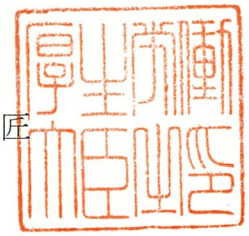
厚生労働省発生食0328第4号
平成　31　年　3　月　28　日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋田　充　殿

厚生労働大臣　　根本　匠



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品アモキシシリン
動物用医薬品ブロムフェノホス
農薬キャプタン
農薬ジチアノン
農薬チアクロプリド
農薬プロパニル

以上

令和元年５月 16 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　穐山　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 31 年３月 28 日付け厚生労働省発生食 0328 第４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ロムフェノホスに係る食品中の動物用医薬品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。

ブロムフェノホス

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：ブロムフェノホス[Bromofenofos]

（２）用　途：内部寄生虫駆虫剤

リン酸エステル系の内部寄生虫駆除剤である。寄生虫のミトコンドリアにおける酸化的リン酸化の脱共役剤として作用すると考えられている。

国内では、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いる。

海外では、使用されていない。

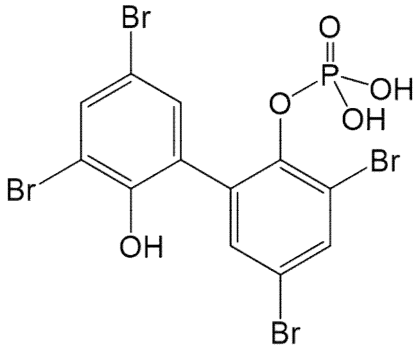
ヒト用医薬品としての承認はない。

（３）化学名及びCAS番号

3,3',5,5'-Tetrabromo-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl dihydrogen phosphate (IUPAC)

[1,1'-Biphenyl]-2,2'-diol, 3,3',5,5'-tetrabromo-, 2-(dihydrogen phosphate) (CAS：No. 21466-07-9)

（４）構造式及び物性



分　子　式　　$C_{12}H_7Br_4O_5P$

分　子　量　　581.77

（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

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ブロムフェノホスを有効成分とする経口投与剤	牛（搾乳牛を除く。）	体重 1 kg当たり 12 mgの量を1回強制経口投与する。	21日

２．対象動物等における分布、代謝

（１）牛における分布、代謝

① 乳牛（ホルスタイン種、体重450 kg、雌1頭）に^{3}H標識ブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）を単回経口投与（約12 mg/kg 体重）し、投与14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射性残留物濃度を液体シンチレーションカウンタ（LSC）で測定した（表1）。（承認申請資料，1971）

表1. 乳牛に^{3}H標識ブロムフェノホスを単回経口投与14日後の試料中の総放射性残留物濃度

(mg eq/kg)

試料	総放射性残留物濃度
筋肉	0.027
脂肪（筋周囲）	0.013
脂肪（腎周囲）	0.016
肝臓	16.25
腎臓	0.782

② 子牛（ホルスタイン種、体重190～240 kg、6頭）にブロムフェノホスを有効成分とする経口投与剤を単回経口投与（12 mg/kg 体重）し、投与後21日間にわたり血漿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濃度を紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）（定量限界：0.1 mg/L）で測定した。血漿中の脱リン酸ブロムフェノホスは投与6時間後から検出され、1.3日後に最大平均濃度45.9 mg/Lに達し、その後減少した。親化合物のブロムフェノホスの血漿中の濃度はすべての測定時点で定量限界未満であった。（Yoshimuraら，1990）

（２）羊における分布、代謝

① 羊（テクセル種、体重70 kg、雌1頭）に^{3}H標識ブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）を単回強制経口投与（1,160 mg（約16.6 mg/kg 体重））し、投与7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射性残留物濃度をLSCで測定した(表2)。また、いくつかの予備試験の結果から放射性残留物は主に脱リン酸ブロムフェノホスであることが判明している。（承認申請資料，1971）

表2. 羊に^{3}H標識ブロムフェノホスを単回経口投与7日後の試料中の総放射性残留物濃度

(mg eq/kg)

試料	総放射性残留物濃度
筋肉（前半身）	0.08
筋肉（後半身）	0.10
脂肪（前半身）	0.12
脂肪（後半身）	0.12
脂肪（腎周囲）	0.18
脂肪（腸管膜）	0.24
脂肪（皮下）	0.15
肝臓	10.3
腎臓	0.50

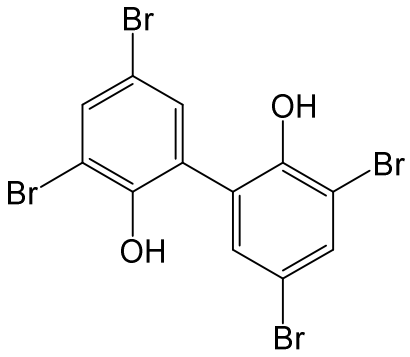
３．対象動物における残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・ブロムフェノホス

