

安息香酸及び安息香酸ナトリウム概要(20230331)

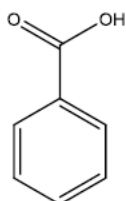
名 称: 安息香酸 benzoic acid

化学名: Benzenecarboxylic acid [65-85-0]

分子式: $C_7H_6O_2$

分子量: 122.12

構造式:



含 量: 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を乾燥したものは、安息香酸($C_7H_6O_2$)99.5%以上を含む。

性 状: 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品は、白色の小葉状又は針状の結晶であり、無臭か又はわずかにベンズアルデヒド臭がある。昇華しやすく、水蒸気蒸留も可能である。脂肪油にも溶けやすく、石油のベンジンにわずかに溶ける。水には溶けにくいが加温すれば溶け、エタノールその他の有機溶剤には溶けやすい。

物理化学的特性:

溶解度: 0.36 g/100mL(水 25°C)、56.5 g/100mL(エタノール 25°C)、44.0 g/100mL(アセトン 25°C)

融点 121~123°C

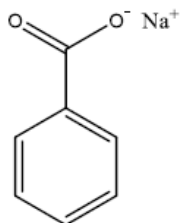
名 称: 安息香酸ナトリウム sodium benzoate

化学名: Sodium Benzoate [532-32-1]

分子式: $C_7H_5NaO_2$

分子量: 144.10

構造式:



含 量: 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を乾燥したものは、安息香酸ナトリウム($C_7H_5NaO_2$)99.0%以上を含む。

性 状: 本品は、白色の結晶性の粉末又は粒であり、においが無い。空気中で安定である。

物理化学的特性:

溶解度: 本品 1g は水 1.8 mL、エタノール 75 mL に溶ける。

pH: 本品の水溶液は、リトマス紙で弱アルカリ性を示す(pH 約 8)。

用途: 保存料

使用基準:(安息香酸)

安息香酸は、キャビア、マーガリン、清涼飲料水、シロップ及びしょう油以外の食品に使用してはならない。

安息香酸の使用量は、安息香酸として、キャビアにあつてはその1kg につき 2.5g以下、マーガリンにあつてはその1kg につき 1.0g(ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム又はこれらのいずれかを含む製剤を併用する場合には、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量が 1.0g)以下、清涼飲料水、シロップ及びしょう油にあつてはその1kg につき 0.60g以下でなければならない。

(安息香酸ナトリウム)

安息香酸ナトリウムは、菓子の製造に用いる果実ペースト(果実をすり潰し、又は裏ごししてペースト状としたものをいう。以下この目において同じ。)及び果汁(濃縮果汁を含む。以下この目において同じ。)、キャビア、しょう油、シロップ、清涼飲料水並びにマーガリン以外の食品に使用してはならない。

安息香酸ナトリウムの使用量は、安息香酸として、キャビアにあつてはその1kg につき 2.5g以下、菓子の製造に用いる果実ペースト及び果汁並びにマーガリンにあつてはその1kg につき 1.0g(マーガリンにあつては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム又はソルビン酸カルシウムを併用する場合には、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量が 1.0g)以下、しょう油、シロップ及び清涼飲料水にあつてはその1kg につき 0.60g以下でなければならない。

指定経緯: 1948年7月15日

安息香酸、安息香酸ソーダが食品添加物に指定された(食品衛生法施行規則)

1959年12月28日

安息香酸ソーダの名称が安息香酸ナトリウムに変更された(食品衛生法施行規則)

リスク評価機関での検討結果:

(1)EFSA

- EFSA は、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についての再評価結果を2013年に公表し、これらのグループADIを(安息香酸として)5 mg/kg 体重/日とした。また、安息香酸及び同塩により風味付けされた飲料を日常的に摂取する幼児及び小児の特定銘柄志向シナリオにおいてグループADIを超過すると結論づけた。(EFSA 再評価レポート2016)

