

### Ⅲ. 国際機関等における評価

#### 1. JECFA における評価

1961～1999 年の間に複数回評価している。現在の ADI (0.5 mg/kg 体重/日) は 1989 年に設定しており、それまで暫定的な ADI を設定していた。

遺伝毒性については、変異原性を有しないと判断された。

発がん性については、ラット前胃に扁平上皮がんが生じるためには、BHA の 6～12 か月間の混餌投与 (2%) が必要であった。0.125%混餌投与で前胃に軽度の過形成が生じたが、0.1%では生じなかった。豚の試験を再度評価したところ、食道にみられた病理組織学的所見の信頼性が疑わしいと判断した。また、豚におけるこの所見は、ラットの前胃に影響する BHA 濃度よりも有意に高い濃度で生じた。イヌの試験では、投与による悪影響はみられなかった。

ヒトには前胃がないことから、ラットの試験結果をヒトに関連付けることには本質的に疑問があるが、ラットの試験を容易に無視することはできないと考えた。1986 年にも議論し、近年の試験でも確認されているラットに生じる用量依存性及び可逆性のある病変に基づき、ADI を設定することは可能であると結論付けた。

ADI は、ラットの長期毒性試験で得られた無毒性量 (Level causing no toxicological effect) の 0.1% (50.0 mg/kg 体重/日相当) を基に、0.5 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 60、61、88)

#### 2. EU における評価

食品科学委員会 (SCF) は、1978、1983 及び 1989 年に評価している。1989 年の評価では、ラットを用いた 90 日間毒性試験における前胃の過形成に基づく無作用量の 62.5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用すること、またラットを用いた慢性毒性試験で得られた無影響量の 250 mg/kg 体重に安全係数 500 を適用することを考慮した上で、暫定的に ADI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 89)

ANS パネルは、新たに入手されたデータに基づき、2011 年に食品添加物としての BHA の再評価を実施した。遺伝毒性については、BHA の *in vitro* の染色体異常誘発性は活性酸素種の形成による二次的な影響のようであり、閾値が設定できると判断した。また、実施された多くの長期毒性試験及び発がん性試験では、前胃を有する動物のみに胃の過形成、乳頭腫及びがんがみられたことに留意した。この時点で得られている試験結果等から、SCF が設定した 0.5 mg/kg 体重/日を改正する根拠はあると判断した。

マウス及びラットを用いた長期毒性試験から、前胃の過形成に対する BMDL<sub>10</sub> は、マウスでは 245 mg/kg 体重/日、ラットでは 115 及び 83 mg/kg 体重/日と推定したが、齧歯類における前胃の過形成はヒトのリスク評価には関連がないと判断した。

ラットを用いた生殖発生毒性試験で児動物における発育遅延、死亡率増加及び行動への影響が観察され、NOAEL として 0.1% (100 mg/kg 体重/日) が得られた。この NOAEL は、ラット前胃の過形成に対する 2 つの BMDL<sub>10</sub> の範囲内であることから、ラット前胃の過形成に対する BMDL<sub>10</sub> をカバーしていると判断した。NOAEL 100

mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用し、ADI を 1.0 mg/kg 体重/日とした。(参照 3、10)

### 3. 国際がん研究機関 (IARC) における評価

グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある(possibly carcinogenic to humans)<sup>60</sup>) に分類している (1983 及び 1989 年) が、2003 年の評価において、実験動物の前胃に BHA によって腫瘍が発生するメカニズムには、前胃における長い貯留時間に生じたフリーラジカルの生成が関与しており、その後の細胞毒性及び過形成に発展していると考えた。BHA の慢性摂取によって過形成が維持され、前胃に特異的な腫瘍の形成につながっていくと考えた。(参照 90、91)

---

<sup>60</sup> 参照 92 から定義を引用した。

#### IV. 食品健康影響評価

体内動態試験において、経口投与後、BHA は動物体内に速やかに吸収された。体内において、BHA は TBHQ、TBQ 等に代謝され、更にグルクロン酸又は硫酸抱合された。未変化体及び代謝物は主に尿に排泄され、糞にも排泄された。

