ナトリウム、経口投与)

マウス(CD-1 系、12~20 匹/群)に、安息香酸ナトリウムを妊娠 6~15 日まで経口投与(0、1.75、8、38 又は 175 mg/kg 体重/日)する発生毒性試験が実施された。全動物の外観および行動を毎日観察し妊娠中は定期的に体重を記録した。

対照群の 2 匹が妊娠 17 日の前に死亡した。全母動物を妊娠 17 日に帝王切開し、着床数及び吸収胚数、生存及び死亡胎児数並びに生存児動物体重を記録した。全胎児について外表異常を肉眼的に観察し、それらの 1/3 は詳細な内臓検査を 2/3 は染色して骨格検査を実施した。

用量依存性の母動物毒性はみられなかった。安息香酸ナトリウム投与群では対照群と比較して、着床に特に問題はみられなかった。また、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、胎児体重並びに群間の差はみられず、性比に影響はみられなかった。内臓又は及び骨格検査における異常の発生頻度も対照群との間に差はみられなかった。(参照 12、13、21)

JECFA は本試験の最高用量である 175 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断している。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験における親動物及び児動物の NOAEL を最高用量である 175 mg/kg 体重/日と判断した。

### (3) 発生毒性試験(ラット、安息香酸ナトリウム、経口投与)

ラット(Wistar 系、23~24 匹/群)に、安息香酸ナトリウムを妊娠 6~15 日ま

で経口投与（0、1.75、8、38 又は 175 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。全動物の外観および行動を毎日観察し妊娠中は定期的に体重を記録した。全動物を帝王切開し、着床数及び吸収胚数、生存及び死亡胎児数並びに生存児動物体重を記録した。全胎児について外表を肉眼的に観察し、それらの 1/3 は詳細な内臓検査を 2/3 は染色して骨格検査を実施した。

妊娠 20 日の剖検時、母動物に用量依存性の毒性影響はみられなかった。また、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数並びに胎児体重に安息香酸ナトリウム投与群と対照群との間で差はみられず、胎児の性比にも影響はみられなかった。また、内臓又は骨格検査における異常の発生頻度も対照群との間で差はみられなかった。（参照 3、12、13、1）

JECFA は本試験の最高用量である 175 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断している。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験の親動物及び児動物の NOAEL を最高用量である 175 mg/kg 体重/日と判断した。

#### （4）発生毒性試験（ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与）

ラット（Wistar 系、27～30 匹/群）に、安息香酸ナトリウムを妊娠全期間（剖検群は妊娠 20 日まで）にわたって混餌投与（0、10,000、20,000、40,000 又は 80,000 mg/kg 飼料（0、700、1,310、1,875 又は 965 mg/kg 体重/日相当<sup>13</sup>））する発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に各群の 5 匹を除く全動物を帝王切開し、生存及び死亡胎児数、早期及び後期吸収胚数並びに胎児、胎盤及び卵巣重量を測定するとともに母動物の臓器の異常及び胎児の外表異常を記録した。さらに胎児の約 3/4 について、アリザリンレッド S 染色透明骨格標本作製して骨格検査を行い、残りの胎児はブアン液で固定し、ウィルソン法による内臓検査を行った。各群の残りの 5 匹は自然分娩させて産児数を数え、3 週齢で離乳するまで生存、体重、異常を記録した。離乳時に肉眼的異常を観察後、半数の児動物及び全母動物を剖検し、残りの児動物は体重と摂餌量を毎週測定した後、8 週齢で剖検した。

10,000 及び 20,000 mg/kg 飼料投与群の母動物に異常は認められず、体重および摂餌量も対照群と同様に推移した。

自然分娩させた動物については、20,000 mg/kg 飼料以下の投与群では、出生率、周産期死亡数、哺育率、8 週齢までの生存率に対照群との間で差はみられず、剖検での異常発生頻度、並びに臓器重量にも対照群との間に有意差はみられなかった。

試験者らは、40,000 及び 80,000 mg/kg 飼料投与群の母動物及び胎児への影響は、母動物の飼料摂取量の著しい減少に伴う低栄養によるものであると考察し、本試験の NOAEL は 2,000 mg/kg 飼料と判断している。EFSA もこの判断に同

---

<sup>13</sup> 投与期間中の摂餌量に基づいた算出値

意している。(参照 3、12、13、26)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験の NOAEL を親動物、胎児、出生児ともに 1,310 mg/kg 体重/日と判断した。

表 9 安息香酸ナトリウムのラット発生毒性試験における毒性所見

| 投与量 (mg/kg 飼料) | 母動物                                                  | 胎児・児動物 (20,000 以下)                                                                                               |
|----------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 80,000         | 体重減少                                                 | 大脳形成不全                                                                                                           |
| 40,000         | 死亡<br>痙攣、自発運動減少<br>体重増加抑制 (40,000)<br>摂餌量減少<br>出生率低下 | 死亡胎児増加、吸収胚増加及び胎児体重低値<br>外表/内臓異常 (軽度全身性浮腫、無眼球症、小眼球症、水頭症、腎盂拡張、腎臓低形成 (40,000))<br>骨格変異 (頸肋骨及び胸骨の異常 (数/不整形))<br>骨化遅延 |
| 20,000 以下      | 毒性所見なし                                               | 毒性所見なし                                                                                                           |

#### (5) 発生毒性試験 (ラット、安息香酸ナトリウム、混餌投与) (参考資料<sup>14</sup>)

ラット (Wistar 系、10 匹/群) に安息香酸ナトリウムを全妊娠期間及び授乳期間にわたって混餌投与 (0、1,000、5,000 又は 10,000 mg/kg 飼料 (0、50、250 又は 500 mg/kg 体重/日相当)) する発生毒性試験が実施された。また、出生児にも離乳後から 45 日齢まで同用量が混餌投与された。試験期間中、体重、摂餌量、自発運動量 (6、9、12、15、18、21 日齢、その後継続的に終了時まで) 並びに脳内セロトニン、ドパミン及びノルエピネフリン量 (9、15、21 日齢) 及び脳重量を測定した。

いずれのパラメータにも有害影響はみられなかったことから、試験者らは NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日と判断した。EFSA は試験者らに同意したが、本試験は OECD ガイドラインに準拠していないことを指摘している。(参照 13)

#### (6) 発生毒性試験 (ラット、安息香酸、経口投与)

ラット (CrI:CD (SD) 系、25 匹/群) に 0.5% メチルセルローズに懸濁した安息香酸を妊娠 6~15 日まで経口投与 (0、30、160 又は 450 mg/kg 体重) する発生毒性試験が実施された。

帝王切開時の妊娠動物数は、0 mg/kg/日投与群で 16 匹、30 mg/kg/日投与群で 14 匹、160 mg/kg/日投与群で 18 匹及び 450 mg/kg/日投与群で 19 匹であった。

<sup>14</sup> 1 群動物数が少なく胎児観察も形態学的観察も行われていないことから参考資料とした。

生殖パラメータに対して安息香酸投与に関連した影響はみられなかった。胎児体重は、160 mg/kg 体重/日投与群でも低下が認められたが、この群では腹当たりの胎児数の増加が関連していると考えられた。160 mg/kg 体重/日以下の投与群で胎児の外表、内臓および骨格に投与の影響は認められなかった。

