IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.26　Benzoic acid and sodium benzoate(2000)

安息香酸および安息香酸ナトリウム

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2007

目 次

序言
1. 要約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 7
3. 分析方法 ---- 8
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 9
4.1 安息香酸の自然界での発生源 ---- 9
4.2 人為的発生源 ---- 9
4.2.1 安息香酸 ---- 9
4.2.2 安息香酸ナトリウム ---- 10
4.3 用途 ---- 10
4.3.1 安息香酸 ---- 10
4.3.2 安息香酸ナトリウム ---- 11
4.4 世界の推定放出量 ---- 12
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 12
5.1 媒体間の移動および分布 ---- 12
5.1.1 安息香酸 ---- 12
5.1.2 安息香酸ナトリウム ---- 12
5.2 変換 ---- 13
5.2.1 安息香酸 ---- 13
5.2.2 安息香酸ナトリウム ---- 15
5.3 蓄積 ---- 16
5.3.1 安息香酸 ---- 16
5.3.2 安息香酸ナトリウム ---- 16
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 16
6.1 環境中の濃度 ---- 16
6.2 ヒトの暴露量 ---- 18
7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 ---- 20
7.1 安息香酸の前駆物質 ---- 22
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 22
8.1 単回暴露 ---- 23
8.2 刺激と感作 ---- 23
8.2.1 安息香酸 ---- 23
8.2.2 安息香酸ナトリウム ---- 24
8.3 短期暴露 ---- 24

8.3.1 経口 ---- 24
8.3.2 吸入 ---- 27
8.3.3 皮膚 ---- 28
8.4 長期暴露 ---- 28
8.4.1 準長期暴露 ---- 28
8.4.2 長期暴露と発がん性 ---- 28
8.4.3 酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドの発がん性 --- 30
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 30
8.5.1 安息香酸 ---- 30
8.5.2 安息香酸ナトリウム ---- 31
8.6 生殖・発生毒性 ---- 32
8.6.1 生殖能 ---- 32
8.6.2 発生毒性 ---- 32
8.6.3 酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドの生殖毒性 --- 37
9. ヒトへの影響 ---- 38
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---- 39
10.1 水生環境 ---- 39
10.2 陸生環境 ---- 41
11. 影響評価 ---- 41
11.1 健康への影響評価 ---- 41
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 41
11.1.2 耐容摂取量または指針値の設定基準 ---- 43
11.1.3 リスクの総合判定例 ---- 43
11.2 環境への影響評価 ---- 44
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---- 45

REFERENCES ---- 46

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS ---- 72
APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW ---- 72
APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD ---- 74
APPENDIX 4 — 国際化学物質安全性カード
安息香酸ナトリウム(ICSC0103) ---- 76

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.26　安息香酸および安息香酸ナトリウム
(Benzoic acid and Sodium benzoate)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要 約

安息香酸および安息香酸ナトリウムに関する本 CICAD は、ドイツ・ハノーバーにある Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research によって作成された。非解離型安息香酸が抗菌作用を発現するので、両化合物はひとまとめで検討されている。安息香酸それ自体は水にわずかにしか溶けないため、酸性条件下で非解離型安息香酸に変換する安息香酸ナトリウムが代わりに用いられることが多い。

本 CICAD は、安息香酸および安息香酸ナトリウムの環境ならびにヒトへの影響の可能性を評価するため、ドイツの環境関連既存化学物質に関する諮問委員会(BUA, 1995)、米国 FDA(US FDA, 1972a)、ならびに FAO/WHO 合同食品添加物専門委員(JECFA)(WHO, 1996)がまとめたレビューに基づいている。これらの報告書作成後に公表された関連文献を確認するため、1999 年 9 月に関連データベースの総括的な文献検索が行われた。原資料の作成およびピアレビューに関する情報を Appendix 1 に示す。本 CICAD のピアレビュー情報を Appendix 2 に示す。本 CICAD は、1999 年 11 月 21～24 日にオーストラリア・シドニーで開催された最終検討委員会(Final Review Board)で国際的な評価が行われ、承認されたものである。最終検討委員会の出席者のリストを Appendix 3 に示す。国際化学安全性計画によって作成された安息香酸の国際化学物質安全性カード(ICSC 0103)も、本 CICAD に転載する(Appendix 4)。

酢酸ベンジル、その加水分解生成物ベンジルアルコール、その酸化生成物ベンズアルデヒドは、実験動物あるいはヒトでは大部分が安息香酸に代謝される。そのため、こうした前駆物質の毒性データも、安息香酸の健康への影響を評価する上で利用された。

安息香酸(CAS No. 65-85-0)は、白色の固体でわずかに水に溶ける。安息香酸ナトリウム(CAS No.532-32-1)の水に対する溶解度は、安息香酸の約 200 倍である。安息香酸は、フェ

ノール(世界生産量の 50%以上)やカプロラクタムをはじめとする各種化合物の、合成中間体として用いられる。他の最終産物には、安息香酸ナトリウムや他の安息香酸塩、ベンゾイルクロリド、ならびにエチレングリコールジベンゾアートやジプロピレングリコールジベンゾアートといった可塑剤などがある。安息香酸ナトリウムは、主に保存剤や防錆剤(例えば、自動車エンジン用不凍冷却液の添加剤など技術システム)にも用いられている。安息香酸および安息香酸ナトリウムは食品保存料として用いられるが、もっとも適した用途は天然の酸性食品・果汁・清涼飲料などである。食品、飲料、練り歯磨き、洗口剤、歯磨剤、化粧品、医薬品などへの使用は規制されている。安息香酸の世界生産量は年間 600000 トンと推計される。安息香酸ナトリウムの 1997 年の世界生産量は約 55000～60000 トンと推計される。安息香酸は、多くの植物や動物中に天然に存在する。従って、乳製品をはじめとする多くの食品の天然成分である。安息香酸および安息香酸ナトリウムの、主として水域や土壌といった環境中への人為的放出は、保存料としての使用によるものである。数種類の食物に天然に含まれる安息香酸の濃度は、平均で食品 1 kg 中 40 mg を越えることはない。保存料の目的で食品に加えられる安息香酸や安息香酸ナトリウムの最大濃度は、食品 1 kg あたり 2000 mg の範囲と報告されている。

経口投与後、安息香酸および安息香酸ナトリウムは速やかに胃腸管から吸収され、肝臓でグリシン抱合を受け代謝され馬尿酸となり、速やかに尿中排泄される。少ない量ではあるが、皮膚投与によって皮膚を通過する。急速な代謝および排泄のため、安息香酸あるいはその代謝物が蓄積することは考えられない。

げっ歯類では、安息香酸および安息香酸ナトリウムの急性経口毒性は低い(経口 LD_{50} は 1940 mg/kg 体重以上)。ネコは、げっ歯類と比べて感受性が高いと考えられ、毒性影響や死亡ははるかに低い用量(約 450 mg/kg 体重)で報告されている。

安息香酸は皮膚へのわずかな刺激性と眼刺激性を有するが、安息香酸ナトリウムには皮膚刺激性はなく軽度に眼を刺激するだけである。公表されている試験によると安息香酸には感作作用はなく、安息香酸ナトリウムについてのデータは文献では確認されていない。

ラットに高濃度(≧1800 mg/kg 体重)で 5～10 日間給餌した短期試験では、中枢神経系の異常(安息香酸、安息香酸ナトリウム)や脳の病理組織学的変化(安息香酸)が認められた。その他に、体重増加量の抑制、臓器重量の変化、血清値の変化、肝臓の病理組織学的変化などもみられた。安息香酸を実験動物に長期経口暴露した場合の情報は限られており、特に発がん性に関連する試験は見当たらない。1 件の限られた 4 世代試験からは、およそ 1 日 500 mg/kg 体重という予備的な無影響量レベル(NO(A)EL)しか算出できない。安息香酸ナトリウムでは、ラットおよびマウスを用いた 2 件の長期試験で、発がん性を示唆する結果

は出ていない。しかしながら、これらの試験の大部分では影響の記載が不十分であるため、信頼すべき NO(A)EL の算出には至らない。前駆物質に関するデータは、安息香酸はおそらく発がん物質ではないとの考えを支持している。

安息香酸は、数件の細菌を用いた試験および哺乳類培養細胞を用いた試験で陰性を示しているが、*in vivo* 試験は確認されていない。安息香酸ナトリウムもまた、エームス試験で陰性であるが、哺乳類細胞では一貫して陽性結果を示している。*in vivo* 試験(ラットを用いた優性致死試験)では陽性であった。現時点では、安息香酸ナトリウムの遺伝毒性を完全に否定することはできない。

安息香酸については、2 件の限られた試験で生殖・発生毒性は認められていない。安息香酸ナトリウムでは、動物数種を用いた数件の試験が行われ、胚・胎仔毒性および奇形は重度の母体毒性を引き起こす用量でのみ認められている。ラットの給餌試験で、およそ 1310 mg/kg 体重の NO(A)EL が確立された。安息香酸の前駆物質に関するデータは、安息香酸は母体毒性を引き起こさない用量ではおそらく生殖毒性はないとの考えを支持している。

ヒトでは、安息香酸および安息香酸ナトリウムの急性毒性は低い。しかしながら、両物質は、非免疫性の接触反応(仮性アレルギー)を起こすことで知られている。これは健常者ではほとんどみられないが、じんま疹や喘息を頻回に起こす患者では症状やその悪化が観察されている。暫定的耐容摂取量として 1 日 5 mg/kg 体重が算出されるが、安息香酸は低用量でも感受性の高い人に非免疫性の接触反応(仮性アレルギー)を起こすことがある。吸入暴露に関する適切な試験は見当たらず、吸入暴露の許容濃度の算出はできない。

物理的・化学的性質から、安息香酸および安息香酸ナトリウムが水中および土壌中から大気中に蒸発する、あるいは底質や土壌粒子に吸着することはないとされる。多くの除去試験の結果によれば、両物質のおもな消失経路は生物による無機化であると考えられる。実験データから、両者が好気性条件下で易生分解性を示すことは明らかである。幾つかの分離微生物(細菌、真菌)が、嫌気性あるいは好気性の条件下で、安息香酸を利用することが知られている。その生物濃縮に関する実験データから、低度から中程度の生物蓄積性が考えられる。

各種水生生物に対する安息香酸および安息香酸ナトリウムの毒性に関する妥当性のある研究によると、これらの化合物は水圏において低度から中程度の毒性を発現すると考えられる。長期試験の報告によると、藍色細菌 *Anabaena inaequalis* に対する最も低い EC_{50} は 9 mg/L(細胞増殖阻害)である。他種水生動物では、EC_{50}/LC_{50} は 60～1291 mg/L の範囲にあった。ミジンコに対する遊泳阻害は pH 依存性であり、酸性域では 24 時間 EC_{50}(102

mg/l)は低値を示した。淡水魚ゴールデンオルフェ *Leuciscus idus* での 48 時間 LC_{50} は 460 mg/L であった。カエル(クセノプス属 *Xenopus*)の胚では、433 mg/L(催奇形性に対する 96 時間 EC_{50})で発生への影響が認められた。安息香酸ナトリウムでは、複数種の幼若期の水生生物(オオミジンコ *Daphnia magna*、甲殻類ヨコエビ科の一種 *Gammarus fasciatus*、甲殻類ミズムシ科 *Asellus intermedius*、プラナリア属ヒラタウズムシ科 *Dugesia tigrina*、ヒラマキガイ科アメリカヒラマキガイ *Helisoma trivolvis*、あるいは、オヨギミミズ科ヤマトオヨギミミズと同属 *Lumbriculus variegatus* など)を暴露した試験では、96 時間 LC_{50} 値は 100 mg/L 以上であった。淡水魚のコイ科の一種ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* では、96 時間 LC_{50} は 484 mg/L と測定された。水中での暴露濃度に関して得られるデータは限られているため、地表水中の水生動物に関する定量的なリスク判定は行われていない。急速な生分解性、低い生物蓄積性、大半の水生種に対する低い毒性、急速な代謝などを考慮に入れれば、安息香酸および安息香酸ナトリウムは、漏出事故は例外として、水生生物に対するリスクは最小にとどまると考えられる。

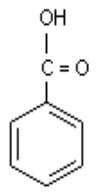
幾つかの入手データは、安息香酸および安息香酸ナトリウムの陸上環境での毒性能が低いことを示唆している。安息香酸の抗菌作用、すなわち最小殺菌濃度が 20～1200 mg/L であることを除けば、安息香酸の陸生生物に対する毒性影響についてのデータは見当たらない。安息香酸ナトリウムでは、細菌や真菌増殖が pH 依存性に 100～60000 mg/L の濃度範囲で阻害された。暴露濃度の測定値が不十分であることから、陸性生物に関するリスクの総合判定は実施されていない。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

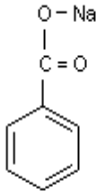
安息香酸(benzoic acid)(CAS No. 65-85-0、$C_7H_6O_2$、C_6H_5COOH、ベンゼンカルボン酸[benzenecarboxylic acid]、フェニルカルボン酸[phenyl carboxylic acid] [E 210 (EU 食品表示規則による分類番号－E 番号)、分子量 122.13)は、100℃で昇華を始める白色固体で、融点 122℃、沸点 249℃である。水への溶解性は低く(20℃で 2.9 g/L)、水溶液は弱酸性である(25°C での解離定数＝6.335 $\times 10^{-5}$、Maki & Suzuki, 1985、pK_a 4.19)。エタノール(ethanol)に易溶、ベンゼン(benzene)、アセトン(acetone)に難溶である。オクタノール／水分配係数(log K_{ow})は 1.9 である。蒸気圧(20°C)は 0.11~0.53 Pa である。ヘンリー定数(20°C)は 0.0046～0.022 Pa.m^3/mol と算出されている(BUA, 1995)。さらなる物理的・化学的性質については、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0103)に記載されている(Appendix 4)。

安息香酸ナトリウム(sodium benzoate)(CAS No. 532-32-1、$C_7H_5O_2Na$、安息香酸、ナト

リウム塩[benzoic acid, sodium salt][E 211(EU 食品表示規則による分類番号－E番号)]、分子量144.11)の融点は300℃以上である。水によく溶け(20℃で550～630 g/L)、相対湿度50%以上で吸湿性が高まる。10 g/L の水溶液の pH は約 7.5 である。エタノール、メタノール(methanol)、エチレングリコール(ethylene glycol)に溶ける。乾燥安息香酸ナトリウムは摩擦で電荷を帯び、粉塵が空気中に拡散すると爆発性混合物を形成する(Maki & Suzuki, 1985)。



安息香酸



安息香酸ナトリウム

3. 分析方法

安息香酸の分析測定法には、多くの抽出手順を必要とし特異度があまり高くない分光光度法、感度と特異度はより高いが試料調整に時間がかかり測定前に誘導体化を必要とするガスクロマトグラフィー(GC)、特異度が高く試料調整に時間がかからず誘導体化を必要としない高速液体クロマトグラフィー(HPLC)がある。

ヘリウムを入れたキャピラリーガスクロマトグラフを用い、フラッシュ脱離法により240℃で空気中の安息香酸を直接測定すると、検出限界 0.1 ppm(0.5 mg/m^3)が試料 20 L(＝10 μg 安息香酸)中で得られた。この方法が、職業性暴露のモニタリングに利用されている(Halvorson, 1984)。

固形食中の 0.5～2 g/kg レベルの安息香酸を測定する方法は、エーテル、水酸化ナトリウム(sodium jhydroxide)水溶液、塩化メチレン(methylene chloride)で抽出し、トリメチルシリル(trimethylsilyl)エステルへの変換、水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフィーによる検出である(Larsson, 1983; AOAC, 1990)。マーガリンでは、酢酸アンモニウム(ammonium acetate)、酢酸(acetic acid)、メタノールで抽出後、紫外線(UV)検出器付きHPLC によって検出する(Arens & Gertz, 1990)。

安息香酸が清涼飲料や果実飲料に保存料として使われている場合、他の添加剤、着色剤、

他の酸味(ソルビン酸など)がその分析を妨害することがある。この問題の解決には、液体クロマトグラフィーを利用する(Bennett & Petrus, 1977; Puttemans et al., 1984; Tyler, 1984)。高感度の測定が必要な果実製品中では、固相抽出によるクリーンアップ前処理後に紫外線吸光検出器付き液体クロマトグラフィーを用いる(Mandrou et al., 1998)。検出限界 0.6 mg/kg、定量範囲 2～5 mg/kg である。清涼飲料では、二次微分分光による同時測定法が開発されている(検出限界 1 mg/L) (Castro et al., 1992)。醤油、果汁、清涼飲料中の安息香酸ナトリウムは、紫外線分光光度計付き HPLC により測定された。測定機器への注入前に、試料はすべてろ過された(Villanueva et al., 1994)。

血漿および尿中で低濃度(10 ng/mL まで)の安息香酸をガスクロマトグラフィーで測定する前に、ジエチルエーテル抽出と臭化ペンタフルオロベンジル(pentafluorobenzyl bromide)による誘導体化を行った(Sioufi & Pommier, 1980)。検出は ^{63}Ni を装備した電子捕獲によった。抽出過程を経ずに安息香酸と馬尿酸―安息香酸ナトリウムの代謝物で尿中に排泄される―を同時に測定できる、HPLC を使用した方法が開発されている(両物質の検出限界は 1 µg/mL、Kubota et al., 1988)。馬尿酸およびクレアチニン濃度は HPLC で同時測定され、馬尿酸の測定値を尿中クレアチニンで補正した(Villanueva et al., 1994).

