

飼料添加物の基準の見直し

(安息香酸の対象飼料拡大)

飼料添加物については、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和 28 年法律第 35 号) 第 2 条第 3 項並びに第 3 条第 1 項及び第 2 項の規定に基づき、農林水産大臣が農業資材審議会の意見を聴いて指定し、その基準又は規格を設定している。

令和 5 年 12 月 25 日付け 5 消安第 5492 号をもって諮問された安息香酸を含む飼料の基準の改正について、飼料添加物効果安全性小委員会において検討した。その概要は次のとおりである。

1. 基準を改正する飼料添加物

飼料添加物名 : 安息香酸

用 途 : 飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進

2. 経過

令和 5 年 12 月 25 日 諮問

令和 5 年 12 月 25 日 飼料添加物効果安全性小委員会

3. 飼料安全部会の審議結果

効果安全性を確認した(資料 P. 2~21 のとおり)

基準を作成した(資料 P. 22 のとおり)。

飼料添加物の効果安全性について（案）

安息香酸

（第2版）

令和6年3月12日

農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課

目 次

1	名称等	2
2	起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況及び使用状況等	2
3	効果に関する事項	2
3-1	効果を裏付ける野外応用試験	2
3-1-1	豚	2
3-1-2	豚	3
3-1-3	豚	4
3-1-4	豚	4
3-1-5	豚	5
3-1-6	豚	6
4	残留性に関する事項	7
5	安全性に関する事項	8
5-1	毒性試験	8
5-1-1	一般毒性試験	8
5-1-1-1	単回投与毒性試験	8
5-1-1-2	反復投与毒性試験（短期）	8
5-1-2	特殊毒性試験	8
5-1-2-1	世代繁殖試験	8
5-1-2-2	発生毒性試験	8
5-1-2-3	変異原性試験	9
5-1-3	生体内動態に関する試験	10
5-2	対象家畜等を用いた飼養試験	10
5-2-1	豚	11
5-2-2	豚	14
5-2-3	豚	15
5-2-4	豚	16
6	審議結果	19
7	参照（参考文献及び参考資料）	20

安息香酸に関する効果安全性について

1 名称等

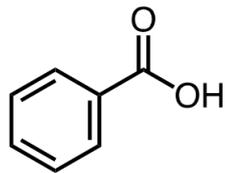
一般名：安息香酸

化学名：Benzoic acid

化学式：C₇H₆O₂ (分子量 122.12)

CAS 番号：65-85-0

化学構造式：



用途：飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進

対象家畜：豚

添加上限量：0.5%

2 起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況及び使用状況等

安息香酸はエゴノキ科の樹木の樹脂である安息香中に含まれ、1832年に化学構造が明らかにされた有機酸（芳香族カルボン酸）の一種である。

化学合成された安息香酸は、多くの分野で利用されており、国内においては、医薬品（殺菌剤、保存剤等）及び食品添加物（保存料）として使用が認められている。

国内においては、「飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進」を目的として、令和4年に子豚（種豚育成中のものを除く体重がおおむね70kg以内の豚）用飼料を対象として飼料添加物に指定され、飼料への添加量は、0.5%以下と定められている。

海外においては、EU、米国等で飼料添加物として認められており、EUでは増体目的で子豚、肥育豚用飼料を対象として使用が認められている。

3 効果に関する事項

3-1 効果を裏付ける野外応用による試験

3-1-1 豚

(1) 方法

豚（(German Landrace×German Edelschwein)×Pietrain種、雌雄、21日齢、平均体重6.5kg）を用いて、基礎飼料（陰性対照群）、基礎飼料に安息香酸を0.35、0.5%（それぞれ210、300mg/kg体重/日）で添加した飼料、安息香酸ナトリウムを0.4%（240mg/kg体重/日）で添加した飼料をそれぞれ42日間給与した（1群2頭、15反復）。

(2) 統計解析

試験結果について、一元配置分散分析により行い、有意水準 5% で有意差が認められた項目については、Tukey の範囲検定により有意性を検討した。

(3) 結果

得られた結果を表 1 に示す。1 日増体量及び 1 日飼料摂取量については、安息香酸添加群は基礎飼料群に比べ有意に高かった。[参照 1]

表 1 豚用飼料に添加したときの安息香酸の給与効果

	基礎飼料群	安息香酸添加群 (%)		安息香酸ナトリウム添加群 (%)
		0.35	0.5	0.4*
1 日増体量 (g/日)	347 ^a	392 ^b	392 ^b	371 ^{ab}
1 日飼料摂取量 (g/日)	504 ^a	559 ^b	550 ^b	538 ^{ab}
飼料要求率	1.46	1.42	1.41	1.45