(2)JECFA

- JECFA では、安息香酸、安息香酸塩(カルシウム、カリウム、ナトリウム)、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルのグループADI(安息香酸として)0~5mg/kg 体重/日と1996年に評価した。(JECFA 1996)
- JECFA は2021年に、ADI設定の際に使用する不確実性係数を精緻化するためZu *et al.*の報告に基づき、薬物動態の種間変動について既定の係数4に代わり係数2を適用した。ラットの新たな一世代生殖毒性試験(後述)で確認されたNOAEL1,000 mg/kg 体重/day に対して、総合不確実性係数50(種間薬物動態変動2×種間薬力学変動2.5×個体間変動10)を適用し、JECFAはグループADIを0~20mg/kg 体重と設定するとともに、以前のグループADIである0-5 mg/kg 体重を撤回した。改定されたグループADIも、安息香酸、安息香酸塩(カルシウム、カリウム、ナトリウム)、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル(安息香酸当量として表示)に適用されるとした。(JECFA 2022, Zu *et al.* 2017)
- また、JECFA は、香料として使用する場合、現在の摂取量において安全性の懸念はないとしている。(JECFA 2002)

安全性に係る知見の概要:

(1)体内動態

- 安息香酸の消化管からの吸収は速やかで、その代謝物は尿中に排泄され、体内に蓄積する傾向は見られない。(公定書解説書, Lang H *et al.* 1969)
- ヒト、ラット、ウサギでは主として肝でグリシン抱合を受け、馬尿酸として尿中に排泄され、またイヌでは主としてベンゾイルグルクロニドの形で尿中に排泄される。ヒトに安息香酸を少量投与したときは主として馬尿酸として排泄されるが、多量の安息香酸を摂取するとベンゾイルグルクロニドの排泄が増加する。安息香酸から馬尿酸への代謝過程は、投与量が多くなると飽和され、これが排泄の律速段階となっている。(公定書解説書, Levy G *et al.* 1979)
- 微量代謝物として、2-,3-,及び4-ヒドロキシ安息香酸がラット及びモルモットの加水分解した尿に見出されている。(公定書解説書 Acheson *et al.* 1962)
- 正常人の尿中馬尿酸排泄量は1日当たり1~2.5 gで、これは安息香酸の0.7~1.7 gに相当し、また、安息香酸摂取後の馬尿酸最大排泄は、1分間17 mg(1日で24 g)に達することが報告されている。(公定書解説書, Scachter D 1957)
- 入手可能な動物及びヒトのADMEデータから、安息香酸、ならびにそのナトリウム塩及びカリウム塩が、経口投与後、主として消化管の近位部分で急速に吸収され、安息香酸はグリシン抱合を

受けて馬尿酸を形成し、馬尿酸は尿中に排泄されるとしている。(EFSA 再評価レポート 2016)

- Zu *et al.*は、IPCS Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessmentに基づき、ラットとヒトの薬物動態に関するデータから化学物質固有の調整係数(CSAF)として 2 を導出し、種間変動に適用される薬物動態サブファクターを 4 倍から 2 倍に削減することを提案した。これにより、全体の不確実性係数は既定の 100(すなわち $4 \times 2.5 \times 10$)ではなく、50(すなわち $2 \times 2.5 \times 10$) とされた。(JECFA2022, Zu *et al.* 2017)

(2)毒性

ア 急性毒性

- 安息香酸投与によるマウス急性経口投与試験では、LD₅₀は、1,940 mg/kg 体重又は 2,263 mg/kg 体重であった。ラット急性経口投与試験では、LD₅₀は、3040 mg/kg 体重であった。(公定書解説書, Abe S *et al.* 1984, McCormick GC *et al.* 1974, Wibbertman *et al.* 2000)
- 安息香酸ナトリウム投与によるラット急性経口投与試験では、LD₅₀は、2,100~3,450 mg/kg 体重又は 4070 mg/kg 体重であった。(公定書解説書, Deuel Jr. HL *et al.* 1964, Smyth Jr. HF *et al.* 1948)
- 安息香酸投与によるマウス急性経口投与試験では、LD₅₀は、1200 mg/kg 体重又は 2000 mg/kg 体重であった。(JECFA 2002)
- 安息香酸又は安息香酸ナトリウムのラット、ウサギ、イヌでの LD₅₀は、2,000~2,700 mg/kg 体重の範囲であると JECFA は示した。(EFSA 再評価レポート 2016)
- 安息香酸投与による雌雄マウスへの強制経口投与試験の結果、LD₅₀は、2,250(1,875~2,700) mg/kg 体重であった。また、安息香酸投与によるアルビノラットを用いた急性経口投与試験では、LD₅₀は、雄で 2,742 mg/kg 体重、雌で 2,565 mg/kg 体重であった。(EFSA 再評価レポート 2016, Bio-Research Lab. 1979)