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 安息香酸の自然界での発生源

安息香酸は、多くの植物で他の化合物の生成中間体として生成される(Goodwin, 1976)。特定のベリー中では高濃度で検出される(§ 6.1 参照)。動物でも検出される(§ 6.1 参照)。そのため、安息香酸は乳製品をはじめとする多くの食品中に天然に存在する(Sieber et al., 1989, 1990)。

4.2 人為的発生源

4.2.1 安息香酸

安息香酸は、もっぱらトルエン(toluene)の液相酸化により製造される(Srour, 1998)。

Srour(1998)によると、安息香酸の世界生産能力は年間 638000 トンと推計されるが、その半分量以上が直接フェノールに変換される。主要生産国はオランダ(年間 220000 トン)と日本(年間 140000 トン)で、米国(年間 125000 トン)がこれに続く。別の資料によると、ヨ

ーロッパの総生産能力は 153000 トン未満である(SRI、1998)。

安息香酸は、自動車排気ガス中におそらくはトルエンの酸化生成物として(Kawamura et al., 1985)、また日本のタバコ中(タバコ 1 本につき主流煙と副流煙にそれぞれ 12 および 28 μg、Sakuma et al., 1983)に検出される。芳香剤成分として用いられた安息香酸エステルの光化学的劣化によっても生成される(Shibamoto & Umano, 1985; Shibamoto, 1986)。ノルウェーやスウェーデンの木材製造排水中(Carlberg et al., 1986; Lindström & Österberg, 1986)、鋳造工場浸出水中(Ham et al., 1989)、都市焼却炉からの飛灰抽出物中(Tong et al., 1984)で検出されている。

4.2.2 安息香酸ナトリウム

安息香酸ナトリウムは、水酸化ナトリウムによる安息香酸の中和によって生成される。世界生産量は、1997 年で約 55000～60000 トンと推計される(Srour, 1998)。主要生産国は、オランダ、エストニア、米国、中国である。

4.3 用途

4.3.1 安息香酸

1988 年、ヨーロッパで製造された安息香酸のうち、約 60%はフェノール(phenol)、30%はカプロラクタム(caprolactam)(ナイロン繊維用)に加工された。5%は安息香酸ナトリウムや他の安息香酸塩、3%はベンゾイルクロリド(benzoyl chloride)、残りはアルキド樹脂、安息香酸メチル(methyl benzoate)などの安息香酸エステルの製造に用いられた(Srour, 1989)。これらの割合はほとんど変わっていない(Srour, 1998)。カプロラクタムの製造は、ヨーロッパ企業のみによると思われる(Srour, 1998)。

安息香酸は、接着剤製造におけるジエチレングリコールジベンゾアート(diethylene glycol dibenzoate)やジプロピレングリコールジベンゾアート(dipropylene glycol dibenzoate)といった可塑剤としての製造用途が増加している(1997 年には約 40000 トン)。塗料やコーティング剤用のアルキド樹脂の性質を向上させるためや、石油製品の二次生産における“ダウンホール”掘削泥水添加剤としても用いられている。ゴム重合抑制剤としての用途は減りつつある(Srour, 1998)。

安息香酸と安息香酸ナトリウム(§4.3.2 参照)は、飲料、果実製品、膨らし粉使用の焼き菓子、香辛料中に保存料として使用されるが、こうした食品の pH は 4.5 以下であること

が望ましい。食品に不快なにおいを与えることがあるのが難点である(Chipley, 1983)。酵母菌への阻害作用があるため、イースト使用の発酵製品には使用できない(Friedman & Greenwald, 1994)。安息香酸の食品中の許容上限濃度は、米国では 0.1%まで、他国では0.15～0.25%である(Chipley, 1983)。欧州委員会(EC)による安息香酸および安息香酸ナトリウムに対する上限値は、0.015～0.5%である(EC, 1995)。

安息香酸とその塩およびエステルは、練り歯磨き 48 点中 11 点(23%)に(Sainio & Kanerva, 1995)、最高 0.5%まで(Ishida, 1996)、あるいは洗口剤や歯磨剤でも検出されている。化粧品(pH 値 4 未満のクリームとローションに 0.5%まで)にも用いられている(Wallhäusser, 1984)。検査した脱臭剤 71 点中 16 点に安息香酸が含まれていた(Rastogi et al., 1998)

安息香酸は過酸化ベンゾイル(benzoyl peroxide)の分解産物であり、過酸化ベンゾイルは粉を漂白する添加剤として 0.015～0.075%のレベルで(Friedman & Greenwald, 1994)、あるいは皮膚の抗真菌剤として用いられる(BMA, 1998)。義歯床のアクリル樹脂から安息香酸が浸出するとの報告があるが、過酸化ベンゾイルが重合開始剤として添加されていた(Koda et al., 1989, 1990)。

安息香酸はサリチル酸との併用で、白癬に対する抗真菌療法(ウィットフィールド軟膏)に使用される(BMA, 1998)。

4.3.2 安息香酸ナトリウム

非解離型の安息香酸は防腐効果がより高い抗菌剤であるが、安息香酸ナトリウムのほうが好んで使われるのは水に対する溶解度が安息香酸の約 200 倍であるためである。pH が 4.5 以下で適切に調整された製品の保存には、通常約 0.1%で十分である(Chipley, 1983)。

安息香酸ナトリウムは、炭酸飲料に使われる高果糖コーンシロップへの需要が大きいことを受けて、おもに保存料として清涼飲料業界で使われる。また、漬物、ソース、果汁の保存料として広く使用されている(Srour, 1998)。安息香酸および安息香酸ナトリウムは、抗菌剤として食用コーティングに使用される(Baldwin et al., 1995)。

安息香酸ナトリウムは医薬品の保存料(水薬中で 0.1%まで)として、また尿素回路酵素異常症の治療に用いられる(§9 参照)。

安息香酸ナトリウムの総需要中(安息香酸約 15000 トン)30～35%を占める最大の用途は、

とくに自動車エンジンの不凍冷却液に添加する、あるいは他の水冷システムに用いる防錆剤と考えられる(Scholz & Kortmann, 1991; Srour, 1998)。新しい用途としては、ポリプロピレンなどのプラスチックに安息香酸ナトリウムを配合し、強度と透明性を向上させる(BFGoodrich Kalama Inc., 1999)。写真溶液・処理の安定剤としても用いられる(BUA, 1995)。

4.4 世界の推定放出量

ドイツの製造業界から提供されたデータによると、工業プロセスからの安息香酸の年間放出量は、大気中に 525 kg 未満、ライン川に 3 トン未満、下水処理場や浄水場に 8 トンであった(BUA, 1995)。他国からの該当データはない。

水域や土壌といった環境への、安息香酸および安息香酸ナトリウムのその他の人為的放出は、食品、練歯みがき、洗口剤、歯磨剤、化粧品への保存料としての使用によるものである。不凍液や水冷システムの廃棄や他のさまざまな工業的用途からの、安息香酸の放出に関するデータは入手できない。

車両排気ガスから大気中に酸化生成物として放出される安息香酸を、得られたデータから定量することはできない。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 媒体間の移動および分布

5.1.1 安息香酸

その使用パターン(§4 参照)から、地表水へ、あるいは投棄場所から浸出水や地下水へと放出されることが予想される。少量は大気中に放出されると考えられる。物理化学的性質(蒸気圧、ヘンリー定数、§2 参照)から、水域や土壌からいちじるしく蒸発することはないとされる。水への溶解性(§2 参照)のため、大気からの湿性沈着が起こることがある。大気からの乾性・湿性沈着に関する実験データは見当たらない。

5.1.2 安息香酸ナトリウム

環境中の移動および分布に関する情報は確認されていない。使用パターンが安息香酸に

類似するため、環境中では大部分が水圏(地表水など)に放出されると考えられる。

5.2 変換

5.2.1 安息香酸

量子収量(平均吸収光子数)の観点から安息香酸水溶液の光分解を実験的に測定した(25°C、λ = 240～300 nm)結果、ほぼ 6×10^{-2} mol/アインシュタイン(E)[1]程度ときわめて低い値を示した(Oussi et al., 1998)。しかし、シリカゲル(SiO_2)に吸着させ紫外線(UV)光(λ > 290 nm)で 17 時間照射した安息香酸は、10.2%が光分解した(Freitag et al., 1985)。これはおそらくは、とくに酸化亜鉛(zinc oxide)(ZnO)や二酸化チタン(titanium dioxide)(TiO_2)といった他の酸化物でも認められる、光触媒作用によると思われる。安息香酸を二酸化亜鉛(zinc dioxide)や二酸化チタンの懸濁水中で太陽光に照射すると、供試量の 67%(2～3 時間後)あるいは 90%(24 時間後)が無機化した(Kinney & Ivanuski, 1969; Matthews, 1990)。

ヒドロキシラジカルとの反応による間接的光分解は少ないとされる。安息香酸およびその陰イオンに対するヒドロキシラジカルの速度定数(k_{OH})は、それぞれ約 0.5×10^{-12} および 2×10^{-12} cm^3/秒と推定されている(Palm et al., 1998)。

易生分解性((MITI, 1992)や固有生分解性(Zahn & Wellens, 1980)の標準化試験で、安息香酸が容易に生分解することがわかった。好気性分解の度合いは以下のとおりである：

MITI I 試験　　85% (100 mg/L、2 週間、OECD No.301 C) (MITI, 1992)

Zahn-Wellens 試験　>90% (508 mg/L、2 日間)　　(Zahn & Wellens, 1980)

安息香酸は容易に分解してメタン(methane)や二酸化炭素(carbon dioxide)になることが、下水汚泥を接種した各種非標準化試験でも観察された(BUA, 1995)。順化嫌気性下水汚泥では 14 日で 86～93%が(Nottingham & Hungate, 1969)、好気性活性汚泥(順化)では 5～20 日で > 95%が(Pitter, 1976; Lund & Rodriguez, 1984)、非順化好気性活性汚泥では 2～20 時間の誘導期を経て 2～3 日で 61～69%が(Urano & Kato, 1986)、分解されることがわかった。実験室培養細菌を接種した合成下水を使用すると、嫌気性条件下で安息香酸を 14 日

[1] アインシュタインは光化学で用いられる光のエネルギーの単位で、アボガドロ定数を当該周波数の 1 光子のエネルギーで乗じたもの。

Table 1: Removal of benzoic acid in freshwater, marine, and soil matrices.

Matrix	Initial concentration (mg/litre or mg/kg)	Conditions	Duration (days)	Removal (%)	Measured parameter	Reference
Rainwater	0.001	22 °C; shaking once per day; dark	2 7 45	0 40 100	benzoic acid	Kawamura & Kaplan (1990)
Lake water (eutrophic/mesotrophic)	0.059	29 °C; no shaking; dark	7	98.7	^{14}C (in CO_2, biomass)	Rubin et al. (1982)
Seawater (estuary)		20 °C; dark; rotary shaking			^{14}C (in CO_2, biomass)	Shimp & Young (1987)
USA	20 0.005		30 8	<10 70–80		
Canada	20 0.005		16 10	60 >70		
Seawater	2		5	75	BOD[a]	Takemoto et al. (1981)
Soil (grey soil, alkaline)	20	2 mg benzoic acid in 0.1 ml acetone + 100 g soil + 10 ml H_2O	70	63	$^{14}CO_2$	Haider et al. (1974)
Soil (sand; 18.9 m depth)	0.05	24 °C; 20–25% moisture content	15	40	$^{14}CO_2$	Federle (1988)

[a] BOD = biological oxygen demand.

で完全に分解した(Kameya et al., 1995)。

雨水、湖水、海水、土壌など環境試料を用いた実験では、分解に大きなばらつき(0～100%)がみられた。これは物質濃度と順化時間に依存するところが大きい(Table 1 参照)。実験期間が 2 日以上では、初期濃度が 20 mg/L 未満の場合、≧40%が除去された。地下水と心土の試料では、急速に無機化が生じた。地下水では、安息香酸の半減期(初期濃度 1～100 µg/L、$^{14}CO_2$ への代謝)は、好気性条件下で 41 時間であることがわかった (Ventullo & Larson, 1985)。浄化槽の地下浸透部分の心土で、好気性分解による 7.3 時間の、嫌気性分解による 18.2 時間の半減期が観察された(初期濃度 1 mg/kg 乾燥重量、$^{14}CO_2$ への代謝)(Ward, 1985)。安息香酸(初期濃度 250 mg 炭素/L)は嫌気的に、メタン生成性ミクロコスム(帯水層の固体部分と地下水からなる)において、4 週間の順化とそれに続く 8 週間のインキュベーションによりほとんど完全に分解された(Suflita & Concannon, 1995)。

複数の分離微生物が、好気性あるいは嫌気性条件下で安息香酸を利用(およびおそらくは分解)することがわかった。例えば、真菌種ロドトルラグルチニス *Rhodotorula glutinis* などの酵母様真菌(Kocwa-Haluch & Lemek, 1995)、かびのペニシリウム・フレクエンタス *Penicillium frequentans* (Hofrichter & Fritsche, 1996)、アルカリゲネス・デニトリフィカンス *Alcaligenes denitrificans* (Miguez et al., 1995), ロドシュードモナス・パルストリス *Rhodopseudomonas palustris*、脱窒細菌シュードモナス数株(Fuchs et al., 1993; Elder &

Kelly, 1994;　Harwood & Gibson, 1997)、硫酸還元細菌 *Desulfomicrobium escambiense* (Sharak Genthner et al., 1997)などの細菌である。

安息香酸はラットではおもに馬尿酸に代謝される(§7 参照)が、他種は他の代謝物を排出する。たとえばメンドリはジベンゾイルオルニチン(dibenzoylornithine)、インドオオコウモリはベンゾイルグルタミン酸(benzoylglutamic acid)、ダニや昆虫はベンゾイルアルギニン(benzoylarginine)、ヒラメの一種 *Paralichthys lethostigma* はベンゾイルタウリン(benzoyltaurine)を排出する(Parke, 1968; Goodwin, 1976; James & Pritchard, 1987)。

5.2.2　安息香酸ナトリウム

安息香酸ナトリウムの光分解に関する実験データは見当たらない。安息香酸と同様、水溶液中で既知の紫外スペクトルでは光分解は起こりそうにないと想定される(Palm et al., 1998)。ヒドロキシラジカルとの反応による間接的光分解の果たす役割はわずかで、ヒドロキシ速度定数はおよそ 0.33×10^{-11} cm^3/秒と推測および測定される(Palm et al., 1998)。

以下のように、複数の標準化検査において好気性条件下で容易に生分解された。

MITI 試験の変法	84%	(100 mg/L、10 日間)	(King & Painter, 1983)
Sturm 試験の変法	80～90%	(50 mg/L、7 日間)	(Salanitro et al., 1988)
密閉型試験	75～111%	(5 mg/L、30 日間)	(Richterich & Steber, 1989)

修正 OECD テストガイドライン(301B)に基づいて、海水を試験培地(“天然水”)としてあるいは接種材料(海水用フィルター材を合成海水培地に添加)として用いた分解度試験の結果、それぞれ 85%および 97%が分解した(10 mg/L、二酸化炭素測定、28 日間) (Courtes et al., 1995).

家庭からの下水汚泥による安息香酸ナトリウム(50～90 mg/L)の嫌気性条件下での無機化率には、50%～96.5%とばらつきがみられた(二酸化炭素とメタンの測定、28～61 日間) (Birch et al., 1989)。家庭と工場からの混合排水が流入する下水処理場からの嫌気性汚泥を用いた別の試験では、1 週間のインキュベーション後に 93%の無機化が観察された(二酸化炭素とメタンの測定、初期濃度は炭素 50 mg/L) (Battersby & Wilson, 1989)。安息香酸順化汚泥は、濃度 3000mg/L の安息香酸を 5～7 日間で完全に分解することができると報告されている(Kobayashi et al., 1989)。

5.3 蓄積

5.3.1 安息香酸

n-オクタノール／水分配係数(log K_{ow}) が 1.9 (§2 参照)であることは、生物蓄積の可能性が低いことを示している。一貫して、水中生物で測定した生物濃縮係数(BCF)は低い。BCF < 10(湿重量ベース)が、魚(ゴールデンオルフェ[コイ科の一種]*Leuciscus idus melanotus*)で 3 日後、緑藻(*Chlorella fusca*)で 1 日後に測定されている(Freitag et al., 1985)。別の緑藻(*Selenastrum capricornutum*)では 6 日間 BCF は 7.6(Mailhot, 1987)、活性汚泥では 5 日間 BCF は 1300(乾重量ベース)(Freitag et al., 1985)と報告されている。1 リットルあたり 0.01～0.1 mg の放射標識安息香酸を加えた水圏生態系のモデルで、媒体を介する取り込み＋食物連鎖構成種内での採餌に焦点を当てて得られた 24 時間の生物蓄積係数は、21(カダヤシ *Gambusia affinis*)、102(緑藻、*Oedogonium cardiacum*)、138(ボウフラ *Culex quinquifasciatus*)、1772(オオミジンコ、*Daphnia magna*)、および 2786(巻貝の一種、*Physa* sp.)である。オオミジンコと巻貝以外の数値は低い(Lu & Metcalf, 1975)。しかし、きわめて低い暴露濃度が、取込み量が中程度でありながらも、生物濃縮係数を高く計算してしまった可能性がある。さらに、放射標識による試験であったため、標識物質が親化合物のままであったのかは明らかになっていない。

安息香酸の土壌蓄積性(geoaccumulation)も低いことがわかっている。土壌深度に応じて、0.62 (18.9 m)～1.92 (0.4 m)の吸着係数(K_d)が測定されている(Federle, 1988)。さまざまな土壌中で ^{14}C-標識安息香酸の移動性を薄層クロマトグラフィーで測定したところ、安息香酸は中程度に移動することがわかった。移動性は、土壌 pH とは正相関、アルミニウム・鉄含有量および有効陰イオン交換容量とは逆相関していた(Stolpe et al., 1993)。

5.3.2 安息香酸ナトリウム

安息香酸ナトリウムの生物蓄積あるいは土壌蓄積に関する実験データは確認されていない。安息香酸に関する情報から、いちじるしく蓄積することはないとされる。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

一般的に、安息香酸はほとんどすべての環境コンパートメントで発生しうる。非解離型

Table 2: Concentrations of benzoic acid in rain, snow, groundwater, and leachate samples.

Medium	Location; sampling date	Concentration (µg/litre)	Reference
Rain: urban Rain: semirural Snow: rural	Los Angeles area, California, USA; 1982–1983	Sum concentrations[a] 0.06–10.2 (*n* = 6) 0.02 (*n* = 1) 0.04–0.1 (*n* = 3)	Kawamura & Kaplan (1986)
Groundwater	Wyoming, USA (near underground coal gasification site; 15 months after the end of gasification)	16–860 (*n* = 3)	Stuermer et al. (1982)
Groundwater	Florida, USA (near wood treatment facility); 1984	10–27 500 (*n* = 3)	Goerlitz et al. (1985)
Groundwater	Ontario, Canada (near landfill[b]); 1983	traces (*n* = 2)	Barker et al. (1988)
Groundwater	Barcelona area, Spain (near landfill[b])	up to 0.21 (*n* = 3)	Guardiola et al. (1989)
Leachate (from landfill[b])	Ontario, Canada; 1981	<0.1–>1000 (*n* = 5)	Reinhard & Goodman (1984)
Leachate (from landfill[b])	Ontario, Canada; 1983	traces (*n* = 2)	Barker et al. (1988)
Leachate (from foundry wastes)	USA; 1986–1988	200–400[c] (*n* = 3)	Ham et al. (1989)

[a] Including benzoic acid, 3-methyl benzoic acid, and 4-methyl benzoic acid.
[b] Receiving rural, municipal (domestic), and industrial wastes.
[c] Concentrations estimated from gas chromatography/mass spectrometry data.

