

(案)

動物用医薬品評価書

ブロムフェノホス

2013年6月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	3
5	3
6	3
7	4
8	
9	5
10	5
11	5
12	5
13	5
14	5
15	5
16	5
17	
18	6
19	6
20	6
21	7
22	7
23	8
24	9
25	9
26	10
27	10
28	10
29	11
30	11
31	11
32	13
33	13
34	13
35	14
36	14
37	15
38	15
39	15
40	15

1	(2) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	16
2	(3) 発生毒性試験 (ラット③) <参考資料>	17
3	(4) 発生毒性試験 (ラット④) <参考資料>	18
4	(5) 発生毒性試験 (牛) <参考資料>	19
5	8. その他の知見	19
6		
7	Ⅲ. 食品健康影響評価	19
8		
9	・ 別紙：検査値等略称	21
10	・ 参照	21
11		
12		
13		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)

2012年 9月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0914 第 7 号)、関係資料の接受

2012年 9月 24日 第 447 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2013年 6月 21日 第 153 回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年 7月 1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森 国敏 (委員長代理)

石井 克枝

上安平 淑子

村田 容常

5

6

7 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2012年 7月 1日から)

山手 丈至 (座長*)

小川 久美子 (座長代理*)

石川 さと子 舞田 正志

石川 整 松尾 三郎

寺本 昭二 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 吉田 敏則**

能美 健彦 渡邊 敏明

福所 秋雄

*: 2012年 8月 22日から

** : 2012年 10月 1日から

8

9

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

要 約

寄生虫駆除剤である「ブロムフェノホス」(CAS No. 21466-07-9) について、薬事関連資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット、めん羊及び牛)、残留 (牛)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (ラット)、発生毒性 (ラット) 等の試験成績である。

[以降は審議後に記載]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 寄生虫駆除剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ブロムフェノホス

7 英名：Bromofenofos

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：[2,4-dibromo-6-(3,5-dibromo-2-hydroxyphenyl)phenyl] dihydrogen
12 phosphate

13 CAS (No. 21466-07-9)

14 英名：3, 3',5,5'-Tetrabromo-(1,1'-biphenyl)-2,2'-diolmono(dihydrogenphosphate)

15

16 4. 分子式

17 $C_{12}H_7Br_4O_5P$ (一水和物: $C_{12}H_7Br_4O_5P \cdot H_2O$)

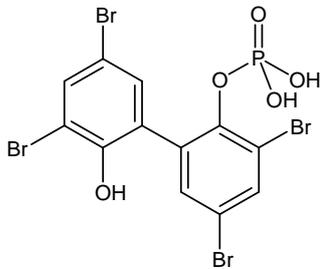
18

19 5. 分子量

20 581.77 (一水和物: 599.79)

21

22 6. 構造式



(参照 2) [参照 2 : Merck Index (参考資料 p. 3)]

23

24 7. 使用目的及び使用状況

25 ブロムフェノホスは、リン酸エステル系の寄生虫駆除剤で牛の肝蛭の駆除に用いられ
26 る。(参照 3、4) [参照 3 : 薬検 DB (参考資料 p. 5~8)] [参照 4 : 薬事抄録: 物理化学的性質に関する
27 試験 (参考資料 p. 11~20)]

28 日本では、牛(搾乳牛を除く。)の肝蛭の駆除を目的とした動物用医薬品が承認され
29 ているおり、用法・用量は体重 1 kg 当たり 12 mg を 1 回経口投与することとなってい
30 る。ヒト用医薬品の承認はない。(参照 3) [参照 3 : 薬検 DB (参考資料 p. 5~8)]

31 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1) [参

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

1 照1：告示第499号（参考資料p.1）]

2
3 **II. 安全性に係る知見の概要**

4 本評価書では、薬事関連資料等をもとに、ブロムフェノホスの毒性に関する主な知見
5 を整理した。（参照3～8）

6 検査値等略称を別紙に示した。

7
8 **1. 薬物動態試験**

9 **【専門委員コメント】**

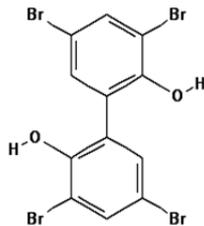
10 ブロムフェノホスですが、動物体内運命試験において、反復投与による体内運命が調べられておら
11 ないようです。P13の参考扱いの試験が、唯一の反復投与体内運命試験に相当するものですので、参考で
12 はなく、ランクを上げた記載が必要と考えます。

13 **(1) 薬物動態試験（ラット）①**

14 ラット（SD系、雌3又は4匹/時点）にブロムフェノホス（無水和物）を単回強制経
15 口投与（50 mg/kg 体重）し、血漿中のブロムフェノホス及び代謝物である脱リン酸ブロ
16 ムフェノホス（4,4',6,6'-tetrabromo-2,2'-biphenyldiol²、図1）濃度をHPLCにより測定
17 した（検出限界：0.1 µg/g 又は mL）。

18 末梢血の血漿中では、ブロムフェノホスは検出されなかった。脱リン酸ブロムフェノ
19 ホスは投与9時間後にC_{max}（113.4±5.2 µg/mL）に達し、その後緩やかに減少し、投与
20 24時間後に98.6±14.7 µg/mL、投与72時間後に23.4±5.1 µg/mL及び投与96時間後
21 には15.1±2.5 µg/mLとなった。T_{1/2}は約24時間であった。

22 門脈血の血漿中濃度の結果を表1に示した。ブロムフェノホス濃度は全ての時点にお
23 いて検出限界近傍であった。（参照A）[参照A：文献4（参考資料p.369～376）]



24 図1 脱リン酸ブロムフェノホスの構造式

25 表1 ラットにおけるブロムフェノホス単回強制経口投与後のブロムフェノホス及
26 び脱リン酸ブロムフェノホスの門脈血血漿中濃度（µg/g 又は mL）

分析対象	投与後時間（時間）				
	0.25	0.5	1	3	5
ブロムフェノホス*	ND(2)、0.1(2)	ND(1)、0.1(3)	0.1(4)	ND(1)、0.1(2)、 0.2(1)	ND(1)、0.1(2)、 0.2(1)