*) 安息香酸ナトリウムとして

各値は平均値

各項目内の異文字間に有意差あり (one-way ANOVA、Tukey's HSD test, $p < 0.05$)

3-1-2 豚

(1) 方法

豚 (PIC L1050 (Large White × Landrace) 種、雄、平均体重 7.1 ± 0.6 kg) を用いて、基礎飼料 (陰性対照群)、基礎飼料に安息香酸を 0.3、0.5% (それぞれ 180、300 mg/kg 体重/日) で添加した飼料をそれぞれ 28 日間給与した (1 群 6 頭、8 反復)。

(2) 統計解析

試験結果については、各反復を試験単位とする GLM モデルを用いて、有意水準 5% で実施した。群間の差は Levene's 検定で確認した。

(3) 結果

得られた結果を表 2 に示す。1 日増体量、1 日飼料摂取量及び飼料要求率について、安息香酸添加により基礎飼料より良好な結果を示した。[参照 2]

表 2 豚用飼料に添加したときの安息香酸の給与効果

	基礎飼料群	安息香酸添加群 (%)	
		0.3	0.5
1 日増体量 (g/日)	428	470	493
1 日飼料摂取量 (g/日)	609	645	678
飼料要求率	1.42	1.38	1.38

各値は平均値

3-1-3 豚

(1) 方法

豚 (PIC L1050 (Large White×Landrace) 種、雄、平均体重 36.1 ± 3.6 kg) を用いて、基礎飼料に安息香酸を 0、0.3、0.5% (それぞれ 0、180、300 mg/kg 体重/日) で添加した飼料をそれぞれ 70 日間給与し飼育成績 (体重、飼料摂取量、飼料要求率) の比較を行った (1 群 6 頭、16 反復)。

(2) 統計解析

試験結果については、各反復を試験単位とする GLM モデル及び Tukey 法を用いた。

(3) 結果

各項目の結果を表 3 に示した。0%群の 2 頭と 0.3%群の 3 頭が直腸脱、跛行、または腸炎を発症したために除外された。飼料摂取量について、安息香酸各用量群は基礎飼料群と比較して差はなかった。日間増体量及び飼料要求率について、0%群と比較し安息香酸添加群での有意な改善が見られ ($p < 0.05$)、試験終了時の平均体重も有意に増加した。 ($p < 0.05$)。[参照 3]

表 3 豚用飼料に添加したときの安息香酸の給与効果

		安息香酸			SEM	線形 回帰	二次 回帰
		0%群	0.3%群	0.5%群			
n 数 (〜い死数)		94 (2)	93 (3)	96 (0)			
体 重 (kg)	0 日	36.1 ± 3.7	36.0 ± 3.4	36.3 ± 3.7	0.10	0.315	0.232
	35 日	74.5 ± 4.6^a (100)	76.5 ± 3.8^b (102.7)	76.1 ± 4.7^{ab} (102.1)	0.51	0.022	0.112
	70 日	109.8 ± 4.9^a (100)	113.9 ± 3.8^b (103.7)	113.5 ± 5.2^b (103.4)	0.76	<0.001	0.048
平均日間 増重量 (g)		$1,048 \pm 52^a$ (100)	$1,110 \pm 31^b$ (105.9)	$1,103 \pm 38^b$ (105.2)	11	<0.011	0.051
平均日間 飼料摂取量 (g)		$2,787 \pm 154$ (100)	$2,860 \pm 124$ (104.1)	$2,844 \pm 168$ (102.0)	30	0.159	0.308
飼料要求率		2.66 ± 0.14^a (100)	2.58 ± 0.10^b (97.0)	2.58 ± 0.10^b (97.0)	0.03	0.007	0.230

() 内は、無添加群を 100 とした場合
異符号間に有意差あり (Tukey test, $p < 0.05$)

3-1-4 豚

(1) 方法

豚 (LW 種、雌雄、26~29 日齢、平均体重 5.8~8.1 kg) を用いて、基礎飼料に安息香酸を 0、0.25、0.5、1.0% (それぞれ 0、150、300、600 mg/kg 体重/日) で添加した飼料及びフマル酸を 2.0% (1200 mg/kg 体重/日) で添加した飼料をそれぞれ 8 週間給与した (1 群 4 頭、3 反復)。[参照 3]

別に、豚（LW種、雌雄、28～32日齢、平均体重6.1～10.3kg）を用いて、同一の試験計画による試験を行った。[参照4]