イ 反復投与毒性

- ラットに安息香酸(2250 mg/kg 体重)を 1~5 日間、825 mg/kg 体重を 7~35 日間、混餌投与したところ体重増加減少がみられた。また、ラットに安息香酸(65, 324, 647 mg/kg 体重)を 28 日間混餌投与したところ、324 mg/kg 体重以上で腎相対重量の低下がみられた。(公定書解説書, Wibbertman *et al.* 2000)
- ラットに安息香酸(750 mg/kg 体重)を 18 か月間混餌投与した結果、体重増加量及び摂餌量の減少、死亡率増加がみられた。また、ラットに安息香酸(250, 500 mg/kg 体重)を 2 世代生涯混餌投与した結果、体重・器官重量に影響はなかった。(公定書解説書, Wibbertman *et al.* 2000)
- ラットに安息香酸ナトリウム 1, 2, 4, 8%(640, 1,320, 2,620, 6,290 mg/kg 体重)の用量で 90 日間混餌投与した結果、4%, 8%で約 60%が死亡、生存例においても肝臓・腎臓の相対重量の変化及び病変がみられた。(公定書解説書, Deuel Jr. HL *et al.* 1954)
- ラットに安息香酸ナトリウム 1.81, 2.09, 2.40%(1,358, 1,568, 1,800 mg/kg 体重)の用量で 10 日間混餌投与した結果、2.09%(1,568 mg/kg 体重)以上で血清アルブミン増加、2.40%(1,800 mg/kg 体重)で痙攣・過敏反応・死亡、体重増加抑制、肝臓・腎臓の相対重量の増加、肝細胞の肥大・硝子状化が見られた。(公定書解説書, Fujitani T 1993)

- ・ ラットに安息香酸ナトリウム 0.5, 1, 2, 4, 8%(375, 750, 1,500, 3,000, 6,000 mg/kg 体重)の用量で 42 日間混餌投与した結果、0.5%(375 mg/kg 体重)で過敏反応、4%(3,000 mg/kg 体重)以上で、死亡、胸腺・脾臓萎縮がみられた。(公定書解説書, Sodemoto Y *et al.* 1980)
- ・ マウスに安息香酸ナトリウム 2.08, 2.5, 3.0%(3,000, 3,750, 4,000 mg/kg 体重)の用量で 10 日間混餌投与した結果、3.0%(4,000 mg/kg 体重)で痙攣・過敏反応・死亡、血清コレステロール・リン脂質増加、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加、肝細胞の肥大・空胞化・壊死がみられた。著者らは安息香酸ナトリウムの肝毒性を示唆するとしているが、EFSA パネルは、これらの結果は、一般にヒトに関連する有害作用とは考えられていない、例えばペルオキシソーム増殖の増加を示している可能性もあると考えた、としている(EFSA 再評価レポート 2016, Fujitani T 1993)。
- ・ 雄性 Wistar アルビノラットに安息香酸ナトリウム(0, 30, 60 及び 120 mg/kg 体重)を 48 時間ごとに 14 日間経口投与した試験では、全ての安息香酸ナトリウム用量レベル(30, 60 及び 120 mg/kg 体重)でヘモグロビンの有意($p < 0.05$)かつ用量依存的な低下が見られた。著者らは、最低用量の 30 mg/kg 体重投与群では有意な影響は観察されなかったものの、60 及び 120 mg/kg 体重投与群で白血球数が減少したことを報告している(データ提供なし)。血漿中のナトリウム、カリウム、塩化物、重炭酸イオン及び総タンパク質レベルも測定された。血漿タンパク質濃度に対する影響は認められなかったが、ナトリウム及びカリウムの血漿レベルは、2 日ごとに 60 及び 120 mg/kg 体重を投与された投与群で試験期間にわたって増加が認められたと報告されている。血漿中の塩化物又は重炭酸イオンのレベルに変化は見られなかった。(EFSA 再評価レポート, Ibekwe SE *et al.* 2007)
- ・ 若齢ラット(28 匹、研究開始時 62~70 g、性別及び系統は特定されていない)に 5%安息香酸ナトリウムを含む飼料(6,000 mg/kg 体重/日に相当)を 3 週間投与した試験では、19 匹が 2 週間以内に死亡し、残りは 3 週目に死亡した。摂餌量は有意に減少し、ほとんどの動物が重度の下痢を発症した。剖検で見られた変化は、腸管の出血及び鼻の血痂であった。同様の餌を与えられた成体ラット 5 匹は 5 週間以内に死亡し、重度の体重減少が見られた。(EFSA 再評価レポート 2016, Kieckebusch W *et al.*1960)
- ・ Sherman ラット(雄 5 匹、雌 5 匹)に安息香酸ナトリウム(16~1,090 mg/kg 体重/日)を 30 日間投与した試験では、体重、食欲、又は死亡率に影響はなく、臓器の組織学的変化もなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, Smyth HF *et al.* 1948)
- ・ Sherman ラット(雄 3 匹、雌 3 匹)に安息香酸ナトリウム(0, 2, 5%、研究開始時の体重 40~50 g のラットで 0, 2,000 及び 6,000 mg/kg 体重/日相当)を 28 日間混餌投与した試験において、6,000 mg/kg 体重/日投与群の全ての動物は、過度の興奮性、尿失禁、及び痙攣を示した後、最初の 2 週間以内に死亡した。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄性ラットは有意な体重減少を示し、この投与量の雄性及び雌性動物の摂餌量は対照と比較して減少していた。(EFSA 再評価レポート, Fanelli GM *et al.* 1963)
- ・ 雄性ラット(4~5 週齢、体重 45~60 g、4~19 匹/群)に安息香酸ナトリウム(0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 3.25、又は 3.75%含む餌(0, 1,800, 2,400, 3,000, 3,600, 3,900、及び 4,500 mg/kg 体重/日に相当))を 40 日間混餌投与した試験において、飼料中の安息香酸ナトリウムレベルが 3,600 mg/kg 体重/日を超えると生存率が 50%未満となり、生存した動物は正常に成長できなかった。グリシンを添加すると、毒性効果は抑制された。動物は、協調運動失調、振戦又は痙攣、及び重度の眼炎症状を示した後、

