

（案）

動物用医薬品評価書

ブロムフェノホス

【事務局より】

第 153 回専門調査会後に修正した箇所は、赤字又は青字で記載しています。

- ・ 赤字：専門委員会における修正、専門委員又は専門参考人による修正
- ・ 青字：事務局による修正
- ・ 下線 **追記**：新たな記載（**追記**を付さない修正は記載整理（※）です。）
- ・ 二重下線：事前送付資料から修正した箇所


※ 最近の評価書の構成・表現に合わせて修正を行っています。

2018年3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	5
8	6
9	7
10	7
11	7
12	7
13	7
14	7
15	7
16	7
17	8
18	8
19	8
20	9
21	9
22	10
23	11
24	12
25	13
26	14
27	14
28	14
29	16
30	16
31	20
32	21
33	21
34	21
35	22
36	24
37	25
38	25
39	25
40	26

1	(3) 発生毒性試験 (ラット) ③<参考資料>	26
2	(4) 発生毒性試験 (ラット) ④<参考資料>	27
3	(5) 発生毒性試験 (牛) <参考資料>	28
4	8. その他の知見	28
5	Ⅲ. 国際機関等における評価	29
6	Ⅳ. 食品健康影響評価 	30
7	表 13 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会におけるブロムフェノホスの各種試験の	
8	無毒性量等	33
9	<別紙：検査値等略称>	34
10	<参照>	35
11		

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
- [2014年 8月 8日 厚生労働省から追加資料の接受 \(追加資料 1, 2\)](#)
- [2017年 4月 7日 厚生労働省から追加資料の接受 \(追加資料 3\)](#)
- [2018年 3月 29日 第 212 回動物用医薬品専門調査会](#)

2

【補足】

- 2014年 8月 8日 追加資料受理 (参照 10, 11)
- ・追加資料 1 : 国際化学物質簡潔評価文書訳, No.66 2,4,6-Tribromophenol and other simple brominated phenols (2005) (国衛研)
 - ・追加資料 2 : ポリ臭化ビフェニルの有害性評価 (経済産業)
- 2017年 4月 7日 追加資料受理 (参照 12)
- ・追加資料 3 : 脱リン酸化ブロムフェノホスの細菌を用いる復帰突然変異試験 最終報告書

3

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年 7月 1日から)	(2015年 7月 1日から)	(2017年 1月 7日から)
(2015年 6月 30日まで)	(2017年 1月 6日まで)	
熊谷 進 (委員長*)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理*)	山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理*)	熊谷 進	吉田 緑
三森 国敏 (委員長代理*)	吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 浏子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2012年 7月 2日から

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>

(2013年 9月 30日まで)

山手 丈至 (座長*)	頭金 正博
小川 久美子 (座長代理*)	能美 健彦
石川 さと子	福所 秋雄
石川 整	舞田 正志
寺本 昭二	松尾 三郎
天間 恭介	山口 成夫

山崎 浩史
吉田 敏則**
渡邊 敏明

* : 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

(2015年9月30日まで)

山手 丈至 (座長)	川治 聡子
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子
青木 博史	辻 尚利
青山 博昭	寺岡 宏樹
石川 さと子	能美 健彦
石川 整	舞田 正志

松尾 三郎
宮田 昌明
山崎 浩史
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

~~(2015年10月1日から)~~

(2016年3月31日まで)

青山 博昭 (座長)	須永 藤子
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利
青木 博史	寺岡 宏樹
石川 さと子	能美 健彦
石塚 真由美	舞田 正志
島田 章則	宮田 昌明

山崎 博史
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

(2016年4月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子
青木 博史	辻 尚利
石川 さと子	寺岡 宏樹
石塚 真由美	能美 健彦
島田 章則	舞田 正志

宮田 昌明
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

1

(2016年10月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹
小川 久美子 (座長代理)	下地 善弘
青木 博史	須永 藤子
石川 さと子	辻 尚利
島田 章則	寺岡 宏樹

能美 健彦
舞田 正志
宮田 昌明
吉田 敏則
渡邊 敏明

2

(2017年10月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	能美 健彦
小川久美子 (座長代理)	下地 善弘	舞田 正志
青木 博史	須永 藤子	宮田 昌明
石川さと子	辻 尚利	吉田 敏則
島田 章則	寺岡 宏樹	渡邊 敏明

1

2 <第 212 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

3 石塚真由美 (北海道大学 大学院 獣医学研究院 教授)

4

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

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、薬物動態試験(ラット、めん羊及び牛)及び残留試験(牛)並びに遺伝毒性、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット)、生殖発生毒性(ラット)等の毒性試験の成績である。

[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：3,3',5,5'-Tetrabromo-2'-hydroxy-2-biphenyl dihydrogen phosphate

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： $C_{12}H_7Br_4O_5P \cdot H_2O$)

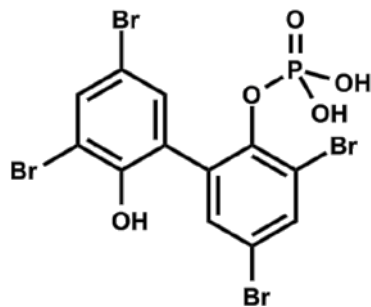
18

19 5. 分子量

20 581.77 (一水和物：599.79)

21

22 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

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) [第 153 回資料 3][第 153 回資料 4 (薬事抄録、p10-20)]

27 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て
28 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る。ヒ
29 ト用医薬品の承認はない。(参照 3) [第 153 回資料]

30 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) [第
31 153 回資料 1]

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 II. 安全性に係る知見の概要

2 ~~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~~
 3 ~~を整理した。(参照 3~8)~~

4 ~~代謝物/分解物略称及び検査値等略称をそれぞれ別紙に示した1及び2に示す。~~

5

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験 (ラット) ①

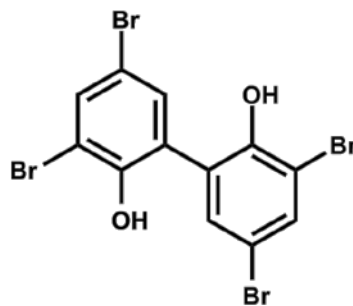
8 ラット (SD 系、雌 3 又は 4 匹/時点) にブロムフェノホス (無水和物) を単回強制
 9 経口投与 (50 mg/kg 体重) し、血漿中のブロムフェノホス及び代謝物である脱リン酸
 10 ブロムフェノホス (4,4',6,6'-tetrabromo-2,2'-biphenyldiol²、図 1) の濃度を高速液
 11 体クロマトグラフィー (HPLC) により測定された (検出限界: 0.1 µg/g 又は mL)。

12 ブロムフェノホスは、末梢血の血漿中では、~~ブロムフェノホス~~からは検出されな
 13 かった。

14 脱リン酸ブロムフェノホスは投与 9 時間後 (T_{max}) に血漿 C_{max} (は $113.4 \pm 5.2 \mu\text{g/mL}$)
 15 に達し、その後緩やかに減少し、投与 24 時間後には $98.6 \pm 14.7 \mu\text{g/mL}$ 、投与 72 時間
 16 後には $23.4 \pm 5.1 \mu\text{g/mL}$ 及び投与 96 時間後には $15.1 \pm 2.5 \mu\text{g/mL}$ となった。消失
 17 半減期 ($T_{1/2}$) は約 24 時間であった。門脈血の血漿中濃度の結果を表 1 に示した。
 18 ブロムフェノホス濃度は全ての時点において検出限界 (0.1 µg/mL) 近傍であった。