² IUPAC: 2,4-dibromo-6-(3,5-dibromo-2-hydroxyphenyl)phenol

脱リン酸 ブロムフェノホス**	4.0±2.5	17.3±6.7	33.5±16.2	73.8±21.9	74.6±31.3
--------------------	---------	----------	-----------	-----------	-----------

1 ND：検出されず *：各個体における濃度、()内は例数を示す。 **：平均±SD

2

3 (2) 薬物動態試験 (ラット) ②

4 妊娠ラット (SD 系、4 匹/時点) の妊娠 10 又は 15 日にブロムフェノホス (無水和物)
5 を単回強制経口投与 (50 mg/kg 体重) し、投与 6、12、24 及び 48 時間後の母体血漿、
6 胎盤及び胎児中のブロムフェノホス及び脱リン酸ブロムフェノホス濃度を HPLC によ
7 り測定した (検出限界：0.1 µg/g 又は mL)。

8 両投与群とも母体血漿中では、ブロムフェノホスは検出されなかった。妊娠 10 日に
9 投与した群における受胎産物中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度は投与 12 時間後に最
10 高 (32.0±3.3 µg/g) となったが、いずれの時点でも母体血漿中の濃度の 30%を越えな
11 かった。妊娠 15 日に投与した群における投与 12 時間後の脱リン酸ブロムフェノホス濃
12 度は、母体血漿中では 128.3±8.0 µg/mL、胎盤中では 63.9±9.1 µg/g であった。いずれ
13 の時点においても胎盤中の濃度は母体血漿中の濃度の約半分であった。胎児中の脱リン
14 酸ブロムフェノホス濃度は投与 12 時間後に最高 (23.5±5.5 µg/g) となったが、投与 24
15 時間後まで母体血漿中の濃度の 20%を越えなかった。胎児中の脱リン酸ブロムフェノホ
16 ス濃度は、投与 48 時間後では母体血漿中の濃度の 21.9%となった。羊水中の脱リン酸
17 ブロムフェノホス濃度はいずれの時点においても低く、投与 12 時間後に最高 (11.1±
18 1.4 µg/mL) となり、その後減少し、投与 48 時間後に 9.2±0.6 µg/mL となった。(参照
19 A) [参照 A：文献 4 (参考資料 p. 369～376)]

20

21 (3) 薬物動態試験 (めん羊)

22 めん羊 (テクセル種、雌、体重 70 kg) を用いた ³H 標識ブロムフェノホス (一水和物
23 又は無水和物) の単回経口投与 (1,160 mg (約 16.6 mg/kg 体重に相当)) による薬物動
24 態試験が実施された。総放射活性を LSC により測定した。

25 投与 7 日後までの血液及び乳汁中放射活性濃度並びに尿及び糞中排泄率を表 2 に、投
26 与 7 日後における組織中放射活性濃度を表 3 に示した。

27 投与後 7 日間で糞中に投与放射活性の約 78%、尿中に約 18%が排泄され、乳汁中
28 には少量が排泄された。乳汁中放射活性濃度は、投与 24～35 時間後に最高濃度 (1.9 mg/L)
29 に達し、その後 7 日後には 0.16 mg/L に減少した。投与後 3 日間の急速な排泄の後、ブ
30 ロムフェノホス及びその代謝物は約 1 日の半減期に対応する速さで排泄された。いくつ
31 かの予備試験の結果から、尿、糞及び乳汁中に存在する放射活性は主として、脱リン酸
32 ブロムフェノホスであることが判明しており、この代謝物は肝臓からも検出されている。

33 (参照 4) [参照 4：薬事抄録：残留性に関する試験 V (参考資料 p. 30、71～77)]

34

35

1 表 2 めん羊における ^3H 標識ブロムフェノホス単回経口投与後の血液及び乳汁中総
2 放射活性濃度 (mg/kg 又は L) 並びに尿及び糞中排泄率 (%)

投与後期間		総放射活性濃度 (mg/kg 又は L)		排泄率 (%)	
		血液	乳汁	尿	糞
1 日	0~8 時間	43	1.36	1.6	<0.1
	8~24 時間	59	1.02	4.2	18.0
2 日	0~8 時間		1.90	1.4	5.9
	8~24 時間	28	1.10	3.6	17.1
3 日	0~8 時間		1.31	0.9	7.3
	8~24 時間	14	0.86	2.7	12.7
4 日	0~8 時間		0.71	1.0	4.6
	8~24 時間	7.4	0.47	1.2	4.6
5 日	0~8 時間		0.43	0.34	1.9
	8~24 時間		0.31	0.61	2.9
6 日	0~8 時間		0.30	0.13	0.54
	8~24 時間	2.5	0.25	0.30	1.1
7 日	0~8 時間		0.18	0.08	0.43
	8~24 時間	1.3	0.16	0.10	0.83

3

4

表 3 投与 7 日後における組織中総放射活性濃度 (mg/kg)

組織	総放射活性濃度 (mg/kg)	組織	総放射活性濃度 (mg/kg)
肝臓	10.3	第 1 胃内容物	<0.01
腎臓	0.50	第 4 胃内容物	0.02
胆汁	1.6	腸間膜リンパ腺	0.33
脾臓	0.16	筋肉 (前半身)	0.08
膵臓	0.33	筋肉 (後半身)	0.10
卵巣	0.46	脂肪 (前半身)	0.12
副腎	0.43	脂肪 (後半身)	0.12
乳房	0.30	脂肪 (腎周囲)	0.18
心臓	0.23	脂肪 (腸間膜)	0.24
脳	<0.01	脂肪 (皮下)	0.15

5

6 (4) 薬物動態試験 (牛①) ①

7 子牛 (ホルスタイン種、6 頭、体重 190~240 kg) にブロムフェノホス (一水和物)
8 を単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 21 日までの血漿中のブロムフェノホス及び
9 脱リン酸ブロムフェノホス濃度を HPLC により測定した。