か解離型かは、一定の物理化学的条件に依存する。pH 6 以上で、安息香酸陰イオンが優勢となる(Chipley, 1983)。

大気(ベルギー：Cautreels & van Cauwenberghe, 1978、ドイツ：Helmig et al., 1989)、雨や雪(ノルウェー：Lunde et al., 1977、ドイツ：Winkeler et al., 1988)、地表水(ノルウェー、河川：Schou & Krane, 1981)、土壌(英国ヒース原野の土壌：Jalal & Read, 1983、ドイツ河川敷の土壌：Cordt & Kußmaul, 1990)など、さまざまな環境媒体中で安息香酸の定性分析結果は陽性であるとする一連の報告があるが、定量分析についての情報はない。

米国カリフォルニア州パサディナの都市大気中で半定量分析を行ったところ、安息香酸濃度は 0.09～0.38 µg/m^3 の範囲にあった(Schuetzle et al., 1975)。これに比較しうる定量分析値は、1984 年にカリフォルニア州ロサンゼルスで得られた大気中濃度 0.005～0.13 µg/m^3 (*n* = 8)である(Kawamura et al., 1985)。Table 2 にまとめた水試料に関する量的データは、大部分が地下水での安息香酸濃度を指しており、最高値は点発生源近傍で測定された 27.5 mg/L である。

安息香酸は、多くの植物・動物種で解離・結合型で天然に存在する。植物体ではよくみられる代謝物である(Hegnauer, 1992)。かなりの量が、アンソクコウノキ(約 20%)や大部分のベリー類(約 0.05%)で検出されている(Budavari et al., 1996)。たとえば、数種のツツジ科スノキ属 *Vaccinium* の熟した果実(クランベリー *V. vitis idaea*、ビルベリー *V.*

macrocarpon など)は、1 kg あたり安息香酸を 300～1300 mg 含んでいる(Hegnauer, 1966)。糸状菌 *Nectria galligena* に感染後のリンゴ(Harborne, 1983)、あるいは病原性のマツノザイセンチュウ(線虫)(*Bursaphelenchus xylophilus*)に感染したクロマツ *Pinus thunbergii* のカルスでも生じる(Zhang et al., 1997)。安息香酸は動物では、雑食種や草食種の、たとえば、ライチョウ(*Lagopus mutus*)の内臓や筋肉(Hegnauer, 1989)、雄ジャコウウシ(*Ovibos moschatus*) (Flood et al., 1989) や雄アジアゾウ(*Elephas maximus*) (Rasmussen et al., 1990)の腺分泌物中などでおもに確認されている。

多くの生物体中に存在していることから、安息香酸は食品中にも天然に存在する(review in Sieber et al., 1989, 1990)。代表的な含有食品例とその平均値が、Sieber ら(1989)によって以下のようにまとめられている：

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 *Vaccinium* 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

いろいろな種類の花から採れる蜜(n＝7)には、安息香酸が<10 mg/kg(n＝5)や<100 mg/kg(n =2)の濃度で含まれていることがわかった(Steeg & Montag, 1987)。

安息香酸とその化合物は食品保存料として使用される(§4 参照)ため、一部の加工食品にはこれらの物質が人工的に高濃度で含まれている(§6.2 参照)。

6.2 ヒトの暴露量

一般住民の安息香酸および安息香酸ナトリウムへの主要暴露経路は、これらを天然含有する、あるいは抗菌剤として添加した食品を介するものと考えられる。加工食品の分析結果がいくつか公表されている。フィリピン(合計 44 試料)および日本(合計 31 試料)からの各種食品(果汁、清涼飲料、醤油)、あるいは英国のオレンジ飲料に関するものである。フィリピンの乳製品試料中の安息香酸ナトリウムの濃度は、20～2000 mg/L である。日本製品の 50～200 mg/L は、食品への添加が許可されている最大レベルが日本ではフィリピンより低いことを示している(Villanueva et al., 1994)。英国からのオレンジ飲料は、安息香酸ナトリウムを 54～100 mg/L(平均 76.7 mg/L、n = 6)含んでいた(Freedman, 1977)。

一般には実際の摂取量は、個人が選択する食品と、国ごとに異なる限界値によって左右される。推定摂取量がいくつか公表されている。日本からの 3 件の調査報告によると、加工食品からの安息香酸ナトリウムの平均 1 日摂取量は、1 人あたり 10.9 mg(Toyoda et al., 1983a)あるいは 1.4 mg (Toyoda et al., 1983b; Yomota et al., 1988)で、これは 0.02～0.2 mg/kg 体重(体重 50～70 kg)に相当する。摂取量の計算は、後二者の調査ではともにマーケットバスケット法が、最初の調査では国民栄養調査の結果が用いられた。この調査(Toyoda et al., 1983a)で分析された 3319 種の食品試料中の安息香酸の濃度は、食品 1 kg あたり不検出～2100 mg であった。塩魚(*n* =7、平均値 754 mg/kg)が最高濃度を示した。英国からの別の調査では、安息香酸の含有が許可されている食品や飲料の分析および摂取量の推定が行われた(UK MAFF, 1995)。調べた 122 試料中 65 試料で安息香酸が検出可能な濃度で含まれていた。最高濃度は、ソース(平均値 388 mg/kg、*n*＝20、範囲 71～948 mg/kg)、甘さ控えめのジャム(平均値 216 mg/kg、*n* =4、範囲< 20～333 mg/kg)、ノンアルコール飲料(平均値 162 mg/kg、*n*＝20、範囲 55～251 mg/kg)、半保存処理した魚類製品(653 mg/kg、*n* = 1)であった。この調査から、平均より多く摂取する成人でも、検出された濃度では食事からの摂取量は 5 mg/kg 体重/日以下であることがわかった。

食事からの摂取源として高い割合を占めるは清涼飲料である。清涼飲料の予想平均 1 日摂取量(瓶詰めの水を除くノンアルコール飲料 372 ml、BAGS, 1995)に基づき、安息香酸の含有濃度は最大許容濃度 150 mg/L(EC, 1995)に相当するとの想定で、ドイツの 19～24 歳男性で概算すると、1 人あたりの安息香酸の平均 1 日摂取量は 55.8 mg(あるいは体重 70 kg で 0.80 mg/kg 体重)ということになる。ちなみに、より高濃度の安息香酸の含有が許可されている(500 mg/kg、EC, 1995)無糖のマーマレード・ジャム、類似のフルーツスプレッド類で同じように計算すると、 1 人あたり 1 日 4.1 mg、あるいは 0.06 mg/kg 体重/日を摂取することになる(BAGS, 1995 によると、1 日摂取量 8.2 g を想定)。これは、安息香酸を天然に含む果物からの摂取量を上回っていた。たとえば、果物を 1 日に 40.4 g 摂取する(BAGS, 1995)として、報告どおり安息香酸が最高で 14 mg/kg(§ 6.1 参照)含まれているならば、1 人 1 日 0.57 mg (あるいは 70 kg 体重で 0.008 mg/kg 体重)の安息香酸を摂取することになる。

FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)は、9 ヵ国(オーストラリア、中国、フィンランド、フランス、日本、ニュージーランド、スペイン、英国、米国)の情報をもとに、安息香酸の摂取量の評価を行った(WHO, 1999)。国によって食生活が違うため、安息香酸の摂取源となる食品は異なるとされた。安息香酸摂取量への関与がもっとも高い食品は、オーストラリア／ニュージーランド、フランス、英国、米国では清涼飲料(炭酸・水ベース、フレーバー飲料)であった。フィンランドでは、40%を清涼飲料が占めていた。醤油が、中国では主要摂取源、日本では第二の摂取源であった。国ごとの安息香酸の平均摂取量を示

す最良の推定値は、日本の 0.18 mg/kg 体重/日から米国の 2.3 mg/kg 体重/日に及んだ。これらの推定値は、食事モデルあるいは個人的食事記録の分析結果と、各国政府や EU によって規定された最大限度に基づいている。国の基準による添加物レベルに基づき、安息香酸高摂取者による推定摂取量は、米国では 7.3 mg/kg 体重/日、中国では 14 mg/kg 体重/日であった。

安息香酸は地下水では検出されているが、飲料水では検出されていない。

化粧・衛生・医療用品を介した暴露(経口あるいは皮膚・粘膜)の量的情報は非常に少ないが、得られたデータは暴露を示唆するものとして注目すべきである。義歯床のアクリル樹脂から安息香酸が溶出するとの報告がある。義歯床を人工唾液中に 10 日間浸した後、安息香酸が最高 3 mg/L の濃度で認められたが、これは重合開始剤として添加された過酸化ベンゾイルの分解産物として生じたものである(Koda et al., 1989, 1990)。日本では、市販の練り歯磨き(*n*＝18)が 800～4450 mg/kg の安息香酸を含んでいることがわかった。最高濃度を含有する練り歯磨きの使用者(20 歳の女子学生 40 人)では、1 日摂取量が 1 人あたり約 2.23 mg になる。これは食事からの推定摂取量とほぼ同じ量である(Ishida, 1996)。抗真菌剤として白癬 *Tinea* spp.の治療にも使用され、1 日 2 回塗布する乳化性軟膏には、安息香酸が 6%含まれている(Goodman et al., 1990; BMA, 1998)。

大気あるいは室内空気中の安息香酸あるいはその塩の濃度に関する、量的モニタリングの最近のデータは入手できない。過去の都市大気中での安息香酸の数少ない(低い)測定値が、最大でも 0.38 μg/m^3(§6.1 参照)であることを考えると、一般住民への吸入による暴露はごくわずかと考えられる。この最大値を用いて、1 人あたり 1 日吸入量の 8.74 μg/m^3 (あるいは 0.12 μg/kg 体重)が得られる(70 kg の成人男性の 1 日吸気量を 23 m^3 と想定、WHO, 1994)。

職業性暴露に関する量的データはわずかしか確認されていない。とはいうものの、化学工場や関連製品工場、該当製品使用の職場では、吸入あるいは皮膚接触の可能性がある。ある産業環境(詳細不明)で 1 年間にわたって採取した空気試料(*n* = 50)で、安息香酸の濃度は不検出～1.5 mg/m^3 であった(Halvorson, 1984)。1.5 mg/m^3 に基づくと、8 時間の労働時間で 1 人あたりの 1 日吸入量は 14.4 mg(あるいは 0.2 mg/kg 体重)となる(軽労働での 8 時間暴露で吸入量 9.6 m^3 を想定、WHO, 1994)。しかし、具体的な作業内容・状況(暴露時間、防護衣着用の有無など)に関する情報不足のため、職業性暴露の現実的な推定値を算出することはできない。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

安息香酸および安息香酸ナトリウムを経口摂取すると、実験動物やヒトでは非解離型安息香酸が胃腸管から速やかに吸収される(US FDA, 1972a, 1973)。排出に関する下記の数値から、100%の吸収が想定される。ヒトでは、1～2 時間以内でピーク血漿濃度に到達する(Kubota et al., 1988; Kubota & Ishizaki, 1991)。

安息香酸は皮膚経路では完全に吸収されない。Feldmann & Maibach (1970)は、6 人の被験者で塗布量(^{14}C 標識安息香酸をアセトンに溶解、4 μg/cm^2、円形領域 13 cm^2、前腕腹側表面、非密封)の 36%が 12 時間内に取り込まれることを認めた。5 日間の総取込み量は 43%であった。6～7 人の被験者で行った別の試験(類似の方法、塗布量 3、400、2000 μg/cm^2)では、吸収率は 24 時間内に 3 μg/cm^2 では 35%だったが、2000 μg/cm^2 では 14%に低下した。しかし、1 cm^2 あたりの総取込み量は、1 μg から 288 μg に増加した(Wester & Maibach, 1976)。安息香酸ナトリウムについては、経皮取込み量に関するデータは文献では確認されていない。

実験動物(モルモット、マウス、ラット、ブタ、イヌ、アカゲザルなど)で行った安息香酸の *in vivo* 皮膚試験によって、ヒトでの結果が確認できる(Hunziker et al., 1978; Andersen et al., 1980; Wester & Noonan, 1980; Bronaugh et al., 1982a; Reifenrath et al., 1984; Carver & Riviere, 1989; Maibach & Wester, 1989; Bucks et al., 1990)。吸収率は、ブタの 25%(Reifenrath et al., 1984; Carver & Riviere, 1989)からアカゲザルの 89%(Wester & Noonan, 1980; Maibach & Wester, 1989; Bucks et al., 1990)に及ぶ。ヒトおよび動物では、*in vivo* での優れたデータベースがあるため、*in vitro* 皮膚試験がさらに検討されることはない(Franz, 1975; Bronaugh et al., 1982b; Hotchkiss et al., 1992; MacPherson et al., 1996)。

吸入による吸収については、該当情報はない。

経口および経皮取込み後、安息香酸は肝臓でグリシン抱合を受け代謝され、馬尿酸となる(Feldmann & Maibach, 1970; US FDA, 1972a; WHO, 1996; Feillet & Leonard, 1998)。ヒトでの生物変換率は高い。安息香酸ナトリウム 40、80、160 mg/kg 体重の経口摂取後、馬尿酸への変換は約 17～29 mg/kg 体重/時間と用量依存性を示し、これは 500 mg/kg 体重/日に相当する(Kubota & Ishizaki, 1991)。0.8～2 g/kg 体重/日といったより高い数値の報告もある(US FDA, 1972a, 1973; WHO, 1996)。馬尿酸は速やかに尿中排泄される。ヒトでは、160 mg/kg 体重までの経口量では、投与量の 75～100%が馬尿酸として投与後 6 時間以内に、残りは 2～3 日以内に排泄される(Kubota et al., 1988; Fujii et al., 1991; Kubota & Ishizaki, 1991)。

馬尿酸生合成を制限する因子は、利用できるグリシンの量である。安息香酸の解毒にグリシンが利用されると、体内のグリシン濃度が低下する。その結果、安息香酸やその塩の摂取は、グリシンが関わるいずれの身体機能や代謝過程にも影響を及ぼし、たとえば、クレアチニン、グルタミン、尿素、尿酸の各濃度を低下させる(US FDA, 1972a, 1973; Kubota & Ishizaki, 1991; WHO, 1996)。

安息香酸の他の代謝産物にベンゾイルグルクロニド(benzoyl glucuronide)がある。たとえばイヌは、この代謝産物をかなりの量で尿中排泄する(50 mg/kg 体重の単回投与では 20%、Bridges et al., 1970)。他の種では、この代謝産物は安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムのおよそ 500 mg/kg 体重(上記参照)といった高用量でのみ現れ、グリシンプールの枯渇を招く(Bridges et al., 1970; US FDA, 1972a; Kubota et al., 1988)。ネコでは、グルクロン酸抱合は通常ほとんど起こらない(Williams, 1967)。

ヒトをはじめとして、少量の安息香酸それ自体を尿中排泄する種もある(Bridges et al., 1970; Kubota & Ishizaki, 1991)。

^{14}C-安息香酸の分配および排出をラットで調べた実験で、安息香酸ナトリウムあるいは安息香酸は体内蓄積しないことが明らかになっている(US FDA, 1972a, 1973)。

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、速やかに吸収されると考えられる。安息香酸ナトリウムからの安息香酸は、イオン型から非解離型分子へと変化する。そのため、安息香酸および安息香酸ナトリウムの代謝ならびに全身への影響が同時に評価できる。

7.1 安息香酸の前駆物質

酢酸ベンジル(benzyl acetate)、その加水分解生成物ベンジルアルコール(benzyl alcohol)、その酸化生成物ベンズアルデヒド(benzaldehyde)は、実験動物およびヒトにおける安息香酸の前駆物質である。酢酸ベンジルは、さまざまな種のマウスとラットで > 90%程度まで代謝され、安息香酸、次いで馬尿酸およびベンゾイルグルクロニド(benzoyl glucuronide)になる。ベンジルアルコールは、早産児で代謝されて安息香酸とその抱合体になる。ベンズアルデヒドは、ウサギでおよそ 90%程度まで代謝されて、安息香酸とその抱合体になる(WHO, 1996)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

安息香酸の経口 LD_{50} (強制経口投与)がラットで 3040 mg/kg 体重(Bio-Fax, 1973)、マウスで 1940～2263 mg/kg 体重(McCormick, 1974; Abe et al., 1984)であるため、急性毒性は低い。ラットでのみ報告されている中毒の臨床症状は、下痢、筋肉の脱力、振戦、自発運動の抑制、削痩などである(Bio-Fax, 1973)。安息香酸ナトリウムの経口 LD_{50} は 2100～4070mg/kg 体重で、急性中毒症状は安息香酸のものに類似している(Smyth & Carpenter, 1948; Deuel et al., 1954; Bayer AG, 1977)。

ネコ 4 匹に 0 あるいは 1%の安息香酸を含む飼料(およそ 0 または 450～890mg/kg 体重)を与えたところ、摂食後 14～16 時間から 630mg/kg 体重相当レベルで、攻撃行動、感覚過敏、虚脱が認められるようになった。症状はおよそ 18～176 時間持続し、死亡率は 50%であった。死亡した 2 匹の組織病理学検査では、肝、腎、肺に退行性変化がみられたが、脳や脊髄に病理学的所見は認められなかった(Bedford & Clarke, 1972)。安息香酸の毒性が他の種と比べてネコで高いのは、グルクロン酸抱合能が乏しいためと著者らは考えた(§7 参照)。

ラットでは、26 mg/m^3 への 1 時間吸入暴露で死亡は起きなかったが、不活発や流涙が認められた。剖検において肉眼的に重要な所見は得られなかった(詳細は不明、Bio-Fax, 1973)。

ウサギの限界試験で、10000 mg/kg 体重を皮膚塗布しても、死亡や毒性症状はみられなかった。剖検において肉眼的に重要な所見は得られなかった(詳細は不明、Bio-Fax, 1973)。

8.2 刺激と感作

8.2.1 安息香酸

各種採点法を用いたほとんどは非標準化試験での結果はさまざまであるとはいえ、安息香酸は皮膚への軽度の刺激性と眼刺激性を有すると結論することができる。

現行のガイドラインに準じていないが、ドライパウダーとしてあるいはペースト状で安息香酸をウサギに塗布したさまざまな実験では、皮膚刺激性はなし～軽度であった(スコア 1.66/8：Bio-Fax, 1973、スコア非記載：Bayer AG, 1978、一次皮膚刺激性指数 0.5[詳細不明]：RCC Notox, 1998a)。

OECD ガイドライン 405 に準拠したウサギの急性眼刺激性／腐食試験では、ペースト状の安息香酸の塗布後に若干の眼刺激性が報告された。72 時間内での結膜浮腫、結膜発赤、虹彩炎、角膜炎の各スコアは常に≦2 であった(Bayer AG, 1986)。

固体物質を用いたさまざまな非標準化試験で、中程度～重度の眼刺激性が認められた(スコア 65/110：Bio-Fax, 1973、スコア非記載：Bayer AG, 1978、スコア 108/110 まで[点滴後に眼を洗浄]、あるいは 50/100[眼非洗浄]まで:Monsanto Co., 1983、Kay & Calandr, 1962 の分類法でスコア 35：RCC Notox, 1988b)。

安息香酸 10～20%水溶液を用いたマキシマイゼイション試験では、誘発刺激を行ったモルモット 15 匹はいずれも陽性反応を示さなかった(Gad et al., 1986)。さらに、モルモットを用いた Buehler 試験、ならびにマウスを用いた耳介腫脹試験および局所リンパ節試験でも陰性であった(Gad et al., 1986; Gerberick et al., 1992)。誘発刺激試験に用いた濃度は 10～20%のアセトン溶液または水溶液である。

しかし、ヒトに非免疫性の接触じんま疹を起こす物質の検出モデルとして、モルモット 5 匹を用いた耳介腫脹試験(0.2、1、5、20%無水エチルアルコール溶液で誘発、刺激せず)では、用量依存性の陽性結果が得られた。ほかの複数部位(背部、腹部、側腹部)に、20%の濃度が反応を起こすことはなかった(Lahti & Maibach, 1984)。

8.2.2 安息香酸ナトリウム

OECD ガイドライン 404 に準拠するウサギの急性皮膚刺激性／腐食試験(物理的状態に関するデータなし、スコア 0、RCC Notox, n.d., a)、ならびに固体物質を用いた非標準化試験(スコア非記載：Bayer AG, 1977)では、皮膚刺激性は認められなかった。

OECD ガイドライン 405 に準拠する試験(物理的状態に関するデータなし、RCC Notox, n.d., b)では、安息香酸ナトリウムの眼刺激性は軽度に過ぎなかった(スコア 9.3、Kay & Calandra の分類法[1962]による)。非標準化試験における固体物質の塗布は刺激性を起こさなかった(スコア非記載：Bayer AG, 1977)。

安息香酸ナトリウムについては、感作性に関するデータは文献で確認されていない。

8.3 短期暴露

8.3.1 経口

Table 3: Toxicity of benzoic acid and sodium benzoate after short-term oral exposure.