19 (参照 5) [第 153 回資料 12 (Yoshimura & Endoh, 1989)]

20



21

22

図 1 脱リン酸ブロムフェノホスの構造式

23

24

² IUPAC : ~~2,4-dibromo-6-(3,5-dibromo-2-hydroxyphenyl)phenol~~3,3',5,5'-Tetrabromo-2,2'-biphenyldiol

1 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
2 及び脱リン酸ブロムフェノホスの門脈血血漿中濃度 ($\mu\text{g/g}$ 又は mL) ($n=3\sim 4$)

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 ^a	ND<LOD (2)、 0.1(2)	ND<LOD (1)、 0.1(3)	0.1(4)	ND<LOD (1)、 0.1(2)、0.2(1)	ND<LOD (1)、 0.1(2)修正、 0.2(1)
脱リン酸 ブロムフェノホス ^b	4.0±2.5	17.3±6.7	33.5±16.2	73.8±21.9	74.6±31.3

3 ND<LOD：検出されず限界 (0.1 $\mu\text{g/mL}$) 未満

4 a：各個体における濃度

5 b：平均±標準偏差 (SD)

6 () 内は例数を示す、 $n=3\sim 4$

8 (2) 薬物動態試験 (ラット) ②

9 妊娠ラット (SD 系、4 匹/時点) に、妊娠 10 又は 15 日目のラット (SD 系、雌 4 匹
10 /時点) にブロムフェノホス (無水和物) を単回強制経口投与 (50 mg/kg 体重) し、投
11 与 6、12、24 及び 48 時間後の母体血漿、胎盤及び胎児中のブロムフェノホス及び脱
12 リン酸ブロムフェノホスの濃度を HPLC により測定された (検出限界:0.1 $\mu\text{g/g}$
13 又は $\mu\text{g/mL}$)。

14 両投与群とも母体血漿中では、いずれの時点においてもブロムフェノホス
15 は検出されなかった。

16 妊娠 10 日目に投与した群における受胎産物の胎盤及び胎児中の脱リン酸ブロムフ
17 エノホス濃度は投与 12 時間後に最高 (32.0±3.3 $\mu\text{g/g}$) となったが、いずれの時点で
18 も、胎盤及び胎児中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度は、いずれの時点においても、
19 母体血漿中の濃度の 30%を越えなかった。

20 妊娠 15 日目に投与した群におけるの投与 12 時間後の脱リン酸ブロムフェノホス濃
21 度は、母体血漿中では128.3±8.0 $\mu\text{g/mL}$ 、胎盤中では63.9±9.1 $\mu\text{g/g}$ であった。いず
22 れの時点においても、胎盤中の濃度は、いずれの時点においても、母体血漿中の濃度
23 の約半分であった。

24 胎児中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度は、投与 12 時間後に最高濃度 (23.5±5.5
25 $\mu\text{g/g}$) となつたが、投与 24 時間後まで母体血漿中の濃度の 20%を越えずなかった。
26 未満であったが、胎児中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度は、投与 48 時間後ではに母
27 母体血漿中の濃度の 21.9%となった。

28 羊水中の脱リン酸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
29 間後に最高濃度 (11.1±1.4 $\mu\text{g/mL}$) となり、その後減少し、投与 48 時間後に 9.2±
30 0.6 $\mu\text{g/mL}$ となった。(参照 5) [第 153 回資料 12 (Yoshimura & Endoh, 1989)] 島田美樹専門

31 委員

33 (3) 薬物動態試験 (牛) ①

34 子牛 (ホルスタイン種、190~240 kg、雌雄不明、6 頭) にブロムフェノホス (一水

和物) 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
ホス及び脱リン酸ブロムフェノホス濃度を HPLC により測定された。

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。

脱リン酸ブロムフェノホスの薬物動態パラメーターを表 2 に示した。ほとんどの
被験動物において、脱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 9 時測定) の方が低いことから、著者らは、追記夜間の腸
肝管循環における再吸収は低いと考えられた。全血漿試料中の限界ろ過液中に遊離代
謝物はみられず、99%超以上が血漿タンパク質と結合していることが示唆された。(参
照 6) [第 153 回資料 13 (Yoshimura et al., 1990)] 第 153 回会合修正

表 2 子牛におけるブロムフェノホス単回経口投与後の
脱リン酸ブロムフェノホスの薬物動態パラメーター

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

【事務局より】

著者らの、夜間の腸肝循環における再吸収についての考察 (p9, L38~L39) は記載する必要がある
でしょうか。ご検討をお願いいたします。

【島田美樹専門委員】

脱リン酸ブロムフェノホスが、体内に留まりにくい物質であることは、示す必要があると考
えています。

【宮田専門委員】

記載する必要はないと考えます。

(4) 薬物動態試験 (牛) ②

乳牛 (ホルスタイン種、450 kg、雌 1 頭) を用いたに ³H 標識ブロムフェノホス (一
水和物又は無水和物) のを単回経口投与 [(5.3715 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。し、総放射活性を LSC によりで総放射活性が測定
された (表 3)。

投与後 7 日間で糞中に投与放射活性の 87.2%、尿中に 5.7% が排泄された。宮田専門
委員投与後 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
µg eq/g) に達し、投与 14 日後には 0.038 µg eq/mL に減少した。投与 14 日後の各組
織中放射活性濃度を表 3 に示した。各組織中の総放射活性は、投与量の 1% 以下であ
った。(参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録、p29, p59-69)] 単位修正: 「mg/L」→「µg eq/mL」

³H 標識ブロムフェノホスの単回経口投与後の尿及び糞中の放射活性が、それぞれ
約 6% 及び約 93% であったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、牛
におけるブロムフェノホスの経口吸収率は少なくとも 6% 以上では、経口投与したブ

1 ロムフェノホスの6%以上が吸収されると推定した。 追記

2

【事務局より】
 吸収率について追記しました。ラットにおけるデータがないため、羊と牛の吸収率を食品健康影響評価に記載しました。

【島田美樹専門委員】
 経口吸収率は、静脈投与と経口投与の実験結果から算出するのではないのでしょうか？

【宮田専門委員】
 (5)で”これは牛を用いた薬物動態試験[II.1.(4)]とほぼ一致し、その試験の14日間の排泄率～”と記載がありますが II.1.(4) に投与後7日間のデータが示していないためほぼ一致しの根拠がありません。II.1.(4) に”投与後7日間で糞中に投与放射活性の87.2%, 尿中に5.7%が排泄された。”の記載も加えてはどうでしょうか？

3

4

5

表3 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 (μg eq/g)

組織	総放射活性濃度 (μg eq/g)	組織	総放射活性濃度 (μg eq/g)
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

7

(5) 薬物動態試験 (牛) ③

8

9

10

11

12

13

乳牛 (ホルスタイン種、500 kg、雌2頭) を用いたにブロムフェノホス (一水和物) のを単回強制経口投与 [常用量25錠 (12 mg/kg 体重に相当)] による薬物動態する試験が実施された。投与後14日まで血液、糞及び尿等を採用し 追記、抽出後の残留物を加水分解によりして脱リン酸ブロムフェノホスに変換した後、内部標準を用いたガスクロマトグラフィー (GC) を用いて内部標準法によりで脱リン酸ブロムフェノホスが測定された (表4)。