（2）統計解析

試験結果について、乱塊法及び平方和の分割により分析を行った。

（3）結果

得られた結果を表4に示した。

2試験の結果の平均を求めたところ、増体量については0.5%及び1.0%添加群で、飼料摂取量については1.0%添加群で、基礎飼料群と比べて有意に高かった。飼料要求率については安息香酸添加群において基礎飼料群より良好であったが、有意差は見られなかった。[参照5]

表4 豚用飼料に添加したときの安息香酸の給与効果（2試験の平均）

	基礎飼料 群	安息香酸添加群（%）			フマル酸 2.0%
		0.25	0.5	1.0	
増体量（kg/頭）	29.9 ^a	32.4 ^{ab}	32.8 ^b	33.7 ^b	32.2 ^{ab}
飼料摂取量（kg/頭）	62.4 ^a	65.3 ^{ab}	65.8 ^{ab}	67.4 ^b	64.1 ^{ab}
飼料要求率	2.10	2.04	2.02	2.02	2.02

各値は平均値

各項目内の異文字間に有意差あり（乱塊法，平方和の分割， $p < 0.05$ ）

3-1-5 豚

（1）方法

豚（（ランドレース×デュロック）×PIC 337、雌雄480頭^注）、11～12週齢、平均体重33kg）を用いて、基礎飼料に安息香酸を0%、0.3%（180mg/kg体重/日相当）の割合で添加した飼料で82日間給与して、飼育成績（体重、飼料摂取量、飼料要求率）の比較を行った（1群20頭、雌雄各12反復）。

注）同時に給与された成長改善剤単体及び安息香酸との併用区の成績は除く。

（2）統計解析

試験結果について、一元配置分散分析により行い、群間に有意差が認められた項目については、Tukeyの方法により多重比較を行った。

（3）結果

各項目の結果を表5に示した。

飼料摂取量および飼料要求率について、添加群は基礎飼料群と比較して差はなかった。無添加群と比較し添加群で日間増体量および試験終了時の平均体重が有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。[参照6]

表 5 豚用飼料における安息香酸の給与効果

		0%群	0.3%群	p-value
体重(kg)	0日	32.4	33.3	0.003
	43日	66.9 ^a (100)	70.3 ^b (105.1)	
	82日	103.8 ^a (100)	107.7 ^b (103.8)	0.017
平均日間増重量 (g)		872 ^a (100)	909 ^b (104.2)	0.019
平均日間飼料摂取量 (kg)		2.20 (100)	2.26 (102.7)	
飼料要求率		2.53 (100)	2.50 (98.8)	ns

() 内は、無添加群を 100 とした場合。 異符号間に有意差あり (ANOVA・Tukey test, $p < 0.05$)

3-1-6

(1) 方法

豚 ((ラージホワイト×ランドレース) ×ピエトレン、雌雄 192 頭、10~11 週齢、平均体重 27.5kg) を用いて、基礎飼料に安息香酸を 0%、0.3% (180 mg/kg 体重/日相当) の割合で添加した飼料で 119 日間給与して、飼育成績 (体重、飼料摂取量、飼料要求率) の比較を行った (1 群 1 頭、雌雄各 48 反復)。

(2) 統計解析

試験結果の解析は、2 元配置分散分析により行い、群間に有意差が認められた項目については、Tukey の方法により多重比較を行った。

(3) 結果

各項目の結果を表 6 に示した。

無添加群と比較し添加群において日間増体量で有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。また、最終体重について良好な傾向を示した。日間飼料摂取量および飼料要求率に差は認められなかった。[参照 7]

表 6 豚用飼料における安息香酸の給与効果

		0%	0.3%	p-value
体重(kg)	0 日	27.4	27.5	0.798
	42 日	53.8 (100)	55.4 (103.0)	0.127
	78 日	87.2 (100)	90.2 (103.4)	0.052
	119 日	128.7 (100)	132.7 (103.1)	>0.050
平均日間増重量 (g)		852 ^a (100)	884 ^b (103.8)	0.040
平均日間飼料摂取量 (g)		2212 (100)	2275 (102.8)	0.182
飼料要求率		2.60 (100)	2.57 (98.8)	0.366

() 内は、無添加群を 100 とした場合。 異符号間に有意差あり (Two-way ANOVA, $p < 0.05$)

4 残留性に関する事項

(1) 方法

豚 (雄、12 週齢、平均体重 60 kg) 2 頭を用いて、¹⁴C でラベルした安息香酸を 300 mg/kg 体重/日 (飼料中に 1% 添加相当) の用量で胃内挿管により 24 時間毎に 3 回投与した。