試験者らは、160 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制に基づいて母動物の NOEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。また、胎児の NOEL も 160 mg/kg 体重/日投与群における胎児重量の減少に基づいて 30 mg/kg 体重/日と判断した。

EFSA は、160 mg/kg 体重/日投与群の親動物における一過性の体重増加抑制は NOAEL 設定の根拠に乏しく、胎児数増加に伴う胎児体重減少は毒性影響とはみなされないことから、明らかな胎児毒性は、母動物において明確な毒性と死亡が観察された 450 mg/kg 群でみられると考え、160 mg/kg 体重/日が、本試験における母動物及び発生毒性の NOAEL であると判断している。

なお、EFSA は、LOAEL 及び NOAEL が先に示した 7. の (1) の NOAEL よりも低い、本試験が混餌投与による試験でないことを踏まえ、本試験の NOAEL を POD として採用していない。(参照 13、27)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験における NOAEL を母動物及び胎児ともに 160 mg/kg 体重/日と判断した。

表 10 安息香酸のラット発生毒性試験における毒性所見

| 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 母動物                                                                | 胎児                                             |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 450                 | 死亡 (4 匹)<br>体重増加抑制<br>摂餌量低下<br>被毛粗剛<br>肝臓相対重量増加<br>胃粘膜出血 (死亡例 3/4) | 水頭症<br>骨格変異 (胸骨配列異常、椎骨二分骨化) の増加<br>骨化遅延<br>低体重 |
| 160                 | 体重増加抑制 (一過性)                                                       | 毒性所見なし                                         |
| 30                  | 毒性所見なし                                                             |                                                |

#### (7) 発生毒性試験 (ハムスター、安息香酸ナトリウム、経口投与)

ゴールデンハムスター (21~22 匹/群) に安息香酸ナトリウム水溶液を妊娠 6~10 日まで経口投与 (0、3、14、65 又は 300 mg/kg 体重/日) する発生毒性試験が実施された。全ての動物の外観と行動を毎日観察し、妊娠期間中は定期的に体重を記録した。母動物は全て妊娠 14 日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数並びに生存胎児体重を記録した。全胎児について肉眼的に外表異常を観察し、その 1/3 について詳細な内臓検査を、2/3 は染色して骨格検査を実施した。

3 mg/kg 体重/日群では 1 匹が帝王切開前に流産または死亡した。剖検では、300 mg/kg 体重/日の用量まで母体毒性はみられなかった。安息香酸ナトリウム投与群は、対照群と比較し、着床に差は見られず、胎児の生存及び死亡胎児数、

吸収胚、平均着床数及び胎児体重に群間の差はみられず、胎児の性比にも投与の影響はみられなかった。内臓及び骨格検査でも安息香酸ナトリウム投与群における異常の発生頻度に対照群との間で差はみられなかった。

JECFA は本試験の最高用量である 300 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断している。

(参照 3、12、13、1、21)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は JECFA の結論を支持し、親動物及び児動物の NOAEL を本試験の最高用量である 300 mg/kg 体重/日と判断した。

#### (8) 発生毒性試験（ウサギ、安息香酸ナトリウム、経口投与）（参考資料<sup>15</sup>）

ウサギ（ダッチベルテッド、10～12 匹/群）に安息香酸ナトリウム水溶液を妊娠 6～18 日まで経口投与（0、2.5、12、54 又は 250 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。全ての動物の外観と行動を毎日観察し、妊娠期間中は定期的に体重を記録した。母動物は全て妊娠 29 日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数並びに生存胎児体重を記録した。胎児については全例について外表異常の有無を観察し、内臓及び骨格検査を実施した。12 mg/kg 体重/日群を除く各群で死亡あるいは流産が認められたため、帝王切開には 0 mg/kg 体重投与群で 9 匹、2.5 mg/kg 体重投与群で 10 匹、12 mg/kg 体重投与群で 8 匹、54 mg/kg 体重投与群で 5 匹及び 250 mg/kg 体重投与群で 8 匹の母動物が供された。

最高用量まで用量依存性を伴った母動物毒性はみられなかった。安息香酸ナトリウム投与群では、着床に差はみられず、また、母動物及び胎児の生存率について対照群と比較して毒性影響はみられなかった。生存及び死亡胎児数、吸収胚、平均着床数胎児体重及び胎児の性比に投与群間に差はみられなかった。内臓及び骨格検査では安息香酸ナトリウム投与群における異常の発生頻度は対照群との差はみられなかった。

本試験について EFSA は、帝王切開に供された妊娠母動物数が、全ての群で極めて少ないことを指摘している。

JECFA は本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断した。

(参照 12、13)

### 8. その他の試験

#### (1) 行動評価試験

ラット（SD 系、180～230 g、10 匹/群）に、安息香酸ナトリウムを 4 週間経口投与（0 又は 200 mg/kg 体重/日）した。4 週間の投与終了後、不安様行動及び運動機能の確認のため、それぞれ高架式十字迷路試験及びロータロッド試験が実施された。

高架式十字迷路試験では、安息香酸ナトリウム投与群では、対照群と比較して

<sup>15</sup> 本試験は試験動物数が少なく、的確な評価が困難であることから、参考資料とした。

オープンアーム<sup>16</sup>の滞在時間及び進入回数が減少した。また、ロータロッド試験では、パフォーマンスが安息香酸ナトリウム投与群で低下した。この試験では臨床所見、体重、摂餌量、剖検所見等については言及されていない。(参照 13)

## (2) 豚の消化管内細菌への影響に関する試験

子豚 (7.5 kg、20 頭/群) に安息香酸 (20 g/kg 飼料)、又は乳酸 (7 g/kg 飼料) 及びギ酸 (7 g/kg 飼料) の混合物を 4 週間混餌投与する試験が実施された。投与開始 2 週後、一部の豚について、消化管内の pH、消化管各部位の安息香酸及び乳酸の残留値並びに菌数 (細菌数及び酵母) が調べられた。

その結果、安息香酸が投与された豚は、無投与豚と比較し消化管内 pH については有意な差はみられなかったが、菌数については、胃及び小腸前部において有意に少なかった。

申請者は、安息香酸の飼料添加物としての効果の一つとして、静菌作用の可能性を考察している。(参照 28、29)

## 9. ヒトにおける知見

ヒトを対象とした安息香酸又は安息香酸ナトリウムの投与試験が複数実施されている。

安息香酸又は安息香酸ナトリウム投与により、中毒症状がみられた事例としては、12 g/人/日で 5 日間投与された事例の 30% で胃の灼熱感及び食欲不振を生じた事例及び遺伝性尿素サイクル異常症への治療のため 250 mg/kg 体重/日の用量でのボーラス投与<sup>17</sup>後に嘔吐がみられた事例が報告されている。一方、10 g の安息香酸の単回又は 1 g/日での 92 日間投与された事例、0.3~0.4 g/日/ヒトで 62 日間投与された事例、12 g の安息香酸を 8 分割し 5 日又は 14 日間投与した事例等では、投与による異常はみられていない。小児の行動に与える影響について、2013 年に香港で実施された無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施され、130 人の学童 (8~9 歳) への 45 mg/ヒト/日での安息香酸ナトリウム投与試験の結果、安息香酸ナトリウム投与と行動の間に関連性は見出せなかった。