Species; strain; number of animals per dose[a]	Treatment	Duration (days)	Organs examined in histopathology, clinical chemistry, haematology	Results[a]	Reference
Benzoic acid					
cat; 4 m	0 or 0.5% in diet (~0 or 300–420 mg/kg body weight)	3–4	liver, kidney, heart, stomach, lung, brain, spinal cord (only animals that died were examined); blood samples were taken from surviving cats	mild hyperaesthesia, apprehension, and depression starting 48–92 h after uptake; duration of the syndrome: about 20–48 h; mortality rate: 50%; degenerative changes in liver, kidneys, and lung, but no pathological findings in brain or spinal cord; surviving cats: urea and serum alanine aminotransferase (S-ALAT) •, indicating liver and kidney damage	Bedford & Clarke (1972)
cat; 4 m	a) 100 or 200 mg/kg body weight via diet b) 0 or 0.25% in diet (~0 or 130–160 mg/kg body weight)	a) 15 b) 23	only blood samples were taken	no adverse effects were reported	Bedford & Clarke (1972)
rat; Wistar; 5–15 m	0 or 3% in diet (~0 or 2250 mg/kg body weight)	1–5	heart, liver, spleen, kidney, brain	body weight gain •; in rats dosed over 5 days, disorders of the central nervous system (excitation, ataxia, tonoclonic convulsions); mortality rate ~50%; in some cases, bleeding into the gut; brain damage (necrosis of parenchymal cells of the stratum granulosum of the fascia dentata and the cortex of the lobus piriformis) in most animals dosed over 3–5 days (still present after 35 days)	Kreis et al. (1967)
rat; Wistar; 5–10 m	0 or 1.1% in diet (~0 or 825 mg/kg body weight)	7–35	heart, liver, spleen, kidney, brain	body weight gain •; no clinical signs of intoxication	Kreis et al. (1967)
rat; albino; 10 m	0, 760, 3800, or 7600 ppm via diet (~0, 65, 324, or 647 mg/kg body weight)	28	liver, kidney, adrenals, testes	no deaths or signs of intoxication 324 mg/kg body weight: relative kidney weights •; no further information available	Bio-Fax (1973)
Sodium benzoate					
rat; F344/Ducrj; 6 m/f	0, 1.81, 2.09, or 2.4% in diet (~0, 1358, 1568, or 1800 mg/kg body weight)	10	liver, kidney; standard clinical chemistry	• 1358 mg/kg body weight: changes in serum levels (cholesterol • (f)) • 1568 mg/kg body weight: relative liver weight • (m); changes in serum levels (albumin • (m), total protein • (m)) 1800 mg/kg body weight: 1/6 males died (hypersensitivity, convulsions); body weight • (m/f); relative liver weight • (f); relative kidney weights • (m/f); absolute weights of spleen and thymus • (m); absolute/relative weights of thymus • (f); changes in serum levels (gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) • (m), albumin • (f), cholinesterase • (f)); eosinophilic foci around periportal vein and enlargement of hepatocytes with glassy cytoplasm in the periportal area of the liver (m); no changes in the kidney (m)	Fujitani (1993)
rat; Sherman; 6 m/f	0, 2, or 5% in diet (~0, 2200, or 6700 mg/kg body weight)	28	no data available	2200 mg/kg body weight: slight depression of body weight gain (m) 6700 mg/kg body weight: mortality 100% within 11 days; signs of intoxication included hyperexcitability, urinary incontinence, and convulsions no further information available	Fanelli & Halliday (1963)
rat; 28 (no further data)	0 or 5% in diet (~0 or 3750 mg/kg body weight)	28	no data available	mortality about 100% within 3 weeks; decreased feed intake, diarrhoea, intestinal haemorrhage and crusted blood in the nose; no further information available	Kieckebusch & Lang (1960)

Table 3 (contd).

Species; strain; number of animals per dose[a]	Treatment	Duration (days)	Organs examined in histopathology, clinical chemistry, haematology	Results[a]	Reference
	body weight)			noted	
rat; Sherman; 5 m/f	0 or 16–1090 mg/kg body weight via diet	30	adrenals, upper intestine, kidney, liver, spleen	no adverse effects were reported; no further information available	Smyth & Carpenter (1948)
mouse; B6C3F$_1$; 4–5 m/f	0, 2.08, 2.5, or 3% in diet (~0, 3000, 3750, or 4500 mg/kg body weight)	10	liver, kidney; standard clinical chemistry	• 3750 mg/kg body weight: changes in serum levels (cholinesterase • (m)) 4500 mg/kg body weight: hypersensitivity in all animals; convulsions 1/5 males and 2/5 females (both females died); absolute/relative liver weight • (m/f); relative kidney weight • (f); changes in serum levels (cholesterol • (m), phospholipids • (m)); enlarged hepatocytes, single cell necrosis and vacuolation of hepatocytes in all livers (m); no changes in the kidney (m/f)	Fujitani (1993)
mouse; albino Swiss; 4 m/f	0, 0.5, 1, 2, 4, or 8% via drinking-water (~0–12 000 mg/kg body weight)	35	survival, chemical consumption, histological changes (not further specified) (prestudy for carcinogenicity study)	3000 mg/kg body weight: "suitable for lifelong treatment" based on four parameters: survival, body weight, chemical consumption, and histology 6000 mg/kg body weight: mortality 75% in m/f; body weight of surviving mice • (m/f) 12 000 mg/kg body weight: mortality 100% within 3 weeks	Toth (1984)

[a] m = male; f = female.

一般に、安息香酸および安息香酸ナトリウムのデータベースは限られており、現行ガイドラインに準じて行われた試験は見当たらない。さらに、このような試験の資料はほとんどの場合十分ではない。詳細情報を Table 3 に示す。

公表されている試験から、安息香酸の短期経口暴露後の毒性は低いことが想定される。およそ 2250 mg/kg 体重/日もの高用量を 5 日間混餌投与したラットで、興奮、運動失調、けいれん、脳の組織病理学的変化がみられた。死亡率は約 50%で、腸への出血例もあった(Kreis et al., 1967)。ラットにおよそ 825 mg/kg 体重/日を 7～35 日間(Kreis et al., 1967)、あるいは 65～647 mg/kg 体重/日を 28 日間(Bio-Fax, 1973)投与した他 2 件の試験では、投与に起因する明らかな変化は起きなかった。Kreis ら(1967)の試験では、2250 および 825 mg/kg 体重/日での体重増加量の抑制は、摂餌量の低下によると考えられる。用量に依存せず、組織病理学検査における変化を伴わずに、324 mg/kg 体重/日で相対腎重量が減少したことの意味は明らかではない(Bio-Fax, 1973)。Table 3 に示したように、両試験にはいくつかの欠点(たとえば、血液検査や臨床化学検査の欠落、組織病理学検査の不備)があり、無作用量(NOEL)や無毒性量(NOAEL)の算出には不適切であった。

ラットに安息香酸ナトリウムを 10 日間混餌投与した Fujitani の研究(1993)から、用量反応についてさらに情報を得ることができる。最低試験量の 1358 mg/kg 体重/日で、雌の血清コレステロール値に変化があった。1568 mg/kg 体重/日以上では、さらなる血清パラメータの変化や相対肝重量の増加が報告された。肝の組織病理学的変化、相対腎重量の増加、中枢神経系の障害(けいれん)が、およそ 1800 mg/kg 体重/日の混餌投与後に認められた。Table 3 に記載したほかの数件の試験では、10～42 日間の高用量投与後のみに有害作用がみられたことから、短期暴露では 1358 mg/kg 体重/日が最小作用量(LOEL)あるいは最小毒性量(LOAEL)と考えられる。

Table 3 に記載したネコ(Bedford & Clarke, 1972)では安息香酸の作用量は低い。しかし、ネコの安息香酸代謝はほかの実験動物やヒトのものとは異なるため、本試験はさらに検討されることはなかった(§7 参照)。

8.3.2 吸入

各群雌雄各 10 匹からなる CD ラットを、安息香酸の粉塵エーロゾル 0、25、250、1200 mg/m^3 (分析濃度、空気力学的質量径[MAD]/ σ g (標準偏差) : 0、4.6/3.1、4.4/2.1、5.2/2.1、空気力学的質量中位径[MMAD]:4.7 μm)に、1 日 6 時間、週 5 日間、4 週間にわたり暴露した。その後、血清生化学検査、血液検査、臓器重量測定、組織病理学検査を実施した。25 mg/m^3 以上では、間質性炎症細胞浸潤および気管・肺の間質性線維症の発症率が、投与ラットで

コントロールより高かった。これらの顕微鏡的病変数はコントロールより多いものの、用量依存性は明らかではなかった。250 mg/m³ 以上の濃度では、雌で鼻孔周囲の炎症性滲出液で示される上気道炎症と絶対腎重量の有意な減少がみられた。最高用量群では、雌雄各 1 匹が死亡し、雌雄の体重増加量がコントロールと比べて有意に減少した。さらに、血小板(雌雄)、絶対／相対肝重量(雄)、気道／肺重量(雌)に、有意な減少が認められた(Velsicol Chemical Corp., 1981)。

安息香酸ナトリウムの吸入反復暴露試験は、入手した文献では確認できなかった。

8.3.3 皮膚

安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムの反復皮膚暴露試験は、入手した文献では確認できなかった。

8.4 長期暴露

概して、安息香酸および安息香酸ナトリウムのデータベースは限られており、現行ガイドラインに準じて実施された試験は見当たらない。さらに、ほとんどの場合、資料も乏しい。詳細な情報を Table 4 に示した。

8.4.1 準長期暴露

ラットに安息香酸ナトリウムを 0、1、2、4、8%添加した飼料を投与した 90 日間試験で、最高用量群(約 6290 mg/kg 体重/日)での死亡率はおよそ 50%であった。同群ではほかにも、体重増加量の抑制、相対肝・腎重量の増加、これら臓器の病理学的変化(詳細不明)が認められた(Deuel et al., 1954)。

8.4.2 長期暴露と発がん性

ラットに安息香酸 1.5%(およそ 750 mg/kg 体重/日)を混餌投与した 2 件の試験で、18 ヵ月後、摂餌量の低下とともに体重増加量の抑制がみられた。1 件の試験では、死亡率が上昇した(雌雄 50 匹中 15 匹に対して、コントロール 25 匹中 3 匹)(Marquardt, 1960)。これらの試験は暫定結果のみを公表しているため、詳細は不明である。ラットを用いた 1 件の 4 世代試験では、1 %までの混餌投与(およそ 500 mg/kg 体重/日)後には、生存期間、成長速度、臓器重量などへの影響はなかったとされている(Kieckebusch & Lang, 1960)。16 週間後に 3 代目ラットのみが剖検されたが、完全な組織病理学検査が行われたかは不明である。

Table 4: Results of studies concerning long-term oral exposure to benzoic acid and sodium benzoate.

Species; strain; number of animals per dose[a]	Treatment	Duration	Examinations; organs in histopathology, clinical chemistry, haematology	Results[a]	Reference
Benzoic acid					
rat; Wistar; dose group: 30 m/20 f; controls: 13 m/12 f	0 or 1.5% in diet (~0 or 750 mg/kg body weight)	18 months	no data available	reduced weight gain with decreased feed intake; increased mortality rate (15/50 vs. 3/25 in controls); no further information available (only provisional results are given)	Marquardt (1960)
rat; Wistar or Osborne-Mendel; dose group: 20 m; controls: 10 m	0 or 1.5% in diet (~0 or 750 mg/kg body weight)	18 months	no data available	reduced weight gain with decreased feed intake; no further information available (only provisional results are given)	Marquardt (1960)
rat; not given; 20 m/f	0, 0.5, or 1% in diet (~0, 250, or 500 mg/kg body weight)	generation 1 and 2: lifelong generation 3: 16 weeks generation 4: until breeding	histopathology in animals of generation 3 (not further specified)	no effects on growth and organ weights; feeding of 0.5% led to prolongation of survival compared with controls; no further information available	Kieckebusch & Lang (1960)
Sodium benzoate					
rat; Sherman; 5 m/f	0, 1, 2, 4, or 8% in diet (~0, 640, 1320, 2620, or 6290 mg/kg body weight)	90 days	histopathology performed, but not further specified	6290 mg/kg body weight: mortality about 50%; weight gain •; relative weights of liver and kidneys •; pathological lesions (not further specified) in liver and kidneys	Deuel et al. (1954)
rat; F344; dose group: 50 m/52 f; controls: 25 m/43 f	0, 1, or 2% in diet (m: ~0, 700, or 1400 mg/kg body weight; f: ~0, 290, or 580 mg/kg body weight)	18–24 months	histopathology performed, but not further specified	average mortality rate of all animals during the first 16 months: 14.5% (all dead rats showed pneumonia with abscess); about 100 rats including controls died after 16 months due to haemorrhagic pneumonia (infection); no adverse clinical signs and no differences in average body weight and mortality in dosed animals compared with controls; non-carcinogenic effects not reported	Sodemoto & Enomoto (1980)
mouse; albino Swiss; dose group: 50 m/f; controls: 99 m/f	0 or 2% via drinking-water (~0 or 5960–6200 mg/kg body weight)	lifelong	liver, spleen, kidney, bladder, thyroid, heart, pancreas, testes, ovaries, brain, nasal turbinates, lung	no difference in survival rates in treated animals compared with controls; no pathological or statistical evidence of tumour induction	Toth (1984)

[a] m = male; f = female.

安息香酸ナトリウムでは 2 件の長期試験が、ラット(1400 mg/kg 体重/日までを 18～24 ヵ月間混餌投与、Sodemoto & Enomoto, 1980)やマウス(6200 mg/kg 体重/日までを生涯飲水投与、Toth, 1984)で行われている。試験結果は、試験動物での発がん性を示していない。マウス試験は現行ガイドラインに準じていないが、動物数が十分で組織病理学検査が詳細にわたるという点から、結果は信頼に足ると思われる。しかしながら、ラット試験の結果は、コントロールを含む全投与群の死亡率が非常に高く(16 ヵ月後、ある“感染症”による)、投与計画に関する詳細情報に欠け(平均値のみの報告)、雌雄ラットの体重にかなりの相違がある(雌体重は雄体重のおよそ 2 倍)といったことから疑わしい。

8.4.3 酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドの発がん性

酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドは、ほとんどの量が安息香酸を経て代謝される(§7.1 参照)ため、これらの物質の 2 年間試験に基づく発がん性データが安息香酸の危険有害性を評価する上で裏づけ証拠として用いられる。

酢酸ベンジルをトウモロコシ油に溶解し、F344/N ラットに 0、250、500 mg/kg 体重/日を、B6C3F$_1$ マウスに 0、500、1000 mg/kg 体重/日を強制経口投与した。高用量群のラットでは、雄で膵臓外分泌腺の腺房細胞腺腫が増加したのに対して、雌では発がん性を示す証拠はみられなかった。高用量群の雌雄マウスでは、肝細胞腺腫および前胃の扁平上皮細胞がんが増加した(US NTP, 1986)。これらの所見とは対照的に、同系のラットおよびマウスに酢酸ベンジルを混餌投与(ラット：≦575 mg/kg 体重/日、マウス：≦375 mg/kg 体重/日)した別の試験では、こういった腫瘍は観察されなかった(US NTP, 1993)。

ベンジルアルコールをトウモロコシ油に溶解し、F344/N ラットに≦400 mg/kg 体重/日、B6C3F$_1$ マウスに≦200 mg/kg 体重/日を強制投与したが、投与に起因する腫瘍の増加は認められなかった(US NTP, 1989)。

ベンズアルデヒドをトウモロコシ油に溶解して強制経口投与した B6C3F$_1$ マウス(雄：0、200、400 mg/kg 体重/日、雌：0、300、600 mg/kg 体重/日)で、前胃の扁平上皮乳頭腫の発生率が、暴露群でコントロールと比べて有意に高かった。前胃過形成の発生率も用量依存性に増加した。≦400 mg/kg 体重/日を投与した F344/N ラットでは、発がん活性の証拠はみられなかった(US NTP, 1990)。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

8.5.1 安息香酸

代謝活性化の有無にかかわらず、数件のエームス試験と 1 件の DNA 損傷試験で、さまざまなネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* 株に対して陰性反応を示した (McCann et al., 1975; Ishidate et al., 1984; Nakamura et al., 1987; Zeiger et al., 1988)。枯草菌 *Bacillus subtilis* H17 と M45 を用いた 1 件の組換え試験でのみ、陽性結果が得られた(Nonaka, 1989)。しかし、結果のみが報告され実験の詳細な情報に欠けるため、本試験の妥当性は判断できない。哺乳類細胞(チャイニーズハムスターCHL および CHO 細胞、ヒトリンパ芽球細胞、ヒトリンパ球)を用いた試験では、代謝活性化系の非存在下で、遺伝毒性(染色体異常、姉妹染色分体交換)は認められなかった(Oikawa et al., 1980; Tohda et al., 1980; Ishidate et al., 1984; Jansson et al., 1988)。

安息香酸を用いた *in vivo* 試験は、文献では確認できない。

8.5.2 安息香酸ナトリウム

安息香酸ナトリウムも、代謝活性化の有無にかかわらず、数件のエームス試験と大腸菌 *Escherichia coli* を用いた試験で陰性結果を示した(Ishidate et al., 1984; Prival et al., 1991)。枯草菌 *Bacillus subtilis* H17 および M45 を用いた組換え試験では、安息香酸と同様に陽性結果が出た(Ishizaki & Ueno, 1989; Nonaka, 1989)。WI-38 細胞を用いた細胞遺伝学的試験では、代謝活性化系の非存在下で陰性を示した(US FDA, 1974)が、CHL/CHO および DON 細胞あるいはヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験ならびに染色体異常試験では、代謝活性化系の非存在下に、一貫して陽性結果を示した(安息香酸の陰性結果とは対照的である) (Abe & Sasaki, 1977; Ishidate & Odashima, 1977; Ishidate et al., 1984, 1988; Xing & Zhang, 1990)。しかしながら、公表されている限られた情報(結果のみの報告)からは、これらの陽性結果が細胞毒性に起因したかもしれないと判定することはできない。

米国医薬品局 FDA(1974)が実施した妥当性のある *in vivo* 試験では、ラットに 5000 mg/kg 体重/日までを単回あるいは複数回経口投与した細胞遺伝学的試験(骨髄)の結果は陰性であった。同様の投与計画を用いたマウス宿主経由試験では、変異原性は検出されなかった(US FDA, 1974)。

しかし、ラットを用いた優性致死試験(同様の投与法、雄は投与後 7、8 週後に未処置雌と交配)では、投与 7 週で、単回・複数回投与法では妊娠率の低下、単回投与法では着床前胚損失率の増加といった、統計的に有意な用量依存性の所見が報告された。

要約すると、安息香酸は遺伝毒性を *in vitro* 試験では示さず、*in vivo* 試験は確認されていない。安息香酸ナトリウムは細菌による試験では不活性であったが、哺乳類細胞による試験では一貫して陽性結果を示した。さらに、*in vivo* 試験(優性致死試験)では、陽性結果が得られた。以上から、現時点で安息香酸ナトリウムの遺伝毒性を完全に否定することはできない。

安息香酸および安息香酸ナトリウムの遺伝毒性に関する詳細な *in vitro* 試験の情報を、Table 5 に記載する。

8.6 生殖・発生毒性

8.6.1 生殖能

とくに安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムの生殖能への影響を、現行のプロトコルに準じて検討した試験は見当たらない。

雌雄ラットを用いた 1 件の 4 世代試験で安息香酸を 1%まで(およそ 500 mg/kg 体重/日)混餌投与したところ、妊娠あるいは哺乳といった唯一検討したパラメータへの有害影響は認められなかった(§8.4.2 参照、Kieckebusch & Lang, 1960)。

反復経口投与試験で、647 mg/kg 体重/日までの安息香酸を 4 週間混餌投与したラット(Table 3 参照、Bio-Fax, 1973)、および 6200 mg/kg 体重/日の安息香酸ナトリウムを生涯飲水投与したマウス(Table 4 参照、Toth, 1984)で、精巣への影響は認められなかった。

総じて、安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムの生殖能への影響の可能性については、明確に述べることはできない。

8.6.2 発生毒性

安息香酸 510 mg/kg 体重/日をラットの妊娠 9 日に単回経口投与した試験で、胚吸収率や奇形発生に増加はみられなかった(Kimmel et al., 1971)。

安息香酸ナトリウムについては、動物数種を用いた催奇形性試験が数件実施されている。Table 6 に示したように、妊娠中に 300 mg/kg 体重/日(最高試験用量)までを経口投与したラット、マウス、ウサギ、ハムスターの母獣あるいは出生仔に影響はみられなかった(US FDA, 1972b)。Onodera ら(1978)によるラットの試験では、4%あるいは 8%の混餌投与(取込み量

Table 5: Genotoxicity of benzoic acid and sodium benzoate *in vitro*.