(2) 結果

得られた結果について表 7 に示した。

組織中の残留濃度は、肝臓、腎臓中では 1.05~1.56 $\mu\text{g PCE/g}$ 組織、筋肉中では 0.13~0.26 $\mu\text{g PCE/g}$ 組織、脂肪中では 1.4~2.4 $\mu\text{g PCE/g}$ 組織であった。[参照 8]

表 7 ¹⁴C でラベルした安息香酸を豚に投与したことによる組織分布

組織	残留濃度 ($\mu\text{g PCE/g}$ 組織)
肝臓	1.23
腎臓	<0.001
筋肉	0.26
筋肉 (脚)	0.15
脂肪 (腎周囲)	2.4
脂肪 (腹部) ($\mu\text{g PCE/g}$ 組織)	1.4

* PCE (Parent compound equivalents)

5 安全性に関する事項

5-1 毒性試験

5-1-1 一般毒性試験

5-1-1-1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験の結果を表 8 に示した。

表 8 マウス及びラットにおける安息香酸の単回投与毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	経口	2,250	参照 9
ラット	経口	3,040	参照 10
マウス	経口	1,940~2,263	
ラット	経口	2,000~2,500	参照 11

5-1-1-2 反復投与毒性試験（短期）

ラットにおける安息香酸ナトリウムの反復投与毒性試験の結果を表 9 に示した。体重、食欲、致死率に影響はなく、臓器における組織学的変化も見られなかった。

表 9 ラットにおける安息香酸ナトリウムの反復投与毒性試験結果

動物種	匹数	用量	投与期間	NOAEL (mg/kg 体重/日)	参照
ラット (Sherman 系)	雌雄各 5 匹	16~1,090 mg/kg 体 重	30 日	1,090	参照 10

5-1-2 特殊毒性試験

5-1-2-1 世代繁殖試験

ラットにおける安息香酸の世代繁殖試験の結果を表 10 に示した。成長、生殖、授乳及び生存期間について、いずれも影響は見られなかった。[参照 9]

表 10 ラットにおける安息香酸の世代繁殖試験結果

動物種	匹数	用量	投与期間	NOAEL (mg/kg 体重/日)	参照
ラット	雌雄各 20 匹	375、750 mg/kg 体 重	1、2 世代：生涯 3 世代：16 週 4 世代：繁殖まで	各世代 750	参照 9

5-1-2-2 発生毒性試験

ラットにおける安息香酸の発生毒性試験の結果を表 11 に示した。胎児について、投与による致死、吸収は見られず、奇形が生じた割合は 3%となり非投与区と同程度であ

った。[参照 9]

表 11 ラットにおける安息香酸の発生毒性試験結果

動物種	匹数	用量	投与期間	NOAEL (mg/kg/体重/日)	参照
ラット (Wistar 系)	7 匹	510 mg/kg 体重 (単回経口)	妊娠 9 日目 から 20 日	510 mg/kg 体重	参照 9

5-1-2-3 変異原性試験

ラットにおける安息香酸の変異原性試験の結果を表 12 に示した。

表 12 変異原性試験結果

	試験	対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験*1	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0~2,000 µg/plate	陰性	参照 9
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98、TA100、TA1535、 TA1537	10~1,000 µg/plate	陰性	参照 10
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	33~10,000 µg/plate	陰性	
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、TA1537	~10,000 µg/plate	陰性	
染色体異常試験*2	ヒト培養リンパ球		0~2.0 mmol/L	陰性	参照 9
	ヒト培養リンパ芽球		0~30 mmol/L	陰性	
	チャイニーズハムスター CHL 細胞		0~1,500 µg/mL	陰性	参照 10
	チャイニーズハムスター CHO 細胞		0~10 mmol/L	陰性	
	チャイニーズハムスター CHL 細胞*3		0~2000 µg/mL	陽性	
	チャイニーズハムスター CHL 細胞*3		139mg/mL	陽性	
	チャイニーズハムスター DON 細胞*3		1~10mmol/L	陽性	

in vivo	染色体異常試験*3	SD 雄ラット、骨髄細胞	50、500、5,000 mg/kg 体重 (単回投与後 6、24 及び 48 時間後又は 5 日間連続投与 6 時間後)	陰性	参照 17
	コメット試験*4	CD-1 雄マウス、腺胃、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髄	1,000 mg/kg 体重、単回経口投与 3 時間及び 24 時間後	陰性	
in vivo	優性致死試験*3	SD 雄ラット	50、500、5,000 mg/kg 体重 (単回又は 5 日間連続投与後、それぞれ 7 又は 8 週間雌と交配)	陰性	参照 17
	宿主経路試験*3	ICR 雄マウス、 <i>Salmonella Typhimurium</i> TA1530, G46、 <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> D3	50、500、5,000 mg/kg 体重 (単回又は 5 日間連続投与)	陰性	