14

15

16

17

18

19

20

21

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.(54)] 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、試験者は本試験における14日間の糞尿中への排泄量は約95%と推察され推計した。血液中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度を表4に示した。投与21日後の血液中ではから脱リン酸ブロムフェノホスは検出されなかった。

(参照4) [第153回資料4 (薬事抄録、p27, p41-50)] 単位修正: 「mg/L」 → 「μg/mL」

表 4 乳牛におけるブロムフェノホス単回強制経口投与後の
血液中脱リン酸ブロムフェノホス濃度 (µg/mL)

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

(6) 薬物動態試験 (めん羊)

めん羊 (テクセル種、70 kg、雌 1 頭) を用いたに ³H 標識ブロムフェノホス (一水和物又は無水和物) のを単回強制経口投与 [(1,160 mg (約 16.6 mg/kg 体重に相当))] による薬物動態する試験が実施された。投与後 7 日まで乳汁、尿、糞、血液、及び組織を採取し、総放射活性を液体シンチレーション計測法 (LSC) によりで総放射活性が測定もされた (表 5、6)。

~~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、投与 7 日後における組織中放射活性濃度を表 3 に示した。~~

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、乳汁中には少量が排泄された。乳汁中の放射活性濃度は、投与 24~35 時間後に最高濃度 (1.9 µg eq/mL) に達し、その投与 7 日後には 0.16 µg eq/mL に減少した。投与後 3 日間の急速な排泄の後、~~ブ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。(参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録、p30, p71-77)] **単位修正: 「mg/L」 → 「µg eq/mL」**

³H 標識ブロムフェノホスの単回強制経口投与後の尿及び糞中の放射活性が、それぞれ約 18% 及び約 78% であったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、羊におけるブロムフェノホスの経口吸収率は少なくとも 18% 以上では、経口投与したブロムフェノホスの 18% 以上が吸収されると推定した。 **追記**

【事務局より】

吸収率について追記しました。ラットにおけるデータがないため、羊と牛の吸収率を食品健康影響評価に記載しました。

【島田美樹専門委員】

経口吸収率の算出の仕方は、これでよいのでしょうか？

1 表 5 めん羊における ^3H 標識ブロムフェノホス単回強制経口投与後の血液及び乳汁
 2 中総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL) 並びに尿中及び糞中排泄率 (%)

投与後期間		総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)		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 —: 測定していない

4
 5 表 6 投与 7 日後における組織中総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	組織	総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)
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

6
 7 (7) その他

8 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、からブロムフェ
 9 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
 10 スはラットにおいて、経口投与後、胃腸消化管内で速やかに大部分が加水分解される
 11 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。第 153 回会合修正 山
 12 添委員

13 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、
 14 酸化的リン酸化の脱共役剤 (アンカプラー) として作用することが報告されている。
 15 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脱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リン酸化の脱共役剤として作用することが示唆されている。(参照 6) [第 153 回資料 13 (Yoshimura et al., 1990)]

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

乳牛 (ホルスタイン種、500 kg、雌 2 頭) を用いたにブロムフェノホス (一水和物) のを単回強制経口投与〔(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して脱リン酸ブロムフェノホスに変換した後、残留濃度が GC を用いて測定された (検出限界及び定量限界不明) 追記 (表 7)。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、肝臓、腎臓、脂肪、胆汁、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 µg/mL) に達したが、投与 3 日後には 0.1 µg/mL に減少し、投与 7 日後では痕跡程度 (に 0.01 µg/mL) となった。投与 14 日後では 0.01 µg/mL 未満となった。(参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録、p27, p41-50)] 単位修正: 「mg/L」、「mg/kg」→「µg/mL」、「µg/g」

表 7 乳牛におけるブロムフェノホス単回強制経口投与 14 日後の組織中脱リン酸ブロムフェノホス濃度 (µg/g)

組織	濃度 (µg/g)	組織	濃度 (µg/g)
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		

(2) 残留試験 (牛) ②

乳牛 (ホルスタイン種、620 kg、雌 1 頭) にブロムフェノホス (一水和物) を単回経口投与 (12 mg/kg 体重) した後、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が 12 時間ごとに追記 GC を用いて測定された (検出限界及び定量限界不明) 追記 (表 8)。

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 (0.27 µg/mL) に達し、その後急速に減少し、投与 3 日後には 0.1 µg/mL 前後になった。さらに継続的に減少し投与 8 日後では 0.01 µg/mL となった。(参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録、p29, p51-57)] 単位修正: 「mg/L」→「µg/mL」

1 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脱リン酸ブロムフェ
 2 ノホスの濃度 (µg/mL) 表形式修正

搾乳時点		乳汁中濃度
投与 1 日後	午前	0.08
	午後	0.22
投与 2 日後	午前	0.27
	午後	0.27
投与 3 日後	午前	0.17
	午後	0.11
投与 4 日後	午前	0.11
	午後	0.08
投与 5 日後	午前	0.07
	午後	0.05
投与 6 日後	午前	0.03
	午後	0.03
投与 7 日後	午前	0.02
	午後	0.02
投与 8 日後	午前	0.01
	午後	0.01
投与 9 日後	午前	0.01
	午後	—
投与 10 日後	午前	—
	午後	—
投与 11 日後	午前	—
	午後	—
投与 12 日後	午前	<0.01
	午後	—
投与 13 日後	午前	—
	午後	—
投与 14 日後	午前	<0.01

— : 不明

3
4
5
6

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脱リン酸ブロムフェ
 ノホスの濃度 (µg/mL)

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	—	—

— : 不明

7
8

1 (3) 残留試験 (牛) ③

2 乳牛 (ホルスタイン種、482~617 kg、雌3頭) にブロムフェノホス (一水和物) を
3 単回強制経口投与 (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
4 ン酸ブロムフェノホスの残留量が HPLC を用いて測定された (検出定量限界: 血漿
5 中 2 ng/mL³、乳汁中 1 ng/mL)。

6 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
7 7,5007.5 µg/mL⁴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
8 たが、投与 15 日後には検出されなくなかった。

9 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、投与
10 6 日後以降は検出されなくなった。(参照 7) [第 153 回資料 5 (食衛誌 2006 年)] **単位修**
11 **正: 「ppb」 → 「ng/g」「ng/mL」、 「ppm」 → 「µg/g」**

12
13 3. 遺伝毒性試験 ☒

14 ブロムフェノホス (一水和物) 及び脱リン酸ブロムフェノホス並びにその類似化合物
15 の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果をそれぞれ表 9 及び表 10 に
16 まとめた示す。(参照 8~12) ***in vitro* 試験 (第 153 回資料表 9) 及び *in vivo* 試験 (第 153 回資**
17 **料表 10) を一つの表 (表 9) にまとめた。**

- 参照 8: [第 153 回資料 6: p251-256 (Yoshimura, 1985)、p257-308 (Mavournin, et al., 1990)、
p115-147 (復帰突然変異試験)、p149-199 (染色体異常試験)、p201-231 (小核試験)]
参照 9: [第 153 回資料 7 (p310, p320-321)]
参照 10: [追加資料 1 (国衛研訳 (IPCS: 2, 4, 6-TBP))]]
参照 11: [追加資料 2 (経産省 ポリ臭化ビフェニルの有害性評価)]
参照 12: [追加資料 3 (復帰突然変異試験 最終報告書)]

18
19 表 9 ブロムフェノホス (一水和物) 及び脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性 *in*
20 *vitro* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	参照
ブロムフェノホス				
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella</i> T <i>typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.005~0.5 mg/plate (±S9) ^a	陰性	(参照 8、9) [第 153 回資料 6 (p251-256 : Yoshimura, 1985)] [第 153 回資料 7]

