

薬生食基発 0409 第 5 号
平成 31 年 4 月 9 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長 殿

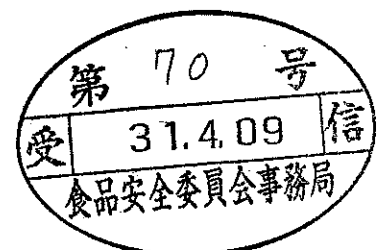
厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長
(公印省略)

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に
基づく報告について

ブチルヒドロキシアニソール（以下「本剤」という。）については、平成 24 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安 0821 第 16 号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第 24 条第 2 項に基づく意見聴取を行い、平成 30 年 1 月 30 日付け府食第 44 号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準の設定について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会での審議が終了したことから、平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



平成 30 年 12 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 30 年 11 月 12 日付け厚生労働省発生食 1112 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくブチルヒドロキシアニソールに係る食品中の飼料添加物の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ブチルヒドロキシアニソール

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ブチルヒドロキシアニソール [Butylated hydroxyanisole (ISO)]

(2) 用途：抗酸化剤

ブチルヒドロキシアニソール（以下、BHAという）は、動物用飼料、化粧品並びにゴム及び石油製品に対して、抗酸化剤又は防腐剤として使用される。動物用飼料中のビタミンA及びE、カロテン、動物性油脂等の酸化を遅くする目的で使用される。この他に、油脂を含む食品に風味や香りの悪化を遅らせる目的で食品添加物として使用される。

海外では、米国、カナダ、EU等において飼料添加物又は食品添加物として広く使用されている。

日本では、飼料添加物として指定されている。また、1954年に食品添加物に指定されている。

(3) 化学名及びCAS番号

2-(*tert*-Butyl)-4-methoxyphenol

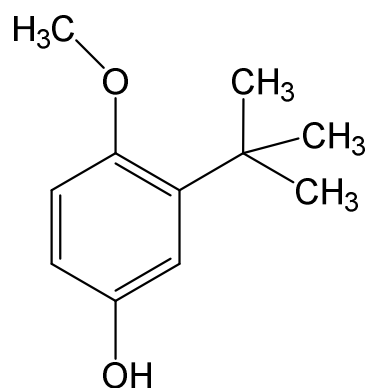
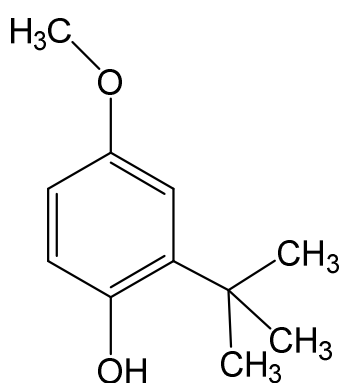
3-(*tert*-Butyl)-4-methoxyphenol (IUPAC)

Phenol, (1,1-dimethylethyl)-4-methoxy- (CAS : No. 25013-16-5)

Phenol, 2-(1,1-dimethylethyl)-4-methoxy- (CAS : No. 121-00-6)

Phenol, 3-(1,1-dimethylethyl)-4-methoxy- (CAS : No. 88-32-4)

(4) 構造式及び物性



2-(*tert*-Butyl)-4-methoxyphenol (3-BHA) 3-(*tert*-Butyl)-4-methoxyphenol (2-BHA)
 (BHA は 3-BHA 及び 2-BHA の混合物で 85%以上が 3-BHA)

分子式 C₁₁H₁₆O₂
 分子量 180.24

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 国内での使用方法

飼料添加物	使用方法 ^{注)}	休薬期間
ブチルヒドロキシ アニソール	エトキシキン、ジブチルヒドロキシトルエン及びブチルヒドロキシアニソールの飼料（飼料を製造するための原料又は材料を除く。）中の含有量は、それぞれの有効成分の合計量で飼料 1t 当たり 150 g 以下でなければならない。	-