死亡した。若齢雄性ラット(10~15 匹/群)に、安息香酸ナトリウム(0、1.5、2.0、2.5、又は 3%含む制限餌(0、1,800、2,400、3,000、及び 3,600 mg/kg 体重/日に相当、また各動物の一日あたり摂取量を一定とし 10 日毎に漸増)を投与した試験では、3,600 mg/kg 体重/日群の動物は対照と比較して体重増加の減少を示し、死亡率は安息香酸ナトリウム濃度が同じ非制限餌群よりも高かった。グリシンを添加すると、体重増加の減少は緩和された。(EFSA 再評価レポート 2016, Griffith WH, 1929)

ウ 遺伝毒性

- ・ 安息香酸を用いた遺伝毒性に関する試験結果は以下のとおり。
 - ネズミチフス菌(TA97a, TA102)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性であった。(公定書解説書, Fujita *et al.* 1986)
 - ネズミチフス菌(TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性(最高用量 10.0 mg/plate)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1981)
 - ネズミチフス菌(TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA1538)を用いた復帰変異試験(最高用量 1000 μ g/plate、±S9mix)において、いずれの実験条件下でも、復帰コロニー数の増加は観察されなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, EG&G Mason Research Institute 1979)
 - 培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験は、-S9mix の 48 時間処理で陰性(最高濃度 1.5 mg/mL)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1981)
 - ネズミチフス菌(TA1535/pSK1002)を用いた umu 試験は、±S9mix で陰性(最高用量 1670 μ g/mL)であった。(公定書解説書, Nakamura S *et al.* 1987)
 - 姉妹染色分体交換試験は、ヒトリンパ球では-S9mix で陰性(最高用量 2 mM)、CHO で陰性(最高用量 10 mM)であった。(公定書解説書, Jansson T *et al.* 1988, Oikawa A *et al.* 1980)
- ・ 安息香酸ナトリウムを用いた遺伝毒性に関する試験結果は以下のとおり。
 - ネズミチフス菌(TA97, TA102)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性であった。(公定書解説書, Fujita *et al.* 1994)
 - ネズミチフス菌(TA98, TA100, TA1537)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性(最高用量 3,000 μ g/plate)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1980)
 - ネズミチフス菌と大腸菌を用いた復帰変異試験は陰性(最高用量 10,000 μ g/plate)であった。(公定書解説書, Prival MJ *et al.* 1991)
 - 培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験は、-S9mix の 48 時間処理で陽性(最高用量 2,000 μ g/mL)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1980)
 - 培養細胞(DON)を用いた染色体異常試験は、-S9mix で陽性(最高用量 290 μ g/mL)であった。(公定書解説書, Ishidate Jr. M *et al.* 1988)
 - ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は、-S9mix で陽性(10mM)であった。(公定書解説書, Xing W *et al.* 1990)
 - ラットに単回及び反復経口投与した優性致死試験及び骨髄の染色体異常試験(50、500、5,000 mg/kg 体重)は陰性であった。マウスに単回及び反復経口投与した宿主経由試験は陰性であった。(公定書解説書, OECD SIDS 2001)