10 ブロムフェノホスは全例でいずれの時点においても検出されなかった。脱リン酸ブロ
11 ムフェノホスの薬物動態パラメータを表 4 に示した。ほとんどの被験動物において、脱
12 リン酸ブロムフェノホス濃度は投与 1.5 日後 (午後 9 時測定) よりも投与 2 日後 (午前
13 9 時測定) で低いことから、夜間の腸管循環における吸収は低いと考えられた。全血漿
14 試料中の限界ろ過液中に遊離代謝物はみられず、99%超が血漿タンパク質と結合してい
15 ることが示唆された。(参照 B) [参照 B: 文献 4 (参考資料 p. 377~380)]

表 4 子牛におけるブロムフェノホス単回経口投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} (µg/mL)	T _{max} (日)	T _{1/2} (日)	AUC (µg・日/mL)
45.9±16.3	1.3±0.4	1.8±0.3	185.1±49.4

(5) 薬物動態試験 (牛) ②

乳牛 (ホルスタイン種、体重 450 kg) を用いた ³H 標識ブロムフェノホス (一水和物又は無水和物) の単回経口投与 (5.375 g (約 12 mg/kg 体重に相当)) による薬物動態試験が実施された。総放射活性を LSC により測定した。

投与後 14 日間で糞中に投与放射活性の約 93%、尿中に約 6% が排泄され、乳汁中に 0.24% が排泄された。乳汁中放射活性濃度は、投与 70~80 時間後に最高濃度 (0.33 mg/L) に達し、投与 14 日後には 0.038 mg/L に減少した。

投与 14 日後の各組織中放射活性濃度を表 5 に示した。

各組織中総放射活性は、投与量の 1% 以下であった。(参照 4) [参照 4: 薬事抄録: 残留性に関する試験 IV (参考資料 p. 29、59~69)]

表 5 乳牛における ³H 標識ブロムフェノホス単回経口投与 14 日後の組織中総放射活性濃度 (mg/kg)

組織	総放射活性濃度 (mg/kg)	組織	総放射活性濃度 (mg/kg)
肝臓	16.25	大腿部の骨髄	0.018
腎臓	0.782	脳	0.010
胆汁	0.193	筋肉	0.027
脾臓	0.296	腎周囲脂肪	0.016
第 1 胃底液	0.040	筋肉周囲脂肪	0.013

(6) 薬物動態試験 (牛) ③

乳牛 (ホルスタイン種、2 頭、体重 500 kg) を用いたブロムフェノホス (一水和物) の単回経口投与 (常用量 25 錠 (12 mg/kg 体重に相当)) による薬物動態試験が実施された。抽出後の残留物を加水分解により 4,4',6,6'-tetrabromo-2,2'-biphenyldiol (脱リン酸ブロムフェノホス) に変換した後、GC を用いて内部標準法により測定した。

投与後 7 日間で糞中に 82.26%、尿中に 5.62% が排泄された。これは牛を用いた薬物動態試験 [II. 1. (5)] とほぼ一致し、その試験の 14 日間の排泄率 (糞中に 93%、尿中に 6% の計 99%) の成績より、本試験における 14 日間の糞尿中への排泄量は約 95% と推察された。

血液中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度を表 6 に示した。投与 21 日後の血液中では脱リン酸ブロムフェノホスは検出されなかった。(参照 4) [参照 4: 薬事抄録: 吸収等試験 16 (参考資料 p. 27、41~50)]

表 6 乳牛におけるブロムフェノホス単回経口投与後の
血液中脱リン酸ブロムフェノホス濃度 (mg/L)

対象	投与後日数 (日)							
	1	2	3	4	5	6	7	14
血液	8.24	17.31	13.85	9.98	7.14	3.45	1.05	0.10

(7) その他

薬物動態試験[Ⅱ.1.(4)]において、全被験動物の血漿中において、ブロムフェノホスは検出されず、脱リン酸ブロムフェノホスのみが検出された。ブロムフェノホスはラットにおいて経口投与後胃腸管内で速やかに加水分解されると考えられており、子牛においても同様であると考えられている。

脱リン酸ブロムフェノホスは、置換フェノールであり、肝蛭及びほ乳類において、酸化的リン酸化の共役剤 (アンカプラー) として作用することが報告されている。また、ブロムフェノホスはラットにおいて酸化的リン酸化の共役剤として作用することが報告されている。これらのことから、ブロムフェノホスは肝蛭においてコリンエステラーゼ活性阻害剤というよりむしろ酸化的リン酸化の共役剤として作用することが示唆されている。(参照 B) [参照 B : 文献 4 (参考資料 p. 377~380)]

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛①)

乳牛 (2 頭、体重 500 kg) を用いたブロムフェノホス (一水和物) の単回経口投与 (常用量 25 錠(12 mg/kg 体重に相当)) による薬物動態試験 [Ⅱ.1.(6)] において、各組織及び乳汁中の残留物を加水分解により脱リン酸ブロムフェノホスに変換し、残留濃度が GC を用いて測定された。

投与 14 日後の各組織中脱リン酸ブロムフェノホス濃度を表 7 に示した。肝臓で最も高い残留がみられ、筋肉、脂肪、骨髄及び脳では痕跡程度であった。投与 21 日後では、筋肉、脂肪、脳、胆汁、肝臓、腎臓等からは検出されなかった。

乳汁中への移行がわずかにみられ、投与 2 日後に最高濃度 (0.25 mg/L) に達したが、投与 3 日後には 0.1 mg/L に減少し、投与 7 日後では痕跡程度 (0.01 mg/L) となった。投与 14 日後では 0.01 mg/L 未満となった。(参照 4) [参照 4 : 薬事抄録: 吸収等試験 16 (参考資料 p. 27、41~50)]

表 7 乳牛におけるブロムフェノホス単回経口投与 14 日後の
組織中脱リン酸ブロムフェノホス濃度 (mg/kg)

組織	濃度 (mg/kg)	組織	濃度 (mg/kg)
肝臓	12.15	脳	0.01
腎臓	0.64	筋肉	0.01
胆汁	0.17	腎周囲脂肪	0.01
脾臓	0.22	筋肉周囲脂肪	0.01
大腿部の骨髄	0.01		

1 (2) 残留試験 (牛②)