豚及び鶏において 150 ppm 投与群では投与直後では BHA が認められたが、休薬期間の経過とともに残留はみられなくなった。鶏卵においては、卵黄に残留する傾向がみられ、150 ppm 投与群の最終投与 7 日後で 0.05 µg/g であった。魚類の残留試験で、筋肉には検出されなかった。

遺伝毒性については、BHA 及びその代謝物である TBHQ 等に遺伝子突然変異誘発性はないが、染色体異常誘発性は有すると考えられた。しかしながら、この染色体異常誘発性は、代謝物として生成されたキノン化合物によって活性酸素種が生じたことによる間接的な影響と考えられたことから、BHA 及びその代謝物である TBHQ 等は生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えたことから、BHA の ADI を設定することは可能であると判断した。

発がん性については、BHA を投与したマウス、ラット及びハムスターの前胃において発がんがみられたが、前胃以外の器官に BHA に関連した発がんはみられなかった。代謝物である TBHQ の投与では、マウス及びラットの前胃に発がんはみられなかった。さらに、ラットの前胃に生じた増殖性変化が投与中止後に回復したといった知見も得られている。また、前胃を持たない動物（イヌ、豚及びサル）に発がんはみられなかったことから、前胃に認められた発がん性は、げっ歯類に特異的なものであり、ヒトとの関連性がないと判断した。

亜急性毒性及び慢性毒性試験で認められた影響は、前胃の増殖性変化のほかには、ラットで慢性間質性腎炎、イヌで体重増加抑制及び肝細胞変性であった。

生殖発生毒性では、兎動物に対する毒性（離乳時死亡率の増加及び行動への影響）がみられたが、催奇形性はみられなかった。

各種毒性試験のうち、前胃の増殖性変化以外の毒性所見から得られた最も低い NOAEL は、イヌを用いた 15 か月間慢性毒性試験で得られた 50 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は、通常、試験に用いる品種とは異なる品種のイヌを用いており、さらに用量幅も比較的大きい試験で得られている。しかしながら、ラットの 104 週間慢性毒性及び発がん性試験では 98 mg/kg 体重/日の LOAEL が得られていることから、イヌの試験で得られた NOAEL 50 mg/kg 体重/日を ADI の設定に用いることが適当と判断した。

BHA の ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.5 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

以上から、BHA の食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ADI 0.5 mg/kg 体重/日

ばく露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。



表 36 JECFA、EFSA 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EFSA	食品安全委員会
マウス	104 週間 発がん性 ①	0、約750、約1,500	—	—	約750 前胃の過形成
	104 週間 発がん性 ②	0、約750、約1,500	—	245 (BMDL <sub>10</sub> )	約750 前胃の乳頭腫
ラット	104 週間 慢性毒性 及び発がん性	雄 / 雌 : 0/0、 98/108、414/474	—	115 (BMDL <sub>10</sub> )	98 (LOAEL) 慢性間質性腎炎 及び前胃の過形 成
	104 週間 発がん性 ①	0、54.8、109.6、 230.4、427.6、 1,322.6	—	83 (BMDL <sub>10</sub> )	54.8 前胃の過形成
	104 週間 発がん性 ②	0、約500、約1,000	—	—	約500(LOAEL) 前胃の乳頭腫
	生殖毒性	交配前及び交配期 間: 0、110、220、 420 妊娠期間: 0、100、 210、410 哺育期間: 0、220、 420、800	—	生殖発生毒性: 少 なくとも 100	母動物: 410 異常なし  児動物: 100 死亡率の増加及 び驚愕反射の低 下
	2 週間投 与毒性	0、125、250、375、 500、1,000	—	—	500 胃及び腸管にお ける増殖性変化 (標識率の増加)
	9 及び 27 日間投与 毒性	0、50、125、250、 1,000	—	125 前胃の過形成	125 前胃の過形成等
	90 日間投 与毒性	0、約62.5、約250、 約1,000	62.5	第1試験: 62.5 (LOAEL) 第2試験: 62.5	第1試験: 約62.5 (LOAEL) 第2試験: 約62.5
	13 週間投 与毒性	0、50、125、250、 1,000	—	125 前胃の過形成	125 前胃の過形成
ハムス ター	104 週間 発がん性	0、約1,200、約 2,400	—	—	約1,200 前胃の過形成及 び乳頭腫
ウサギ	発生毒性	0、50、200、400	—	発生毒性: 400	母動物: 400 胎児: 400
イヌ	6 か月間 亜急性毒 性	雄/雌: 0/0、54/62、 111/112、219/231	—	—	111 体重増加抑制
	15 か月間	0、5、50、250	—	—	50