安息香酸及び安息香酸ナトリウムの経口・皮膚又は吸入ばく露後にじんま疹、ぜんそく等を示したとする特異体質に関連する報告がある。(参照 3、12、13、30)

## 10. 安息香酸の摂取状況

### (1) 安息香酸の食品中の天然含有に関する知見

安息香酸は、多くの植物及び動物種に天然に存在するため、食品中にも天然に含有されるとされている。また、ヨーグルト及びチーズでは、その原料乳よりも安息香酸濃度が上昇することが知られており、これは原料乳中に天然に存

<sup>16</sup> 壁のない走行路

<sup>17</sup> ヒトの医療分野におけるボーラス投与とは、血中薬物濃度を上げることを目的として、比較的短時間 (通常 30 分以内) に薬物を投与することをいう。

在する馬尿酸が、製造過程（発酵）で安息香酸に変化するためであると考えられている（参照31）。

代表的な天然含有食品例とその平均値に関する知見を表 11 に示した。（参照 3）

表 11 安息香酸の主な天然含有食品例とその平均値に関する知見

| 食品          | 含有量             |
|-------------|-----------------|
| 牛乳          | 微量～6 mg/kg      |
| ヨーグルト       | 12～40 mg/kg     |
| チーズ         | 微量～40 mg/kg     |
| 果物（スノキ属）    | 300～1,300 mg/kg |
| 果物（スノキ属を除く） | 微量～14 mg/kg     |
| ジャガイモ、豆、穀物  | 微量～0.2 mg/kg    |
| 大豆粉、ナッツ     | 1.2～11 mg/kg    |

## （２）JECFA による調査報告（2015 年）及びコーデックスの対応（2016 年）

JECFA はコーデックス食品添加物部会（CCFA）の要請により、安息香酸の食事によるばく露量評価を実施した。非アルコール飲料からの摂取量の推定値を表 12 に、総食物からの摂取量の推定値を表 13 に示した。

ノンアルコール飲料の消費者の平均摂取量はいずれの年齢層においても ADI<sup>18</sup> の上限を超えていなかったが、高摂取者（95<sup>th</sup> パーセンタイル値）では、幼児及び小児並びに青年を含む児童において ADI の上限を超える場合があった。また、消費者における総食物からの摂取量は、いずれの年齢層でも高摂取者（95<sup>th</sup> パーセンタイル値）において ADI の上限を超える場合があることが示された。（参照 32、33）

これらの調査報告を踏まえて、コーデックス委員会は第 49 回食品添加物部会において、食品添加物一般規格（GSFA）の食品分類 14.1.4 『「スポーツ」、「エネルギー」又は「電解質」飲料及び粒子を含む飲料などの水を主原料とする香料入り飲料』の安息香酸類の最大使用量を 600 mg/kg から引き下げて 250 mg/kg を暫定値としている。（参照34）

表 12 安息香酸の非アルコール飲料の消費者集団における推定摂取量<sup>a</sup>

| 年齢層             | 平均摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 95 <sup>th</sup> パーセンタイル値<br>(mg/kg 体重/日) |
|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| 幼児及び小児（1～7 歳）   | 0.3～4.1               | 1.7～10.9                                  |
| 青年を含む児童（8～17 歳） | 0.2～2.7               | 0.5～7.0                                   |
| 成人（18 歳以上）      | 0.1～1.7               | 0.2～4.2                                   |

a : FAO/WHO の CIFOss<sup>19</sup>のデータ及び JECFA 委員会が準備した見積値からの推定値

<sup>18</sup> JECFA の ADI（0～5 mg/kg 体重/日）

<sup>19</sup> CIFOss (Chronic individual food consumption data - Summary statistics)

表 13 安息香酸の総食物（非飲料使用を含む）における推定摂取量<sup>a</sup>

| 年齢層             | 一般集団摂取量<br>(mg/kg 体重/日) |                               | 消費者摂取量<br>(mg/kg 体重/日) |                               |
|-----------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|
|                 | 平均                      | 95 <sup>th</sup> パーセン<br>タイル値 | 平均                     | 95 <sup>th</sup> パーセン<br>タイル値 |
| 幼児及び小児（1～7 歳）   | 1.5                     | 3.9                           | 0.9～6.8                | 2.0～9                         |
| 青年を含む児童（8～17 歳） | 0.1～1.0                 | 0.4～2.6                       | 0.2～1.4                | 1.1～8                         |
| 成人（18 歳以上）      | 0.04～1.3                | 0.2～2.9                       | 0.1～6.2                | 0.7～5.5                       |

a：2000 年以降に公開された文献のレビューに基づく安息香酸塩の使用認可 15 か国における推定値

### （3）厚生労働省による調査報告

#### ① マーケットバスケット方式による安息香酸の摂取量調査の結果について

平成 28 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査において、安息香酸の一日摂取量が報告されており、その調査結果を表 14 及び表 15 に示した。

20 歳以上の喫食量から推定される安息香酸の一日摂取量は、いずれの年齢層においても JECFA において設定された ADI を大きく下回る値であった。（参照 35）

表 14 安息香酸の混合群及び表示群推定一日摂取量（mg/人/日）<sup>a</sup>

| 食品群            |            |                    |                   |            |             |                     | 総摂取量           |
|----------------|------------|--------------------|-------------------|------------|-------------|---------------------|----------------|
| 調味嗜好<br>飲料     | 穀類         | いも類・<br>豆類・種<br>実類 | 魚介類・<br>肉類・卵<br>類 | 油脂類・<br>乳類 | 砂糖類・<br>菓子類 | 果実類・<br>野菜類・<br>海藻類 |                |
| 0.454<br>0.297 | 0.041<br>— | 0.108<br>—         | 0.011<br>—        | 0.547<br>— | 0.018<br>—  | 0.015<br>—          | 1.194<br>0.297 |

a：食品群ごとに混合した試料（混合群試料）及びに食品添加物の表示がある食品ごとに調製した試料（表示群試料）を分析し、含有量（安息香酸及び安息香酸ナトリウムを安息香酸としての総量）に 20 歳以上の喫食量を乗じて算出（上段：混合群推定一日摂取量、下段：表示群推定一日摂取量）した。