2 乳牛 (ホルスタイン種、620 kg 体重) にブロムフェノホス (一水和物) を単回経口投
3 与 (12 mg/kg 体重) し、投与後 14 日間の乳汁中の脱リン酸ブロムフェノホスの残留量
4 が GC を用いて測定された。

5 乳汁中の脱リン酸ブロムフェノホスの濃度を表 8 に示した。投与 2 日後に最高濃度
6 (0.27 mg/L) に達し、その後急速に減少し、投与 3 日後には 0.1 mg/L 前後になった。
7 さらに継続的に減少し投与 8 日後では 0.01 mg/L となった。(参照 4) [参照 4: 薬事抄録: 残
8 留性に関する試験Ⅲ (参考資料 p. 29、51~57)]

9
10 表 8 乳牛におけるブロムフェノホス単回経口投与後の乳汁中
11 脱リン酸ブロムフェノホスの濃度 (mg/L)

投与後日数							
1		2		3		4	
午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前
0.22	0.27	0.27	0.17	0.11	0.11	0.08	0.07
6		8		10		11	
午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前
0.03	0.02	0.01	0.01	—	<0.01	—	—

12
13
14 (3) 残留試験 (牛③)

15 乳牛 (3 頭、体重 482~617 kg) にブロムフェノホス (一水和物) を単回強制経口投
16 与 (約 11.8 mg/kg 体重) し、投与後 18 日間の血漿及び乳汁中の脱リン酸ブロムフェノ
17 ホスの残留量が HPLC を用いて測定された (検出限界: 血漿中 2 ppb³、乳汁中 1 ppb³)。

18 血漿中の脱リン酸ブロムフェノホスの濃度は、投与約 24 時間後で最大となり、平均
19 7,500 ppm⁴であった。その後は指数関数的に減少し、投与 7 日後までは検出されたが、
20 15 日後には検出されなくなった。

21 乳汁中の脱リン酸ブロムフェノホスは、投与 5 日後に 1 例から検出されたが、6 日後
22 以降は検出されなくなった。(参照 5) [参照 5: 食衛誌 2006 年 (参考資料 p. 107~111)]

23
24 3. 遺伝毒性試験

25 ブロムフェノホス (一水和物) の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結
26 果を表 9 及び 10 にまとめた。(参照 6、7) [参照 6: 追加資料① 文献⑤ (参考資料 p. 251~256)] [参
27 照 6: 追加資料① 文献⑥ (参考資料 p. 257~308)] [参照 6: 追加資料① 復帰突然変異試験 (参考資料 p. 115
28 ~147)] [参照 6: 追加資料① 染色体異常試験 (参考資料 p. 149~199)] [参照 6: 追加資料① 小核試験 (参
29 考資料 p. 201~238)] [参照 7: 追加資料② 毒性試験-5.3 (参考資料 p. 310、320~321)]

30
31

³ µg/kg 又は L

⁴ mg/kg 又は L

1

表 9 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 [参照 6: 追加資料① 文献⑤ (参考資料 p. 251~256)] [参照 7: 追加資料② 毒性試験-5.3 (参考資料 p. 310, 320~321)]	0.005~0.5 mg/plate (±S9) ^a	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> [参照 6: 追加資料① 復帰突然変異試験 (参考資料 p. 115~147)]	0.61~313 µg/plate (-S9) ^b 2.44~1,250 µg/plate (+S9) ^c	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 [参照 6: 追加資料① 染色体異常試験 (参考資料 p. 149~199)] [参照 6: 追加資料① 染色体異常試験 (参考資料 p. 149~199)]	512~1,250 µg/mL (-S9) 81.9~200 µg/mL (+S9)	陰性
		19.8~100 µg/mL (24 時間) 8.78~44.4 µg/mL (48 時間)	陰性

2

a: 0.5 mg/plate で細胞致死がみられた。

3

b: *S. typhimurium* TA98 株は 156 µg/plate 以上で、TA100 株は 39.1 µg/plate 以上で、TA1535 株は 9.77 µg/plate 以上で、TA1537 株は 78.1 µg/plate 以上で、*E. coli* WP2 *uvrA* 株は 156 µg/plate 以上でそれぞれ生育阻害が認められた。

4

5

6

c: *S. typhimurium* TA98 株は 156 µg/plate 以上で、TA100 株は 78.1 µg/plate 以上で、TA1535 株は 39.1 µg/plate 以上で、TA1537 株は 78.1 µg/plate 以上で、*E. coli* WP2 *uvrA* 株は 625 µg/plate 以上でそれぞれ生育阻害が認められた。

7

8

9

10

表 10 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	C57BL/5 雄マウス骨髄細胞 [参照 6: 追加資料① 小核試験 (参考資料 p. 201~238)] [参照 6: 追加資料① 文献⑥ (参考資料 p. 257~308)] [参照 7: 追加資料② 毒性試験-5.3 (参考資料 p. 310, 320~321)]	0、13、26、52 mg/kg 体重/日、 経口投与	陰性
	ICR マウス骨髄細胞 [参照 6: 追加資料① 小核試験 (参考資料 p. 201~238)]	25、50、100 mg/kg 体重/日、 約 24 時間隔 2 回経口投与	陰性 ^d

11

d: 100 mg/kg 体重/日投与群で骨髄細胞の増殖抑制作用がみられた。

12

13

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ブロムフェノホスは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

14

15

4. 急性毒性試験

ブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）の Maus 及びラットにおける急性毒性試験の結果を表 11 に示した。（参照 4、7）[参照 4：薬事抄録：毒性試験 6, 7, 8（参考資料 p. 22～23）][参照 7：毒性試験- 5.1（参考資料 p. 309）]