- : 設定されていない

注) 対象動物は規制されていない

② 海外での使用方法

飼料添加物	使用方法 ^{注1)}	使用国	休薬期間
ブチルヒドロキシ アニソール	エトキシキン、ジブチルヒドロキシトルエン及びブチルヒドロキシアニソールの飼料（飼料を製造するための原料又は材料を除く。）中の含有量は、それぞれの有効成分の合計量で飼料 1t 当たり 150 g 以下でなければならない。	ノルウェー	- ^{注2)}

- : 設定されていない。

注1) 対象動物は規制されていない

注2) さけでは 14 日間断餌する

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

- ・ブチルヒドロキシアニソール

② 分析法の概要

試料に無水硫酸ナトリウムを加えて*n*-ヘキサン・アセトン (3:2) 混液で抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配した後、電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-ECD) で定量する。

にじます、こい及びあゆにおいては、試料に塩化ナトリウムを加えて混合、粉碎する。水、リン酸及びピロガロールを加えて水蒸気蒸留し、*n*-ヘキサンに捕集した後、GC-MSで定量する。

定量限界：0.02～0.05 mg/kg

【海外】

① 分析対象物質

- ・ブチルヒドロキシアニソール

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、抽出液をろ過した後、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL) で測定する。

定量限界：0.007 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 豚 (交雑種 (LW)、2か月齢、去勢雄、1頭/時点) に3-BHAを91日間混餌投与 (150又は600 ppm (334又は1260 mg/頭/日相当)) し、投与開始6週間並びに、最終投与0、1、2、3、5及び7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸における3-BHAの濃度をGC-MS又はHPLC-ECDで測定した (表1)。(農林水産省, 1980)

表1. 豚に3-BHAを91日間混餌投与後の組織中の3-BHA濃度 (mg/kg)

投与群 (ppm)	組織	投与開始 6週後	最終投与後日数					
			0	1	2	3	5	7
150	筋肉	0.03	0.03	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	脂肪	0.05	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		0.10	0.04	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	肝臓	0.04	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<0.02		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
腎臓	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
小腸	0.05	<0.025	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
600	筋肉	0.025	0.025	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	<0.02	<0.02	-	-	-	-
	脂肪	0.08	0.12	0.03	0.03	0.03	<0.025	<0.025
		0.13	0.08	<0.02	0.04	0.05	<0.02	<0.02
	肝臓	0.06	0.06	0.04	0.03	<0.025	<0.025	<0.025
<0.02		<0.02	<0.02	-	-	-	-	
腎臓	0.06	0.025	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	0.23	0.02	<0.02	<0.02	-	-	-	
小腸	0.05	0.14	0.04	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	
	0.48	0.10	<0.02	<0.02	-	-	-	

上段は GC-MS、下段は HPLC-ECD の測定値

数値は分析値を示す (検体数はn=1)

- : 分析せず

定量限界(GC-MS) : 0.025 mg/kg

定量限界(HPLC) : 0.02 mg/kg

- ② 鶏 (肉用種、初生雛、雌 10 羽/時点 (投与開始 4 週後のみ 16 羽)) に 3-BHA を 56 日間混餌投与 (150 又は 600 ppm (13 又は 49 mg/羽/日相当)) し、投与開始 4 週後並びに、最終投与 0、1、2、3、5 及び 7 日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮膚における 3-BHA の濃度を GC-MS 又は HPLC-ECD で測定した (表 2)。(農林水産省, 1980)

表2. 鶏に3-BHAを56日間混餌投与後の組織中の3-BHA濃度 (mg/kg)

投与群 (ppm)	組織	投与開始 4週後	最終投与後日数					
			0	1	2	3	5	7
150	筋肉	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	脂肪	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	0.11	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	肝臓	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
腎臓	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	-	<0.02	
皮膚	0.05	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	<0.02	0.04	0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	
600	筋肉	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	<0.02	<0.02	-	-	-	-
	脂肪	0.07	0.29	0.03	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	0.62	0.09	0.09	<0.02	<0.02	-
	肝臓	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<0.02	0.02	<0.02	<0.02	-	-	-		
腎臓	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	-	-	-	
皮膚	0.12	0.19	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	0.04	0.25	0.04	0.04	<0.02	<0.02	-	