³ µg/kg 又は L 第 153 回資料では単位は「ppb」と記載されていたが、本評価書では、「ng/g」又は「ng/mL」とした。

⁴ mg/kg 又は L 第 153 回資料では単位は「ppb」と記載されていたが、本評価書では、「µg/g」又は「µg/mL」とした。

		<i>S. Typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.61~313 µg/plate (-S9) ^b 2.44~1,250 µg/plate (+S9) ^c	陰性	(参照 8) [第 153 回資料 6 (p115- 147)]
	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	512~1,250 µg/mL (-S9) 81.9~200 µg/mL (+S9)	陰性	(参照 8) [第 153 回資料 6 (p149- 199)]
			19.8~100 µg/mL (24 時間) 8.78~44.4 µg/mL (48 時間)	陰性	(参照 8) [第 153 回資料 6 (p149- 199)]
<i>in vivo</i>	小核 試験	C57BL/6 5 雄マウス骨髓細胞 第 153 回会合修正	0、13、26、52 mg/kg 体重/ 日、 <u>単回</u> 経口投与 <u>追記</u>	陰性	(参照 8、9) [第 153 回資料 6 (p257-308)] [第 153 回資料 7]
		ICR マウス骨髓細胞	25、50、100 mg/kg 体重/日、 約 24 時間間隔 2 回経口投与	陰性 ^d	(参照 8) [第 153 回資料 6 (p202- 231)]
脱リン酸ブロムフェノース					
<i>in vitro</i>	復帰 突然 変異 試験	<u><i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i></u> 山添委員	<u>1.56~100 µg/plate</u> <u>(-S9 : <i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、+S9 : <i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535、TA1537)</u> <u>0.391~25 µg/plate</u> <u>(- S9 : <i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537)</u> <u>6.25~200 µg/plate</u> <u>(+S9 : <i>S. typhimurium</i> TA98、±S9 : <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>.)</u>	陰性	(参照 12) 追加資 料 3

1 a : 0.5 mg/plate で細胞致死がみられた。

2 b : *S. typhimurium* TA98 株は 156 µg/plate 以上で、TA100 株は 39.1 µg/plate 以上で、TA1535 株
3 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
4 以上でそれぞれ生育阻害が認められた。

5 c : *S. typhimurium* TA98 株は 156 µg/plate 以上で、TA100 株は 78.1 µg/plate 以上で、TA1535 株
6 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
7 以上でそれぞれ生育阻害が認められた。

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

9
10

1 表 10 脱リン酸ブロムフェノース及びその類似化合物の遺伝毒性試験結果<参考資
 2 料> **追加**

検査項目	試験物質	試験対象	用量	結果	備考
<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	脱リン酸ブ ロムフェノ ース	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2- <i>uvrA</i>	1.56~100 µg/plate (-S9 : <i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98、 TA100、+S9 : <i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA100、TA1535、 TA1537)- 0.391~25 µg/plate (-S9 : <i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA1535、TA1537)- 6.25~200 µg/plate (+S9 : <i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98、 ±S9 : <i>E. coli</i> WP2- <i>uvrA</i>)-	陰性	(参照12) 追加 資料3
<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	2,4,6-トリ ブロモフェ ノール	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 (2 試験)	0~1,000 µg/plate (± S9)	陰性	(参照10) 追加 資料1: Table 11 (Shibuya et al., 1999) (Litton Biotics, 1978)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0~1,500 µg/plate (± S9)	陰性	(参照10) 追加 資料1: Table 11 (DSBG/BCL, 1996)
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0~5000 µg/plate (± S9)	陰性	(参照10) 追加 資料1: Table 11 (Shibuya et al., 1999)
突然変異 試験	3,3',4,4'-テ ラブロモビ フェニル	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞 (<i>Hgp</i> <i>prt</i> locus)	0、1、2.5、10 µg/mL (± S15)	陰性	(参照11) 追加 資料2: 経産省 (ポリ臭化ビフ フェニルの有害性 評価) p13 (Kohli, J. et al, 1978)
染色体異 常試験	2,4,6-トリ ブロモフェ ノール	チャイニーズハムスタ ーCHL/IU 細胞	0~1.6 mg/mL (±S9)	陽性	(参照10) 追加 資料1: Table 11 (Sasaki et al., 1999)
<i>in vivo</i> 小核試験	2,4,6-トリ ブロモフェ ノール	マウス骨髄細胞	75、150、300 mg/kg 体 重/日、腹腔内投与	陰性	(参照10) 追加 資料1: Table 11

		ル			(DSBG/BCL, 2002)
--	--	---	--	--	------------------

1
2 上記のとおり、ブロムフェノホス（一水和物）を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝
3 毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査
4 会は、ブロムフェノホスには生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えら
5 れた。

6 脱リン酸ブロムフェノホスを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験では陰性の結果が得
7 られていることから、少なくとも脱リン酸ブロムフェノホスは DNA に直接反応する物
8 質ではないと考えた。

9 なお、類似化合物である 3,3',4,4'-テトラブロモビフェニルの V79 細胞を用いた *in*
10 *vitro* の突然変異試験では陰性の結果が得られている。類似化合物である 2,4,6-トリブ
11 ロモフェノールの CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験では代謝活性化の
12 有無にかかわらず陽性の結果が得られているが、*in vitro* の復帰突然変異試験及び *in*
13 *vivo* のマウス骨髄細胞を用いた小核試験では陰性の結果が得られている。

14 以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、脱リン酸ブロムフェノ
15 ホスには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。 **追記**

(2014 年に提出された類縁化合物に関する資料（追加資料 1, 2）について）

【能美専門委員】

追加資料 1, 2（参照 10, 11）のうち、追加資料 2 の表-2 の中に、3,3',4,4'-テトラブロモビフェニルの V79 に対する突然変異試験の結果（陰性）が記載されており、S9 のある場合、無い場合、いずれも陰性ということなので、脱リン酸化ブロモフェノホスとはブロムの位置が違いますが、ブロムの数が同じ（4 つ）であり、脱リン酸化ブロモフェノホスに突然変異誘発性が無いことを示唆するデータと思います。

追加資料 2 の表 3 の遺伝毒性結果は、臭素が 5 つ以上ついたポリ臭化ビフェニルの遺伝毒性試験結果（いずれも陰性）であり、あまり参考になりません。

脱リン酸化ブロモフェノホスについては、第 153 回調査会でも発言しましたように、DNA との反応性は考えにくいことから、遺伝毒性が出るとすれば、DNA 以外の標的に対する影響が原因となる染色体異常と予想されます。しかし、3,3',4,4'-テトラブロモビフェニルについては、染色体異常試験の結果が無いので、この点については、何とも言えません。

結論として、脱リン酸化ブロモフェノホスについては、染色体異常を起こす可能性は否定できませんが、DNA と反応する変異原物質である可能性は低いと考えます。今回提出された脱リン酸化ブロモフェノホスの復帰突然変異試験の結果が陰性であったことも、脱リン酸化ブロモフェノホスが DNA と反応する変異原物質ではないことを示しています。

【石川専門委員】

能美先生のご意見にもありますように、ポリ臭化ビフェニルの遺伝毒性が陰性であることは脱リン酸化ブロムフェノホスの遺伝毒性を推察する一つの資料になると思います。また、第 153 回調査会の議論にもありますように、構造的に DNA と直接の反応はしないと考えて良いと思います。