・脱リン酸ブロムフェノホス（塩基性条件下の加水分解により脱リン酸ブロムフェノホスに変換される代謝物を含む。）



脱リン酸ブロムフェノホス

②　分析法の概要

試料にアセトン及び0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加え、加熱環流して脱リン酸ブロムフェノホスとして抽出する。減圧濃縮後、0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加え、*n*-ヘキサンで洗浄する。塩酸を加え、*n*-ヘキサンに転溶した後、0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液で抽出する。塩酸を加え、*n*-ヘキサンに転溶した後、内部標準物質を加えて*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドで誘導体化し、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）で定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

（２）残留試験結果

① 乳牛（ホルスタイン種、体重500 kg、雌2頭）にブロムフェノホス一水和物を単回強制経口投与（12 mg/kg 体重）し、投与後14日間午前及び午後に1日2回採取した乳における残留物、並びに投与14及び21日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における残留物を加水分解して脱リン酸ブロムフェノホスに変換した後、残留濃度をGC-ECDで測定した（表3、表4）。（承認申請資料，1973）

表3. 乳牛にブロムフェノホス一水和物を単回強制経口投与後の試料中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度（mg/kg）

試料	投与後日数	
	14	21
筋肉	0.01(1)	<0.01(1)
脂肪（筋周囲）	0.01(1)	<0.01(1)
脂肪（腎周囲）	0.01(1)	<0.01(1)
肝臓	12.15(1)	<0.01(1)
腎臓	0.64(1)	<0.01(1)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 mg/kg

表4. 乳牛にブロムフェノホス一水和物を単回強制経口投与後14日間の乳中の脱リン酸ブロムフェノホス濃度（mg/L）

投与後日数	午前	午後
1	0.05(2)	0.20(2)
2	0.25(2)	0.23(2)
3	0.19(2)	0.10(2)
4	0.05(2)	0.03(2)
5	0.03(2)	0.02(2)
6	0.02(2)	0.01(2)
7	0.01(2)	0.01(2)
8	－	－
9	－	－
10	－	－
11	－	－
12	－	－
13	－	－
14	<0.01(2)	－

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 mg/L －：不明

４．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ロムフェノホス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。

最小毒性量：2.5 mg/kg 体重/day
（動物種）　ラット
（投与方法）　強制経口
（試験の種類）　発生毒性試験
（期間）　妊娠 8～15 日から妊娠 21 日
安全係数：1000（最小毒性量を用いたこと等による追加係数：10）
ADI：0.0025 mg/kg 体重/day

各種毒性試験及び薬物動態試験の結果から、ブロムフェノホスは、生体内で脱リン酸ブロムフェノホスとして毒性を示すものと考えた。

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及び胎児体重の低下であり、LOAELは2.5 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、①ADIの設定根拠にLOAELを用いること、②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、③亜急性毒性試験で精巣毒性に基づくNOAELが得られたが、繁殖毒性試験が実施されていないこと、他方で、④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、一般にポリ臭化ビフェニル誘導体は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こと、⑤牛を用いた残留試験で脱リン酸ブロムフェノホスは短期間で減衰していること、⑥母動物の体重増加量及び胎児体重の低下がみられたLOAELと催奇形性がみ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考慮し、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LOAEL2.5 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適当と考えた。

５．諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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。

６．基準値案

（１）残留の規制対象

脱リン酸ブロムフェノホス（塩基性条件下の加水分解により脱リン酸ブロムフェノホスに変換されるブロムフェノホス及び代謝物を含む。）とする。

（現行の規制対象はブロムフェノホスである。）

残留試験において加水分解により脱リン酸ブロムフェノホスに変換される代謝物が測定されていることから、脱リン酸ブロムフェノホス（塩基性条件下の加水分解により脱リン酸ブロムフェノホスに変換されるブロムフェノホス及び代謝物を含む。）を規制対象とする。

（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）	0.1
幼小児（1～6 歳）	0.2
妊婦	0.2
高齢者（65 歳以上）	0.1

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試算法：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。

（別紙1）

動物用医薬品名　　ブロムフェノホス

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	残留試験成績等 ppm
牛の筋肉	0.01	0.01	○			<0.01(n=1)(投与21日後)
牛の脂肪	0.01	0.01	○			<0.01(n=1)(投与21日後)
牛の肝臓	0.01	0.01	○			<0.01(n=1)(投与21日後)
牛の腎臓	0.01	0.01	○			<0.01(n=1)(投与21日後)
牛の食用部分	0.01	0.01	○			（牛の肝臓及び腎臓参照）

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については、網をつけて示した。
「承認有無」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。

（別紙2）

ブロムフェノホスの推定摂取量（単位：μg/人/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
牛の筋肉	0.01	0.2	0.1	0.2	0.1
牛の脂肪	0.01				
牛の肝臓	0.01	0.0	0.0	0.01	0.0
牛の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.01	0.0	0.0	0.03	0.0
計		0.2	0.1	0.3	0.1
ADI 比（%）		0.1	0.2	0.2	0.1