上段は GC-MS、下段は HPLC-ECD の測定値

数値は分析値を示す

- : 分析せず

投与開始 4 週後は 8 羽分の試料を、その他の時点については 5 羽分の試料を合わせて 1 検体とした。

定量限界 (GC-MS) : 0.025 mg/kg

定量限界 (HPLC) : 0.02 mg/kg

- ③ 産卵鶏 (白色レグホン種、9か月齢、8羽/時点) に3-BHAを56日間混餌投与 (150又は600 ppm (17又は68 mg/羽/日相当)) し、投与開始7及び14日後並びに最終投与0、1、2、3、5及び7日後に採卵した卵黄及び卵白における3-BHAの濃度をGC-MS又はHPLC-ECDで測定した (表3)。(農林水産省、1980)

表3. 鶏に3-BHAを21日間混餌投与後の卵黄及び卵白中の3-BHA濃度 (mg/kg)

投与群 (ppm)	試料	投与開始後日数		最終投与後日数						
		7	14	0	1	2	3	5	7	
150	卵白	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
150	卵黄	0.08	0.10	0.09	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.05
		0.04	0.05	0.08	0.07	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02
600	卵白	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
600	卵黄	0.25	0.30	0.31	0.28	0.28	0.27	0.09	0.09	0.07
		0.34	0.32	0.27	0.29	0.26	0.18	0.07	0.07	0.02

上段は GC-MS、下段は HPLC-ECD の測定値 (検体数は各時点とも n=8)

定数値は分析値を示す

量限界(GC-MS) : 0.025 mg/kg

定量限界(HPLC) : 0.02 mg/kg

- ④ にじます、こい及びあゆ (10尾以上/時点)にBHAをそれぞれ63、59又は57日間混餌投与 (全魚種において50又は150 ppm) し、最終投与1、2、3及び7日後に採取した筋肉及び内臓 (消化管内容物及び腎臓を除く) におけるBHAの濃度をGC-MSで測定した (表4)。(農林水産省, 1981)

表4. にじます、こい及びあゆにBHAを混餌投与後の筋肉及び内臓のBHA濃度 (mg/kg)

魚種	投与量 (ppm)	組織	最終投与後日数			
			1	2	3	7
にじます	50	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		内臓	0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	150	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		内臓	0.12, 0.13	0.08	<0.05	<0.05
こい	50	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		内臓	0.07	<0.05	<0.05	<0.05
	150	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		内臓	0.22, 0.27	<0.05	<0.05	<0.05
あゆ	50	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		内臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	150	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		内臓	0.05, 0.07	<0.05	0.06	<0.05

数値は分析値を示す。

検体数不明

定量限界(GC-MS) : 0.05 mg/kg

- ⑤ 大西洋さけ (3尾以上/時点)に BHA を 28、56 又は 84 日間混餌投与 (48.5、92.5 及び 225 ppm) し、投与開始 28、56 及び 84 日後、さらに最終投与から 14 日中断餌した投与開始 98 日後に採取したフィレ^{注)} 及び肝臓における BHA の濃度を HPLC-FL で測定した。

フィレにおける残留濃度は投与量に依存していたが、投与開始 28 日後以降は平衡状態であった。フィレ及び肝臓における最高濃度は 225 ppm 投与群で、それぞれ投与開始 28 日後で 0.183 mg/kg 及び投与開始 84 日後で 0.393 mg/kg であった。いずれの組織においても休薬期間後の残留濃度は定量限界未満 (0.007 mg/kg) であった。フィレにおいて平均残留濃度が最大であった 225 ppm 投与群の投与開始 28 日後における 0.096 ± 0.048 mg/kg (n=5) から、最大残留濃度を 0.192 mg/kg と推定した。(Petri ら、2008)