- 雄性 CD-1 マウスに安息香酸又は安息香酸ナトリウムを強制経口投与により単回投与(1,000 mg/kg 体重)した試験において、腺胃、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄から単離された核が、処理の 3 時間後及び 24 時間後に分析された。分析されたいずれの組織の核においても、DNA の断片化は観察されなかった。剖検及び組織病理学検査により、分析されたどの組織/臓器にも処理に関連した影響はないことが明らかとなった。(EFSA 再評価レポート 2016, Sasaki YF *et al.* 2002)

エ 発がん性

- ・ マウスに安息香酸ナトリウム 2%(5,960~6,200 mg/kg 体重)生涯飲水投与試験の結果、発がん性は認められなかった。(公定書解説書, Toth B 1984)
- ・ ラットに安息香酸ナトリウム 1, 2%(雄 700, 1,400 mg/kg 体重、雌 290, 580 mg/kg 体重)の用量で 18~24 か月混餌投与した結果、発がん性は見られなかった。(公定書解説書, Sodemoto Y *et al.* 1980)
- ・ JECFA は 2001 年會合で、それまでのモノグラフで評価された試験と、ベンズアルデヒドをコーン油に含ませ、ラットに 200 又は 400mg/kg 体重/日を 103 週間、マウスに 200 又は 400mg/kg 体重/日(雄)又は 300 又は 600mg/kg 体重/日(雌)を 103 週間強制経口投与した追加試験の内容を検討し、酢酸ベンジル及びベンジルアルコールのいずれも発がん性はないと結論づけた。この実験に関しては、酢酸ベンジルをコーン油に溶解して経口投与したマウス及びラットの試験と同様に、ベンズアルデヒドの投与により、ラットの膵腺房細胞腺腫及びマウスの前胃乳頭腫の発生頻度が増加することが指摘された。しかし、食品添加物としての安全性評価においては、コーン油に溶解して強制経口投与した試験よりも、混餌投与した試験結果の方がより適切であると判断し、ベンジル誘導体、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、安息香酸及び安息香酸ナトリウムについて、マウス及びラットを用いた既往の長期試験で発がん性の可能性は示されなかったと結論づけた。(JECFA 2002)

オ 生殖毒性

- ・ ラットに安息香酸(250, 500 mg/kg 体重)を 4 世代混餌投与した結果、受胎能・授乳に影響はなかった。(公定書解説書, Sodemoto Y *et al.* 1980)
- ・ Sprague-Dawley ラットの OECD 拡大 1 世代生殖毒性試験において、F0,F1,F2 世代に安息香酸(500, 750, 1,000 mg/kg 体重)が混餌投与で与えられた。その結果、F0,F1,F2 世代について、生殖能力、発情周期、分娩、産仔の生存率、離乳前後の発達の指標、神経行動、甲状腺ホルモン、臨床病理肉眼による病理所見、臓器重量、組織病理学、精子パラメーターに、治療に関連する悪影響は観察されなかった。免疫表現型と T 細胞依存性抗体反応、臓器重量、病理組織学的検査、神経病理学及び脳形態計測は、検体投与による影響を受けなかった。JECFA は、生殖発生毒性について試験した最高用量である 1,000 mg/kg 体重/day を NOAEL とした。(JECFA 2022, Coder PS *et al.* 2020, Turnbull D *et al.* 2021)
- ・ 妊娠 Wistar ラット(27~30 匹/群)に安息香酸ナトリウムを妊娠 1~20 日目に与えた発生毒性試験(0, 1, 2, 4, 又は 8%含む餌(期間中の総摂餌量に基づき 0, 700, 1,310, 1,875, 又は 965 mg/kg