	慢性毒性				肝細胞変性及び顆粒球浸潤並びに洞様血管の狭窄を伴った肝細胞変性
豚	発生毒性	0、50、200、400	—	母動物：200 体重への影響  発生毒性：400	—
サル	発生毒性	BHA/BHT：0/0、 50/50	— 影響なし	100(BHAとBHT の混合) 影響なし	—
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.5 NOEL：50 (安全係数：100) <sup>a</sup>	1.0 NOAEL：100 不確実係数：100	0.5 NOAEL：50 安全係数：100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラットの長期毒性試験 (0.125 % 投与群で軽度の過形成がみられ、0.1%(50 mg/kg 体重/日)にはみられなかった)	ラットを用いた生殖毒性試験	イヌを用いた 15 か月間慢性毒性試験
ADI (mg/kg 体重/日)			0.5	1.0	0.5

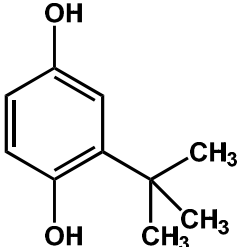
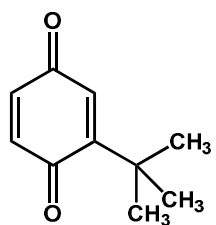
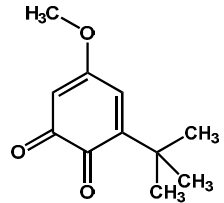
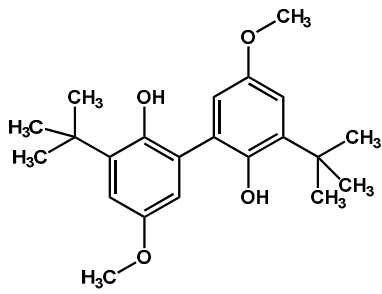
a：ADI 及び NOEL から推定した。

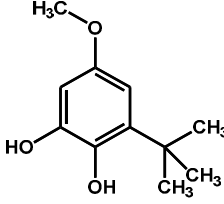
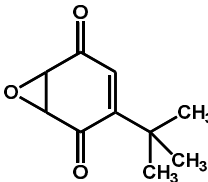
〈別紙 1 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ANS パネル	(欧州食品安全機関) 食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル
AP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC <sub>0~t</sub>	投与 t 時間後までの血(漿)中濃度時間曲線下面積
BBN	N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン
BCS	バソクプロインジスルホン酸
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Level : ベンチマーク用量信頼下限値
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
CL	クリアランス
C <sub>max</sub>	血(漿)中最高濃度
DEN	ジエチルニトロソアミン
DMBA	7,12-ジメチルベンズ(a)アントラセン
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン
E <sub>2</sub>	17β-エストラジオール
EC <sub>10</sub>	10%効果濃度
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EFSA	欧州食品安全機関
EHEN	N-エチル-N-ヒドロキシエチルニトロソアミン
ER	ヒトエストロゲン受容体
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	ガスクロマトグラフィー・質量分析
Glb	グロブリン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小影響量
MNNG	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

MNU	N-メチルニトロソウレア
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型)
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
8-oxodG	7-hydroxy-8-oxo-2'-deoxyguanosine
RBC	赤血球
SCE	姉妹染色分体交換
T <sub>1/2</sub>	血(漿)中半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
Vd	分布容積
WBC	白血球

〈別紙 2 : 代謝物略称〉

略称	代謝物名
TBHQ	<p><i>tert</i>-ブチルヒドロキノン (BHA の脱メチル体)</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: right;">(参照 59)</p>
TBQ	<p><i>tert</i>-ブチルキノン</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: right;">(参照 17)</p>
BHA-o-O	<p>3-<i>tert</i>-ブチルアニソール-4,5-キノン</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: right;">(参照 17)</p>
diBHA (BHA dimer)	<p>2,2'-ジヒドロキシ-3,3'-ジ-<i>tert</i>-ブチル-5,5'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: right;">(参照 17)</p>