ここで、気になるのは、脱リン酸化ブロムフェノホスの構造にフェノール性水酸基があるこ

とです。フェノール性水酸基の水素が引き抜かれた場合に生じるラジカルがタンパク質と結合したり、他の生体内のラジカル反応のきっかけになったりする可能性もありますが、グルタチオンと反応して排泄される方向もあると思います。類似の構造をもつフェノール類（例えば、2,4-ジブロモフェノールなど）について、遺伝毒性試験の結果があれば、参考資料になると考えます。

1

(2017年に提出された脱リン酸ブロムフェノホスに関する資料（追加資料3）に対するコメント)

【事務局より】

薬物動態試験では、動物体内（ラット、牛及び羊）からは親化合物がほとんど検出されず、脱リン酸ブロムフェノホスが検出されています。一方、脱リン酸ブロムフェノホスは DNA と直接反応する可能性は低いと考えられます。このことから、親化合物を用いた *in vivo* の小核試験で陰性の結果が得られていることから、脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性も陰性と判断することができるでしょうか。

【能美専門委員】

in vitro の復帰突然変異試験で陰性の結果が得られていることが、最も重要な判断材料と思います。

2

【事務局より】

脱リン酸ブロムフェノホスの類縁化合物の遺伝毒性試験結果のデータは、脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性試験に係る資料要求に関連してリスク管理機関から提出されました。脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性については、復帰突然変異試験で陰性の結果が得られていること、また、類縁化合物については本評価と直接関わる物質ではありません。そのため、参考資料として記載している表 10 を削除するとともに、本文の関連箇所（p18, L9～L13）を削除してよいか、ご検討をお願いいたします。

3

4 4. 急性毒性試験

5 ブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）の マウス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、9) [第 153 回資料 4 (薬事抄録, p22-23)] [第 153 回資料 7 (p309)]

6

7

8

9

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
		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

【事務局より】

以下、毒性試験は審議済みですが、前回会合後に追記した箇所がありますので、御確認をお願いいたします。

また、(3) 22 週間亜急性毒性試験 (ラット) の結論については、改めてご審議いただきたいと思っております。

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⁵>

マウス (ddy 系、生後 3 週齢、雌雄各 10 匹/群) にブロムフェノホスを含む牛の乳汁を 30 日間経口投与 (0、0.25 及び 0.4 ppm) する亜急性毒性試験が実施された。無処置群を対照群とした。追記なお、投与する被験物質は、牛 (品種不明、雌追記 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 (常用量投与群)) 及び 2 倍量 (0.4 ppm (2 倍量投与群))) として。] 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。が行われ、各投与群ともいずれの検査項目について異常はみられなかった。

著者は、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. 5. (4)] の無毒性量 (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と考察している。(参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録, p25)]

(2) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雄 10 匹/群) を用いたにブロムフェノホス (一水和物、錠剤) のを 1 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 : 蒸留水)] によるする亜急性毒性試験が実施された。

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 日目までに死亡した。

体重は 12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で減少した。

⁵ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 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/
2 日投与群でアルカリホスファターゼ (ALP) が上昇した。

3 剖検では 24 mg/kg 体重/日投与群で精巣の萎縮がみられた。

4 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及び、
5 ~~組織崩壊の像~~が認められ、他の器官では投与と関連のある変化は認められなかった。

6 (参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録, p25)] **第 153 回会合修正**

7 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
8 で体重の減少が認められたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本
9 試験の雄に対する**追記**NOAEL はを 6 mg/kg 体重/日と**考えられ**設定した。

10 **【事務局より】**

本試験は雄のみを対象とした試験のため、結論部分を「雄に対する NOAEL」に特定してもよ
ろしいでしょうか。

【寺岡専門委員】

雄に特定すべきと思います。

【小川専門委員】

「雄に対する NOAEL」の表現に同意致します。

11
12 (3) 22 週間亜急性毒性試験 (ラット) ~~☒~~

13 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) ~~を用いたに~~ブロムフェノース (一水和物又は
14 無水和物) ~~の~~を 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
15 投与) ~~による~~する亜急性毒性試験が実施された。

16 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
17 した。

18 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~~
19 ~~(RBC) 及び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 の上昇~~
20 ~~が、12.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球数 (RBC) 及びリンパ球の減少並びに~~
21 ~~好中球の増加がみられた。~~

22 臓器重量については、~~8.4 mg/kg 体重/日以上全投与群の雌雄にて~~腎臓の相対重量の
23 増加、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に精巣の
24 相対重量の顕著な減少が認められた。

25 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
26 萎縮、多核巨細胞の形成を伴う胚上皮細胞の減数及び崩壊、管内壁上皮細胞の完全な
27 減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
28 投与群の雄の腎臓では、正常にある~~タンパク様小粒子近位尿細管刷子縁~~が減少し、皮
29 質内尿細管管腔内の好酸性貯留物 (タンパク尿) がやや高頻度にみられた。 **第 153 回**

30 **会合修正** **寺岡専門委員**

1 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その他の病理学的
2 変化は他には観察されなかった。(参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録, p24, p79-88)]

3
4 (案 1)

5 絶対臓器重量などの情報~~がなく、限定的な試験ではあるは得られていないが~~ 寺岡専
6 門委員、本試験において、8.4 mg/kg 体重/日全投与群の雌雄で ALP の上昇及び雌の腎
7 臓の相対重量の増加~~追記~~がみられたことから第 153 回会合修正、食品安全委員会動物用
8 医薬品専門調査会は、本試験の最小毒性量 (LOAEL) はを 8.4 mg/kg 体重/日と考
9 られ設定した。

10
11 (案 2)

12 絶対臓器重量などの情報~~がなく、限定的な試験ではあるは得られていないが~~、12.0
13 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄の肝臓並びに雄の精巣及び腎臓にみられた所見より、
14 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の NOAEL を 8.4 mg/kg 体重/日
15 と設定した。 追記

16
【事務局より】

8.4 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた毒性所見は、雌雄の ALP の上昇 (第 153 回資料 4 p 81 表 2) 及び雌の腎臓の相対重量の増加 (第 153 回資料 4 p82 表 3) です。いずれも対照群と比較して統計学的に有意な変化ですが、用量相関性はなさそうです。これらの所見を POD と考え得るとする案 1 (LOAEL 8.4 mg/kg 体重/日) と、これらの所見は POD とは考え得ないとする案 2 (NOAEL 8.4 mg/kg 体重/日) について、ご検討をお願いいたします。

(参考)

試験者は、腎臓等の検査した試料からは処置と関係のある病理組織学的変化はみられなかったが、8.4 mg/kg 体重/日でみられた ALP の上昇及び腎臓の相対重量の増加は用量相関性があったことから、NOAEL は 8.4 mg/kg 体重/日よりわずかに少ない量であると結論づけています。

【青山座長】

ALP の有意な上昇については、一般論としてこの指標が肝臓への毒性をモニターするものであることを考慮すると、今回のデータでは偶発性の変化である可能性もあるように感じられます (肝臓に変化はなさそうなので)。

【寺岡専門委員】

(p21 L29 「限定的な試験ではあるが、」について)

「限定的な試験ではあるが」の記述は必要でしょうか？ 削除できないとすれば、不足している試験内容を具体的に説明した上で、判断には影響しないことを説明する必要はないのでしょうか？ いずれにしても、このままでは試験内容に不備があるのに、それでも LOAEL など ADI の決定に影響を与える数値を決めるといのように読めてしまいます。