体重/日に相当))が実施された。著者らは、8%投与群における実際の安息香酸ナトリウム摂取量は、有害作用が見られなかった 2%投与群のそれよりも少なかったことから、4%投与群及び 8%投与群の母動物及び胎児への影響は、これらの群では母動物の摂餌量が減ったため、栄養失調となったことに起因するものと考えた。著者らは、NOAEL は 1,310 mg/kg 体重/日であると結論づけた。(EFSA 再評価レポート 2016, Onodera H *et al.* 1978)

- ・ 妊娠雌性 Wistar ラット(10匹/群)に安息香酸ナトリウム(0%、0.1%、0.5%、又は1%含む餌(0、50、250、又は 500 mg/kg 体重/日に相当))を妊娠期間全体及び授乳期間全体にわたって投与し、さらに仔に離乳後から 45 日齢まで投与した試験において、体重変化、摂餌量、自発運動量、脳内セロトニン、ドーパミン及びノルエピネフリンレベル、脳重量などのパラメーターのいずれにも悪影響は報告されておらず、著者らは、NOAEL は試験された最高用量である 500 mg/kg 体重/日と結論づけた。ただし、この研究は、OECD ガイドライン 414(OECD, 2001)に準拠していない。(EFSA 再評価レポート 2016, Crane SC *et al.* 1985)
- ・ 妊娠ラット(25 匹/群)に安息香酸(メチルセルロースの 0.5%水性懸濁液中 0、30、160、又は 450 mg/kg 体重)を妊娠日齢(GD)7~16 まで強制経口投与した。450 mg/kg 投与群で、ラットの死亡、体重増加、摂餌量の有意な減少、粗毛発生率の増加及び相対肝臓重量の増加が認められた。生殖パラメーターに対する化合物関連の影響は示されなかった。この研究における母体及び発生毒性の NOAEL は、160 mg/kg 体重/日であると考えられた。(EFSA 再評価レポート 2016, EPA 1992)
- ・ 妊娠ゴールデンハムスター(21~22 匹/群)に安息香酸ナトリウム(0、3、14、65、又は 300 mg/kg 体重/日)を GD(妊娠日数)6~10 の間、1 日 1 回強制経口投与した。低用量群の雌 1 匹が GD(妊娠日数)14 以前に死亡した。GD(妊娠日数)14 に剖検したところ、300 mg/kg 体重/日までの用量では、母体毒性は認められなかった。着床又は母体及び胎児の生存のいずれについても、対照群と比較して発生毒性は認められなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, Food and Drug Research Labs, 1972)
- ・ Dutch-belted ウサギ(10~12 匹/群)に安息香酸ナトリウム(0、2.5、12、54、又は 250 mg/kg 体重/日)を GD(妊娠日数)6~18 の間、1 日 1 回強制経口投与した。GD(妊娠日数)29 の剖検時、250 mg/kg 体重/日までの用量で母体毒性に用量関連の影響は観察されなかった。着床又は母体及び胎児の生存のいずれについても、対照群と比較して発生毒性は認められなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, Food and Drug Research Labs, 1972)

カ 催奇形性

- ・ ラットに安息香酸(510 mg/kg 体重)を妊娠 9 日目に経口投与した結果、胎児死亡・形態に影響はなかった。(公定書解説書, Kimmel CA *et al.* 1971)
- ・ 妊娠 6~15 日目のマウスに安息香酸ナトリウムを 1.75~175 mg/kg 体重経口投与したところ、催奇形性は認められなかった。妊娠 6~15 日目のラットに安息香酸ナトリウムを 1.75~175 mg/kg 体重経口投与したところ、催奇形性は認められなかった。妊娠 6~18 日目のウサギに 2.5~250 mg/kg 体重経口投与したところ、催奇形性は認められなかった。(公定書解説書, Wibbertman *et al.* 2000)