<p>BHA-OH</p>	<p>3-<i>tert</i>-ブチル-4,5-ジヒドロキシアニソール</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: right;">(参照 17)</p>
<p>TBQO</p>	<p><i>tert</i>-ブチルキノノンオキシド</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: right;">(参照 31)</p>

## 〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Edition
3. EFSA: Scientific opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole – BHA (E 320) as a food additive. EFSA Journal 2011; 9(10): 2392-2440
4. Environment Canada and Health Canada: Phenol, (1,1-dimethylethyl)-4-methoxy-(Butylated hydroxyanisole), Screening assessment for the challenge. 2010
5. EC: European Union Register of Feed Additives pursuant to Regulation (EC) No 1831/2003.
6. JECFA: Butylated hydroxyanisole. WHO Food Additives Series 42 1992
7. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 BHA 飼料添加物に関する試験抄録（非公表）
8. 食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）別表第一
9. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号）
10. EFSA: Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to tertiary-butylhydroquinone (TBHQ). EFSA Journal 2004; 84: 1-50
11. JECFA: tert-Butylhydroquinone. WHO Food Additives Series 42 1999
12. Hashizume K, Toda C, Yasui T and Nagano H: Determination of butylated hydroxyanisole and its conjugated metabolites in the organs, blood and excreta of mice by high-performance liquid chromatography. Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health 1992; 38(5): 397-402
13. Ansari GAS and Hendrix PY: Tissue distribution and pharmacokinetics of 3-*t*-[methyl-14C]butyl-4-hydroxy-anisole in rats. Drug Metab Dispos 1985; 13(5): 535-541
14. Hirose M, Hagiwara A, Inoue K, Ito N, kaneko H, Saito K et al.: Metabolism of 2- and 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole in the rat (III): Metabolites in the urine and feces. Toxicology 1988; 53(1): 33-43
15. deStafney CM, Prabhu UD, Sparnins VL and Wattenberg LW: Studies related to the mechanism of 3-BHA-induced neoplasia of the rat forestomach. Food Chem Toxicol 1986; 24(10-11): 1149-1157
16. Yamada T, Yamamoto M, Yoshihira K, Kawashima K, Tanaka S and Takanaka A: Distribution of 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) orally administered in liver, serum and fetus in rats. Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health 1993; 39(1): 68-71
17. Morimoto K, Tsuji K, Iio T, Miyata N, Uchida A, Osawa R et al.: DNA damage in forestomach epithelium from male F344 rats following oral administration of tert-butylquinone, one of the forestomach metabolites of 3-BHA. Carcinogenesis 1991; 12(4): 703-708

18. Takizawa Y, Matsuda Y and Yamasita J: The absorption and excretion of butylated hydroxyanisole in beagle dogs. *Toxicolo Letters* 1985; 27(1-3): 27-34
19. Verhagen H, Maas LM, Beckers RHG, Thijssen HHW, ten Hoor F, Henderson PT et al.: Effect of subacute oral intake of the food antioxidant butylated hydroxyanisole on clinical parameters and phase-I and -II biotransformation capacity in man. *Hum Toxicol* 1989; 8(6): 451-459
20. JECFA: *tert*-Butylhydroquinone (TBHQ). *Food Additives Series* 40 (1998)
21. Tajima K, Hashizaki M, Yamamoto K and Mizutani T: Identification and structure characterization of S-containing metabolites of 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole in rat urine and liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1991; 19(6): 1028-1033
22. Bergmann B, Dohrmann JK and Kahl R: Formation of the semiquinone anion radical from *tert*-butylquinone and from *tert*-butylhydroquinone in rat liver microsomes. *Toxicology* 1992; 74 (2-3): 127-133
23. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 BHA 及び BHT の残留試験報告書（肉用鶏及び肥育豚）（非公表）
24. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 BHA 及び BHT の残留試験報告書（鶏卵への移行）（非公表）
25. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 養殖水産動物における BHA の残留試験報告（にじます、こい及びあゆ）（非公表）
26. JECFA: Butylated hydroxyanisole (BHA). *Food Additives Series* 15, 1980
27. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 BHA 添付資料 16（非公表）
28. Bonin AM and Baker RSU: Mutagenicity testing of some approved food additives with the Salmonella microsome assay. *Food technology in Australia* 1980; 32(12): 608-611
29. Hageman GJ, Verhagen H and Kleinjans JCS: Butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and *tert*-butylhydroquinone are not mutagenic in the Salmonella/microsome assay using tester strains. *Mutat Res* 1988; 208(3-4): 207-211
30. Williams GM, McQueen CA and Tong C: Toxicity studies of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. I. Genetic and cellular effects. *Food Chem Toxicol* 1990; 28(12): 793-798
31. Matsuoka A, Matsui M, Miyata N, Sofuni T and Ishidate M: Mutagenicity of 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) and its metabolites in short-term tests in vitro. *Mutat Res* 1990; 241(2):125-132
32. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans: Salmonella mutagenicity tests: V. results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1992; 19(Suppl 21): 2-141
33. Rogers CG, Boyes BG, Matula TI and Stapley R: Evaluation of genotoxicity of *tert*-butylhydroquinone in an hepatocyte-mediated assay with V79 Chinese hamster lung cells and in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1992; 280(1):