表 11 ブロムフェノホスの LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口投与	171.6	
		181 ^a	
	皮下投与	91.6	91.1
	腹腔内投与	83.9	83.9
ラット	経口投与	137.8	
		142 ^a	
	皮下投与	85.4	84.7
	腹腔内投与	77.5	77.5

a: 雌雄不明

5. 亜急性毒性試験

(1) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>

牛 (3 頭/群、体重 500 kg) にブロムフェノホス (一水和物) を経口投与 (0、12 (常用量) 又は 24 (2 倍量) mg/kg 体重) し、ブロムフェノホスの乳汁中移行が最高値を示した投与 2 日後の乳汁 (0、常用量(0.25 ppm) 及び 2 倍量(0.4 ppm)) を被験物質として、マウス (ddy 系、生後 3 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたブロムフェノホスの 30 日間経口投与 (0 (水)、0 (乳汁)、常用量乳汁又は 2 倍量乳汁) による亜急性毒性試験が実施された。成長曲線、血液検査及び各臓器の病理組織学的検査を行った。

各投与群ともいずれの検査項目について異常はなかった。

本試験で被験動物が摂取した乳汁量は非常に大量 (1 匹当たり 30 日間で 209 mL) であるが、その中に含有されるブロムフェノホスは、6 か月間の亜急性毒性試験 [II. 65. (34)] の NOAEL 6 mg/kg 体重/日よりもはるかに少ない量 (30 日間で 2.5 及び 4 mg/kg 体重) であるため、異常がみられないのは当然と考えられた。(参照 4) [参照 4：薬事抄録：毒性試験 11 (参考資料 p. 25、33～40)]

〔事務局より〕

乳汁中に移行したブロムフェノホス及びその代謝物の毒性を調べています。
本試験の取扱いについてご検討をお願いいたします。

【専門委員コメント】

- ・ P13 の参考扱いの試験が、唯一の反復投与体内運命試験に相当するものですので、参考ではなく、ランクを上げた記載が必要と考えます。
- ・ この試験からは、あまりものが言えないと思われます。不要ではないでしょうか？

1 (2) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

2 ラット (Wistar 系、雄 10 匹/群) を用いたブロムフェノホス (一水和物、錠剤) の 1
3 か月間経口投与 (0 (蒸留水)、6、12、24 又は 48 mg/kg 体重/日、週 6 日投与、溶媒: 水)
4 による亜急性毒性試験が実施された。

5 48 mg/kg 体重/日投与群では投与 5 日目で 50%が死亡し、残りも 7 日目までに死亡し
6 た。

7 体重は 12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で減少した。

8 血液学的検査では各群に差はなかったが、血液生化学的検査では、24 mg/kg 体重/日
9 投与群でアルカリホスファターゼ (ALP) が上昇した。

10 剖検では 24 mg/kg 体重/日投与群で精巣の萎縮がみられた。

11 病理組織学的所見では、24 mg/kg 体重/日投与群の全例の精巣に精細管の変性、組織
12 崩壊の像が明らかに投与による変化が認められ、他の器官では投与と関連のある変化は
13 認められなかった。 (参照 4) [参照 4: 薬事抄録: 毒性試験 10. 亜急性毒性 (参考資料 p. 25、89~
14 103)]

15 雄のみの限定的な試験ではあるが、本試験において、12 mg/kg 体重/日以上投与群で
16 体重の減少が認められたことから、NOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。

17
18 (3) 22 週間亜急性毒性試験 (ラット)

19 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたブロムフェノホス (一水和物又は無水
20 和物) の 22 週間経口投与 (8.4、12.0、16.7 又は 20.2 mg/kg 体重/日、週 5 日投与) に
21 による亜急性毒性試験が実施された。

22 体重は 16.7 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 20.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で減少し
23 た。

24 血液学的及び生化学的検査では、12.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球数及び
25 リンパ球の減少並びに好中球が増加し、全投与群の雌雄で ALP が上昇した。

26 臓器重量については、8.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に腎臓の相対重量の増加、
27 12.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝臓の相対重量の増加及び雄の精巣の相対重量
28 の顕著な減少が認められた。

29 病理組織学的検査では、12.0 mg/kg 体重/日以上投与群の精巣に精細管の変性及び萎
30 縮、多核巨細胞の形成を伴う精上皮細胞の減数及び崩壊、管内壁上皮細胞の完全な減
31 少及び崩壊がみられ、投与量の増加に伴う増強がみられた。12.0 mg/kg 体重/日以上投
32 与群の雄の腎臓では、正常にあるタンパク様小粒子が減少し、皮質内尿管管腔内の好
33 酸性貯留物 (タンパク尿) がやや高頻度にみられた。

34 どの投与量においてもブロムフェノホスによるものと考えられる病理学的変化は他
35 には観察されなかった。 (参照 4) [参照 4: 薬事抄録: 毒性試験 9 (参考資料 p. 24、79~88)]

36 絶対臓器重量などの情報がなく、限定的な試験ではあるが、本試験において、8.4 mg/kg
37 体重/日投与群で ALP の増加が認められたことから、LOAEL は 8.4 mg/kg 体重/日と考え
38 られた。

39

1 (4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

2 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹) を用いたブロムフェノホス (一水和物、錠剤) の
3 6 か月間経口投与 (0 (蒸留水)、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、週 6 日投与、溶媒: 水)
4 による亜急性毒性試験が実施された。

5 死亡例はなかったが、12 mg/kg 体重/日以上投与群に体重の増加抑制がみられた。

6 血液学的検査では、異常は認められなかったが、血液生化学的検査では 12 mg/kg 体
7 重/日以上投与群の雌雄ともに ALP が増加した。

8 剖検では、24 mg/kg 体重/日投与群の精巣に著しい萎縮がみられ、12 mg/kg 体重/日
9 以上投与群において精巣の相対重量が減少し、病理組織学的所見においても 12 mg/kg
10 体重/日以上投与群に精細管の変性、組織崩壊の像が観察された。また、24 mg/kg 体重/
11 日投与群の雄で肝臓の相対重量が増加した。他の臓器では非特異的变化と推定される所
12 見のみで特に異常は認められなかった。(参照 4) [参照 4: 薬事抄録: 毒性試験 10. 慢性毒性 (参
13 考資料 p. 25、79~103)]

14 本試験において、12 mg/kg 体重/日以上投与群に体重の抑制、ALP の増加及び、精巣
15 の相対重量の減少及び病理組織学的所見がみられたことから、NOAEL は 6 mg/kg 体重
16 /日と考えられた。