Species (test system)	End-point	Concentration range	Results[a]		Remarks	Reference
			Without metabolic activation	With metabolic activation		
Benzoic acid						
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	Reverse mutations	10–1000 µg/plate	•	•		McCann et al. (1975)
Salmonella typhimurium TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	Reverse mutations	33–10 000 µg/plate	•	•	cytotoxic effects at • 5000 µg/plate	Zeiger et al. (1988)
Salmonella typhimurium TA 92, TA 94, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	Reverse mutations	up to 10 000 µg/plate	•	•	10 000 µg/plate was the highest non-cytotoxic concentration tested	Ishidate et al. (1984)
Salmonella typhimurium TA 1535/pSK 1002	DNA damage (umu test)	up to 1670 µg/ml	•	•	no further information available (only results given)	Nakamura et al. (1987)
Bacillus subtilis H17, M45	Recombination assay	not given			tested positive (no further information available, only summary given)	Nonaka (1989)
Chinese hamster cells (CHL)	Chromosome aberration	up to 1500 µg/ml	?	0	1500 µg/ml was given as maximum effective concentration; result given as negative in Ishidate et al. (1988)	Ishidate et al. (1984)
Human lymphoblastoid cells (transformed by Epstein-Barr virus)	Sister chromatid exchange	1–30 mmol/litre	•	0	cytotoxic effects at 30 mmol/litre	Tohda et al. (1980)
Human lymphocytes	Sister chromatid exchange	up to 2 mmol/litre	•	0		Jansson et al. (1988)
Chinese hamster cells (CHO)	Sister chromatid exchange	up to 10 mmol/litre	•	0		Oikawa et al. (1980)
Sodium benzoate						
Salmonella typhimurium TA 92, TA 94, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	Reverse mutations	up to 3000 µg/plate	•	•	3000 µg/plate was the highest non-cytotoxic concentration tested	Ishidate et al. (1984)
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	Reverse mutations	33–10 000 µg/plate	•	•		Prival et al. (1991)
Escherichia coli WP2	Reverse mutation assay	33–10 000 µg/plate	•	•		Prival et al. (1991)
Bacillus subtilis H17, M45	Recombination assay	not given			tested positive (no further information available, only summary given)	Nonaka (1989)
Bacillus subtilis H17, M45	Recombination assay	• S9: 20 mg/disc +S9: 16 mg/disc	(+)	(+)		Ishizaki & Ueno (1989)
WI-38 cells	Cytogenetic assay	10–1000 µg/ml	•	0	examination of anaphase preparations cytotoxic effects at • 500 µg/ml	US FDA (1974)

Table 5 (contd).

Species (test system)	End-point	Concentration range	Results[a]		Remarks	Reference
			Without metabolic activation	With metabolic activation		
Chinese hamster cells (CHL)	Chromosome aberration	up to 2000 µg/ml	+	0	2000 µg/ml was given as maximum effective concentration	Ishidate et al. (1984, 1988)
Chinese hamster cells (CHL)	Chromosome aberration	139 mg/ml	+	0	only maximum effective dose given	Ishidate & Odashima (1977)
Chinese hamster cells (DON)	Chromosome aberration	290 µg/ml	0	0	only minimum effective dose given	Ishidate et al. (1988)
Chinese hamster cells (DON)	Chromosome aberration	1–10 mmol/litre	+	0		Abe & Sasaki (1977)
Chinese hamster cells (DON)	Sister chromatid exchange	1–10 mmol/litre	(+)	0	slight increase without dosage effect	Abe & Sasaki (1977)
Human lymphocytes	Sister chromatid exchange	10 mmol/litre	+	0		Xing & Zhang (1990)

[a] -, negative; +, positive; (+) weakly positive; ?, equivocal; 0, not tested.

Table 6: Results of studies concerning reproductive and developmental toxicity of benzoic acid and sodium benzoate.

Species; strain; number of animals per dose[a]	Application	Duration[b]	Parameters investigated	Results	NO(A)EL (mg/kg body weight)	Reference
Benzoic acid						
rat; Wistar; dose group: 7 f; controls: not given	0 or 510 mg/kg body weight via gavage	gd 9	F_0: implantation and resorption sites F_1: malformations	F_0: resorption rates were given as "comparable with controls" F_1: malformations (not further specified) were given as "comparable with controls" no further information available	510	Kimmel et al. (1971)
rat; not given; 20 f	0, 0.5, or 1% in diet (~0, 250, or 500 mg/kg body weight)	F_0 and F_1: lifelong F_2: 16 weeks F_3: until breeding	fertility and lactation	F_0– F_3: no adverse effects compared with controls were reported no further information available	500	Kieckebusch & Lang (1960)
Sodium benzoate						
rat; Wistar; 20 f	0, 1.75, 8, 38, or 175 mg/kg body weight via gavage	gd 6–15	F_0: numbers of corpora lutea, implantation and resorption sites, examination of the urogenital tract F_1: numbers of live and dead fetuses, body weights, gross examination for external malformations, microscopic visceral and skeletal examination	F_0 and F_1: no adverse effects compared with controls were reported	175	US FDA (1972b)
mouse; CD-1; 25–31 f	0, 1.75, 8, 38, or 175 mg/kg body weight via gavage	gd 6–15	F_0: numbers of corpora lutea, implantation and resorption sites, examination of the urogenital tract F_1: numbers of live and dead fetuses, body weights, gross examination for external malformations, microscopic visceral and skeletal examination	F_0 and F_1: no adverse effects compared with controls were reported	175	US FDA (1972b)
rabbit; Dutch belted; 14–32 f	0, 2.5, 12, 54, or 250 mg/kg body weight via gavage	gd 6–18	F_0: numbers of corpora lutea, implantation and resorption sites, examination of the urogenital tract F_1: numbers of live and dead fetuses, body weights, gross examination for external malformations, microscopic visceral and skeletal examination	F_0 and F_1: no adverse effects compared with controls were reported	250	US FDA (1972b)
hamster; golden; 22 f	0, 3, 14, 65, or 300 mg/kg body weight via gavage	gd 6–10	F_0: numbers of corpora lutea, implantation and resorption sites, examination of the urogenital tract F_1: numbers of live and dead fetuses, body weights, gross examination for external malformations, microscopic visceral and skeletal examination	F_0 and F_1: no adverse effects compared with controls were reported	300	US FDA (1972b)
rat; Sprague-Dawley (no further data)	0, 100, 315, or 1000 mg/kg body weight intraperitoneally	a) gd 9–11 b) gd 12–14	F_0: not specified F_1: body weights, *in utero* deaths, gross anomalies	a) F_0: no data given F_1: 1000 mg/kg body weight: body weights •; *in utero* deaths • (16%); gross anomalies • (not further specified) b) F_0: no data given F_1: 1000 mg/kg body weight: body weights •; *in utero* deaths • (12%); gross anomalies • (not further specified) no further information available	315	Minor & Becker (1971)
rat; Wistar; 27–30 f	0, 1, 2, 4, or 8% via diet (~0, 700, 1310, 1875, or 965 mg/kg body weight)	gd 1–20	a) all but five animals in each group were sacrificed on gd 20 (numbers of viable/dead fetuses, early/late resorptions, fetal, placental, and ovarian weights, and abnormalities of maternal organs and fetal appearance were recorded) b) the remaining five dams delivered naturally (number of offspring, survival, body weight, and abnormalities were	a) • 4% (1875 or 965 mg/kg body weight): F_0: weight gain •; feed intake •; mortality • (convulsions, depressed motor activity) F_1: number of dead/resorbed fetuses •; body weight of viable fetuses •; mild systemic oedema, anophthalmia, microphthalmia, hydrocephalus,	1310	Onodera et al. (1978)

Table 6 (contd).

Species; strain; number of animals per dose[a]	Application	Duration[b]	Parameters investigated	Results	NO(A)EL (mg/kg body weight)	Reference
			recorded); 3 weeks after birth, all surviving pups were weaned and examined for gross abnormalities (one-half of the pups and all dams were necropsied); the remaining pups were necropsied at 8 weeks of age (body weight and food intake were measured weekly until necropsy)	pyelectasis, hydroplasia, cerebral hypoplasia; delayed ossification, lumbar or cervical ribs, and varied sternebrae 8%: F_0: body weight • b) F_1: • 2% (1310 mg/kg body weight): no adverse effects compared with controls • 4% (1875 or 965 mg/kg body weight): delivery rates • (50 and 8.2%, respectively); complete loss of litters after parturition		

[a] m = male; f = female.
[b] gd = gestation day.

1875 あるいは 965 mg/kg 体重/日)は、重度の母体毒性(体重増加量なし／体重の減少、死亡率の上昇)を引き起こし、胚・胎仔毒性、および奇形とも関係していた。しかし、著者らは、飼料中濃度≧4%での母ラットおよび胎仔への影響は、母ラットの摂餌量の減少が低栄養状態をもたらしたことによると示唆した。最高用量群(8%)では、安息香酸ナトリウムの摂取量は 2%群より少なく、有害影響はみられなかった。この試験から、NO(A)EL はおよそ 1310 mg/kg 体重/日と算定される。しかしながら、Minor と Becker(1971) によるラットの試験では、1000 mg/kg 体重/日群で胎仔毒性および催奇形性が認められた。この試験では、安息香酸ナトリウムが腹腔内投与されたため、経口投与と腹腔内投与による体内動態の相違が高感受性の理由であろうと考えられる。

雌レグホンの卵で行った試験(卵 1 個につき≦5 mg を単回注入)、ニワトリ胚の網膜神経細胞(最小作用濃度[LOEC]の 34.7 mmol/L)を用いた試験、およびニワトリ胚毒性スクリーニング試験(胚 1 個につき≦0.1 mg を単回注入)で、胚毒性あるいは催奇形性はみられなかった(Verrett et al., 1980; Jelinek et al., 1985; Daston et al., 1995)。

8.6.3 酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドの生殖毒性

酢酸ベンジルおよびベンジルアルコールは、ほとんどの量が安息香酸を経て代謝される(§7.1 参照)ため、これらの物質の生殖毒性に関するデータは安息香酸による危険有害性の評価のための裏づけ証拠として用いられる。

酢酸ベンジルの混餌投与(飼料中に 5%までを 13 週間)は、マウスやラットの精巣上体・精巣上体尾・精巣重量、精子運動性・濃度、異常精子出現率に影響を及ぼさなかった(US NTP, 1993)。

酢酸ベンジル(0、10、100、500、1000 mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日に強制経口投与)は、母ラットの健康に有意な影響を与えず、黄体数、着床数、生存・死亡胎仔数、胚吸収数、着床率、性比、外表・内部奇形、胎盤重量に変化を引き起こさなかった。最高用量では胎仔重量が有意に減少した(Ishiguro et al., 1993)。

ベンジルアルコールでは、妊娠 6～15 日に 550 mg/kg 体重/日を CD-1 マウスに強制経口投与したところ、出産率、一腹当たりの平均産仔数、生後生存率、生後 0 および 3 日の新生仔体重に影響はなかった(York et al., 1986)ものの、750 mg/kg 体重/日の投与(7～14 日)では新生仔体重および母体体重増加量を抑制したが、出生仔死亡率、交尾・出産率、胚吸収総数、一腹当たりの産仔数には影響を与えなかった(Hardin et al., 1987)。

9. ヒトへの影響

安息香酸および安息香酸ナトリウムの経口・皮膚・吸入暴露後に、じんま疹、喘息、鼻炎、アナフィラキシーショックの症例が報告されている。症状は、低用量であっても、暴露直後に発現し数時間で消失する(Maibach & Johnson, 1975; Clemmensen & Hjorth, 1982; Larmi et al., 1988; Ring, 1989; Gailhofer et al., 1990; Aberer et al., 1992; Lahti et al., 1995; Anderson, 1996; Bindslev-Jensen, 1998; Coverly et al., 1998)。

じんま疹、皮膚炎、喘息、およびメルカーソンローゼンタール症候群(膝神経節症候群)を有する少人数の患者で行った、経口誘発試験やパッチテストなど数件の試験が、文献に報告されている(Juhlin et al., 1972; Freedman, 1977; Østerballe et al., 1979; Lahti & Hannuksela, 1981; Clemmensen & Hjorth, 1982; Ibero et al., 1982; Moneret-Vautrin et al., 1982; Veien et al., 1987; Aguirre et al., 1993; McKenna et al., 1994; BUA, 1995; Munoz et al., 1996; Petrus et al., 1996; Vogt et al., 1999)。これらの試験の大半で、アトピー性患者は安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムによる経口・皮膚誘発に対して反応を示した。

安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムによる皮膚反応に関する情報は、一般住民では限られている。皮膚科クリニックの患者 2045 人の調査では、5 人のみ(およそ 0.2%)がパッチテストに陽性反応を示し(Brasch et al., 1993)、接触じんま疹の既往がある 5202 人中 34 人(およそ 0.7%)が陽性反応を示した(Broeckx et al., 1987)。以上のデータから、安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムによる皮膚反応は、健康な一般住民ではまれであるといえる。

US FDA(1972a)および WHO(1996)には、安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムの経口暴露に関する古い研究が数件記載されている。しかし、対象者数が少ない(大半は単一症例研究)ことから、これらの研究の妥当性は限られる。安息香酸 10000 mg の単回経口投与あるいは 1000 mg/日までの最長 92 日間にわたる投与で、有害作用の報告はない(Gerlach, 1909)。自発的被験者に 1000、1500、2000、2500 mg/日を 5 日間与えた別の試験では、顕著な症状、不快症状、倦怠感(吐き気、頭痛、衰弱、食道の灼熱感・刺激)が報告された(Wiley & Bigelow, 1908)。Chittenden ら(1909)によると、食事を介して 300～400 mg を最長 62 日間与えた男性 6 人で、血液像、尿組成、窒素バランス、健康に異常は認められなかった。ペニシリン治療を受けている患者 9 人のうち、12000 mg の安息香酸を 8 回に分割して 8 人には 5 日間、1 人には 14 日間与えたが、血液窒素尿素やクレアチニン・クリアランスへの有害作用は報告されていない(Waldo et al., 1949)。安息香酸ナトリウム 2000～3000 mg の単回投与は、Wiley と Bigelow(1908)が安息香酸で報告したのと同様の中毒症状を引き起

こした。

安息香酸ナトリウムは、尿素回路酵素異常症(尿素合成の先天異常による高アンモニア血症)の治療に、尿素回路とは別の経路で窒素を排出するために用いられる。数年にわたって投与する治療量は 250～500 mg/kg 体重/日の範囲内である(Batshaw & Brusilow, 1981; Green et al., 1983; Batshaw & Monahan, 1987; O'Connor et al., 1987; Kubota & Ishizaki, 1991; Tremblay & Qureshi, 1993; Feillet & Leonard, 1998)。この投与量では、毒性症状の発現はまれで、ほとんどの場合とくに静脈内ボーラス投与後の食欲不振と嘔吐に限られる。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

本項に示した毒性データでは、引用した作用量の数値が、安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムの名目濃度か測定濃度に基づくのかが必ずしも記載されていない。しかしながら、水溶性、低揮発性、低吸着能(§2 および 5 参照)が理由で、開放系を用いたより長期の暴露試験においてさえ、被験物質のすべての名目濃度は有効濃度に相当するとされる。

Table 7 に、各種分類群のもっとも感受性の高い水生種―細菌、藍色細菌、緑藻、原生動物、無脊椎動物、脊椎動物―で安息香酸を用いた、数件の妥当性のある毒性試験の結果をまとめた。これまで試験した水生生物から、藍色細菌 *Anabaena inaequalis* の感受性がもっとも高いことがわかっており、細胞増殖阻害試験では 14 日間 EC_{50} が 9 mg/L であった(Stratton & Corke, 1982)。調べたほかの水生生物の大部分(原生生物、軟体動物、甲殻類、魚類、両生類)の EC_{50}/LC_{50} (24～96 時間)は 100～1291 mg/L であった。ミジンコでみられるように、試験培地の pH 値が安息香酸の毒性に影響を与え、より低い pH で毒性が高まることが判明した(Bringmann & Kuehn, 1980)。カエル(クセノプス属 *Xenopus*)の胚でみられる発生毒性影響は、とくに小頭症といった頭蓋顔面の異常や腸の巻き方の異常であった(Dawson et al., 1996)。ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)の培養細胞で最近開発された細胞毒性試験を行った結果、PI_{50}(総タンパク量を 50%低下させるのに必要な濃度)は 1450 mg/L であった(Dierickx, 1998)。

安息香酸ナトリウムの 96 時間 LC_{50} は、静止状態でのオオミジンコ *Daphnia magna* (初齢および 2 齢幼虫期)および甲殻類ヨコエビ科の一種 *Gammarus fasciatus* (幼体：サイズ 7 mg)で > 100 mg/L であった(複数種による試験、pH 6.5～8、20℃) (Ewell et al., 1986)。甲殻類ミズムシ科 *Asellus intermedius*(節足動物：体重 12 mg)、プラナリア属ヒラタウズ

Table 7: Aquatic toxicity of benzoic acid.

Most sensitive species (test method/end-point)	Special features	Effective concentration (mg/litre)		Reference
Mixed microbial inoculum				
Activated sludge (respiration inhibition test; OECD Guideline 209)	pH 7.5	3-h EC_{50}	>1000	Klecka et al. (1985)
Bacteria				
Pseudomonas putida (cell multiplication inhibition test) (static)	pH neutral	16-h MIC[a]	480	Bringmann & Kuehn (1977)
Photobacterium phosphoreum (Microtox test: bioluminescence reduction)	–	30-min EC_{50}	16.85	Kaiser et al. (1987)
Cyanobacteria				
Anabaena inaequalis				Stratton & Corke (1982)
(cell multiplication inhibition test) (static)	–	14-day EC_{50}	9	
(photosynthesis reduction)	–	3-h EC_{50}	5	
Algae				
Scenedesmus quadricauda (cell multiplication inhibition test) (static)	pH neutral	8-day MIC	1630	Bringmann & Kuehn (1977)
(photosynthesis reduction)	–	3-h EC_{50}	75	Stratton & Corke (1982)
Chlorella pyrenoides (photosynthesis reduction)	–	3-h EC_{50}	60	Stratton & Corke (1982)
Protozoa				
Uronema parduczi (cell multiplication inhibition test)	pH 6.9	20-h MIC	31	Bringmann & Kuehn (1980)
Tetrahymena pyriformis (cell multiplication inhibition test)	–	2-day EC_{50}	252	Schultz et al. (1996)
Invertebrata: Mollusca				
Teredo digensis (marine) (static)	larvae	72-h LC_{50}	100	Vind & Hochman (1960)
Invertebrata: Crustacea				
Daphnia magna (immobilization)	pH neutral	24-h EC_{50}	500	Bringmann & Kuehn (1982)
	pH acid	24-h EC_{50}	102	
Vertebrata: Fish				
Leuciscus idus (lethality, DEV L15)	pH 7–8	48-h LC_{50}	460	Juhnke & Luedemann (1978)
Vertebrata: Amphibia				
Xenopus laevis	embryos			Dawson et al. (1996)
(lethality)	pH 7.2–7.4	96-h LC_{50}	1291	
(malformation)		96-h EC_{50}	433	

[a] MIC = minimum inhibitory concentration.