*1 代謝活性化系の存在下、非存在下で実施

*2 代謝活性化系の非存在下で実施

*3 被験物質として安息香酸ナトリウムを使用

*4 被験物質として安息香酸及び安息香酸ナトリウムを使用

変異原性試験では、*in vitro* 系で細菌を用いた復帰突然変異試験とヒト及びチャイニーズハムスターの細胞を用いた染色体異常試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であり、ヒト及びチャイニーズハムスターの細胞を用いた染色体異常試験においても代謝活性化系非存在下では陰性であった。

また、*in vivo* 系でマウス及びラットを用いた、染色体異常試験、コメット試験、優性致死試験及び宿主経路試験が実施されたが、いずれの試験においても陰性であった。[参照 17]

したがって、安息香酸には生体に影響する変異原性は認められないと判断された (表 12 参照)。[参照 9,10]

5-1-3 生体内動態に関する試験

(1) 方法

豚 (Large White 種、雄) 2 匹を用いて、¹⁴C でラベルした安息香酸 50 mg/kg を経

口投与した。

(2) 結果

投与後 24 時間以内に排泄された尿中において、¹⁴C の排泄率は 49.5%であった。

排泄された尿中の放射性残留物質の割合については、89%が馬尿酸であり、11%が安息香酸であった (表 13 参照)。[参照 12]

表 13 ¹⁴C でラベルした安息香酸を豚に経口投与したときの尿中の残留状況

14C 排泄率 (%、24h)		49.5
排泄成分の割合 (%、24h)	安息香酸	11
	馬尿酸	89
	Benzoyl glucuronide	Trace

各値は平均値

5-2 対象家畜等を用いた飼養試験

5-2-1 豚

(1) 方法

豚 (LWD 種、雌雄、31~34 日齢、平均体重 6.7~9.3 kg) を用いて、基礎飼料、安息香酸を 0.25、0.5、1.0、1.5% (それぞれ 150、300、600、900 mg/kg 体重/日) で添加した飼料をそれぞれ 8 週間給与した (1 群 6 頭、4 反復)。

(2) 統計解析

血液学的検査の結果の解析は乱塊法を用いて行った。群間に危険率 5%以下で有意差が認められた項目については、Tukey 検定で検討した。

(3) 結果

各項目の結果について表 14 に示した。

増体量、飼料摂取量及び飼料要求率について、有害事象は見られなかった。胃の病変スコアについては、安息香酸添加群は基礎飼料群に比べ高くなったが、1.0%以下の添加群ではほぼ一定であった。

組織病理学的検査において、基礎飼料群及び安息香酸添加群において前胃部、噴門部及び胃底部に過角化等の所見が認められた。[参照 13]

表 14 子豚飼料に添加した際の安息香酸の給与効果

・飼育成績	基礎飼料群	安息香酸添加群			
		0.25%	0.5%	1.0%	1.5%
へい死頭数	0	1	0	0	0
平均増体重 (g/頭)	38.1 (100)	39.5 (103.7)	39.8 (104.5)	41.7 (109.4)	41.4 (108.7)
平均飼料摂取量 (g/頭)	81.8 (100)	83.4 (102.0)	86.3 (105.5)	86.8 (106.1)	86.4 (105.6)
平均飼料要求率 (%)	2.15	2.11	2.17	2.08	2.09

		(100)	(98.1)	(100.9)	(96.7)	(97.2)
下痢の発生状況 (累積平均頭数)		50	33	34	18	23
・血液学的検査						
異符号間で有意差あり (p<0.05、乱塊法, Tukey の多重検定)						
赤血球 (×10 ⁴ /uL)	0週	595	583	596	614	605
	4週	619ab	616a	635ab	659b	645ab
	8週	645	647	654	673	668
白血球 (×10 ⁴ /uL)	0週	187a	183a	156b	170ab	158b
	4週	207	194	180	215	186
	8週	188	181	183	170	173
ヘモグロビン (g/dL)	0週	12.0	11.7	11.9	11.9	12.0
	4週	12.2a	12.3a	12.6ab	12.9b	12.8ab
	8週	12.7	13.1	12.9	12.9	13.0
ヘマトクリット (%)	0週	38.4	38.3	38.9	38.7	38.4
	4週	39.1a	40.2a	41.3bc	42.0c	40.9bc
	8週	40.1	41.1	41.0	40.8	40.9
好塩基球 (白血球分画、%)	0週	0.2	0.1	0.3	0.1	0.2
	4週	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
	8週	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0
好酸球 (白血球分画、%)	0週	1.0	0.8	1.0	0.7	0.6
	4週	1.1	1.2	1.1	1.0	1.3
	8週	2.1ab	2.7a	1.1b	1.8ab	1.9ab
桿状核球 (白血球分画、%)	0週	5.4	4.8	4.9	4.8	5.5
	4週	2.8	2.1	2.4	2.0	2.2
	8週	1.8	1.9	1.9	1.7	1.7
分葉核球 (白血球分画、%)	0	34.3	34.3	36.8	36.4	37.5