—：対象食品なし

表 15 安息香酸の年齢層別一日摂取量（mg/人/日）と対 ADI 比（%）

|                                  | 1～6 歳 | 7～14 歳 | 15～19 歳 | 20 歳以上 | 全員    |
|----------------------------------|-------|--------|---------|--------|-------|
| 体重（kg）                           | 16.5  | 36.5   | 56.5    | 58.6   | 50    |
| 混合群推定一日摂取量<br>(mg/人/日)           | 0.993 | 1.256  | 1.214   | 1.194  | 1.192 |
| 一日許容摂取量<br>(mg/人/日) <sup>a</sup> | 82.5  | 182.5  | 282.5   | 293.0  | 250   |
| 対 ADI 比（%） <sup>b</sup>          | 1.2   | 0.69   | 0.43    | 0.41   | 0.43  |

a：一日許容摂取量（mg/人/日）＝各年齢層の体重×JECFA の ADI の上限（5 mg/kg 体重/日）

b：対 ADI 比（%）＝混合群推定一日摂取量/一日許容摂取量×100

#### ② マーケットバスケット方式による小児における安息香酸の摂取量調査の結果

## について

平成30年度マーケットバスケット方式による保存料等の摂取量調査において、小児（1～6歳）の喫食量に基づいた安息香酸の一日摂取量が報告されており、その調査結果を表16及び表17に示した。

小児の喫食量から推定される安息香酸の一日摂取量はJECFAにおいて設定されたADIを大きく下回る値であった。（参照36）

表16 小児（1～6歳）における安息香酸の混合群及び表示群推定一日摂取量（mg/人/日）

| 食品群          |        |            |           |           |         |             | 総摂取量         |
|--------------|--------|------------|-----------|-----------|---------|-------------|--------------|
| 調味嗜好飲料       | 穀類     | いも類・豆類・種実類 | 魚介類・肉類・卵類 | 油脂類・乳類    | 砂糖類・菓子類 | 果実類・野菜類・海藻類 |              |
| 0.24<br>0.21 | 0<br>— | 0<br>—     | 0<br>—    | 0.63<br>— | 0<br>—  | 0<br>—      | 0.87<br>0.21 |

a：食品群ごとに混合した試料（混合群試料）並びに食品添加物の表示がある食品ごとに調製した試料（表示群試料）を分析し、含有量（安息香酸及び安息香酸ナトリウムを安息香酸としての総量）に小児（1～6歳）の喫食量を乗じて算出（上段：混合群推定一日摂取量、下段：表示群推定一日摂取量）した。

—：対象食品なし

表17 小児（1～6歳）における安息香酸の混合群推定一日摂取量（総摂取量）と対ADI比（%）

| 混合群推定1日摂取量（mg/人/日） | 一日摂取許容量（mg/人/日） <sup>a</sup> | 対ADI比（%） <sup>b</sup> |
|--------------------|------------------------------|-----------------------|
| 0.87               | 82.5                         | 1.06                  |

a：一日許容摂取量（mg/人/日）＝小児の体重（16.5kg）×JECFAのADIの上限（5mg/kg体重/日）

b：対ADI比（%）＝混合群推定一日摂取量/一日許容摂取量×100

### ③ 清涼飲料水中の安息香酸の摂取量調査の結果について

平成30年度に国立医薬品食品衛生研究所においてGSFAの食品分類14.1.4に該当する飲料中の安息香酸含量（天然由来を含む）を調査するとともに、マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調査において使用している食品喫食量データを基にした安息香酸推定一日摂取量についての調査研究が報告されており、その結果を表18及び表19に示した。

安息香酸の推定一日摂取量は、平均値及び高摂取集団（99<sup>th</sup>パーセンタイル値）とも小児（1～6歳）で最も高い値を示したが、いずれの年齢層においてもJECFAの設定したADIを超える値はみられなかった。（参照37）

表 18 年齢層別の安息香酸推定一日摂取量（飲料）

| 年齢層         | 平均  | 安息香酸摂取量（mg/人/日）       |                  |                    |                          | 一日摂取<br>許容量 <sup>c</sup> |
|-------------|-----|-----------------------|------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|
|             |     | パーセンタイル値 <sup>a</sup> |                  |                    |                          |                          |
|             |     | 50 <sup>th</sup>      | 95 <sup>th</sup> | 97.5 <sup>th</sup> | 99 <sup>th</sup>         | mg/人/日                   |
| 全年齢層（1 歳以上） | 1.4 | 0.0                   | 0.0              | 0.0                | 45.5                     | 275.5                    |
| 小児（1～6 歳）   | 1.5 | 0.0                   | 0.0              | 12.7               | 53.1 (41.8) <sup>b</sup> | 82.5                     |
| 学童（7～14 歳）  | 2.8 | 0.0                   | 0.0              | 45.8               | 97.1 (77.5) <sup>b</sup> | 182.5                    |
| 青年（15～19 歳） | 3.3 | 0.0                   | 0.0              | 53.4               | 157.1                    | 282.5                    |
| 成人（20 歳以上）  | 1.0 | 0.0                   | 0.0              | 0.0                | 14.1                     | 293.0                    |

a：全ての飲料種類について各パーセンタイル相当で喫食したと仮定した場合の推定摂取量

b：小児等に対する摂取注意喚起表示のある飲料を除外した場合の推定摂取量

c：一日許容摂取量（mg/人/日）＝各年齢層の平均体重（全年齢層：55.1 kg、小児：16.5 kg、学童 36.5kg、青年：56.5 kg、成人：58.6 kg）×JECFA の ADI の上限（5 mg/kg 体重/日）

表 19 安息香酸の年齢層別推定一日摂取量（飲料）の一日摂取許容量に対する割合（対 ADI 比（%））<sup>a</sup>

| 年齢層        | 平均  | パーセンタイル値 <sup>b</sup> |                  |                    |                  |
|------------|-----|-----------------------|------------------|--------------------|------------------|
|            |     | 50 <sup>th</sup>      | 95 <sup>th</sup> | 97.5 <sup>th</sup> | 99 <sup>th</sup> |
| 全年齢層（1歳以上） | 0.5 | 0.0                   | 0.0              | 0.0                | 16.5             |
| 小児（1～6歳）   | 1.8 | 0.0                   | 0.0              | 15.4               | 64.4             |
| 学童（7～14歳）  | 1.6 | 0.0                   | 0.0              | 25.1               | 53.2             |
| 青年（15～19歳） | 1.2 | 0.0                   | 0.0              | 18.9               | 55.6             |
| 成人（20歳以上）  | 0.4 | 0.0                   | 0.0              | 0.0                | 4.8              |

a：一人当たりの推定一日摂取量（mg/人/日）/一人当たりの一日摂取許容量（mg/人/日）×100

b：全ての飲料種類について各パーセンタイル相当で喫食したと仮定した場合の推定摂取量

## 1.1 豚肉等の食品の摂取状況

### （1）令和元年国民健康・栄養調査

厚生労働省が実施した令和元年国民健康・栄養調査において、肉類の一日摂取量（総数及び年齢階層別の分布。総数 5,865 人。）が報告されており、そのうち豚に由来する畜産物に関連する調査結果の概要を表 20 に示した。（参照38）