注) 皮膚付きの筋肉

3. ADIの評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたブチルヒドロキシアニソールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量 : 50 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 15 か月

安全係数 : 100

ADI : 0.5 mg/kg 体重/day

遺伝毒性については、ブチルヒドロキシアニソール (BHA) 及びその代謝物である *tert*-ブチルヒドロキノン (TBHQ) 等は染色体異常誘発性を有すると考えられたが、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によるものであり、BHA 及び TBHQ 等の代謝物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。

発がん性については、BHA を投与したげっ歯類の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、ヒトとの関連性はないと判断した。

以上のことから、BHA の一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価が行われ、1989年にADIが設定されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ブチルヒドロキシアニソールとする。

BHAはTBHQ等に代謝されるが、代謝物及びその抱合体も速やかに体外に排泄されることから規制対象をBHAとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.3
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上)	0.2

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
豚の筋肉	0.03	0.03	○			0.03(投与開始6週後)
豚の脂肪	0.1	0.04	○			0.10(投与開始6週後)
豚の肝臓	0.04	0.03	○			0.04(投与開始6週後)
豚の腎臓	0.05	0.02	○			0.05(投与開始6週後)
豚の食用部分	0.1	0.02	○			0.10(投与開始6週後)
鶏の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02(n=8)(投与開始4週後)
鶏の脂肪	0.05	0.02	○			0.05(皮膚)(n=8)(投与開始4週後)
鶏の肝臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=8)(投与開始4週後)
鶏の腎臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=8)(投与開始4週後)
鶏の食用部分	0.05	0.02	○			鶏の脂肪参照
鶏の卵	0.06	0.02	○			推:0.052※
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.5	0.5	○			0.12,0.13(にじます)、0.22,0.27(こい)、0.05,0.07(あゆ)
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	0.5	0.5	○			魚介類(さけ目魚類に限る。)参照
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.5	0.5	○			魚介類(さけ目魚類に限る。)参照
魚介類(その他の魚類に限る。)	0.5	0.5	○			魚介類(さけ目魚類に限る。)参照

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網をつけて示した。

「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品として使用が認められていることを示している。

※一般的なサイズの鶏卵(黄身の割合が高いMサイズ)の卵重量を50 g(卵黄20 g+卵白30 g)として計算している。

推:推定残留濃度(0.10×0.4+0.02×0.6=0.052)を示す。

ブチルヒドロキシアニソールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.03	4.2*	3.3*	4.3*	3.1*
豚の脂肪	0.1				
豚の肝臓	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.02	0.9*	0.7*	1.0*	0.7*
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
鶏の卵	0.06	2.5	2.0	2.9	2.3
魚介類 (さけ目魚類に限る。)	0.5	5.3	2.7	2.0	6.1
魚介類 (うなぎ目魚類に限る。)	0.5	0.9	0.2	0.7	1.1
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.5	17.0	7.3	10.2	21.2
魚介類 (その他の魚類に限る。)	0.5	13.7	6.2	7.8	18.6
計		44.5	22.4	29.0	53.1
ADI 比 (%)		0.2	0.3	0.1	0.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

* 各部位のうち最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成24年 8月21日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成30年 1月30日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成30年11月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年11月13日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

ブチルヒドロキシアニソール

食品名	残留基準値
	ppm
豚の筋肉	0.03
豚の脂肪	0.1
豚の肝臓	0.04
豚の腎臓	0.05
豚の食用部分 ^{注1)}	0.1
鶏の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.02
鶏の腎臓	0.02
鶏の食用部分	0.05
鶏の卵	0.06
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.5
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	0.5
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.5
魚介類(その他の魚類 ^{注2)} に限る。)	0.5

ブチルヒドロキシアニソールは食品添加物としても使用されていることから、食品衛生法第11条違反の判断の際には、食品添加物の使用履歴について十分に確認すること。

注1)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注2)「その他の魚類」とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。