球分画、%)	週					
	4週	30.0	28.0	27.1	27.1	25.4
	8週	29.7	29.3	29.0	29.5	28.3
リンパ球(白血球分画、%)	0週	59.4	60.0	57.3	58.6	58.3
	4週	67.3	69.1	70.0	70.7	71.9
	8週	67.0	66.3	68.5	67.6	68.2
単球(白血球分画、%)	0週	5.2a	4.9a	4.8ab	4.2ab	3.5b
	4週	1.7	1.7	1.8	1.2	1.5
	8週	1.3	1.7	1.4	1.1	1.6

・肉眼的剖検結果

全体						
胃	0 (スコア ^{注1)})					
	1					
	2					
	3					
	4					
	5					

	平均 ^{注2)}	■	■	■	■	■
食道	所見なし					

注1) スコアー 0: 正常上皮、1: 小程度の過角化症 (全胃壁の50%以下)、2: 中程度の過角化症 (約50%)、3: 過角化症と小程度の浸潤、びらん、4: 過角化症と中～大程度の浸潤、びらん、5: 過角化症と中～大程度の浸潤、びらん及び潰瘍もしくは食道の狭窄症

注2) それぞれの頭数に対応するスコアをかけたものを合算し群の総頭数(24)で割ったもの

5-2-2 豚

(1) 方法

豚 ((German Landrace×Duroc) × (Landrace B×Hampshire)、雌雄、24日齢、平均体重9.66 kg) を用いて、基礎飼料、安息香酸を0.5、1.0% (それぞれ300、600 mg/kg 体重/日) で添加した飼料をそれぞれ42日間給与した(1群2頭、9反復)。

(2) 結果

各項目の結果について表15に示した。

増体量、飼料摂取量及び飼料要求率に有害事象は見られず、斃死も見られなかった。

血液生化学的検査及び尿検査において、有害事象は認められなかった。

食道及び胃の病変が見られたが、通常認められる程度のものであった。[参照14]

表15 豚用飼料に添加したときの安息香酸の豚への影響

	基礎飼料群	安息香酸添加群 (%)	
		0.5	1.0
増体量 (kg)	20.14	21.14	20.01
飼料摂取量 (kg)	27.45	29.19	28.09
飼料要求率	1.363	1.378	1.406
斃死率 (%)	0	0	0
血中尿素 (mg/dL)	22.6	18.8	15.4
AST*1 (U/L)	86.2	88.1	60.8
ALT*2 (U/L)	56.0	51.0	47.9
ALP*3 (U/L)	238.8	277.9	248.8
尿 pH	6.2	5.6	4.0
食道粘膜の病変スコア*4	■	■	■
食道下部の過角化 (頭数)	■	■	■
胃底部	びらん (頭数)	■	■
	炎症 (頭数)	■	■

各値は平均値

*1 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

*2 アラニンアミノトランスフェラーゼ

*3 アルカリフォスファターゼ

*4 スコア 0：異常なし、1：低度の過角化（表面の 50%以下）、2：中等度の過角化（表面の 50%以上）、3：過角化及び 5 個以下の小さなびらん又はびらん領域の大きさが 2.5 cm 以下、4：過角化及び 10 個以下のびらん又はびらん領域の大きさが 2.5 cm 以上、5：過角化及び 10 個以上のびらん、びらん領域の大きさが 5 cm 以上、潰瘍又は胃の噴門部の狭窄

5-2-3 豚

(1) 方法

豚（Yorkshire×Dutch Landrace）×Yorkshire 種、雌雄、26～29 日齢、平均体重 30～35 kg）を用いて、基礎飼料、安息香酸を 1.5、3.0、4.0、5.0、10.0%（それぞれ 600、1,200、1,600、2,000、4,000 mg/kg 体重/日）で添加した飼料をそれぞれ 100 日間給与した（1 群 8 頭、1 反復）。