34. Rogers CG, Nayak BN and Heroux-Metcalf C: Lack of induction of sister chromatid exchanges and of mutation to 6-thioguanine resistance in V79 cells by butylated hydroxyanisole with and without activation by rat or hamster hepatocytes. *Cancer Lett* 1985; 27: 61-69
35. Degré R and Saheb SA: Butylated hydroxyanisole as a possible mutagenic agent. *FEMS Microbiol Lett* 1982; 14(3): 183-186
36. Ishidate M Jr and Odashima S: Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro – a screening for chemical carcinogens. *Mutat res* 1977; 48: 337-354
37. Abe S and Sasaki M: Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58(6): 1635-1641
38. Phillips BJ, Carroll PA Tee AC and Anderson D: Microsome-mediated clastogenicity of butylated hydroxyanisole (BHA) in cultured Chinese hamster ovary cells: The possible role of reactive oxygen species. *Mutat Res* 1989; 214: 105-114
39. Murli H and Brusick D: Induction of Chromosomal aberrations by high concentrations of butylated hydroxyanisole (BHA) in Chinese hamster ovary (CHO) cells in the presence of washed microsomes. *In Vitro Toxicol* 1992; 5(2): 93-101
40. Schilderman PA, van Maanen JMS, ten Vaarwerk FJ, Lafleur MVM, Westmijze EJ, ten Hoor F et al.: The role of prostaglandin H synthase-mediated metabolism in the induction of oxidative DNA by BHA metabolites. *Carcinogenesis* 1993; 14(7): 1297-1302
41. Benford DJ, Price SC, Lawrence JN, Grasso P and Bremmer JN: Investigations of the genotoxicity and cell proliferative activity of dichlorvos in mouse forestomach. *Toxicology* 1994; 92: 203-215
42. Prasad OM and Kamra OP: radiosensitization of *Drosophila* sperm by commonly used food additives – butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1974; 25(1): 67-72
43. Miyagi MP and Goodheart CR: Effects of butylated hydroxyanisole in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1976; 40(1): 37-41
44. Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K et al.: The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat Res* 2002; 519: 103-119
45. Ramadan AMA and Suzuki T: Detection of genotoxicity of phenolic Antioxidants, butylated hydroxyanisole and *tert*-butylhydroquinone in multiple mouse organs by the alkaline comet assay. *J Am Sci* 2012; 8(1): 722-727
46. Hirose M, Asamoto M, Hagiwara A, Ito N, Kaneko H, Saito K et al.: Metabolism