ムシ科 *Dugesia tigrina* (扁形動物、体重 6 mg)、ヒラマキガイ科アメリカヒラマキガイ *Helisoma trivolvis* (軟体動物、体重 180 mg)、オヨギミミズ科ヤマトオヨギミミズと同属 *Lumbriculus variegates* (環形動物、体重 6 mg)など、調べた他の無脊椎動物の幼体の場合も同様であった(Ewell et al., 1986)。

淡水魚のファットヘッドミノー(*P. promelas*、幼生期)を用いた 2 件の試験では、安息香酸ナトリウムの 96 時間 LC_{50} は 484 mg/L (測定濃度、流水式、pH 7.4、24℃) (Geiger et al., 1985)および >100 mg/L(名目濃度、静止式、pH6.5～8.5、20℃) (Ewell et al., 1986)であっ

た。

10.2　陸生環境

非解離型安息香酸が抗菌作用を発現する。安息香酸それ自体は水にわずかにしか溶けないため、安息香酸ナトリウム―酸性条件下では非解離型安息香酸に変換する―が代わりに用いられることが多い。両物質の抗菌作用特性は、食品保存などさまざまな用途に用いられる(Chipley, 1983; §4 参照)が、酸性条件下であることが望ましい。

さまざまな細菌種や真菌種を用いた懸濁試験(pH 6)における安息香酸の最小殺菌濃度は、20～1200 mg/L であった(Wallhäusser, 1984; Russell & Furr, 1996)。最小阻止濃度(連続希釈法)は 50～1000 mg/L の範囲であった(Wallhäusser, 1984; Russell & Furr, 1996)。

安息香酸の抗菌作用は pH 依存性であることがいくつかの試験から明らかである。安息香酸 650 mg/L で 5 日間培養した日和見病原性菌 *Fusarium oxysporum* の増殖阻害(乾燥重量)は、pH 7.2 で 23.7%、pH 4 で 83.5%であった(Soni & Bhatia, 1980)。酵母(出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae,* ウィリア属酵母 *Willia anomala*)やカビ(ペニシリウム属 *Penicill glaucum*)などの真菌は、安息香酸ナトリウム 120～600 mg/L を pH 7 で、1000～4000 mg/L を pH 5 で、20000～60000 mg/L を pH 7 で培養しても、明らかな増殖はみられなかった(Schelhorn, 1951)。35 日間の培養後、寒天培地で糸状菌タラロマイセスフラバス *Talaromyces flavus* の増殖を阻害する最小阻止濃度は、pH 3.5 で 100 mg/L、pH 5.4 で > 600 mg/L であった(King & Halbrook, 1987)。

数種の酵母菌の増殖に対する安息香酸の最小阻止濃度は、安息香酸に順化した培地では 170～1250 mg/L、非順化培地では 100～600 mg/L であった(pH 3.5、25℃、6 週間の培養)(Warth, 1988)。

安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムの、植物、ミミズ、その他の陸生生物、あるいは生態系への毒性影響の情報は確認されていない。

11.　影響評価

11.1　健康への影響評価

11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価

実験動物やヒトが安息香酸および安息香酸ナトリウムを経口摂取すると、非解離型安息香酸が胃腸管から速やかに吸収される。両物質はおもにグリシン抱合によって肝臓で代謝され、馬尿酸となって速やかに尿中排泄される。皮膚に塗布すると、皮膚から浸透する。急速な代謝と排泄のため、安息香酸やその代謝産物が蓄積することは考えられない。

げっ歯類では、安息香酸および安息香酸ナトリウムの経口 LD_{50} は > 1940 mg/kg 体重で、急性毒性は低い。

安息香酸は皮膚への軽度刺激性と眼刺激性を有するが、安息香酸ナトリウムには皮膚刺激性はなく、軽度に眼を刺激するだけである。安息香酸は数種の動物モデルで皮膚感作性を示していない。安息香酸ナトリウムでは、このエンドポイントを対象としたデータは確認できない。

安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムでは、現行のガイドラインに準拠した短期、準長期、長期の経口暴露試験は見当たらない。両物質では高濃度で、中枢神経系、体重増加量(数例では摂餌量の低下なしに)、肝臓、腎臓への影響が記録された。予想通り、限られたデータベースから結論づける限りでは、両物質の毒性作用や作用量は類似すると思われる。1 件の限られた 4 世代試験に基づくと、予備的な NO(A)EL はおよそ 500 mg/kg 体重/日(試験した最高用量)と算出される(Kieckebusch & Lang, 1960、§ 8.4.2 および Table 4 参照)。これを裏付けるのは、安息香酸の最高試験用量 647～825 mg/kg 体重/日で有害影響が観察されなかった 2 件の短期試験(Kreis et al., 1967; Bio-Fax, 1973)と、安息香酸ナトリウム 250～500 mg/kg 体重/日のヒトへの治療的使用で、食欲不振と嘔吐が散見されたものの重篤な副作用の報告がなかったことである。

ラットを安息香酸(粉塵エーロゾル 0、25、250、1200 mg/m^3、1 日 6 時間、週 5 日間、4 週間)に暴露した短期吸入試験で、肺線維化が最低濃度でも認められた。その顕微鏡的病変数は投与ラットでコントロールより多かったが、明らかな用量依存性は認められなかった。そのため、無影響濃度(NOEC)や無毒性濃度(NOAEC)は算出できない。安息香酸あるいは安息香酸ナトリウムを用いた長期吸入試験は確認されていない。

ラット(1400 mg/kg 体重/日までを 18～24 ヵ月混餌投与、試験の質は疑わしい)あるいはマウス(6200 mg/kg 体重/日までを生涯飲水投与)を用いた 2 件の長期試験は、いずれの種にも発がん作用をもたらさなかった。酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドといった安息香酸の前駆物質に関する研究は、安息香酸はおそらく発がん物質ではないとの考えを支持している。

数件の *in vitro* 遺伝毒性試験で、安息香酸と安息香酸ナトリウムは陰性結果を示した。安息香酸ナトリウムでは、安息香酸とは対照的に、代謝活性化系の非存在下に姉妹染色分体交換および染色体異常試験で、一貫して陽性結果が得られた。安息香酸の *in vivo* 試験は確認されていない。安息香酸ナトリウムでは、単回あるいは複数回経口投与によるラットを用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験とマウスを用いた宿主経由法で陰性結果が得られた。しかしながら、ラットの優性致死試験では陽性結果が出ている。したがって、現時点では安息香酸ナトリウムの遺伝毒性作用を完全に否定することはできない。

安息香酸では、2 件の限られた試験は生殖あるいは発生毒性を示していない。安息香酸ナトリウムでは、動物数種を用いた試験が数件実施されている。胚・胎仔毒性および奇形は、重度の母体毒性を引き起こす用量でのみ認められた。ラットの給餌試験で、およそ 1310 mg/kg 体重/日の NO(A)EL が確立されている。安息香酸の前駆物質に関する研究は、安息香酸は母体毒性を引き起こさない投与量ではおそらく生殖への有害作用をもたらさないとの考えを支持している。

安息香酸および安息香酸ナトリウムのヒトに対する急性毒性は低い。しかし、両物質は皮膚接触炎(仮性アレルギー)を起こすことが知られている。じんま疹や喘息を有する患者では、検査(経口誘発試験やパッチテスト)後に症状の悪化が観察されているが、健常者ではこのような影響の発現はまれである。

11.1.2　耐容摂取量または指針値の設定基準

§ 11.1.1 に記載したが、経口摂取での NO(A)EL を算出するにはデータベースは不十分である。およそ 500 mg/kg 体重/日といった暫定的な NO(A)EL を適用し、不確実係数 100(データベースの不確実さに 10、種間変動に 10)を用いた場合、暫定的な耐容摂取量は 5 mg/kg 体重/日になる。

この耐容摂取量の適用にあたり、安息香酸は低用量でも感受性の高い人に非免疫性の接触皮膚炎(仮性アレルギー)を引き起こす可能性がある、という点に留意すべきである。

吸入による長期暴露試験は公表されておらず、短期吸入毒性試験だけでは NO(A)EC を確立するのに適していない。したがって、吸入暴露の耐容濃度は算定できない。

11.1.3　リスクの総合判定例

§6.2 に記載したように、作業者は製造・加工時に吸入あるいは皮膚接触により、安息香酸や安息香酸ナトリウムに暴露することがある。しかし、具体的な作業や労働条件（暴露期間など)に関する情報が不足していることから、職業性暴露の現実的な推定値を得ることはできない。

一般住民では、安息香酸および安息香酸ナトリウムへの主要な暴露経路として、両物質が天然に存在する、あるいは抗菌剤として添加されている食品を介することがあげられる。§6.2 に示したように、取込み量は摂取する食品の好みと各国における制限値に左右されるためかなりの偏りが生じる。数カ国の調査で最近推定された摂取量の平均値は、0.18～2.3 mg/kg 体重/日の範囲にある。大量摂取者でのみ、14 mg/kg 体重/日の取込みが推定されている。安息香酸は飲料水中では検出されていない。§6.1 で述べたように、外気あるいは室内空気を介する吸入によって一般住民が暴露する可能性はわずかである。

平均的な消費者では、安息香酸の取込み量は暫定的耐容摂取量 5 mg/kg 体重/日のおよそ 2～28 分の 1 で、大量摂取者でのみ 3 倍以上となる。

安息香酸ナトリウムが遺伝毒性作用を有するかを評価するには、さらなる情報が必要である。

11.2　環境への影響評価

安息香酸および安息香酸ナトリウムの、主として水域および土壌といった環境中へのいちじるしい放出は、食品、洗口剤、歯磨剤、化粧品の保存料としての使用によるものである。安息香酸は多くの植物で天然に存在する。

安息香酸および安息香酸ナトリウムは、その物理的・化学的性質から、水域および土壌から大気中に蒸発する、あるいは底質や土壌粒子に吸着することはないとされる。両物質のおもな消失経路は、生物による無機化であろうとされる。易生分解性と低揮発性のため、両物質が成層圏のオゾン層の破壊あるいは地球温暖化に直接関与することは考えられない。生物濃縮に関する実験データから、低度から中程度に生物蓄積する可能性があるとされる。

安息香酸および安息香酸ナトリウムは、水生生物に対し低度から中程度の毒性を発現する。安息香酸による藍色細菌 *Anabaena inaequalis* の長期細胞増殖阻害試験(14 日間)では、報告されたもっとも低い EC_{50} は 9 mg/L であった。試験した他の水生種の EC_{50}/LC_{50} は 17～1291 mg/L の範囲にあった。安息香酸や安息香酸ナトリウムの水中での暴露濃度は、点発生源付近での雨や雪、地下水、浸出水でのみ測定されている。したがって、地表水中で

の水生生物に対する定量的リスクは判定されていない。急速な生物分解性、低度から中程度の生物蓄積性、大半の水生種に対する低毒性、急速な代謝などを考慮に入れると、安息香酸および安息香酸ナトリウムは、漏出事故は例外として、水生生物に対するリスクは最小にとどまると考えられる。

安息香酸および安息香酸ナトリウムの抗菌作用について得られた数少ないデータは、陸系コンパートメントにおける両物質の毒性能が低いことを示している。暴露濃度の測定値が不十分であることから、陸生生物に関するリスクの総合判定は実施されていない。

12. 国際機関によるこれまでの評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門委員(JECFA)(WHO, 1996)は、安息香酸および安息香酸ナトリウムの許容 1 日摂取量(ADI)を、0～5 mg/kg 体重/日と定めた。

REFERENCES

Abe S, Sasaki M (1977) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *Journal of the National Cancer Institute*, 58(6):1635-1641.

Abe S, Tsutsui Y, Tasrumoto Y, Nakane S (1984) Studies on the toxicity of oxaprozin. 1. Acute toxicity of oxaprozin, its metabolites and contaminants. *Iyakuhin Kenkyu*, 15(3):359-370.

Aberer W, Kager B, Ziegler V, Horak F (1992) Schnupfen durch Schneiderkreide—Allergie, Pseudoallergie, Rhinopathie oder Einbildung? *Dermatosen*, 40(6):231-234.

Aguirre A, Izu R, Gardeazabal J, Diaz-Perez JL (1993) Edematous allergic contact cheilitis from a toothpaste. *Contact dermatitis*, 28:42.

Andersen KE, Maibach HI, Anjo MD (1980) The guinea-pig: an animal model for human skin absorption of hydrocortisone, testosterone and benzoic acid? *British journal of dermatology*, 102:447-453.

Anderson JA (1996) Allergic reactions to food. *Critical reviews in food science and nutrition*, 36:S19-S38.

AOAC (1990) Official methods of analysis, 15th ed. Arlington, VA, Association of Official Analytical Chemists, pp. 1142-1145.

Arens M, Gertz C (1990) Bestimmung der Konservierungsstoffe - Gemeinsschaftsarbeit der DGF, 110. Mitteilung: Deutsche Einheitsmethoden zur Untersuchung von Fetten, Fettprodukten, Tensiden und verwandten Stoffen, 83.ü Mitt.: Analyse von fettreichen Lebensmitteln IV. Fat science and technology, 92(3):107-109.

BAGS (1995) *Standards zur Expositionsabschätzung*. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene (Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder). Hamburg, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales.

Baldwin EA, Nisperos-Carriedo MO, Baker RA (1995) Use of edible coatings to preserve

quality of lightly (and slightly) processed products. *Critical reviews in food science and nutrition*, 35(6):509-524.

Barker JF, Barbash JE, Labonte M (1988) Groundwater contamination at a landfill sited on fractured carbonate and shale. *Journal of contaminant hydrology*, 3:1-25.

Batshaw ML, Brusilow SW (1981) Evidence of lack of toxicity of sodium phenylacetate and sodium benzoate in treating urea cycle enzymopathies. *Journal of inherited metabolic disease*, 4:231.

Batshaw ML, Monahan PS (1987) Treatment of urea cycle disorders. *Enzyme*, 38:242-250.

Battersby NS, Wilson V (1989) Survey of the anaerobic biodegradation potential of organic chemicals in digesting sludge. *Applied and environmental microbiology*, 55(2):433-439.

Bayer AG (1977) *Akute orale Toxizität / Untersuchung zur Haut-und Schleimhautverträglichkeit*. Wuppertal (unpublished report).
Pas
Bayer AG (1978) *Untersuchung zur Haut-und Schleimhautverträglichkeit*. Wuppertal (unpublished report).

Bayer AG (1986) *Benzoesäure DAB 8. Prüfung auf primär reizende/ätzende Wirkung am Kaninchenauge.* Wuppertal (unpublished report).

Bedford PGC, Clarke EGC (1972) Experimental benzoic acid poisoning in the cat. *Veterinary record*, 90:53-58.

Bennett MC, Petrus DR (1977) Quantitative determination of sorbic acid and sodium benzoate in citrus juice. *Journal of food science*, 42:1220-1221.

BFGoodrich Kalama Inc. (1999) *Benzoic acid. Product information bulletin*. Kalama, WA.

Bindslev-Jensen C (1998) ABC of allergies. Food allergy. *British medical journal*,

316:1299-1302.

Bio-Fax (1973) *Benzoic acid*. Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.

Birch RR, Biver C, Campagna R, Gledhill WE, Pagga U, Steber J, ReustH, Bontinck WJ (1989) Screening of chemicals for anaerobicbiodegradability. *Chemosphere*, 19(10-11):1527-1550.

BMA (British Medical Association) (1998) *Antifungal preparations—Benzoic acid*. Wallingford, Pharmaceutical Press (British National Formulary 507).

Brasch J, Henseler T, Frosch P (1993) Patch test reactions to a preliminary preservative series. *Dermatosen*, 41(2):71-76.

Bridges JW, French MR, Smith RL, Williams RT (1970) The fate of benzoic acid in various species. *Biochemical journal*, 118:47-51.

Bringmann G, Kuehn R (1977) [Threshold values for the damaging action of water pollutants to bacteria (Pseudomonas putida) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell multiplication inhibition test.] *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 10:87-98 (in German).

Bringmann G, Kuehn R (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen. II. Bakterienfressende Ciliaten. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 1:26-31.

Bringmann G, Kuehn R (1982) [Results of toxic action of water pollutants on *Daphnia magna* Straus tested by an improved standardized procedure.] *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 15:1-6 (in German).

Broeckx W, Blondeel A, Do-Go A, Achten G (1987) Cosmetic intolerance. *Contact dermatitis*, 16:189-194.

Bronaugh RL, Stewart RF, Congdon ER, Giles AL (1982a) Methods for *in vitro* percutaneous absorption studies. I. Comparison with *in vivo* results. *Toxicology and applied pharmacology*, 62:474-480.

Bronaugh RL, Stewart RF, Congdon ER (1982b) Methods for *in vitro* percutaneous absorption studies. II. Animal methods for human skin. *Toxicology and applied pharmacology*, 62:481-488.

BUA (1995) *BUA-Stoffbericht Benzoesaeure, Natriumbenzoat. Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe*. Stuttgart, S. Hirzel Verlag (Stoffbericht Nr. 145).

Bucks DA, Hinz RS, Sarason R, Maibach HI, Guy RH (1990) *In vivo* percutaneous absorption of chemicals: a multiple dose study in rhesus monkeys. *Food and chemical toxic ology*, 28:129-132.

Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF, eds. (1996) *The Merck index－an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals,* 12th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc. p. 183.

Carlberg GE, Drangsholt H, Gjoes N (1986) Identification of chlorinated compounds in the spent chlorination liquor from differently treated sulphite pulps with special emphasis on mutagenic compounds. *Science of the total environment*, 48:157-167.

Carver MP, Riviere JE (1989) Percutaneous absorption and excretion of xenobiotics after topical and intravenous administration to pigs. *Fundamental and applied toxicology*, 13:714-722.

Castro JC, Delgado MA, Sánchez MJ, Montelongo FG (1992) Simultaneous 2nd order derivative spectrophotometric determination of sorbic and benzoic acids in soft drinks. *Analytical letters*, 25(12):2357-2376.

Cautreels W, van Cauwenberghe K (1978) Experiments on the distribution of organic pollutants between airborne particulate matter and the corresponding gas phase. *Atmospheric environment*, 12:1133-1141.

Chipley JR (1983) Sodium benzoate and benzoic acid. In: Branen AL, Davidson PM, eds. *Antimicrobials in foods*. New York, NY, M. Decker, pp. 11-35.

Chittenden RH, Long JH, Herter CA (1909) *Chemical bulletin*, 88. US Department of

Agriculture [cited in WHO, 1996].

Clemmensen O, Hjorth N (1982) Perioral contact urticaria from sorbic and benzoic acid in salad dressings. *Contact dermatitis*, 8:1-6.

Cordt T, Kußmaul H (1990) Niedermolekulare Carbonsäuren imBoden, in der ungesättigten Zone und im Grundwasser. *Vom wasser*, 74:287-298.

Courtes R, Bahlaoui A, Rambaud A, Deschamps F, Sunde E, Dutrieux E (1995) Ready biodegradability test in seawater: a new methodological approach. *Ecotoxicology and environmental safety*, 31:142-148.

Coverly J, Peters L, Whittle E, Basketter DA (1998) Susceptibility to skin stinging, non-immunologic contact urticaria and acute skin irritation; is there a relationship? *Contact dermatitis*, 38(2):90-95.

Daston GP, Baines D, Elmore E, Fitzgerald MP, Sharma S (1995) Evaluation of chick embryo neural retina cell culture as a screen for developmental toxicants. *Fundamental and applied toxicology*,
26:203-210.