少なくとも♀では 8.4 mg/kg から濃度依存性に腎の相対重量が増加しています。腎臓の絶対重量のデータがありませんが、投与により体重が減少傾向であることから絶対重量の低下はほぼ明らかです。また、8.4 mg/kg から ALP が増加していますが、これは腎臓由来ではないでしょう。やはり、ブロムフェノホスによる腎臓重量の低下がどのような病態を反映する可能性があるか、病理の先生方をはじめ皆様のご意見をうかがいたいと思います。しかし、その論議をうかがう前に判断するとすれば、やはり LOAEL が 8.4 mg/kg と言えるのではないでしょう。条件付きで、案 1 に賛成いたします。

【小川専門委員】

(案 1) が妥当かと考えます。ALP の上昇には用量相関性があると考えます。一般には肝臓の胆管系の傷害に関するマーカーですが、骨や腸管からの可能性も残ります。(4) 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) においても ALP の上昇が観察されており、共通の変化と考えられます。(こちらは、雌の肝臓の相対重量のみ、僅かに増加しています)

【島田章則専門委員】

用量相関性がみられないことから案 2 に賛成します。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

(4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹) を用いたにブロムフェノホス (一水和物、錠剤) のを 6 か月間強制経口投与〔(0-(蒸留水溶媒)、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、週 6 日投与、溶媒: 蒸留水) によるする亜急性毒性試験が実施された。

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。

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 体重/日以上投与群の雌雄ともに ALP が増加した。

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 体重/日以上投与群に精細管の変性及び、組織崩壊の像が観察された。また、24 mg/kg 体重/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見のみで特に異常は認められなかった。(参照 4) [第 153 回資料 4 (薬事抄録, p25)]

第 153 回会合修正

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、精巣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、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の NOAEL はを 6 mg/kg 体重/日と考えられ設定した。

【事務局より】

NOAEL の根拠所見に記載している「ALP の増加」の取扱いについて、ご検討をお願いします。

1
2
3
4
5
6
7

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

7. 生殖発生毒性試験

2世代繁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。

【第153回：吉田敏則専門委員】

一番長くて6か月までの試験の情報しかない。また、脱リン酸ブロムフェノホスには、アロマトーゼ活性抑制があるので、雌の卵巣への影響が出てくると思うがデータがない。現状では判断しきれない。

【第153回：小川専門委員】

長期のデータがなく不十分。精巣の影響があるが生殖毒性試験のデータがあまりない。安全係数の追加で対応できるかが分からない。類似のデータ剤で当てられるか。

【事務局より】

リスク管理機関から提出された追加資料1及び2（参照10,11）を確認しましたが、臭素が4のものについての生殖発生毒性に係る知見は得られませんでした。（ほとんどが臭素6、又は2,4,6-トリブロモフェノール）

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

(1) 発生毒性試験（ラット）④

妊娠ラット（SD系、雌、20匹/群）を用いたに、ブロムフェノホス（無水和物）を妊娠8～15日までの胃チューブ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）する発生毒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日に安楽死処置したまで観察を行った。

母動物においては、全ての投与群にの妊娠8～15日の体重増加量のが、対照群より追記有意な減少がみられたに低かった。20 mg/kg 体重/日投与群の事例では、特に投与期間の後期に流涎過多、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。

胎児の体重増加量の有意な低下が全投与群でみられた。

20 mg/kg 体重/日投与群において、着床数胚の約91%が吸収され、強い胚致死作用がみられた。胎児体重の減少が全投与群でみられた。

毎いづ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、生き残った生存胎児にの骨格変異及び内臓奇形の発生率が、対照群と比較して追記有意に増加した高かった。確認された骨格変異として、は椎体二分椎体分離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認められたであった。（参照8、9）[第153回資料6 (P245-249, Yoshimura et al., 1986)][第153回資料7 (P309)]

本試験における母動物の妊娠8～15日の体重増加量の有意な低下並びに胎児体重の

1 低下が全投与群でみられたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本
 2 試験の母動物及び胎児に対する追記LOAELは、母動物及び胎児ではを2.5 mg/kg 体
 3 重/日と考えられ設定した。催奇形性は認められなかった。なお、最高用量の20 mg/kg
 4 体重/日投与群では催奇形性がみられた。催奇形性に対するNOAELは10 mg/kg 体重
 5 /日であった。青山座長

7 (2) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料⁶>

8 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~~
 9 ~~和物）~~をラット（SD系、雌、10匹/群）にブロムフェノホス（無水和物）を妊娠6～
 10 14日の間に1単回強制経口投与（50 mg/kg 体重、溶媒：水）する発生毒性試験が実
 11 施された。対照群は無処置群を対照群とした。~~母動物を妊娠21日に安楽死処置し~~
 12 ~~まで観察を行った。~~

13 ~~ブロムフェノホスを~~妊娠9～13日の間に投与した場合に、胚吸収率の有意な増加が
 14 認められた。胚致死作用は妊娠10日で最も強く認められ、着床~~数~~胚の約72%が吸収
 15 された。

16 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
 17 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
 18 与で発現した。外表奇形として、口唇裂、短尾、~~短小~~顎症、鎖肛、鼻腔閉鎖、生殖結節
 19 欠損等がみられた。骨格奇形は、椎弓の無発生及び癒合、脊柱形成不全、肋骨の癒合、
 20 欠損及び短縮等、~~主として~~に椎骨及び肋骨に認められた。内臓奇形は、水腎症、水尿
 21 管~~症~~、無眼球症／小眼球症、口蓋裂、膀胱形成不全、腎形成不全等であった。無眼球
 22 症／小眼球症は、妊娠9日の投与で発生頻度が高かった。（参照8）[第153回資料6（p233-
 23 238, p243, Yoshimura, 1987）] 青山座長 渡邊専門委員

25 (3) 発生毒性試験（ラット）③<参考資料⁷>

26 ~~単回投与条件下で胚致死作用及び奇形発現に対する無毒性量催奇形作用に関する閾~~
 27 ~~値を明らかにする目的で、ブロムフェノホス（無水和物）をラット（SD系、雌、9～~~
 28 ~~10匹/群）にブロムフェノホス（無水和物）を妊娠8又は10日に1単回強制経口投与~~
 29 ~~（0、10、20、30又は40 mg/kg 体重、溶媒：水）する発生毒性試験が実施された。~~
 30 ~~母動物を妊娠21日に安楽死処置しまで観察を行った。~~

31 ~~母動物の臨床観察では、いずれの投与群においても、母動物に明瞭な毒性症状所見~~
 32 ~~はみられず、死亡例もなかった。妊娠8日~~の~~に40 mg/kg 体重/日を投与した群及び妊~~
 33 ~~娠10日~~の~~に30 mg/kg 体重以上を投与した群において、母動物の体重増加量~~の~~が有意~~
 34 ~~な減少がみられたに低かった。~~