キ ヒト知見

- ・ 二重盲検プラセボ対照試験において、12～60 歳(平均年齢 40.2 ± 16.3 歳)の慢性血管運動性鼻炎患者 226 人(男性 76 人、女性 150 人)が添加剤不使用の食事レジメンを 1 か月続けた後、食品添加物を豊富に含む食事を 2 週間摂取した。安息香酸ナトリウムを摂取した被験者 226 人中 20 人(8.8%)は、鼻炎の客観症状(くしゃみ及び鼻漏)及び自覚症状(鼻閉及び鼻のかゆみ)が誘発された。著者らは、少量の耐性のない物質を反復摂取することによって非アトピー性持続性鼻炎が引き起こされることがあるという観察結果は、慢性血管運動性鼻炎患者の一部が特定の食品添加物に不耐性である可能性を示唆すると結論づけた。著者は、安息香酸ナトリウムは、病因ではなく、むしろ引き金又は悪化因子と見なすことができるとしている。(EFSA 再評価レポート 2016, Pacor ML *et al.* 2004)
- ・ 安息香酸ナトリウムに対する経口不耐性の発生率に関しては、安息香酸ナトリウムを含む食事又は食品の摂取後に急性蕁麻疹/血管性浮腫のエピソードを繰り返し経験した被験者を対象として研究された。研究に登録された被験者 47 人のうち 5 人が、食物アレルギーに対する免疫グロブリン E(IgE)検査に少なくとも 1 つ陽性反応を示した。プラセボに対しては有害反応を示さず、安息香酸ナトリウム 75 mg 摂取後に反応があった被験者は 1 人だけだった。著者らは、この研究は、安息香酸ナトリウムによって誘発される急性蕁麻疹/血管性浮腫反応のエピソードの割合は非常に低いことを示したと結論づけた。(EFSA 再評価レポート 2016, Nettis E *et al.* 2004)
- ・ 香港で実施された無作為化二重盲検プラセボ対照研究において、45 mg/人/日の安息香酸ナトリウムが 8～9 歳の学童 130 人の行動に及ぼす影響を試験したところ、安息香酸ナトリウムと中国人の子供の行動との間に有意な関連を認めなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, Lok KYW *et al.* 2013)
- ・ ヒトのグルコース恒常性及び代謝プロファイルに対する安息香酸ナトリウムの急性効果に関して、過体重の被験者 14 人を対象とした無作為化クロスオーバー比較試験が実施された。安息香酸ナトリウム(1%安息香酸塩)の存在下又は非存在下で、経口グルコース負荷(75g グルコース溶液)後に統計的に有意な効果を認めなかった。結果として、5.65 mg/kg(4.7～7.5 mg/kg)の安息香酸塩では、ヒトのグルコース恒常性及び代謝プロファイルに対して内分泌効果はないことが示された。(EFSA 再評価レポート 2016, Lennerz B *et al.* 2015)

摂取量推計:

- ・ 厚生労働省では保存料、甘味料などの食品添加物のカテゴリーごとにマーケットバスケット方式による摂取量推計調査を実施している。安息香酸、安息香酸ナトリウムを含む保存料についてはほぼ隔年で調査されており、最近 10 年については以下の結果が公表されている。以下の数値は、安息香酸及び安息香酸ナトリウムを対象としている。

<小児 1 人あたりの推定摂取量と対 ADI 比>

- ・2014 年度 混合群一日推定摂取量 1.11mg/人/日、 対 ADI 比 1.35%
- ・2018 年度 混合群一日推定摂取量 0.87mg/人/日、 対 ADI 比 1.06%

＜成人1人あたりの推定摂取量と対ADI比＞

- ・ 2016年度 混合群一日推定摂取量 1.194mg/人/日、対ADI比 0.41%
 - ・ 2020年度 混合群一日推定摂取量 1.326mg/人/日、対ADI比 0.45%
-
- ・ 2018年度には、コーデックス食品添加物部会における清涼飲料水への安息香酸の最大使用濃度の引下げをうけて、上記調査とは別に安息香酸及び安息香酸ナトリウムの摂取量調査が実施された。同調査では、安息香酸及び安息香酸ナトリウムの推定一日摂取量の平均値は、全年齢層 1.4mg/人/日、小児(1～6歳) 1.5 mg/人/日、学童(7～14歳) 2.8 mg/人/日、青年(15～19歳) 3.3 mg/人/日、成人(20歳以上) 1.0 mg/人/日であり、学童、青年において安息香酸の推定摂取量が高かった。また、対ADI比(%)は、平均値で、全年齢層 0.5%、小児 1.8%、学童 1.6%、青年 1.2%、成人 0.4%であり、小児において最も高くなった。

参考資料

- ・ 食品衛生法施行規則(昭和23年7月13日厚生省令第23号)
- ・ 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)
- ・ 第9版 食品添加物公定書解説書(廣川書店 2019)
- ・ 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
- ・ WHO Food Additives Series 48 (2002)
- ・ WHO Food Additives Series 83 (2022)
- ・ Evaluation of certain food additives and contaminants
(WHO Technical Report Series 1037, 2022)
- ・ 「マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査」(厚生労働省)