Dawson DA, Schultz TW, Hunter RS (1996) Developmental toxicity of carboxylic acids to Xenopus embryos: A quantitative structure-activity relationship and computer-automated structure evaluation. Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis, 16:109-124.

Deuel HJJ, Alfin-Slater R, Weil CS, Smyth HF Jr (1954) Sorbic acid as a fungistatic agent for foods. 1. Harmlessness of sorbic acid as a dietary component. *Food research*, 19:1-12.

Dierickx PJ (1998) Increased cytotoxic sensitivity of cultured FHM fish cells by simultaneous treatment with sodium dodecyl sulfate and buthionine sulfoximine. *Chemosphere*, 36(6):1263-1274.

EC (1995) European Union Directive 95/2/CE from 20.02.1995 on food additives, colourants and sweeteners. European Commission.

Elder DJE, Kelly DJ (1994) The bacterial degradation of benzoic acid and benzenoid compounds under anaerobic conditions: Unifying trends and new perspectives. FEMS microbiology reviews, 13:441-468.

Ewell WS, Gorsuch JW, Kringle RO, Robillard KA, Spiegel RC (1986) Simultaneous evaluation of the acute effects of chemicals on seven aquatic species. *Environmental toxicology and chemistry*, 5:831-840.

Fanelli GM, Halliday SL (1963) Relative toxicity of chlortetracycline and sodium benzoate after oral administration to rats. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 144(1-2):120-125.

Federle TW (1988) Mineralization of monosubstituted aromatic compounds in unsaturated and saturated subsurface soils. *Canadian journal of microbiology*, 34:1037-1042.

Feillet F, Leonard JV (1998) Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *Journal of inherited metabolic disease*, Suppl. 21(1):101-111.

Feldmann RJ, Maibach HI (1970) Absorption of some organic compounds through the skin in man. *Journal of investigative dermatology*, 54:399-404.

Flood PF, Abrams SR, Muir GD, Rowell JE (1989) Odor of the muskox. A preliminary investigation. *Journal of chemical ecology*, 15:2207-2217.

Franz TJ (1975) Percutaneous absorption. On the relevance of *in vitro* data. *Journal of investigative dermatology*, 64:190-195.

Freedman BJ (1977) Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clinical allergy*, 7:407-415.

Freitag D, Ballhorn L, Geyer H, Korte F (1985) Environmental hazard of organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ^{14}C labelled chemicals. *Chemosphere*, 14:1589-1616.

Friedman LJ, Greenwald CG (1994) Food additives. In: Kroschwitz J, Howe-Grant M, eds. *Kirk-Othmer: Encyclopedia of chemical technology. Vol. 11. New York, NY*, Wiley and Sons, pp. 805-833.

Fuchs G, el Said Mohammed M, Altenschmidt U, Koch J, Lack A, Brackmann R, Lochmeyer C, Oswald B (1993) Biochemistry of anaerobic biodegradation of aromatic compounds. In: Ratledge C, ed. *Biochemistry of microbial degradation*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, pp. 513-553.

Fujii T, Omori T, Tagucji T, Ogata M (1991) Urinary excretion of hippuric acid after administration of sodium benzoate (biological monitoring 1). *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* (Journal of the Food Hygiene Society of Japan), 32(3):177-182.

Fujitani T (1993) Short-term effect of sodium benzoate in F344 rats and B6C3F$_1$ mice. *Toxicology letters*, 69:171-179.

Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicology and applied pharmacology*, 84:93-114.

Gailhofer G, Soyer HP, Ludvan M (1990) Nahrungsmittelallergien und Pseudoallergien — Mechanismen, Klinik und Diagnostik. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 140:227-232.

Geiger DL, Northcott CE, Call DJ, Brooke LT (1985) *Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows* (Pimephales promelas). *Vol. II*. Superior, WI, University of Wisconsin, pp. 139-140.

Gerberick GF, House RV, Fletcher ER, Ryan CA (1992) Examination of the local lymph node assay for use in contact sensitization risk assessment. *Fundamental and applied toxicology*, 19:438-445.

Gerlach V (1909) VII. Summary of the results. In: *Physiological activity of benzoic acid and sodium benzoate*. Wiesbaden, Verlag von Heinrich Staadt [cited in US FDA, 1972a].

Goerlitz DF, Troutman DE, Godsy EM, Franks BJ (1985) Migration of wood-preserving chemicals in contaminated groundwater in a sand aquifer at Pensacola, Florida. *Environmental science and technology*, 19(10):955-961.

Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. (1990) *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York, NY, Pergamon Press, p. 1179.

Goodwin BL (1976) *Handbook of intermediary metabolism of aromatic compounds.* New York, NY, Wiley & Sons, pp. B6-B9.

Green TP, Marchessault RP, Freese DK (1983) Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. *Journal of pediatrics*, 102:785-790.

Guardiola J, Ventura J, Rivera J (1989) Occurrence of industrial organic pollution in a groundwater supply: screening, monitoring and evaluation of treatment processes. *Water supply*, 7:11-16.

Haider K, Jagnow G, Kohnen R, Lim SU (1974) Abbau chlorierter Benzole, Phenole und Cyclohexan- Derivate durch Benzol und Phenol verwertende Bakterien unter anaeroben Bedingungen. *Archives of microbiology*, 96:183-200.

Halvorson DO (1984) Determination of benzoic acid in air. *American Industrial Hygiene Association journal*, 45(10):727-730.

Ham RK, Boyle WC, Engroff EC, Fero RL (1989) Determining the presence of organic compounds in foundry waste leachates. *Modern casting*, 79:27-31.

Harborne JB (1983) Toxins of plant-fungal interactions. In: Keeler RF, Tu AT, eds. *Handbook of natural toxins. Vol. 1. Plant and fungal toxins.* New York, NY, Marcel Dekker, pp. 755-758.

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*, 7:29-48 [cited in WHO, 1996].

Harwood CS, Gibson J (1997) Shedding light on anaerobic benzene ring degradation: a process unique to prokaryotes? *Journal of bacteriology*, 179:301-309.

Hegnauer R, ed. (1966) *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Basel, Birkhäuser Verlag.

Hegnauer R, ed. (1989) *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Basel, Birkhäuser Verlag, pp. 415-416.

Hegnauer R (1992) Benzoesäure. In: Hegnauer R, ed. *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Basel, Birkhäuser Verlag.

Helmig D, Müller J, Klein W (1989) Volatile organic substances in a forest atmosphere. *Chemosphere*, 19(8-9):1399-1412.

Hofrichter M, Fritsche W (1996) Abbau aromatischer Kohlenwasserstoffe durch den Schimmelpilz *Penicillium frequentans* Bi 7/2. *Gas- und Wasserfach; Wasser-Abwasser*, 137:199-204.

Hotchkiss SA, Hewitt P, Caldwell J, Chen WL, Rowe RR (1992) Percutaneous absorption of nicotinic acid, phenol, benzoic acid and triclopyr butoxyethyl ester through rat and human skin *in vitro*: Further validation of an *in vitro* model by comparison with *in vivo* data. *Food and chemical toxicology,* 30:891-899.

Hunziker N, Feldmann RJ, Maibach H (1978) Animal models of percutaneous penetration: comparison between Mexican hairless dogs and man. *Dermatologica*, 156:79-88.

Ibero M, Eseverri JL, Barroso C, Botey J (1982) Dyes, preservatives and salicylates in the induction of food intolerance and/or hypersensitivity. *Allergologia et Immunopathologia*, 10(4):263-268.

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card—Benzoic acid*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0103).

Ishida H (1996) Levels of preservatives in toothpastes and possibility of their intake

during brushing of teeth. Shokuhin Eiseigaku Zasshi (*Journal of the Food Hygiene Society of Japan*), 37:234-239.

Ishidate M, Odashima S (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro*—a screening for chemical carcinogenesis. Mutation research, 48:337-354.

Ishidate MJ, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food and chemical toxicology*, 22(8):623-636.

Ishidate MJ, Harnois MC, Sofuni T (1988) A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutation research*, 195:151-213.

Ishiguro S, Miyamoto A, Obi T, Nishio A (1993) Teratological studies on benzyl acetate in pregnant rats. Kadnau (*Bulletin of the Faculty of Agriculture, Kagoshima University*), 43:25-31 [cited in WHO, 1996].

Ishizaki M, Ueno S (1989) The DNA damaging activity of natural and synthetic food additives. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* (*Journal of the Food Hygiene Society of Japan*), 30:447-451.

Jalal MAF, Read DJ (1983) The organic acid composition of Calluna heathland soil with special reference to phyto- and fungitoxicity. I. Isolation and identification of organic acids. *Plant and soil*, 70:257-272.

James MO, Pritchard JB (1987) *In vivo* and *in vitro* metabolism and excretion of benzoic acid by a marine teleost, the southern flounder. *Drug metabolism and disposition*, 15:665-670.

Jansson T, Curvall M, Hedin A, Enzell CR (1988) *In vitro* studies of the biological effects of cigarette smoke condensate. III. Induction of SCE by some phenolic and related constituents derived from cigarette smoke. *Mutation research*, 206:17-24.

Jelinek R, Peterka M, Rychter Z (1985) Chick embryotoxicity screening test—130

substances tested. *Indian journal of experimental biology*, 23:588-595.

Juhlin L, Michaelsson G, Zetterström O (1972) Urticaria and asthma induced by food and drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. *Journal of allergy and clinical immunology*, 50(2):92-98.

Juhnke I, Luedemann D (1978) Ergebnisse der Untersuchung von chemischen Verbindungen auf akute Fischtoxizität mit dem Goldorfentest. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 11(5):161-164.

Kaiser KLE, Palabrica VS, Ribo JM (1987) QSAR of acute toxicity of mono-substituted benzene derivatives to *Photobacterium phosphoreum. QSAR environmental toxicology*, 11:153-168.

Kameya T, Murayama T, Urano K, Kitano M (1995) Biodegradation ranks of priority organic compounds under anaerobic conditions. *Science of the total environment*, 170(1-2):43-51.

Kawamura K, Kaplan IR (1986) Biogenic and anthropogenic organic compounds in rain and snow samples collected in Southern California. *Atmospheric environment*, 20:115-124.

Kawamura K, Kaplan IR (1990) Stabilities of carboxylic acids and phenols in Los Angeles rainwaters during storage. *Water research*, 24(11):1419-1423.

Kawamura K, Ng LL, Kaplan IR (1985) Determination of organic acids (C1-C10) in the atmosphere, motor exhausts, and engine oils. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Environmental science and technology*, 19:1082-1086.

Kay JH, Calandra JC (1962) Interpretation of eye irritation tests. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 13:281-289.

Kieckebusch W, Lang K (1960) Die Verträglichkeit der Benzoesäure im chronischen Fütterungsversuch. *Arzneimittel-Forschung*, 10:1001-1003.

Kimmel CA, Wilson JG, Schumacher HJ (1971) Studies on metabolism and identification of the causative agent in aspirin teratogenesis in rats. *Teratology*, 4:15-24.

King ADJ, Halbrook WU (1987) Ascospore heat resistance and control measures for Talaromyces flavus isolated from fruit juice concentrate. *Journal of food science*, 52:1252-1254.

King EF, Painter HA (1983) Ring-test programme 1981-82. *Assessment of biodegradability of chemicals in water by manometric respirometry*. Luxemburg, Commission of the European Communities (EUR 8631 EN 31 S).

Kinney IC, Ivanuski VR (1969) *Photolysis mechanisms for pollution abatement*. Cincinnati, OH, US Department of the Interior, Federal Water Pollution Control Administration, Robert A. Taft Water Research Center (TWRC-13).

Klecka GM, Landi LP, Bo KM (1985) Evaluation of the OECD activated sludge, respiration inhibition test. *Chemosphere*, 14(9):1239-1251.

Kobayashi T, Hashinaga T, Mikami E, Suzuki T (1989) Methanogenic degradation of phenol and benzoate in acclimated sludges. *Water science and technology*, 21:55-65.

Kocwa-Haluch R, Lemek M (1995) Easy and inexpensive diffusion test for detecting the assimilation of aromatic compounds by yeast-lik fungi. Part II. Assimilation of aromatic acids. *Chemosphere*, 31(11/12):4333-4339.

Koda T, Tsuchiya H, Yamauchi M, Hoshino Y, Takagi N, Kawano J (1989) High-performance liquid chromatographic estimation of eluates from denture base polymers. *Journal of dentistry*, 17:84-89.

Koda T, Tsuchiya H, Yamaguchi M, Ohtani S, Takagi N, Kawano J (1990) Leachability of denture-base acrylic resins in artificial saliva. *Dental materials*, 6:13-16.

Kreis H, Frese F, Wilmes G (1967) Physiologische und morphologische Veränderungen an Ratten nach peroraler Verabreichung von Benzoesäure. *Food and cosmetics toxicology*, 5:505-511.

Kubota K, Ishizaki T (1991) Dose-dependent pharmacokinetics of benzoic acid following oral administration of sodium benzoate to humans. *European journal of clinical pharmacology*,41(4):363-368.

Kubota K, Horai Y, Kushida K, Ishizaki T (1988) Determination of benzoic acid and hippuric acid in human plasma and urine by high performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*, 425(1):67-75.

Lahti A, Hannuksela M (1981) Is benzoic acid really harmful in cases of atopy and urticaria? *Lancet*, 2:1055.

Lahti A, Maibach HI (1984) An animal model for nonimmunologic contact urticaria. Toxicology and applied pharmacology, 76:219-224.

Lahti A, Pylvanen V, Hannuksela M (1995) Immediate irritant reactions of benzoic acid are enhanced in washed skin areas. *Contact dermatitis*, 33:177-182.

Larmi E, Lahti A, Hannuksela M (1988) Effects of sorbitan-sesquioleate on non-immunologic immediate contact reactions to benzoic acid. *Contact dermatitis*, 19:368-371.

Larsson B (1983) Gas-liquid chromatographic determination of benzoic acid and sorbic acid in foods: MNKL collaborative study (1983). *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 66:775-780.

Lindström K, Österberg F (1986) Chlorinated carboxylic acids in softwood kraft pulp spent bleach liquors. *Environmental science and technology*, 20(2):133-138.

Lu PY, Metcalf RL (1975) Environmental fate and biodegradability of benzene derivatives as studied in a model aquatic ecosystem. *Environmental health perspectives*, 10:269-284.

Lund FA, Rodriguez DS (1984) Acclimation of activated sludge to mono-substituted derivatives of phenol and benzoic acid. *Journal of general applied microbiology*, 30:53-61.

Lunde G, Gehter J, Gjos N, Lande MBS (1977) Organic micropollutants in precipitation in Norway. *Atmospheric environment*, 11:1007-1014.

MacPherson SE, Barton CN, Bronaugh RL (1996) Use of *in vitro* skin penetration data and a physiologically based model to predict *in vivo* blood levels of benzoic acid. *Toxicology and applied pharmacology*, 140:436-443.

Maibach HI, Johnson HL (1975) Contact urticaria syndrome. *Archives of dermatology*, 111:726-730.

Maibach HI, Wester RC (1989) Percutaneous absorption: *in vivo* methods in humans and animals. *Journal of the American College of Toxicology*, 8:803-813.

Mailhot H (1987) Prediction of algal bioaccumulation and uptake rate of nine organic compounds by ten physicochemical properties. *Environmental science and technology*, 21:1009-1013.

Maki T, Suzuki Y (1985) Benzoic acid and derivatives. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Vol. A3*. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, pp. 555-568.

Mandrou B, Nolleau V, Gastaldi E, Fabre H (1998) Solid-phase extraction as a clean-up procedure for the liquid chromatographic determination of benzoic acid and sorbic acid in fruit-derived products. *Journal of liquid chromatography and related technology*, 21:829-842.

Marquardt P (1960) Zur Verträglichkeit der Benzoesäure. *Arzneimittel-Forschung*, 10:1033.

Matthews RW (1990) Purification of water with near-U.V. illuminated suspensions of titanium dioxide. *Water research*, 24:653-660.

McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(12):5135-5139.

McCormick GC (1974) A comparison of the acute toxicity, distribution, fate, and some pharmacologic properties of the non-benzenoid aromatic compound azuloic acid with those of benzoic and naphthoic acids in mice. *Dissertation abstracts international*, B35(10):5029B-5030B.

McKenna KE, Walsh MY, Burrows D (1994) The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity. *British journal of dermatology*, 131:921-922.

Miguez CB, Greer CW, Ingram JM, MacLeod RA (1995) Uptake of benzoic acid and chloro-substituted benzoic acids by *Alcaligenes denitrificans* BRI 3010 and BRI 6011. *Applied and environmental microbiology*, 61:4152-4159.

Minor JL, Becker BA (1971) A comparison of the teratogenic properties of sodium salicylate, sodium benzoate, and phenol. *Toxicology and applied pharmacology*, 19:373.

MITI (1992) Biodegradation and bioaccumulation. *Data of existing chemicals based on the CSCL Japan*. Tokyo, Ministry of International Trade and Industry, Chemicals Inspection & Testing Institute.

Moneret-Vautrin DA, Moeller R, Malingrey L, Laxenaire MC (1982) Anaphylactoid reaction to general anaesthesia: A case of intolerance to sodium benzoate. *Anaesthesia and intensive care*, 10:156-157.

Monsanto Co. (1983) *Primary eye irritation of benzoic acid to rabbits*. St. Louis, MO, Monsanto Company, Environmental Health Laboratory.

Munoz FJ, Bellido J, Moyano JC, Alvarez M, Fonseca JL (1996) Perioral contact urticaria from sodium benzoate in a toothpaste. *Contact dermatitis*, 35:51.

Nakamura SI, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutation research*, 192:239-246.

Nonaka M (1989) DNA repair tests on food additives. *Environmental and molecular mutagenesis*, 14 (Suppl. 15):143.

Nottingham PM, Hungate RE (1969) Methanogenic fermentation of benzoate. *Journal of bacteriology*, 98:1170-1172.

O'Connor JE, Costell M, Grisolia S (1987) The potentiation of ammonia toxicity by sodium benzoate is prevented by L-carnithine. *Biochemical and biophysical research communications*, 145:817-824.

Oikawa A, Tohda H, Kanai M, Miwa M, Sugimura T (1980) Inhibitors of poly(adenosine diphosphate ribose) induced sister chromatid exchanges. *Biochemical and biophysical research communications*, 97(4):1311-1316.

Onodera H, Ogiu T, Matsuoka C, Furuta K, Takeuchi M, Oono Y, Kubota T, Miyahara M, Maekawa A, Odashima S (1978) [Studies on effects of sodium benzoate on fetuses and offspring of Wistar rats.] *Eisei Shikensho Hokoku*, 96:47-55 (in Japanese) [cited in WHO, 1996].

Osterballe O, Taudorf E, Haahr J (1979) Intolerance to aspirin, food-colouring agents and food preservatives in childhood asthma. *Ugeskrift for Laeger*, 141:1908-1910.

Oussi D, Mokrini A, Chamarro E, Esplugas S (1998) Photodegradation of benzoic acid in aqueous solutions. *Environmental technology*, 19(9):955-960.

Palm WU, Millet M, Zetsch C (1998) OH radical reactivity of pesticides adsorbed on aerosol materials: first results of experiments with filter samples. *Ecotoxicology and environmental safety*, 41(1):36-43.

Parke DV (1968) *The biochemistry of foreign compounds*. Oxford, Pergamon Press, pp. 1-261.

Petrus M, Bonaz S, Causse E, Rhabbour M, Moulie N, Netter JC, Bildstein G (1996) [Asthma induced by benzoate contained in some foods and anti-allergic drugs.] *Archives de pédiatrie*, 3(10):984-987 (in French).

Pitter P (1976) Determination of biological degradability of organic substances. *Water research*, 10:231-235.

Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE (1991) Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutation research*, 260:321-329.

Puttemans ML, Dryon L, Massart DL (1984) Extraction of organic acids by iron-pair formation with tri-n-octylamine. Part V. Simultaneous determination of synthetic dyes, benzoic acid, sorbic acid and saccharin in soft drinks and lemonade syrups. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 67:880-885.

Rasmussen LEL, Hess DL, Haight JD (1990) Chemical analysis of temporal gland secretions collected from an Asian bull elephant during four-month musth episode. *Journal of chemical ecology,* 16(7):2167-2181.

Rastogi SC, Lepoittevin JP, Johansen JD, Frosch PJ, Menné T, Bruze M, Dreier B, Andersen KE, White IR (1998) Fragrances and other materials in deodorants: Search for potentially sensitizing molecules using combined GC-MS and structure activity relationship (SAR) analysis. *Contact dermatitis*, 39(6):293-303.

RCC Notox (1988a) *Primary skin irritation/corrosion study of benzoic acid in the rabbit*. DD's-Hertogenbosch, RCC Notox B.V. (unpublished report).

RCC Notox (1988b) *Eye irritation/corrosion study of benzoic acid in the rabbit.* DD's-Hertogenbosch, RCC Notox B.V. (unpublished report).

RCC Notox (n.d., a) *Primary skin irritation/corrosion study with natrium benzoate in rabbits*. DD's-Hertogenbosch, RCC Notox B.V. (unpublished report).

RCC Notox (n.d., b) *Acute eye irritation/corrosion study with natrium benzoate in rabbits*. DD's-Hertogenbosch, RCC Notox B.V. (unpublished report).

Reifenrath WG, Chellquist EM, Shipwash EA, Jederberg WW, Krueger GG (1984) Percutaneous penetration in the hairless dog, weanling pig and grafted athymic nude mouse: Evaluation of models for predicting skin penetration in man. *British journal of dermatology*, Suppl. 111(S27):123-135.

Reinhard M, Goodman NL (1984) Occurrence and distribution of organic chemicals in

two landfill leachate plumes. *Environmental science and technology*, 18:953-961.

Richterich K, Steber J (1989) Prevention of nitrification-caused erroneous biodegradability data in the closed bottle test. *Chemosphere*, 19(10-11):1643-1654.

Ring J (1989) Arzneimittelunverträglichkeit durch pseudo-allergische Reaktionen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 139:130-134.

Rubin HE, Subba-Rao RV, Alexander M (1982) Rates of mineralization of trace concentrations of aromatic compounds in lake water and sewage samples. *Applied and environmental microbiology*, 43(5):1133-1138.

Russell AD, Furr JR (1996) Biocides mechanisms of antifungal action and fungal resistance. *Science progress*, 79(1):27-48.

Sainio E, Kanerva L (1995) Contact allergens in toothpastes and a review of their hypersensitivity. *Contact dermatitis*, 33:100-105.

Sakuma H, Kusama M, Munakata S, Ohsumi T, Sugawara S (1983) The distribution of cigarette smoke components between mainstream and sidestream smoke. *Beitraege zur Tabakforschung*, 12:63-71.

Salanitro JP, Langston GC, Dorn PB, Kravetz L (1988) Activated sludge treatment of ethoxylate surfactants at high industrial use concentrations. *Water science and technology*, 20(11-12):125-130.

Schelhorn M (1951) Untersuchungen über Konservierungsmittel. VI. Wirksamkeit und Anwendungsbereich von Benzoesäure, Estern der Paraoxybenzoesäure und Kombination dieser beiden Arten von Verbindungen. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, 47:128-134.

Scholz W, Kortmann W (1991) Paint additives. In: Elvers B, Hawkins S, Schulz G, eds. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim*, VCH Verlagsgesellschaft, pp. 465-472.

Schou L, Krane JE (1981) Organic micropollutants in a Norwegian water-course.

Science of the total environment, 20:277-286.

Schuetzle D, Cronn D, Crittenden AL (1975) Molecular composition of secondary aerosol and its possible origin. *Environmental science and technology*, 9:838-845.

Schultz TW, Bryant SE, Kissel ST (1996) Toxicological assessment in *Tetrahymena* of intermediates in aerobic microbial transformation of toluene and *p*-xylene. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 56:129-134.

Sharak Genthner BR, Townsend GT, Blattman BO (1997) Reduction of 3-chlorobenzoate, 3-bromobenzoate, and benzoate to corresponding alcohols by *Desulfomicrobium escambiense*, isolated from a 3-chlorobenzoate-dechlorinating coculture. *Applied and environmental microbiology*, 63:4698-4703.

Shibamoto T (1986) Photochemistry of a major essential oil constituent, benzyl benzoate. *Developments in food science*, 12:745-754.

Shibamoto T, Umano K (1985) Photochemical products of benzyl benzoate: possible formation of skin allergens. *Journal of toxicology, cutaneous and ocular toxicology*, 4(2):97-104.

Shimp RJ, Young RL (1987) Comparison of OECD and radiolabeled substrate methods for measuring biodegradation in marine environments. *Ecotoxicology and environmental safety*, 14:223-230.

Sieber R, Bütikofer U, Bosset JO, Rüegg M (1989) Benzoesäure als natürlicher Bestandteil von Lebensmitteln- eine Übersicht. *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene*, 80:345-362.

Sieber R, Bütikofer U, Baumann E, Bosset JO (1990) Über das Vorkommen der Benzoesäure in Sauermilchprodukten und Käse. *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene*, 84:484-493.

Sioufi A, Pommier F (1980) Gas chromatographic determination of low concentrations of benzoic acid in human plasma and urine. *Journal of chromatography, biomedical applications*, 181:161-168.

Smyth HF, Carpenter CP (1948) Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 30:63-68.

Sodemoto Y, Enomoto M (1980) Report of carcinogenesis bioassay of sodium benzoate in rats: absence of carcinogenicity of sodium benzoate in rats. *Journal of environmental pathology and toxicology*, 4:87-95.

Soni GL, Bhatia IS (1980) Toxicity of phenolics and related compounds to *Fusarium oxasporium* Schlecht. and effect of pH on their toxicity. *Indian journal of agricultural science*, 50(10):772-777.

SRI (1998) *1997/98 directory of chemical producers Europe*. Menlo Park, CA, SRI International (807-808/1613).

Srour R (1989) Benzoic acid. In: Srour R, ed. *Aromatic intermediates and derivatives*. Paris, pp. A.IV.1-A.IV.14 (unpublished report) [cited in BUA, 1995].

Srour R (1998) Benzoic acid and derivatives. In: Srour R, ed. *Aromatic intermediates and derivatives*. Paris, pp. A.IV.1- A.IV.17 (unpublished report).

Steeg E, Montag A (1987) Nachweis aromatischer Carbonsäuren in Honig. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 184:17-19.

Stolpe NB, McCallister DL, Shea PJ, Lewis DT, Dam R (1993) Mobility of aniline, benzoic acid, and toluene in four soils and correlation with soil properties. *Environmental pollution*, 81:287-295.

Stratton GW, Corke CT (1982) Toxicity of the insecticide permethrin and some degradation products towards algave and cyanobacteria. *Environmental pollution*, 29:71-80.

Stuermer DH, Ng DJ, Morris CJ (1982) Organic contaminants in groundwater near underground coal gasification site in northeastern Wyoming. *Environmental science and technology*, 16:582-587.

Suflita JM, Concannon F (1995) Screening tests for assessing the anaerobic biodegradation of pollutant chemicals in subsurface environments. *Journal of microbiological methods*, 21:267-281.

Takemoto S, Kuge Y, Nakamoto M (1981) The measurement of BOD in sea water. *Japanese journal of water pollution research*, 4:80-90.

Tohda H, Horaguchi K, Takahashi K, Oikawa A, Matsushima T (1980) Epstein-Barr virus-transformed human lymphoblastoid cells for study of sister chromatid exchange and their evaluation as a test system. *Cancer research*, 40:4775-4780.

Tong HY, Shore DL, Karasek FW, Helland P, Jellum E (1984) Identification of organic compounds obtained from incineration of municipal waste by high performance liquid chromatographic fractionation and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography*, 285:423-441.

Toth B (1984) Lack of tumorigenicity of sodium benzoate in mice. *Fundamental and applied toxicology*, 4:494-496.

Toyoda M, Ito Y, Isshiki K, Onishi K, Kato T, Kamikura M, Shiroishi Y, Harada Y, Hukasawa Y, Yokoyama T, Yoneda M, Iwaida M (1983a) Daily intake of preservatives, benzoic acid, dehydroacetic acid, propionic acid and their salts, and esters of *p*-hydrobenzoic acid in Japan. *Journal of the Japanese Society of Nutrition and Food Science*, 96:467-480.

Toyoda M, Ito Y, Isshiki K, Onishi K, Kato T, Kamikura M, Shiroishi Y, Harada Y, Hukasawa Y, Yokoyama Y, Yamamoto Y, Fujii M, Iwaida (1983b) Estimation of daily intake of many kinds of food additives according to the market basket studies in Japan. *Journal of the Japanese Society of Nutrition and Food Science*, 36:489-497.

Tremblay GC, Qureshi IA (1993) The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen. *Pharmacology and therapeutics*, 60:63-90.

Tyler TA (1984) Liquid chromatographic determination of sodium saccharin, caffeine,

aspartame, and sodium benzoate in cola beverages. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 67(4):745-747.

UK MAFF (1995) *Survey of sulphur dioxide and benzoic acid in foods and drinks*. London, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Joint Food Safety and Standards Group (Food Surveillance Information Sheet No. 65; http://maff.gov.uk/food/infsheet/ 1995/ no65/65sulben.htm).

Urano K, Kato Z (1986) Evaluation of biodegradation ranks of priority organic compounds. *Journal of hazardous materials*,13:147-159.

US FDA (1972a) *GRAS (Generally Recognized As Safe) food ingredients: benzoic acid and sodium benzoate*. Washington, DC, US Food and Drug Administration.

US FDA (1972b) *Teratologic evaluation of FDA 71-37 (sodium benzoate)*. East Orange, NJ, US Food and Drug Administration, Food and Drug Research Laboratory.

US FDA (1973) *Evaluation of the health aspects of benzoic acid and sodium benzoate as food ingredients*. Bethesda, MD, US Food and Drug Administration, Life Sciences Research Office (PB-223 837).

US FDA (1974) *Mutagenic evaluation of compound FDA 71-37, sodium benzoate*. Prepared by Litton Bionetics, Inc., Kensington, MD, for the US Food and Drug Administration (Unpublished report PB-245-453/6).

US NTP (1986) *Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl acetate* (CAS No. 140-11-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Technical Report Series No. 250).

US NTP (1989) *Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl alcohol (CAS No. 100-51-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Technical Report Series No. 343).

US NTP (1990) *Toxicology and carcinogenesis studies of benzaldehyde (CAS No.*

100-52-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Technical Report Series No. 378).

US NTP (1993) *Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl acetate (CAS No. 140-11-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies)*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Technical Report Series No. 431).

Veien NK, Hattel T, Justesen O, Noerholm A (1987) Oral challenge with food additives. *Contact dermatitis*, 17:100-103.

Velsicol Chemical Corp. (1981) *Four week subacute inhalation toxicity study of benzoic acid in rats*. Report prepared by International Research and Development Corporation, Mattawan, MI, for Velsicol Chemical Corporation, Chicago, IL (FYI-OTS-1281-0147).

Ventullo RM, Larson RJ (1985) Metabolic diversity and activity of heterotrophic bacteria in ground water. *Environmental toxicology and chemistry*, 4:759-771.

Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, Alterman EK, Thomas CA (1980) Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. *Toxicology and applied pharmacology*, 56:265-273.

Villanueva MBG, Jonai H, Kanno S, Takeuchi Y (1994) Dietary sources and background levels of hippuric acid in urine: Comparison of Philippine and Japanese levels. *Industrial health*, 32:239-249.

Vind HP, Hochman H (1960) *Toxicity of chemicals to marine borers—1. Interim report*. Port Hueneme, CA, US Naval Civil Engineering Laboratory, pp. 1-134 (TR 048) [cited in Environmental Chemicals Data and Information Network (ECDIN) Database, 1998, compiled by Commission of the European Communities, Joint Research Centre, Ispra Establishment, Ispra (Varese)].

Vogt T, Landthaler M, Stolz W (1999) Sodium benzoate-induced acute leukocytoclastic vasculitis with unusual clinical appearance. *Archives of dermatology*, 135:726-727.

Waldo JF, Masson JM, Lu WC, Tollstrup J (1949) The effect of benzoic acid and caronamide on blood penicillin levels and on renal function. *American journal of medical sciences*, 217:563-568.

Wallhäusser KH (1984) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung; Keimidentifizierung- Betriebshygiene; 3. Auflage*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, pp. 399-400.

Ward TE (1985) Characterizing the aerobic and anaerobic microbial activities in surface and subsurface soils. *Environmental toxicology and chemistry*, 4:727-737.

Warth AD (1988) Effect of benzoic acid on growth yield of yeasts differing in their resistance to preservatives. *Applied and environmental microbiology*, 54:2091-2095.

Wester RC, Maibach HI (1976) Relationship of topical dose and percutaneous absorption in rhesus monkey and man. *Journal of investigative dermatology*, 67:518-520.

Wester RC, Noonan PK (1980) Relevance of animal models for percutaneous absorption. *International journal of pharmaceutics*, 7:99-110.

WHO (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria 170).

WHO (1996) *Toxicological evaluation of certain food additives*. Prepared by the 46th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series 37).

WHO (1999) *Safety evaluation of certain food additives*. Prepared by the 51st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization, pp. 403-414 (WHO Food Additives Series 42).

Wiley HM, Bigelow WD (1908) *Influence of benzoic acid and benzoate on digestion and health*. Bulletin 84, Part IV. Bureau of Chemistry, US Department of Agriculture [cited in US FDA, 1972a].

Williams RT (1967) Comparative patterns of drug metabolism. *Federation proceedings*, 26:1029-1039.

Winkeler HD, Puttins U, Levsen K (1988) [Organic compounds in rainwater.] *Vom Wasser*, 70:107-117 (in German).

Xing W, Zhang Z (1990) A comparison of SCE test in human lymphocytes and *Vicia faba*: a hopeful technique using plants to detect mutagens and carcinogens. *Mutation research*, 241:109-113.

Yomota C, Isshiki K, Kato T, Kamikura M, Shiroishi Y, Nishijima M, Hayashi H, Hukasawa Y, Yokojama T, Yoneda M, Moriguchi H, Uchiyama H, Shiro T, Ito Y (1988) [Estimation of daily intake of 8 kinds of organic acids, 4 kinds of nucleic acids, ortho-phosphate, benzoic acid, glycerol monostearate, sodium alginate, sulfur dioxide, nitrate, nitrite, mannitol, sorbitol, glycerol and ammonium hydroxide from fresh foods purchased in Japan according to the market basket method.] *Journal of the Japanese Society of Nutrition and Food Science*, 41:11-16 (in Japanese).

York RG, Barnwell P, Bailes W (1986) *Screening of priority chemicals for reproductive hazards*. Unpublished report (ETOX-85-1002) submitted to Experimental Toxicology Branch, Division of Biomedical and Behavioral Science, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, by Environmental Health Research and Testing Inc., Cincinnati, OH. Submitted to WHO by ILSI Europe, Brussels [cited in WHO, 1996].

Zahn R, Wellens H (1980) [Examination of biological degradability through the batch method—further experience and new possibilities of usage.] *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 13:1-7 (in German).

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1988) *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, Suppl. 11(12):1-158.

Zhang H, Kanzaki H, Kawazu K (1997) Benzoic acid accumulation in the *Pinus thunbergii* callus inoculated with the pine wood nematode, *Bursaphelenchus xylophilus*.

Zeitschrift für Naturforschung, 52:329-332.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS

US FDA (1972a) ***GRAS (Generally Recognized As Safe) food ingredients: benzoic acid and sodium benzoate*****. Washington, DC, US Food and Drug Administration**

This report was prepared by Informatics Inc., Rockville, MD, for the US Food and Drug Administration.

BUA (1995) ***BUA-Stoffbericht Benzoesaeure, Natriumbenzoat*****. Beratergremium fuer Umweltrelevante Altstoffe. Stuttgart, S. Hirzel Verlag (Stoffbericht Nr. 145)**

For the BUA review process, the company that is in charge of writing the report (usually the largest producer in Germany) prepares a draft report using literature from an extensive literature search as well as internal company studies. This draft is subject to a peer review in several readings of a working group consisting of representatives from government agencies, the scientific community, and industry.

WHO (1996) ***Toxicological evaluation of certain food additives*****. Prepared by the 46th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series 37)**

The first draft on benzyl acetate, benzyl alcohol, benzaldehyde,and benzoic acid and its salts was prepared by E. Vavasour, Chemical Health Hazard Assessment Division, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario. The meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives was held from 6 to 15 February 1996 in Geneva.

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on benzoic acid and sodium benzoate was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS National Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World

Health Organization, Switzerland

M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec (IRSST), Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

W.F. ten Berge, WXS, Netherlands

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

R.S. Chhabra, National Institute for Environmental and Health Sciences/National Institutes of Health (NIEHS/NIH), USA

S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, United Kingdom

P. Edwards, Department of Health, United Kingdom

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine (BgVV), Germany

C. Hiremath, US Environmental Protection Agency, USA

P. Schulte, National Institute for Occupational Safety and Health, USA

D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Australia

P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, People's Republic of China

K. Ziegler-Skylakakis, Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA), Germany

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Sydney, Australia, 21-24 November 1999

Members

Dr R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr R.M. Bruce, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Dr S. Kristensen, National Occupational Health and Safety Commission (Worksafe), Sydney, NSW, Australia

Mr C. Lee-Steere, Environment Australia, Canberra, ACT, Australia

Ms M. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms F. Rice, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Sekizawa, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, NSW, Australia (*Chairperson*)

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

Observers

Mr P. Howe, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GmbH, Oberschleissheim, Germany

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

安息香酸

ICSC番号:0103

安息香酸
BENZOIC ACID
Benzenecarboxylic acid
Phenyl carboxylic acid
$C_7H_6O_2/C_6H_5COOH$
分子量:122.1

CAS登録番号:65-85-0
RTECS番号:DG0875000
ICSC番号:0103

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性。	**裸火禁止。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。	粉塵の堆積を防ぐ。密閉系、粉塵防爆型電気および照明設備。	火災時：水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露			
吸入	咳、咽頭痛。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。
皮膚	発赤、灼熱感、痒み。	保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質をプラスチック容器内に掃き入れる。湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を多量の水で洗い流す。 ・個人用保護具：顔面シールド、保護衣。		

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

安息香酸

ICSC番号:0103

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶あるいは粉末。

物理的危険性:
粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

化学的危険性:
水溶液は弱酸である。酸化剤と反応する。

許容濃度:
TLV は設定されていない。

MAK:IIb(MAK値は設定されていないが、データは公表されている)(DFG 2006)。
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化したとき、空気中で有害濃度に達する速度は不明である。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。接触すると非アレルギー性発疹を引き起こすことがある。

長期または反復暴露の影響:

物理的性質

・沸点:249℃
・融点:122℃ (「注」参照)
・密度:1.3 g/cm^3
・水への溶解度:0.29 g/100 ml(20℃)

・蒸気圧:0.1 Pa(25℃)
・相対蒸気密度(空気＝1):4.2
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気＝1):1
・引火点:121℃ (c.c.)
・発火温度:570℃
・log Pow (オクタノール/水分配係数):1.87

環境に関するデータ

注

・100℃で昇華し始める。

NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)1;R(反応危険性)-

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。