35 胚吸収率については、~~妊娠8又は10日~~の~~~~いずれの投与群においても、~~有意な増加~~
 36 ~~はみられなかった。~~

37 胎児体重については、妊娠8日~~の~~に40 mg/kg 体重を投与した群及び妊娠10日~~の~~に

⁶ 1用量、単回投与の試験であることから、参考資料とした。

⁷ 単回投与の試験であることから、参考資料とした。

1 20 mg/kg 体重以上を投与した群で、有意な減少がみられ低下が観察された。

2 外表奇形の出現率は、妊娠 10 日~~の~~に 40 mg/kg 体重を投与した群において有意に増
3 加した (10/125 例、8.0%)。骨格奇形の出現率は、妊娠 8 及び又は 10 日~~の~~に 40 mg/kg
4 体重を投与した群で、有意に (それぞれ 12.8%及び 13.4%) と有意に増加した。統計
5 学的有意差はないものの追記、内臓奇形は、~~が~~妊娠 8 及び 10 日の 40 mg/kg 体重投与
6 群でそれぞれ 8.1%及び 9.3%の胎児に認められたが、統計学的有意差はみられなかつ
7 た。

8 以上の検査本試験でみられた奇形の種類は、50 mg/kg 体重を単回投与したときに試
9 験 [II. 7. (2)] で観察されたものとほぼ同様であった。30 mg/kg 体重/日以下の用量で
10 は、奇形の発現はみられなかった。(参照 8、9) [第 153 回資料 6 (p233-238, p243)][第 153
11 回資料 7 (p309)] 青山座長

12 (4) 発生毒性試験 (ラット) ④<参考資料⁸>

13 妊娠ラット (SD 系、雌 10 匹/群) を用いたに、ブロムフェノロス (無水和物) 及びそ
14 の代謝物の脱リン酸ブロムフェノロスのを単回強制経口投与 (溶媒: 水) によるする発
15 生毒性試験が実施された。脱リン酸ブロムフェノロスの投与量は、ブロムフェノロス (無
16 水和物) と等モルとした。投与は、胚吸収率の増加及び胎児体重の低下が最も強くみら
17 れる妊娠 10 日に実施され、妊娠 21 日まで観察を行った。無処置群を対照群とした。追
18 記結果を表 12 に示す。脱リン酸ブロムフェノロスの投与量は表 12 に示すように、~~ブ
19 ムフェノロス (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
20 少が最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。~~

21 ブロムフェノロスを投与した試験では、58.2 mg/kg 体重投与群において、母動物の体
22 重増加量が、~~対照群と比較して~~追記優位有意に減少低下し、胚吸収率が有意に増加した
23 (69.3%)。胎児体重は、29.1 mg/kg 体重以上投与群において、~~用量依存的に~~減少低下し
24 た。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%の
25 胎児に認められた。

26 脱リン酸ブロムフェノロスを投与した試験では、50.2 mg/kg 体重投与群において、~~母
27 動物の体重増加量が有意に~~減少低下し、胚吸収率が有意に増加した (81.9±21.2%)。
28 25.1 mg/kg 体重以上投与群において、胎児体重が~~は~~、25.1 mg/kg 体重以上投与群にお
29 いて、~~用量依存的に~~減少低下した。50.2 mg/kg 体重投与群において、外表及び骨格奇形
30 が、~~50.2 mg/kg 体重投与群において、~~それぞれ 54.5%及び 61.5%の胎児にみられた。

31 これらの結果から、~~著者は~~、ブロムフェノロスの胚・胎児毒性は、代謝物の脱リン酸
32 ブロムフェノロスによるものと考えられた考察している。(参照 8、9) [第 153 回資料 6
33 (p239-241, yoshimura, 1987)][第 153 回資料 7 (p309)] 青山座長

34
35
36
⁸ 単回投与の試験であることから、参考資料とした。

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
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

(5) 発生毒性試験 (牛) <参考資料⁹⁾>

妊娠牛 (ホルスタイン種、雌、4 頭/群) を用いたにブロムフェノホス (一水和物又は無水和物) のを 2 回経口投与 (1 回当たり 24 mg/kg 体重/回) による器官形成期投与試験が実施された。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、他の 1 群には妊娠 34 日及び 41 日に行いブロムフェノホスを投与し、それぞれ妊娠 120 日に安楽死処置して胎児への影響を調べた。また未投与の群を設定し、対照群とした。母体毒性を調べるために、血液生化学的検査を行った。

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 (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 日後並びに第 2 回投与 3 日及び 7 日後に基準値を超えて増加したが、その後は基準値内に回復した。その他の血液生化学的パラメーターに顕著な変化は認められなかった。

胎児について、死亡はみられなかった。また、体長、体重及び臓器重量に投与群と対照群との間で有意な差はみられなかった。各投与群の胎児に、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有意差はみられなかった。(参照 13)

[第 153 回資料 8]

8. その他の知見

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、ポリ臭化ビフェニル誘導体の一つ (3,3',5,5'-tetrabromo-2,2'-biphenyldiol (2,2'-diOH-BB80¹⁰⁾) であり、ヒトの胎盤ミクロソームを用いて脱リン酸ブロムフェノホスのアロマターゼ活性阻害を調べた試験では、脱リン酸ブロムフェノホスは、高濃度 (0.4 mmol/L) 下で最大 50% のアロマターゼ活性阻害を示すことが報告されている。(参考 14) [第 153 回資料 9 (Cantón et al., 2008)]

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り天然に産生されることが報告されている。(参照 14~16) [第 153 回資料 9 (Cantón et al., 2008)][第 153 回資料 10 (Marsh et al., 2005)][第 153 回資料 11 (Fehér et al., 2010)]

⁹⁾ 家畜を用いた試験であること、1 用量、2 回投与の試験であることから、参考資料とした。

¹⁰⁾ BB80 : 3,3',5,5'-tetrabromobiphenyl

1 Ⅲ. 国際機関等における評価

2 JECFA、EMA、FDA 等において、ブロムフェノホスの食品健康影響評価は実施され
3 ていない。 追記

4

IV. 食品健康影響評価 ㊦

最近の評価書の様式に合わせ、新たに食品健康影響評価案を書き下ろしました。

ラット、めん羊及び牛を用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与後、ブロムフェノホスは経口投与後に消化管内で大部分が加水分解され、脱リン酸ブロムフェノホスとして吸収されると考えた。牛及びめん羊では、ブロムフェノホス及びその代謝物は、主に糞から排泄された。糞、尿及び乳汁を除く試料からはブロムフェノホスは検出されなかった。これらのことから、ブロムフェノホスを経口投与した場合の主たる残留物は脱リン酸ブロムフェノホスである、生体内には主として脱リン酸ブロムフェノホスが存在すると考えた。山添委員

牛を用いた経口投与による残留試験の結果から、脱リン酸ブロムフェノホスは肝臓で最も高い残留がみられ、投与14日後で12.5 µg/g、21日後では検出されなかった。乳汁にも移行し、投与2日後に最高濃度0.27 µg/mLであり、投与8日後に0.01 µg/mLであった。

各種遺伝毒性試験の結果、ブロムフェノホスには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。また、脱リン酸ブロムフェノホスの復帰突然変異試験の結果が陰性であったことから、少なくとも脱リン酸ブロムフェノホスは、DNAに直接反応する物質ではないと判断した。したがって、ブロムフェノホスのADIを設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、ブロムフェノホスの投与による影響は、体重又は体重増加量の減少、ALPの上昇、精細管の変性及び組織崩壊等であった。(P)

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

生殖発生毒性試験では、ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性が認められた。

各種毒性試験及び薬物動態試験の結果から、毒性試験で得られた所見は脱リン酸ブロムフェノホスによるにはブロムフェノホスと同程度の毒性があるものと考えた。吉田委員

各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いた発生毒性試験でみられた母動物の体重増加量の減少であり、LOAELは2.5 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、