- of 2- and 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole (2- and 3-BHA) in the rat (II): Metabolism in forestomach and covalent binding to tissue macromolecules. *Toxicology* 1987; 45(1): 13-24
47. Schilderman PA, Rhijnsburger E, Zwingmann I and Kleinjans JC: Induction of oxidative DNA damage and enhancement of cell proliferation in human lymphocytes in vitro by butylated hydroxyanisole. *Carcinogenesis* 1995; 16(3): 507-512
  48. Schilderman PA, ten Vaarwerk FJ, Lutgerink JT, van der Wurff A, ten Hoor F and Kleinjans JCS: Induction of oxidative DNA damage and early lesions in rat gastrointestinal epithelium in relation to prostaglandin H synthase-mediated metabolism of butylated hydroxyanisole. *Food Chem Toxicol* 1995; 33(2): 99-109
  49. Saito K, Nakagawa S, Yoshitake A, Miyamoto J, Hirose M and Ito N: DNA-adduct formation in the forestomach of rats treated with 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole and its metabolites as assessed by an enzymatic <sup>32</sup>P-postlabeling method. *Cancer Lett* 1989; 48: 189-195
  50. Dobo KL and Eastmond DA: Role of oxygen radicals in the chromosomal loss and breakage induced by the quinone-forming compounds, hydroquinone and *tert*-butylhydroquinone. *Environ Mol Mutagen* 1994; 24: 293-300
  51. Nagai F, Okubo T, Ushiyama K, Satoh K and Kano I: Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in calf thymus DNA treated with *tert*-butylhydroquinone, a major metabolite of butylated hydroxyanisole. *Toxicol Lett* 1996; 89(2): 163-167
  52. Li Y, Seacat A, Kuppusamy P, Zweier JL, Yager JD and Trush MA: Copper redox-dependent activation of 2-*tert*-butyl(1,4)hydroquinone: formation of reactive oxygen species and induction of oxidative DNA damage in isolated DNA and cultured rat hepatocytes. *Mutat Res* 2002; 518(2): 123-133
  53. Eskandani M, Hamishehkar H and Ezzati Nazhad Dolatabadi J: Cytotoxicity and DNA damage properties of *tert*-butylhydroquinone (TBHQ) food additive. *Food Chemistry* 2014; 153: 315-320
  54. Giri AK, Talukder SSG and Sharma A: Mutachromosomal effects of *tert*-butylhydroquinone in bone-marrow cells of mice. *Food Chem Toxicol* 1984; 22(6): 459-460
  55. Mukherjee A, Talukder G and Sharma A: Sister chromatid exchanges induced by tertiary butyl hydroquinone in bone marrow cells of mice. *Environ Mol Mutagen* 1989; 13: 234-237
  56. Kalus WH, Münzner R and Filby WG: Isolation and characterization of some products of the BHA-nitrite reaction: examination of their mutagenicity. *Food Addit Contam* 1990; 7(2): 223-233
  57. Kalus WH, Münzner R and Filby WG: The reaction of butylated hydroxyanisole and its metabolites with some arylamines: investigations of product mutagenicity. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 96-99

58. Suzuki T, Matsuoka A, Sawada M, Hayashi M, Miyata N and Sofuni T: Cytotoxicity and micronucleus induction by 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole and its metabolites in menadione- and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-resistant cells. *Mutat Res* 1991; 253(3): 278-279
59. JECFA: Butylated hydroxyanisole. WHO Food Additives Series 10, 1976
60. JECFA: Butylated hydroxyanisole. WHO Food Additives Series 24, 1989
61. JECFA: Butylated hydroxyanisole. WHO Food Additives Series 21, 1987
62. Ikeda GJ, Stewart JE, Sapienza PP, Peggins JO, Michel TC and Olivito V: Effect of subchronic dietary administration of butylated hydroxyanisole on canine stomach and hepatic tissue. *Food Chem Toxicol* 1986; 24(10/11): 1201-1221
63. Tobe M, Furuya T, Kawasaki Y, Naito K, Sekita K, Matsumoto K et al.: Six-month toxicity study of butylated hydroxyanisole in beagle dogs. *Food Chem Toxicol* 1986; 24(10/11): 1223-1228
64. Würtzen G and Olsen P: BHA study in pigs. *Food Chem Toxicol* 1986; 24(10/11): 1229-1233
65. Ito N, Hirose M, Fukushima S, Tsuda H, Tatematsu M and Asamoto M: Modifying effects of antioxidants on chemical carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 1986; 14(3): 315-323
66. Masui T, Hirose M, Imada K, Fukushima S, Tamano S and Ito N: Sequential changes of the forestomach of F344 rats, Syrian golden hamsters, and B6C3F1 mice treated with butylated hydroxyanisole. *Japanese Journal of Cancer Research* 1986; 77: 1083-1090
67. JECFA: Butylated hydroxyanisole. WHO Food Additives Series 18, 1983
68. Ito N, Hagiwara A, Shibata M, Ogiso T and Fukushima S: Induction of squamous cell carcinoma in the forestomach of F344 rats treated with butylated hydroxyanisole. *Japanese Journal of Cancer Research* 1982; 73: 332-334
69. Ito N, Fukushima S, Hagiwara A, Shibata M and Ogiso T: Carcinogenesis of butylated hydroxyanisole in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70(2): 343-352
70. Ito N, Fukushima S, Tamano S, Hirose M and Hagiwara A: Dose response in butylated hydroxyanisole induction of forestomach carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77(6): 1261-1265
71. Hirose M, Takesada Y, Tanaka H, Tamano S, Kato T and Shirai T: Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 1997; 19(1): 207-212
72. Tamano S, Hirose M, Tanaka H, Hagiwara A and Shirai T: Variation in susceptibility to the induction of forestomach tumours by butylated hydroxyanisole. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 299-304
73. Nera EA, Iverson F, Lok E, Armstrong CL, Karpinski K and Clayson DB: A