表 20 一日摂取量（総数及び年齢階層別の分布）（g/人）

|                        | 総数   |      |     | 最小値 <sup>b</sup> （1～6 歳） |      |      | 最大値 <sup>c</sup> |      |      |
|------------------------|------|------|-----|--------------------------|------|------|------------------|------|------|
|                        | 平均値  | 標準偏差 | 中央値 | 平均値                      | 標準偏差 | 中央値  | 平均値              | 標準偏差 | 中央値  |
| 豚肉                     | 40.5 | 54.5 | 0.0 | 27.0                     | 32.1 | 18.1 | 57.6             | 71.5 | 37.9 |
| ハム・ソーセージ類 <sup>a</sup> | 13.4 | 22.1 | 0.0 | 10.8                     | 17.6 | 0.0  | 21.5             | 27.4 | 15.0 |
| 肉類（内臓） <sup>a</sup>    | 1.3  | 11.0 | 0.0 | 0.5                      | 4.2  | 0.0  | 1.6              | 13.3 | 0.0  |

a：豚に由来するものに限らない。

b：80 歳以上を除く。

c：「豚肉」及び「ハム・ソーセージ類」については 15～19 歳、「肉類（内臓）」については、30～39 歳が最大値。

## （2）食品安全委員会による豚肉等の喫食に関する調査

食品安全委員会が 2006 年度に実施した食品安全確保総合調査において、豚肉、豚の内臓肉及びハムを用いた料理の喫食量及び喫食頻度に関する一般消費者を対象としたアンケート調査（全国の満 18 歳以上の一般個人 3,000 人に対するインターネット調査）を実施している。本アンケートの結果の概要を次の①～③に示した。（参照39）

### ① 豚肉を用いた料理

豚肉を用いた料理については、「喫食者率」は 98.2%、喫食頻度は「1 週間に 1 回以上」と回答した人が 70.3%であった。夕食のメインディッシュ等、一度の喫食量が多い場合での喫食量は、「100 g 位」とであると回答した人が 36.0%、「150 g 位」とであると回答した人が 27.6%、「200 g 位以上」とした人が 30.5%であり、「500 g 以上」と回答した人も 1%程度存在していた。

### ② 豚の内臓肉を用いた料理

豚の内臓肉を用いた料理については、喫食者率は 52.7%であり、喫食頻度は「年に数回」が 33.5%、「1 か月に 1 回以上」が 19.2%であった。一度の喫食量については、「50 g 以下」が 36.5%で最も多かった。

### ③ ハム類を用いた料理

ハム類を用いた料理については、喫食者率は 98.2%、喫食頻度は「1 週間に 1 回以上」と回答した人が 45.5%であった。一度の喫食量は、「100 g 位」とであると回答した人が 43.7%、150 g 位であると回答した人が 13.7%及び 200 g 以上と回答した人が 9.5%であった。

### Ⅲ. 国際機関等の評価

#### 1. JECFA における食品添加物としての評価 (1961 年、1966 年、1973 年、1983 年、1993 年、1996 年)

JECFA は、安息香酸及びその塩について、1961 年の第 6 回会合において、安息香酸、安息香酸ナトリウム及び安息香酸カリウムに関する評価を行った結果、条件を伴わない ADI として 0~5 mg/kg 体重 (安息香酸として) を設定している。その後、1966 年の第 9 回会合での評価を経て、1973 年の第 17 回会合においては、安息香酸の安全性について評価が進められ、ラットの 4 世代試験における無毒性量 (安息香酸 500 mg/kg 体重/日相当) に基づいて、安息香酸及びそのナトリウム塩及びカリウム塩の暫定的なグループ ADI が 0~5 mg/kg 体重と設定された。1983 年の第 27 回会合においては、追加データが評価されたが、暫定的なグループ ADI は変更されなかった。(参照 23、40、41、42)

1993 年の第 41 回会合において、安息香酸とその塩並びに香味剤である酢酸ベンジル、ベンズアルデヒド及びベンジルアルコールについて全面的な見直しが勧告され、特に生殖毒性/催奇形性試験の欠如が指摘された。(参照 43)

1996 年の第 46 回会合において、これらの化合物は構造的類似性と共通する代謝経路 (安息香酸から馬尿酸への迅速な代謝) を有することを踏まえて、いずれかの化合物を対象とした代謝、短期及び長期毒性、遺伝毒性、生殖毒性/催奇形性及びヒトにおける知見について再評価が行われた。JECFA はこれらの化合物について再評価されたデータは生殖毒性/催奇形性並びに発がん性を有していないことを示すに当たって十分であり、追加試験は不要であると判断し、安息香酸及びその類縁化合物のグループ ADI である 0~5 mg/kg 体重を維持すると結論付けた。(参照 44)

また、安息香酸塩に対するヒトの特異体質性不耐容についてはこの化合物群の ADI 設定に関与するものと見なさず、第 27 回会合で表明された感受性の高い個人の保護を提供する上では適切なラベル表記が実行可能な手段であるとした見解を支持している。(参照 23、44)

#### 2. 米国環境保護庁 (EPA) における慢性経口参照用量及び発がん性に関する評価 (経口摂取、1988 年)

##### ① 慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD)

FDA が製造量に基づいて推定したヒトの摂取量は、安息香酸で 0.9~34 mg/人/日及び安息香酸ナトリウムで 34~328 mg/人/日であるが、これらのレベルではヒトへの毒性影響の報告はなく、FDA は両化合物を GRAS (安全であると一般的に認識されている) と判断している。

これを踏まえて米国環境保護庁 (EPA) は、各々の上限である安息香酸 34 mg/日及び安息香酸ナトリウム 328 mg/日 (安息香酸として 278 mg/日<sup>20</sup>) を NOAEL と見なし、安息香酸としての摂取量の合計値 312 mg/日 (34+278 mg/日) を体重

<sup>20</sup> 安息香酸ナトリウム 328 mg/日 × 122.12/144.11 (安息香酸の分子量/安息香酸ナトリウムの分子量)

70 kg で除し、UF は必要ないとして参照用量 (RfD) を 4 mg/kg 体重/日<sup>21</sup>とした。(参照45)

## ② 発がん性 (Weight of Evidence Characterization)

ヒトのデータがなく動物試験のデータも不十分であり、クラス D (ヒトに発がん性があると分類できない) としている。(参照 45)

## 3. 欧州委員会 (EC) における食品添加物としての評価 (1994 年、2002 年)

欧州委員会 (EC) の SCF は、1994 年、安息香酸とその塩について評価し、*in vitro* 試験における安息香酸の染色体異常誘発性及び安息香酸代謝の律速となるグリシンの体内需要と供給バランスのマージンが狭い可能性が示唆されたことから、遺伝毒性及び発生毒性について追加データを求める一方、長期試験及び多世代試験における NOAEL 500 mg/kg 体重/日に基づいて、0～5 mg/kg 体重/日を暫定 ADI と設定した。

2002 年、さらに広範なデータベースに基づく遺伝毒性及び発生毒性の評価により、安息香酸の染色体異常誘発性及び催奇形性についての懸念はなく、さらなる試験は不要と判断し、安息香酸とその塩及び香味剤として使用されるベンジルアルコールとそれに関連するベンジル誘導体のグループ ADI として、0～5 mg/kg 体重/日が確定された。(参照46)

## 4. IPCS UNCEP/ILO/WHO による国際化学物質簡潔評価文書での評価 (2000 年)

IPCS UNCEP/ILO/WHO は、2000 年、安息香酸及び安息香酸ナトリウムのヒト及び環境への影響に関する評価結果について、国際化学物質簡潔評価文書を公表している。