(2) 結果

各項目の結果について、表 16-1 及び 16-2 に示した。

1 日増体量及び 1 日飼料摂取量について、安息香酸添加群では基礎飼料群より低くなった。

組織病理学的検査については、特に安息香酸添加群において、食道部に炎症が認められた。[参照 15]

表 16-1 豚用飼料に添加したときの安息香酸の豚への影響

	基礎飼料 群	安息香酸添加群 (%)				
		1.5	3.0	4.0	5.0	10.0
1 日増体量 (g/日)	■	■	■	■	■	■
1 日飼料摂取量 (g/日)	■	■	■	■	■	■
飼料要求率	■	■	■	■	■	■
斃死頭数	■	■	■	■	■	■
血中アルブミン (g/L) (78 日 目)	■	■	■	■	■	■
LDH (U/L) (78 日目)	■	■	■	■	■	■
AST (U/L) (78 日目)	■	■	■	■	■	■
血液 pH	■	■	■	■	■	■
血漿中 Na ⁺ 濃度 (mmol/L)	■	■	■	■	■	■
血漿中 Cl ⁻ 濃度 (mmol/L)	■	■	■	■	■	■

各値は平均値

10.0%添加群は著しい摂取量の低下に伴い添加量を変更しているため参考として記載

* 測定せず

を示したが、授乳時母豚の参照値の範囲内であった。

豚離乳後と殺した母豚より採取した胃の病変結果について表 20 に示した。

各群において軽度から重度の胃の病変が散見され、安息香酸の投与が胃の病変への要因とは確認されなかった。[参照 16]

表 17 安息香酸投与による母豚の体重変化 (kg)

		T1 (無添加)	T2 (0.5% 群)	T3 (1.0% 群)	T4 (2.0% 群)	SEM	p 値
体 重	①種付時	190.6	193.6	184.1	196.8	4.29	0.355
	②108 日目	259.6 (100)	258.7 (99.7)	251.1 (96.7)	256.3 (98.7)	3.89	0.233
	③分娩時	247.5 (100)	242.7 (98.1)	239.0 (96.6)	240.6 (97.2)	3.99	0.189
	④離乳時	223.4b (100)	223.3b (100.0)	213.4ab (95.5)	207.5a (92.9)	4.53	0.002
増 減	② - ①	68.3 (100)	67.4 (98.7)	59.8 (87.6)	65.0 (95.2)	1.67	0.233
	③ - ①	56.2 (100)	51.4 (91.5)	47.7 (84.9)	49.3 (87.7)	1.48	0.189
	④-③	-23.8ab (100)	-19.4b (81.5)	-25.6ab (107.6)	-33.1a (139.1)	1.48	0.005

() 内は、無添加群を 100 とした場合
異符号間に有意差あり (ANOVA・Tukey test, $p < 0.05$)

表 18 安息香酸投与による母豚の背脂肪幅の変化 (mm)

		T1 (無添 加)	T2 (0.5% 群)	T3 (1.0% 群)	T4 (2.0% 群)	SEM	p 値
背 脂 肪 幅	①種付時	13.9	13.7	12.9	13.8	0.30	0.606
	②108 日目	18.9 (100)	18.3 (96.8)	18.3 (96.8)	18.3 (96.8)	0.40	0.858
	③分娩時	18.5 (100)	18.3 (98.9)	17.5 (94.6)	17.3 (93.5)	0.37	0.243
	④離乳時	15.5b (100)	15.9b (102.6)	14.4ab (92.9)	13.9a (89.7)	0.43	0.001
増 減	② - ①	5.37 (100)	4.87 (90.7)	4.77 (88.8)	4.76 (88.6)	0.288	0.858
	③ - ①	4.94 (100)	4.71 (95.3)	3.90 (78.9)	3.75 (75.9)	0.258	0.243
	④ - ③	-3.04 (100)	-2.38 (78.3)	-3.04 (100.0)	-3.72 (122.4)	0.287	0.268

() 内は、無添加群を 100 とした場合
 異符号間に有意差あり (ANOVA・Tukey test, p<0.05)