17 **【専門委員コメント】**

・6 か月試験のデータとしては、充分とはいえないものの、ぎりぎりの所と考えます。

18
19 6. 慢性毒性及び発がん性試験

20 慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

21
22 7. 生殖発生毒性試験

23 2 世代生殖毒性試験及び非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されていない。

24 **【事務局より】**

2 世代生殖毒性試験は実施されておりません。また、牛を用いた発生毒性試験はありますが、家畜の試験という点で「参考資料」としております。したがって、上記のように「非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されていない」としております。

生殖発生毒性試験の評価の仕方について、ご確認をお願いいたします。(Ⅲ. 食品健康影響評価における記載をするかどうかについてもご確認をお願いいたします。)

【専門委員コメント】

・代謝物である、脱リン酸ブロムフェノホスのアロマターゼ活性抑制との関連が重要で、遺伝毒性がないとしたら、ホルモン異常に起因した奇形なのか否かを議論する必要があります。
精巣への毒性が有る点から、私としては生殖毒性がない点は、不備な資料だと思います。

25
26 (1) 発生毒性試験 (ラット①)

27 妊娠ラット (SD 系、20 匹/群) を用いたブロムフェノホス (無水和物) の胃チューブ
28 による強制経口投与 (0、2.5、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日、溶媒: 水) ~~による~~発生毒
29 性試験が実施された。投与を妊娠 8~15 日に実施し、母動物を妊娠 21 日に安楽死処置
30 した。

1 母動物において、~~10 mg/kg 体重/日以上~~すべての投与群に妊娠 8～~~21~~15 日の体重増加
2 量の有意な減少がみられた。20 mg/kg 体重/日投与群の数例では、特に投与期間の後期
3 に流涎過多、呼吸促進等の毒性所見がみられ、1 匹が妊娠 13 日に死亡した。

4 20 mg/kg 体重/日投与群において、着床数の約 91%が吸収され、高強い胚致死作用が
5 みられた。胎児体重の減少が全投与群でみられたが、~~用量相関性はなかった。~~

6 何れの投与群においても外表奇形はみられなかったが、20 mg/kg 体重/日投与群では、
7 生き残った胎児に骨格奇形変異及び内臓奇形の発生率は、20 mg/kg 体重/日投与群で
8 有意に増加した。骨格奇形変異として、二分脊椎椎体二分 (bipartite vertebral centra)
9 及び波状肋骨が観察された。内臓奇形には、無眼球症、水腎症及び子宮低形成が含ま認
10 められた。(参照 6、7) [参照 6 : 追加資料① 文献④ (参考資料 p. 245～249)] [参照 7 : 追加資料② 毒
11 性試験- 5.2.1 (参考資料 p. 309、311～312)]

12 本試験における NOAEL は、母動物及び胎児では 2.5 mg/kg 体重/日、胎児では 10
13 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

[事務局より]

本試験は ADI の設定根拠となっている試験です。投与期間が通常 (6～15 日) より少し短い投与期間
となっております。本試験の取扱いについて、ご確認をお願いいたします。

また、「催奇形性は認められなかった。」と判断することはできますでしょうか。ご確認をお願いいた
します。

【専門委員コメント】

・20mg/kg 体重/日投与群において内臓奇形などが見られていますので投与期間が通常より短いかいですが
が、器官形成期はほぼ入っていると考えられます。2.5mg/kg 体重/日投与群では「催奇形性は認めら
れなかった」と判断して良いと思います。基本的に寺本先生と同じ考えです。

15
16 (2) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>

17 胚致死作用及び奇形発現の感受期を明らかにする目的で、ブロムフェノホス (無水和
18 物) を妊娠ラット (SD 系、10 匹/群) を用いたブロムフェノホス (無水和物) の単に妊
19 娠 6～14 日の間に 1 回強制経口投与 (0 又は 50 mg/kg 体重、溶媒: 水) による発生毒
20 性試験が実施された。投与を妊娠 6～14 日の間に 1 回実施し対照群は無処置とし、母
21 動物を妊娠 21 日に安楽死処置した。

22 妊娠 9～13 日の間に投与するとした場合に、胚吸収率の有意な増加が認められた。胚
23 致死作用は妊娠 10 日で最も強く認められの投与により胚吸収数は最大となり、着床数
24 の約 72%が吸収された。妊娠 8 日以降に投与された母動物では、胎児体重が有意に減少
25 した。胎児体重の最大の減少が妊娠 10 日の投与でみられ、平均で対照群の約 44%まで
26 減少した。

27 外表、骨格及び内臓奇形の発生率は、それぞれ妊娠 8～10 日、8～11 日及び 8～9 日
28 の投与で有意に増加した。様々な種類の奇形がみられ、そのほとんどが妊娠 8 日の投与
29 で発現した。生じていたが、胎児の吸収に有意な増加はみられなかった。妊娠 8 日の投
30 与では、外表奇形として、口唇裂、短尾、短顎症 (brachygnathia)、鎖肛、鼻腔閉鎖、
31 生殖結節欠損、骨盤部肢の癒合 (fused pelvic legs) 及び会陰部精巣転移 (perineal
32 testicles) などがみられた。骨格奇形は、椎弓の無発生及び癒合、脊柱形成不全、肋骨

1 の癒合、欠損および短縮など、主として椎骨及び肋骨に主に影響し認められた。妊娠 8
 2 日の投与における主要な内臓奇形は、水腎症、水尿管、無眼球症/小眼球症、口蓋裂、無
 3 膀胱形成不全（agenesis of the bladder）及び腎形成不全無発生（renal agenesis）など
 4 であった。妊娠 8～10 日での投与で観察された無眼球症及び又は小眼球症は、妊娠 9
 5 日の投与で発生数頻度が高かった。（参照 6） [参照 6：追加資料① 文献①（参考資料 p. 233～
 6 238）][参照 6：追加資料① 文献③（参考資料 p. 243）]

7
 [事務局より]