ヒトへの健康影響としては、耐用摂取量の設定及びばく露を踏まえたリスクの総合判定が行われている。

安息香酸及び安息香酸ナトリウムの耐用摂取量について、各種毒性試験の結果、既存の評価結果等を踏まえ、暫定的に 5 mg/kg 体重/日としている。

一般住民へのリスクの総合判定としては、まず、安息香酸及び安息香酸ナトリウムの一般住民への主要なばく露経路として、両物質が天然に含有し又は抗菌剤として添加された食品を介するものであるとしている。その上で、摂取量について、食品の嗜好及び各国の規制値に左右されかなりの偏りが生じるとされ、数カ国の調査での平均摂取量は 0.18～2.3 mg/kg 体重/日の範囲にあり、大量摂取者では、14 mg/kg 体重/日の摂取が推定されている。また、安息香酸は飲料水中では検出されず、外気又は室内の空気を吸入することによってばく露する可能性は僅かであるとしている。

これらの知見を踏まえると、平均的な消費者の安息香酸の摂取量は暫定的に設定された耐用摂取量である 5 mg/kg 体重/日の約 2～28 分の 1 であり、大量摂取者で

---

<sup>21</sup> 安息香酸 312 mg/日/70 kg (成人の体重) = 4.4 mg/kg 体重/日

のみ3倍以上となるとしている。また、安息香酸ナトリウムの遺伝毒性についての評価のためには、更なる情報が必要であるとしている。

## 5. 欧州委員会（EC）における飼料添加物としての評価（2002 年）

EC は、2002 年、安息香酸が飼料添加物として使用された場合の食品を介したヒトへの安全性についての評価を行なっている。ADI については、食品添加物としての評価結果である 5 mg/kg 体重/日を引用している。

飼料を介した人のばく露量については、安息香酸は、食品中に天然に存在し、また、食品添加物として承認されているとした上で、仮に豚に 10,000 mg/kg 飼料で使用された場合、人が 1 日当たり、豚肉を 300 g、肝臓を 50 g 並びに腎臓及び脂肪を 50 g 摂取する場合、豚に 6,000 mg/kg 飼料で安息香酸を投与した残留データから過大に見積もって 2 倍残留量が増加すると仮定すると、飼料添加物に由来する人の安息香酸の摂取量は 0.8 mg/人/日となると推定され、これは ADI の 0.25%であるとしている。

結論として、SFC は、飼料として用いられた安息香酸の食品を介した人へのばく露は、食品含有及び食品添加物として使用された食品に由来する安息香酸のごく一部であり、消費者へのリスクとはならないと評価している。（参照47）

## 6. EFSA における飼料添加物としての評価（2005 年、2007 年、2011 年、2012 年、2015 年、2016 年、2017 年、2018 年、2019 年）

EFSA は、2005 年以降、飼料添加物としての安息香酸の安全性及び有効性に関する科学的意見書を複数公表している。

これらの飼料添加物の配合目的は、飼料の pH 調整、尿 pH の調整、環境へのアンモニア量排出低減、増体又は香料としてであり、対象となる家畜等は、豚（離乳後豚：上限 5,000 mg/kg 飼料、肥育豚：10,000 mg/kg 飼料）、鶏若しくは七面鳥（500 mg/kg まで）又は全家畜（香料として：125mg/kg 飼料）である。

2019 年までの評価をまとめると、評価対象である高純度（純度 99.8%超）の安息香酸のこれらの家畜等への飼料添加物としての使用については、安息香酸は速やかに代謝され蓄積性が低いこと、家畜及び家禽の食用組織中の残留性が乏しくこと並びに食事全体からの安息香酸の摂取における動物性食品寄与がごくわずかであることから、消費者の安全性にリスクをもたらすことは懸念されないとされている。（参照48、49、50、51、52、53、54、55、56、57）

## 7. EFSA における食品添加物としての再評価（2016 年）

EFSA は、欧州委員会の要請に基づいて実施した食品添加物としての安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸カリウム及び安息香酸カルシウムの再評価に関する科学的意見書を 2016 年に公表した。

EFSA は、安息香酸とその塩に対する不耐性反応が文献で報告されており、安息香酸塩に敏感な個人が ADI 以下の反応を示すかもしれないことに注意した上で、混餌投与により長期に安息香酸にばく露されたラット 4 世代繁殖試験を重要な試

験であると見なし、親及び児動物に影響がみられなかった本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日を安息香酸の無毒性量と特定し、不確実係数として 100 を適用し、安息香酸とその塩のグループ ADI を 5 mg/kg 体重/日と設定した。

一方、EFSA は、食品へ直接添加される食品添加物である安息香酸及び安息香酸塩類の使用状況から、着香飲料を習慣的に摂取している幼児（1 歳以上 3 歳未満）及び小児（3～9 歳）における特定ブランド志向のシナリオではこのグループ ADI を超えると結論づけている。また、キャリーオーバーによる追加ばく露を考慮すると、安息香酸及び安息香酸塩のばく露は、前述の食品への直接添加のみのシナリオと比較して全年齢層の高摂取者において 2～3 倍に増加する可能性があり、このことは非特定ブランド志向のシナリオにおいても幼児及び小児のばく露量がグループ ADI を超える結果となるとしている。この超過ばく露に寄与している食品群は未加工の果実及び野菜並びに着香飲料であるとしている。（参照 13）

## 8. ドイツ労働安全衛生研究所（BAuA）における化学物質として評価（2011 年）

BAuA は、EU における化学物質の分類、表示、包装に関する規則（CLP 規則）に基づく安息香酸の分類の検証を 2011 年に行った。

環境への影響及び人体への影響という 2 つの側面から検証を行った結果、安息香酸の影響は皮膚・眼刺激性及び水生有害性に関する毒性のみ影響があるとする現在の分類・表示と一致していると結論付けた。

なお、本評価の遺伝毒性に係る評価結果において、*in vitro* 試験における哺乳類細胞の染色体異常試験の大部分及び 2 つの *Bacillus subtilis* 組換え試験において弱い遺伝毒性効果又は判定不能の結果が得られているが、*in vivo* 試験において、遺伝毒性の可能性が認められないこと及び発がん性試験により陰性の結果が得られていることから、遺伝毒性に係る分類・表示は必要ないと評価している。（参照 58）

#### IV. 食品健康影響評価

安息香酸について食品健康影響評価を実施した。

安息香酸の体内動態については、酸性状態にある胃では、解離平衡は安息香酸の非解離型分子の方に移動し、速やかに体内に吸収されと考えられる。安息香酸ナトリウムに由来する安息香酸についても、同様にイオン型から非解離型分子へと変化し速やかに体内に吸収されと考えられる。したがって、安息香酸ナトリウムの知見についても、安息香酸の評価に利用可能であると考えられたことから、本評価では安息香酸及び安息香酸ナトリウムの知見を用いて評価を行った。