- carcinogenesis reversibility study of the effects of butylated hydroxyanisole on the forestomach and urinary bladder in male Fischer 344 rats. *Toxicology* 1988; 53: 251-268
74. Williams GM, Wang CX and Iatropoulos MJ: Toxicity studies of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. II. Chronic feeding studies. *Food Chem Toxicol* 1990; 28(12): 799-806
  75. Hodge HC, Fassett DW, Maynard EA, Downs WL and Coye Jr RD: Chronic feeding studies of butylated hydroxyanisole in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964; 6: 512-519
  76. Wilder OHM, Ostby PC and Gregory BR: Effect of feeding butylated hydroxyanisole to dogs. *J Agric Food Chem* 1960; 8: 504-506
  77. Clayson DB, Iverson E, Nera E, Lok E, Rogers C and Rodrigues C: Histopathological and radioautographic studies on the forestomach of F344 rats treated with butylated hydroxyanisole and related chemicals. *Food Chem Toxicol* 1986; 24(10/11): 1171-1182
  78. Denz FA and Liaurado JG: Some effects of phenolic anti-oxidants on sodium and potassium balance in the rabbit. *Br J Exp Pathol* 1957; 38: 515-524
  79. Altmann HJ and Grunow W: Effects of BHA and related phenols on the forestomach of rats. *Food Chem Toxicol* 1986; 24(10/11): 1183-1188
  80. Kwak MK and Kensler TW: Targeting NRF2 signaling for cancer chemoprevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244: 66-76
  81. Gharavi N and EI-Kadi AOS: *tert*-Butylhydroquinone is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 365-372
  82. 大久保智子、加納いつ: ヒト乳がん由来 MCF-7 細胞を用いた食品添加物等の内分泌かく乱作用の検索と BHA、OPP を中心とした機構の解析. *薬学雑誌* 2003; 123(6): 443-452
  83. Pop A, Kiss B and Loghin F: Endocrine disrupting effects of butylated hydroxyanisole (BHA-E320). *Clujul medical* 2013; 86(1): 16-20
  84. Pop A, Drugan T, Gutleb AC, Lupu D, Cherfan J, Loghin F et al.: Individual and combined in vitro (anti)androgenic effects of certain food additives and cosmetic preservatives. *Toxicol In Vitro* 2016; 32: 269-277
  85. Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO: The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 7): 113-122
  86. Schrader TJ and Cooke GM: Examination of selected food additives and organochlorine food contaminants for androgenic activity in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 53: 278-288
  87. ter Veld MGR, Schouten B, Louisse J, van Es DS, van der Saag PT, Rietjens IMCM et al.: Estrogenic potency of food-packaging-associated plasticizers and antioxidants as detected in ER $\alpha$  and ER $\beta$  reporter gene cell lines. *J Agric Food*

Chem 2006; 54: 4407-4416

88. JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 776, 1989
89. SCF: Reports of the Scientific Committee for Food (twenty-second series). 1989
90. IARC: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to human. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monograph volume 1-42 suppl 7. 1987
91. IARC: Predictive value of rodent forestomach and gastric neuroendocrine tumours in evaluating carcinogenic risks to humans. IARC Technical Publication No.39 2003
92. 食品安全委員会：食品の安全に関する用語集（第5版）（平成27年4月）