本試験では投与が単回であり、また用量設定も 1 つとなっております。本試験の取扱いについて、ご
 確認をお願いいたします。

【専門委員コメント】

・参考資料としての取り扱いが良いと思います。

8
 9 (3) 発生毒性試験（ラット③）＜参考資料＞

10 胚致死作用及び奇形発現に対する無毒性量を明らかにする目的で、ブロムフェノホス
 11 （無水和物）を妊娠ラット（SD 系、9～10 匹/群）を用いたブロムフェノホス（無水和
 12 物）の単に妊娠 8 又は 10 日に 1 回強制経口投与（0、10、20、30 又は 40 mg/kg 体重、
 13 溶媒：水）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 8 又は 10 日に実施し、母動物
 14 を妊娠 21 日に安楽死処置した。

15 いずれの投与群においても、母動物に明瞭な毒性症状はみられず、死亡例もなかった。
 16 妊娠 8 日の 40 mg/kg 体重/日投与群及び妊娠 10 日のに投与した 30 mg/kg 体重以上投与
 17 群において、母動物の体重増加量の有意な減少がみられた。妊娠 8 日の投与では、30
 18 mg/kg 体重以下投与群に体重増加量の有意な影響はみられなかった。

19 胚吸収率については、妊娠 8 又は 10 日のいずれの投与群日において 40 mg/kg 体重ま
 20 で投与しても、有意な増加はみられなかった。

21 胎児体重については、妊娠 8 日のに投与した 40 mg/kg 体重投与群に有意な減少がみ
 22 られた。及び妊娠 10 日の投与では、20 mg/kg 体重以上投与群で有意な減少がみられた。

23 外表奇形は、妊娠 10 日のに投与した 40 mg/kg 体重投与群において外表奇形が有意に
 24 増加した（10/125 例、8.0%）。骨格奇形は、妊娠 8 及び 10 日のに投与した 40 mg/kg
 25 体重投与群でそれぞれ 12.8%及び 13.4%と有意に増加した。内臓奇形については、妊
 26 娠 8 及び 10 日のに投与した 40 mg/kg 体重投与群でのそれぞれ 8.1%及び 9.3%にみ認め
 27 られたが、統計学的有意差はみられなかった。これは骨格検査に胎児の半数、外表検査
 28 に胎児の 3 分の 1 を用いたため、内臓検査に用いた胎児数が少なくなったことによるも
 29 のと考えられた。

30 以上の検査でみられた奇形の種類は、妊娠 8 日に 40 mg/kg 体重を投与した母動物か
 31 らの胎児 1 例にみられた顔面裂を除き、50 mg/kg 体重を単回投与したときに観察され
 32 たものと同様であった。30 mg/kg 体重以下の用量では、奇形の発現はみられなかった。

33 (参照 6、7) [参照 6：追加資料① 文献①（参考資料 p. 233～238）][参照 6：追加資料① 文献③（参考
 34 資料 p. 243）][参照 7：追加資料② 毒性試験-5.2.2（参考資料 p. 309、313～316）]

35 本試験において、胚致死及び催奇形性に対する NOAEL はそれぞれ、40 及び 30 mg/kg

1 ~~体重/日と考えられたが、単回投与であることから、本試験を ADI の設定のための根拠~~
 2 ~~とすることは出来ないと判断した。~~

3 [事務局より]

本試験では投与が単回となっております。本試験の取扱いについて、ご確認をお願いいたします。

【専門委員コメント】

・参考資料としての取り扱いが良いと思います。

4
5 (4) 発生毒性試験 (ラット④) <参考資料>

6 妊娠ラット (SD 系、10 匹/群) を用いたブロムフェノホス (無水和物) 及びその代謝
 7 物の脱リン酸ブロムフェノホスの単回強制経口投与 (溶媒: 水) による発生毒性試験が
 8 実施された。脱リン酸ブロムフェノホスの投与量を表 4012 に示すようにブロムフェ
 9 ノホス (無水和物) と等モルとした。投与を、胚吸収率の増加及び胎児体重の減少が最
 10 も強くみられる妊娠 10 日に実施し、母動物を妊娠 21 日に安楽死処置した。

11 ブロムフェノホスでは、58.2 mg/kg 体重投与群において、胎児の母動物の体重増加量
 12 が有意に減少し、胚吸収率が有意に増加した (69.3 吸収率 81.9%)。

13 胎児体重は、29.1 mg/kg 体重以上投与群において、胎児体重が用量依存的に減少した。
 14 外表及び骨格奇形が、58.2 mg/kg 体重投与群においてそれぞれ 35.6%及び 27.6%認めら
 15 れた。

16 脱リン酸ブロムフェノホスでは、50.2 mg/kg 体重投与群において、母動物の体重増加
 17 量が有意に減少し、胚吸収率が有意に増加した (81.9%)。ブロムフェノホス 29.1 mg/kg
 18 体重と等モルである胎児体重は、25.1 mg/kg 体重以上投与群において、用量依存的に減
 19 少した胎児体重の有意な減少がみられ、胎児体重の減少はブロムフェノホスと脱リン酸
 20 ブロムフェノホスではほとんど同じであった。ブロムフェノホスでは、58.2 mg/kg 体重投
 21 与群において、重要な外表及び骨格奇形がそれぞれ 35.6%及び 27.6%みられた。脱リン
 22 酸ブロムフェノホスでは外表及び骨格奇形が、50.2 mg/kg 体重投与群において、外表及
 23 び骨格奇形がそれぞれ 54.5%及び 61.5%みられた。観察された奇形の種類は、ブロムフ
 24 ェノホス及び脱リン酸ブロムフェノホスと同様であった。両化合物とも重要な内臓奇形は
 25 みられなかった。

26 これらの結果から、ブロムフェノホスの胚・胎児毒性致死及び催奇形性作用は、ユリ
 27 ンエステラーゼ抑制作用を有さない代謝物の、脱リン酸ブロムフェノホスによるものと
 28 考えられた。(参照 6、7) [参照 6 : 追加資料① 文献② (参考資料 p. 239~242)][参照 7 : 追加資料②
 29 毒性試験-5.2.3 (参考資料 p. 309~310、317~319)]

30
31 表 12 ラットを用いた発生毒性試験におけるブロムフェノホス及び
 32 脱リン酸ブロムフェノホスの投与量 (mg/kg 体重)