安息香酸は体内に吸収された後、通常、速やかに肝臓でグリシン抱合により代謝され、馬尿酸となり、尿中排泄されと考えられている。この安息香酸から、馬尿酸生合成を制限する因子は、代謝に利用できるグリシンの量である。グリシンは非必須アミノ酸であるとされ、通常、薬物代謝への利用も含め生体内で必要量が合成される。しかしながら、大量の安息香酸が短時間に摂取された場合、その代謝にグリシンが急速・大量に利用される結果、生体内でのグリシン産生が間に合わず、生体内の利用可能なグリシン量が低下し、グリシンが関与する身体機能及び代謝過程に影響する可能性がある。

<sup>14</sup>C-安息香酸の分配及び排出をラットで調べた試験の結果、安息香酸ナトリウム及び安息香酸は体内に蓄積しないことが明らかとなっている。

残留試験では、豚への <sup>14</sup>C 標識安息香酸（300 mg/kg 体重/日（10,000 mg/kg 飼料添加相当）投与後 24 時間の尿中及び糞中の回収率は 93.3～97.1%であり、各組織中の総残留濃度も投与量に比較して低い値を示した。

遺伝毒性試験については、安息香酸及び安息香酸ナトリウムは、細菌を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無に関わらず陰性を示している。また、*in vivo* においても、染色体異常試験、コメット試験、優性致死試験及び宿主経路試験のいずれにおいても陰性であった。したがって、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、安息香酸には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、毒性学的閾値が存在すると判断した。

安息香酸は、実験動物を用いた毒性試験の結果及びヒトを対象に行われた試験の結果を踏まえると、その毒性は強いとは言えず、比較的安全性の高い物質であると考えられる。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については、知見は限定されているが、高用量において体重減少や肝障害といった毒性影響がみられた。

生殖発生毒性については、ラットを用いた混餌投与による多世代生殖毒性試験において NOAEL 500 mg/kg 体重/日が得られている。一方、混餌投与によらない強制的な経口投与による生殖発生毒性試験において、低用量での毒性影響がみられている。これについて、EFSA は、欧州科学委員会 (SCF) の以下の結論（斜体部分）

を引用し、当該試験の NOAEL を POD として採用していない。

「食品の保存料としての安息香酸及びその塩の使用が暫定的に受け入れられていることについて、再確認に資するだけの十分なデータが得られている。しかしながら、安息香酸からの馬尿酸生成の律速段階としてのグリシンの役割は、代謝におけるグリシンの要求に対して、グリシンの体内での生成又は利用可能になる速度との間のマージンが狭い可能性があることを示唆している。グリシンは一般的に必須アミノ酸とはみなされていないが、急激な成長段階にある生物にとっては、グリシンは条件付きで必須アミノ酸である可能性があり、この微妙なバランスが安息香酸によって乱される可能性があることが示唆される。したがって、混餌投与（※強制的でない投与）を使用した適切な催奇形性試験が望ましい。」

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、生殖発生毒性試験における投与方法の違いによる毒性影響の差異について、EFSA の判断を支持し、混餌投与によらない試験については、安息香酸を急激に投与したことによるグリシンの欠乏が影響する可能性を考慮し、食品健康影響評価における毒性評価に用いる試験としては適当でないと判断した。

以上より、各種毒性試験のうち食品健康影響評価における POD として採用可能な NOAEL は、ラットを用いた多世代生殖毒性試験における親動物及び児動物に対する 500 mg/kg 体重/日であると判断した。

JECFA 及び EFSA では、食品添加物としての評価として、このラットを用いた多世代生殖毒性試験における NOAEL 500 mg/kg 体重/日に基づき、ADI を 5 mg/kg 体重/日と設定している。

安息香酸は、食品中に天然に含まれており、また、食品添加物として長年使用されてきた実績から、十分な食経験がある。

飼料添加物として適切に使用される場合にあっては、安息香酸が投与された対象動物（豚）由来の食品からの安息香酸の摂取量は、平均的な豚肉摂取量に基づく見積もりとして、JECFA の設定した ADI と比較して大きなばく露幅があると考えられた。また、他の食品に由来する安息香酸を多く摂取していると仮定した場合にあって、さらに安息香酸を飼料添加物として摂取した豚に由来する食肉を多量に摂取した場合でも、その影響は僅かであると考えられた。

したがって、安息香酸は、飼料添加物としての評価においては ADI を考慮する必要は特段なく、飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

〈別紙：検査値等略称〉

| 略称等              | 名称                                                                         |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| A/G              | albumin/globulin：アルブミン/グロブリン                                               |
| ADI              | Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量                                            |
| ANS              | Food additives and Nutrient Sources added to food：食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学 |
| AUC              | Area under the blood concentration-time curve：血中薬物濃度－時間曲線下面積               |
| BMI              | Body mass index：体格指数 [体重(kg)]/[身長(m)の 2 乗]                                 |
| BAuA             | ドイツ労働安全衛生研究所                                                               |
| CCFA             | Codex Committee on Food Additives：コーデックス食品添加物部会                            |
| EFSA             | European Food Safety Authority：欧州食品安全機関                                    |
| EPA              | Environmental Protection Agency：米国環境保護庁                                    |
| GRAS             | Generally Recognized As Safe：一般に安全と認められる                                   |
| GSFA             | General Standard for Food Additives：食品添加物一般規格                              |
| $\gamma$ -GTP    | $\gamma$ -glutamyltranspeptidase：ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ                        |
| HPLC             | High Performance Liquid Chromatography：高速液体クロマトグラフィー                       |
| JECFA            | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議      |
| LD <sub>50</sub> | 50% lethal dose：半数致死量                                                      |
| LOAEL            | Lowest-Observed-Adverse-Effect Level：最小毒性量                                 |
| NOAEL            | No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量                                      |
| NOEL             | No-Observed-Effect Level：無作用量                                              |
| OECD             | Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構            |
| POD              | Point of Departure（毒性反応曲線の基準となる出発点）                                        |
| RfD              | Reference Dose：参照用量                                                        |
| SCF              | Scientific Committee on Food：欧州食品科学委員会                                     |