表 20 母豚の血液学的検査・生化学的検査

	T1 (無添 加)	T2 (0.5% 群)	T3 (1.0% 群)	T4 (2.0% 群)	SEM	p 値
赤血球数 (10 ¹² /L)	5.0	5.3	5.3	4.9	0.07	0.120
ヘマトクリット値 (L/L)	0.34	0.36	0.35	0.34	0.01	0.317
平均赤血球容積 (f L)	68.9	68.7	68.8	69.6	0.46	0.837
ヘモグロビン量 (mmol/L)	6.4	6.9	6.7	6.5	0.09	0.278
平均血色素量 (fmol)	1.30	1.30	1.30	1.33	0.01	0.626
平均血色素濃度 (mmol/L)	18.9	18.9	19.0	19.0	0.05	0.619
白血球数 (10 ⁹ /L)	14.7	14.5	14.7	13.8	0.44	0.881
GOT (IU/L)	36.4	33.1	33.4	32.9	-	0.982
GPT (IU/L)	35.9	33.1	37.8	33.8	-	0.571
γ-GP (IU/L)	33.8	35.3	27.5	30.1	1.519	0.253
ALP (IU/L)	51.0	63.4	49.8	53.3	-	0.200
カルシウム (mmol/L)	2.51	2.50	2.53	2.53	0.016	0.730
リン (mmol/L)	2.09 ^{ab}	2.21 ^b	1.96 ^{ab}	1.84 ^a	0.042	0.007

異符号間に有意差あり (ANOVA・Tukey test, p<0.05)

表 21 胃の病変状況 (頭数)

スコア ^{注1)}	T1 (無添加)	T2 (0.5% 群)	T3 (1.0% 群)	T4 (2.0% 群)	合計	p 値
0	0	0	0	0	0	
1	1	1	0	1	3	
2	1	2	0	2	5	
3	3	3	4	1	11	
4	0	2	1	2	5	
5	7	4	7	6	24	
平均 ^{注2)}	3.9	3.6	4.2	3.8		0.577

注 1) スコア0 : 異常なし、1 : 軽度の過角化症 (全表面の<50%)、2 : 明らかな過角化症 (全表面の50%超)、3 : 過角化症と小さなびらん、4 : 過角化症と大きなびらん、5 : 大きなびらん及び/または潰瘍を伴う過角化症、または食道の狭窄

注 2) Kruskal-Wallis test

6 審議結果

安息香酸の効果安全性について審議した。

「飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進」を本剤の効果とし、添加上限値(豚用飼料に 0.5%) までの濃度で飼料へ添加することは適当であると判断された。

- ①本剤の効果：飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進
- ②対象家畜：豚
- ③添加上限値：0.5%

7 参照（参考文献及び参考資料）

1. Effects of dietary benzoic acid and sodium-benzoate on performance, nitrogen and mineral balance and hippuric acid excretion of piglets (Archives of Animal Nutrition) (2012)
2. Growth performance of nursery and grower-finisher pigs fed diets supplemented with benzoic acid (Animal Nutrition) (2017)
3. 豚に対する安息香酸（製品名「VevoVitall」の野外応用試験（冬季試験）（██████████）（2006）
4. 豚に対する安息香酸（製品名「VevoVitall」の野外応用試験（春季試験）（██████████）（2006）
5. 豚に対する安息香酸（VevoVitall）の野外応用試験（冬季試験および春季試験の総合成績）
6. Effects of VevoVitall® (benzoic acid) and CRINA® Finishing Pigs(blend of essential oils) on performance of pigs from 30kg to slaughter (社内資料) (資料 12)
7. Effects of benzoic acid (VevoVitall®) at dietary addition of 0.3% on performance of growing-finishing pigs. (社内資料) (資料 13)
8. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ¹⁴C-Benzoic Acid in Castrated Male Pigs (TNO Nutrition and Food Research Institute) (2009) (社内資料) (資料 14)
9. OECD SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM (OECD) (2001)
10. Concise International Chemical Assessment Document (WHO) (2000)
11. JECFA Monographs, Benzyl acetate (WHO Food Additives Series 37) (WHO)
12. The Fate of Benzoic Acid in Various Species (Biochemical Journal) (1970)
13. VevoVitall®の豚を用いた飼養試験 最終報告書（██████████）（2018）
14. Efficacy and tolerance study with benzoic acid (VevoVitall®) in early weaned piglets (DSM) (2004)
15. Dose-response relationship of dietary benzoic acid on animal performance and health, and meat quality in growing pigs (Institute for Animal Science and Health) (1998)
16. Tolerance study with benzoic acid (VevoVitall®) in sows (DSM) (2014)
17. EFSA Journal_2016_Scientific Opinion on the re - evaluation of benzoic acid E 210_sodium benzoate E 211, potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives 1

安息香酸の基準及び規格（案）

飼料一般の成分規格並びに製造、使用及び保存の方法及び表示の基準

(1) 飼料一般の製造の方法の基準

ヌ 安息香酸は、豚を対象とする飼料（飼料を製造するための原料又は材料を含む。）以外の飼料に用いてはならない。