- ① ADIの設定根拠にLOAELを用いること、
- ② 脱リン酸ブロムフェノホスはポリ臭化ビフェニル誘導体の一つであり、その構造から体内での蓄積性が懸念されるが、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないこと、山添委員
- ③ 亜急性毒性試験で精巣毒性のNOAELが得られたが、雄の繁殖能については、生殖毒性試験及び非げっ歯類を用いた発生毒性試験が実施されていないこと、
- ④ 他方で、牛を用いた残留試験で脱リン酸ブロムフェノホスは減衰がみられていること、
- ⑤ 脱リン酸ブロムフェノホスはポリ臭化ビフェニル骨格を有するフェノール性物質


であり、ポリ臭化ビフェニル誘導体は一般的にその構造から体内での蓄積性が懸念されるが、脱リン酸ブロムフェノホスは体内への蓄積性は低いと考えられること、**山添委員**

⑥ LOAEL と催奇形性が認められた用量に十分なマージンが認められることを総合的に勘案し、追加の安全係数として 10 を適用することが妥当であると考え、ラットを用いた発生毒性試験における LOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 1,000 で除した 0.0025 mg/kg 体重/日を ADI として設定することが妥当と考えた。

1
2 以上より、ブロムフェノホスの食品健康影響評価については、動物用医薬品として適切
3 切に使用される限りにおいては ADI として次の値を採用することが妥当と考えられる。

4
5 ADI 0.0025 mg/kg 体重/日

6
7 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
8 こととする。

9
10
【事務局より】 

代謝物について、以下の点についてご検討をお願いします。

- ・ 親化合物：亜急性毒性試験で腎臓及び精巣への影響がみられています。
 - ・ 病理所見を含む所見について NOAEL が得られている
 - ・ 代謝物にアロマトラーゼ活性阻害作用があることが報告されている
 - ・ 繁殖毒性試験が実施されていない
 - ・ 繁殖能への影響が不明
- ・ 代謝物：薬物動態試験及び残留試験では、動物体内からは脱リン酸ブロムフェノホスのみが検出されています。したがって、食品を介したヒトへの暴露は、脱リン酸ブロムフェノホスによるものと考えられます。

また、体内での蓄積性も懸念されますが、長期の投与試験データはありません。
- ・ 脱リン酸ブロムフェノホスについては、毒性試験の情報がないため、その毒性が、親化合物の毒性よりも強いのかどうか不明です。

→ ラット及び牛で、代謝物として脱リン酸ブロムフェノホスが確認されているので、ラットを用いた毒性試験の結果をもって、代謝物の毒性は把握されている、と考えることは可能でしょうか。

【宮田専門委員】

ブロムフェノホスは経口摂取された場合消化管内で脱リン酸化が起り吸収されることからブロムフェノホスの経口投与試験は実質脱リン酸ブロムフェノホスの毒性を評価していると考えられる。

1
2
3 ~~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~~
4 ~~毒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~~
5 ~~いと考えられ、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~~
6 ~~調査会は判断した。~~

7 ~~2世代繁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が、ラ~~
8 ~~ットを用いた発生毒性試験において催奇形性は認められなかった。~~

9 ~~各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いた発生毒性試~~
10 ~~験における母動物の体重増加量の減少であり、LOAELは2.5 mg/kg 体重/日であっ~~
11 ~~た。~~

12 ~~ブロムフェノホスのADIの設定に当たっては、このLOAELに安全係数1,000（種差~~
13 ~~10、個体差10、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに非げっ歯類を用いた発生毒性試~~
14 ~~験が実施されていないこと並びにLOAELを用いることを考慮した追加の係数10）を~~
15 ~~適用し、0.0025 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。~~

16 ~~以上より、ブロムフェノホスの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採~~
17 ~~用することが適当と考えられる。~~

18
19 ~~ブロムフェノホス 0.005 mg/kg 体重/日~~

20
21 ~~暴露量については、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~~
22 ~~ととする。~~

1 表 13 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会におけるブロムフェノホスの各種試験の無
 2 毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)
			食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
ラット	1 か月間亜急性	6、12、24、48 (経口投与)	6 体重減少
ラット	22 週間亜急性	8.4、12.0、16.7、20.2 (経口投与)	(案 1) 8.4 (LOAEL) ALP 上昇 (雌雄)、腎相対重量増加 (雌) (案 2) 8.4 肝相対重量増加 (雌雄)、精巣毒性、腎臓毒性 (雄)
ラット	6 か月間亜急性	6、12、24 (経口投与)	6 ALP 増加、精巣相対重量減少、精巣毒性
ラット	発生毒性	2.5、5、10、20 (強制経口投与)	母動物：2.5 (LOAEL) 体重増加抑制 児動物：2.5 (LOAEL) 体重低下
毒性学的 ADI			NOAEL/LOAEL： SF：
毒性学的 ADI 設定根拠資料			
ADI			

3

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
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィ ^{法一}
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 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
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間

2

3

4

1 <参照>

- 2 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
3 （平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号） [第153回資料1]
- 4 2. The Merck Index, ~~14th Ed.~~ 2006 ~~15th Ed.~~ 2013 [第153回資料2]
- 5 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 [第153回資
6 料3]
- 7 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 [第153回資料
8 4]
- 9 5. Yoshimura H, Endoh YS: Plasma concentration and placental transfer of
10 promofenofos in rat. Toxicology, 1989; 55 (3): 299-306 [第153回資料12]
- 11 6. Yoshimura H, Endoh YS, Hamamoto K: Pharmacokinetic data of bromofenofos in
12 calves. Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A, 1990; 37(8): 634-636 [第153回資
13 料13]
- 14 7. 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
15 お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
16 品衛生学雑誌第47巻第6号249～251ページ, 2006年 [第153回資料5]
- 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① ブロムフェノホス（復
18 帰突然変異試験, 染色体異常試験, 小核試験及び文献資料） [第153回資料6]
- 19 9. 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
20 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） [第153回資料7]
- 21 10. IPCS: 2,4,6-Tribromophenol and other simple brominated phenols. concise
22 international chemical assessment document, 2005; 66, 国立医薬品食品衛生研究
23 所 安全情報部：国際化学物質簡潔評価文書訳 [追加資料1]
- 24 11. 経済産業省. 「内分泌かく乱作用を有すると疑われる」と指摘された化学物質の個別
25 物質有害性評価書について: ポリ臭化ビフェニルの有害性評価 [追加資料2]
- 26 12. 脱リン酸化ブロムフェノホスの細菌を用いる復帰突然変異試験 最終報告書 [追加資料
27 3]
- 28 13. 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
29 全性試験） [第153回資料8]
- 30 14. Cantón RF, Scholten DE, Marsh G, de Jong PC, van den Berg M: Inhibition of
31 human placental aromatase activity by hydroxylated polybrominated diphenyl
32 ethers (OH-PBDEs). Toxicology and applied pharmacology, 2008; 227(1): 68-75
33 [第153回資料9]
- 34 15. Marsh G, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Bergman A, Endo T, Haraguchi K:
35 Identification, quantification, and synthesis of a novel dimethoxylated
36 polybrominated biphenyl in marine mammals caught off the coast of Japan.
37 Environmental science & technology, 2005; 39(22): 8684-8690 [第153回資料10]
- 38 16. Fehér D, Barlow R, McAtee J, Hemscheidt TK: Highly brominated antimicrobial
39 metabolites from a marine Pseudoalteromonas sp. Journal of natural products,
40 2010; 73(11): 1963-1966 [第153回資料11]