被験物質	低用量	中用量	高用量
ブロムフェノホス	14.5	29.1	58.2
脱リン酸ブロムフェノホス	12.5	25.1	50.2

1

[事務局より]

本試験では投与が単回となっております。本試験の取扱いについて、ご確認をお願いいたします。

【専門委員コメント】

・参考資料としての取り扱いが良いと思います。

2

3 (5) 発生毒性試験（牛）＜参考資料＞

4 妊娠牛（ホルスタイン種、4頭/群）を用いたブロムフェノホス（一水和物又は無水和
5 物）の2回経口投与（1回当たり~~0又は~~24 mg/kg 体重）による器官形成期投与試験が
6 実施された。ブロムフェノホスの投与を1群には妊娠20日及び27日に、~~もう他の~~1群
7 には妊娠34日及び41日に行い、妊娠120日に安楽死処置して胎児への影響を調べた。
8 また未投与の群を設定し、対照群とした。~~妊娠牛については母体毒性を調べるために、~~
9 血液生化学的検査を行った。

10 ~~妊娠牛の血液生化学的検査値~~については、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
11 (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が第1回投与3日及び7日後
12 並びに第2回投与3日及び7日後に基準正常値を超えて増加したが、その後は基準値内
13 正常に回復した。その他の血液生化学的パラメータに顕著な~~変化~~パラメータは認められ
14 なかった。

15 胎児について、死亡はみられなかった。また、体長、体重及び~~臓器重量並びに外表、~~
16 ~~内臓及び骨格検査の結果~~に投与群と対照群との間~~に~~で有意な差はみられなかった。各投
17 与群の胎児に、外表、内臓及び骨格奇形は認められず、骨化進行度も対照群と比較して
18 有意差はみられなかった。（参照8）[参照8：追加資料③：安全性試験（参考資料p.327～339）]

19

20 8. その他の知見

21 ブロムフェノホスの代謝物である脱リン酸ブロムフェノホスは、ポリブロムビフェニ
22 ル誘導体の一つであり、ヒトの胎盤ミクロソームを用いてアロマターゼ活性阻害を調べ
23 た試験では、脱リン酸ブロムフェノホスは、高濃度（0.4 mmol）下で最大50%のアロマ
24 ターゼ活性阻害を示すことが報告されている。（参照9）[参照9：文献1（参考資料p.341～348）]

25 また、脱リン酸ブロムフェノホスは、*Pseudoalteromonas* 属菌等の海中の微生物によ
26 り天然に産生されることが報告されている。（参照9～11）[参照9：文献1（参考資料p.341
27 ～348）][参照10：文献2（参考資料p.349～355）][参照11：文献3（参考資料p.357～368）]

28

【専門委員コメント】

・アロマターゼ活性の抑制があるなら雌の生殖器にも影響がでるはずなのですが・・・。

29

30 Ⅲ. 食品健康影響評価

31 慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、ブロムフェノホスは、各種遺伝毒
32 性試験の結果が陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと
33 考えられ、ADIを設定することが可能であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
34 は判断した。

1 〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
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)〕
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	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
GC	ガスクロマトグラフィー法
HPLC	高速液体クロマトグラフィー法
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測法
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間

2

3

4 〈参照〉

- 5 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
- 6 成 17 年 11 月 29 日付厚生労働省告示第 499 号）
- 7 2. The Merck Index, 14th Ed. 2006
- 8 3. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
- 9 4. 薬事抄録：平成 24 年度残留基準見直しに関する資料 ブロムフェノホス [薬事抄録]
- 10 5. 藤沼賢司, 竹葉和江, 鎌田国広: 肝蛭駆除剤（トリブロムサリン、オキシクロザニドお
- 11 よびブロムフェノホス）の乳牛への投与後の血漿中濃度および乳汁への移行. 食品衛
- 12 生学雑誌第 47 巻第 6 号 249～251 ページ, 2006 年 [食衛誌 2006 年]
- 13 6. 平成 24 年度食品健康影響評価予定物質に係る追加資料① ブロムフェノホス （復
- 14 帰突然変異試験, 染色体異常試験, 小核試験及び文献資料） [追加資料①]
- 15 7. 平成 24 年度食品健康影響評価予定物質に係る追加資料② ブロムフェノホス （平
- 16 成 22 年度動物用医薬品の毒性試験委託事業 試験名: 毒性試験） [追加資料②]
- 17 8. 平成 24 年度食品健康影響評価予定物質に係る追加資料③ ブロムフェノホス （安
- 18 全性試験） [追加資料③]
- 19 9. Cantón RF, Scholten DE, Marsh G, de Jong PC, van den Berg M: Inhibition of
- 20 human placental aromatase activity by hydroxylated polybrominated diphenyl
- 21 ethers (OH-PBDEs). Toxicology and applied pharmacology, 2008; 227(1): 68-75
- 22 [文献 1]

- 1 10. Marsh G, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Bergman A, Endo T, Haraguchi K:
2 Identification, quantification, and synthesis of a novel dimethoxylated
3 polybrominated biphenyl in marine mammals caught off the coast of Japan.
4 Environmental science & technology, 2005; 39(22): 8684-8690 [文献 2]
- 5 11. Fehér D, Barlow R, McAtee J, Hemscheidt TK: Highly brominated antimicrobial
6 metabolites from a marine Pseudoalteromonas sp. Journal of natural products,
7 2010; 73(11): 1963-1966 [文献 3]
- 8 A. Yoshimura H, Endoh Y. S: Plasma concentration and placental transfer of
9 promofenofos in rat. Toxicology, 1989; 55: 299-306 [文献 4]
- 10 B. Yoshimura H, Endoh Y. S, Hamamoto K: Pharmacokinetic data of bromofenofos in
11 calves. Toxicology, 1989; 55: 299-306 [文献 5]
- 12 C. van Miert A.S.J.P, Groeneveld H.W: Anthelmintics, used for the treatment of
13 fascioliasis as uncouplers of oxidative phosphorylation in warm blooded animals.
14 European journal of pharmacology, 1969; 8: 385-388 [文献 6]
- 15
16
17