〈参照〉

- 1 DSM 株式会社 安息香酸の飼料添加物審査用資料（抄録）（非公表）
- 2 Merck Index 15<sup>th</sup> edition. 2013.
- 3 IPCS: Benzoic acid and sodium benzoate. Concise International Chemical Assessment Document 2000 No.26.
- 4 永山 敏廣、西島 基弘、安田 和男、斎藤 和夫、上村 尚、井部 明弘、牛山 博文、直井家 壽太、二島 太一郎：農産食品及び各種加工食品中の安息香酸、食衛誌、1986; 27(3): 316-25
- 5 厚生労働省：食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）
- 6 日本医薬品添加剤協会：医薬品添加物辞典 2016. 薬事日報社. 2016
- 7 U.S FDA:薬品承認に関する情報公開資料（米国における安息香酸ナトリウムの医薬品承認事例に関する公開文書例）
- 8 EU: COMMISSION REGULATION (EC) No 1138/2007 of 1 October 2007 concerning the authorisation of a new use of benzoic acid (VevoVital) as a feed additive. THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. 2007
- 9 EU: COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2017/63 of 14 December 2016. Official Journal of the European Union. 2017
- 10 US: Code of Federal Regulations, Title 21, Sec. 582.3021 Benzoic acid. 2019.
- 11 US: Code of Federal Regulations, Title 21, Sec. 573.210 Benzoic acid. 2014.
- 12 JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Benzyl acetate. WHO Technical Report Series No.868. 1997
- 13 EFSA, Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food: Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. EFSA Journal. 2016; 14(3): 4433
- 14 Griffith WH: Benzoylated amino acids in the animal organism. IV. Method for the investigation of the origin of glycine. Journal of Biological Chemistry, 1929; 82: 415-27.
- 15 Bridges JW, French MR, Smith RL and Williams RT. The fate of benzoic acid in various species. Biochem. J. 1970; 118: 47-51
- 16 DSM 株式会社 安息香酸の飼料添加物審査用資料(26)（非公表）
- 17 Yılmaz S, Ünal F and Yüzbaşıoğlu D: The in vitro genotoxicity of benzoic acid in human peripheral blood lymphocytes. Cytotechnology. 2009; 60(1-3): 55.
- 18 Zengin N, Yüzbaşıoğlu D, Unal F, Yılmaz S. and Aksoy H.: The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. Food Chem Toxicol. 2011; 49(4):763-9.
- 19 Demir E, Kocaoğlu S. and Kaya B.: Assessment of genotoxic effects of benzyl derivatives by the comet assay. Food Chem Toxicol. 2010; 48(5): 1239-42.
- 20 Yılmaz S, Ünal F, Yüzbaşıoğlu D. and Celik M.: DNA damage in human lymphocytes exposed to four food additives *in vitro*; Toxicology and Industrial Health, 2014; 30: 926-37.
- 21 OECD: SIDS Initial assessment report for 13<sup>th</sup> SIAM. UNEP publications 2002.
- 22 JECFA: Monographs, 575 BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS (WHO Food Additives Series 18), 1983.
- 23 JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series No.696. 1983.

- 24 JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. WHO Technical Report Series No.539. 1974.
- 25 Kieckebusch W and Lang K: Die Verträglichkeit der Benzoesäure im chronischen Fütterungsversuch. *Arzneim. Forsch.* 1960;10: 1001-3.
- 26 小野寺 博志、萩生 俊明：安息香酸ナトリウムの Wistar ラットの次世代に及ぼす影響について. 国立衛生試験場報告：1978 年；No. 96：47-54.
- 27 National Technical Reports Library: Initial Submission: Inm-5268. Developmental Toxicity Study in Rats Dosed by Gavage on Days 7-16 of Gestation (final Report) with Attachments and Cover Letter dated 032792.
- 28 DSM 株式会社 安息香酸の飼料添加物審査用資料（指摘回答書）（非公表）
- 29 DSM 株式会社 安息香酸の飼料添加物審査用資料（追加 3）（非公表）
- 30 Fujii T., Omori T., Taguchi T. and Ogata M: Urinary Excretion of Hippuric Acid after Administration of Sodium Benzoate (Biological Monitoring 1); *J. Food Hyg. Soc. Japan.* 1991; 32(3): 177-82.
- 31 畑中 久勝、金田 吉男：高速液体クロマトグラフィーによる発酵乳及び原料乳中の馬尿酸と安息香酸の同時定量、*食品衛生学雑誌*、1986 年；27(1): 81-6.
- 32 JECFA: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Eightieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 71. 2015.
- 33 JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Eightieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 995. 2016.
- 34 CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION: Report of the forty eighth session of the codex committee on food additives REP16/FA. 2016
- 35 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告「平成 28 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について」。平成 29 年 10 月 6 日
- 36 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告「平成 30 年度マーケットバスケット方式による保存料等の摂取量調査の結果について」。令和元年 7 月 29 日
- 37 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告「平成 30 年度清涼飲料水中の安息香酸の摂取量調査の結果について」。令和元年 7 月 29 日
- 38 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告。令和 2 年 12 月
- 39 食品安全委員会：平成 18 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される微生物に関する食品健康影響評価に係る情報収集調査」
- 40 JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series No.228. 1962.
- 41 JECFA: FAO Nutrition Meetings Report Series No. 40A,B,C. WHO/Food Add./67.29. 1967.
- 42 JECFA: Monographs, 262 Benzoic acid and its potassium and sodium salts. WHO Food Additives Series 5. 1973.
- 43 JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series No.837. 1993.
- 44 JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series No.868. 1997.
- 45 U.S. EPA: National Center for Environmental Assessment. “Benzoic acid”.

- Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary. CASRN 65-85-0. 1988.
- 46 EC. Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on Benzoic acid and its salts. SCF/CS/ADD/CONS/48 Final. 2002.
- 47 EC. Scientific Committee on Animal Nutrition: Opinion of the scientific committee on Animal nutrition on the use of benzoic acid in feedingstuffs for pig for fattening. European commission health and consumer protection directorate-general. 2002.
- 48 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Opinion of the Scientific Panel on additives and products or substances used in animal feed (FEEDAP) on the Safety and Efficacy of the product VevoVitall as a feed additive for weaned piglets in accordance with Regulation (EC) No 1831/2003. The EFSA Journal. 2005; 290: 1-13.
- 49 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Opinion of the Panel on additives and products or substances used in animal feed (FEEDAP) on the safety and efficacy of VevoVitall® (benzoic acid) as feed additive for pigs for fattening. The EFSA Journal. 2007; 457: 1-14.
- 50 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Scientific Opinion on modification of the terms of authorisation of VevoVitall® (Benzoic acid) as a feed additive for weaned piglets. EFSA Journal 2011; 9(9): 2358.
- 51 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Scientific Opinion on the safety and efficacy of VevoVitall® (benzoic acid) as feed additive for pigs for reproduction. EFSA Journal. 2012; 10(7): 2775.
- 52 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Scientific Opinion on the safety and efficacy of VevoVitall® (benzoic acid) as a feed additive for pigs for reproduction (gestating and lactating sows, boars and gilts). EFSA Journal. 2015; 13(7): 4157.
- 53 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Safety and efficacy of VevoVitall® (benzoic acid) as feed additive for minor porcine species. EFSA Journal. 2017; 15(10): 5026.
- 54 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Assessment of the application for renewal of authorisation of VevoVitall(benzoic acid) as feed additive for weaned piglets and pigs for fattening. EFSA Journal. 2017; 15(12): 5093.
- 55 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Safety and efficacy of benzoic acid for pigs and poultry. EFSA Journal. 2018; 16(3): 5210.
- 56 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Safety and efficacy of VevoVitall® (benzoic acid) as feed additive for pigs for fattening. EFSA Journal. 2019; 17(6): 5727.
- 57 EFSA, Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Safety and efficacy of benzoic acid as a technological feed additive for weaned piglets and pigs for fattening. EFSA Journal. 2019; 17(1): 5527.
- 58 Federal Institute for Occupational Safety and Health: ANNEX VI REPORT, HARMONISATION OF C&L: Benzoic acid, 2011, [https://echa.europa.eu/documents/10162/13626/clh\\_benzoic\\_acid\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13626/clh_benzoic_acid_en.pdf)