TMDI：理論最大１日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

（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　９月１４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　６月　５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３１年　３月２８日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成３１年　３月２９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］

○穐山　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
大山　和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
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
瀧本　秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
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
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）

ブロムフェノホス

今回基準値を設定するブロムフェノホスとは、脱リン酸ブロムフェノホス（塩基性条件下の加水分解により脱リン酸ブロムフェノホスに変換されるブロムフェノホス及び代謝物を含む。）をいう。なお、現行の規制対象はブロムフェノホスのみをいう。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
牛の食用部分[注)]	0.01

注）「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。

府食第３８２号
平成３０年６月５日

厚生労働大臣
　　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２４年９月１４日付け厚生労働省発食安０９４１第７号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたブロムフェノホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ブロムフェノホスの一日摂取許容量を 0.0025 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

ブロムフェノホス

２０１８年６月

食品安全委員会

目　次

頁
〇審議の経緯 ……3
〇食品安全委員会委員名簿 ……3
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……3
〇要　約 ……5

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 ……6
１．用途 ……6
２．有効成分の一般名 ……6
３．化学名 ……6
４．分子式 ……6
５．分子量 ……6
６．構造式 ……6
７．使用目的及び使用状況 ……6

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 ……7
１．薬物動態試験 ……7
（１）薬物動態試験（ラット） ……7
（２）薬物動態試験（ラット） ……8
（３）薬物動態試験（牛） ……8
（４）薬物動態試験（牛） ……8
（５）薬物動態試験（牛） ……9
（６）薬物動態試験（めん羊） ……9
（７）その他 ……11
２．残留試験 ……11
（１）残留試験（牛） ……11
（２）残留試験（牛） ……11
（３）残留試験（牛） ……12
３．遺伝毒性試験 ……13
４．急性毒性試験 ……14
５．亜急性毒性試験 ……14
（１）30 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞ ……14
（２）1 か月間亜急性毒性試験（ラット） ……15
（３）22 週間亜急性毒性試験（ラット） ……15
（４）6 か月間亜急性毒性試験（ラット） ……16
６．慢性毒性及び発がん性試験 ……16
７．生殖発生毒性試験 ……16
（１）発生毒性試験（ラット） ……16

（２）発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞ ……17
（３）発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞ ……17
（４）発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞ ……18
（５）発生毒性試験（牛）＜参考資料＞……18
８．その他の知見 ……19

Ⅲ．国際機関等における評価 ……20

Ⅳ．食品健康影響評価 ……21

表 12　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毒性量等 ……23
＜別紙：検査値等略称＞ ……24
＜参照＞ ……25

＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
2012 年 9 月 14 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（参照 8, 9）
2017 年 4 月 7 日 厚生労働省から追加資料の接受（参照 10）
2018 年 3 月 29 日 第 212 回動物用医薬品専門調査会
2018 年 4 月 24 日 第 694 回食品安全委員会（報告）
2018 年 4 月 25 日 から 5 月 24 日まで 国民からの意見・情報の募集
2018 年 5 月 30 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2018 年 6 月 5 日 第 699 回食品安全委員会
（同日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2017 年 1 月 7 日から）
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 冽子	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

＜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	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理*）	能美 健彦	吉田 敏則**
石川 さと子	福所 秋雄	渡邊 敏明
石川 整	舞田 正志	
寺本 昭二	松尾 三郎	* ：2012 年 8 月 22 日から
天間 恭介	山口 成夫	** ：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	松尾 三郎
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生

石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川　整	舞田 正志	渡邊 敏明

（2016 年 3 月 31 日まで）

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

（2017 年 9 月 30 日まで）

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

（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

＜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＞

石塚真由美（北海道大学 大学院 獣医学研究院 教授）

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。

各種遺伝毒性試験の結果、ブロムフェノホス及び主要な代謝物である脱リン酸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られたことから、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。

長期毒性試験及び繁殖毒性試験が実施されていない等、得られた情報は限定的であるが、各種毒性試験の結果、ブロムフェノホスの投与による主な影響として、体重低下、ALP 上昇、精細管の変性及び組織崩壊等がみられた。

各種毒性試験及び薬物動態試験の結果から、ブロムフェノホスは、生体内で脱リン酸ブロムフェノホスとして毒性を示すものと考えた。

各種毒性試験の結果、最も低い用量でみられた影響は、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及び胎児体重の低下であり、LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、①ADI の設定根拠に LOAEL を用いること、②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、③亜急性毒性試験で精巣毒性の NOAEL が得られたが、繁殖毒性試験が実施されていないこと、他方で、④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、一般にポリ臭化ビフェニル誘導体は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こと、⑤牛を用いた残留試験で脱リン酸ブロムフェノホスは短期間で減衰していること、⑥母動物の体重が著しく低下し、胚死亡率が 90%に達した高用量群において一部の胎児に奇形が誘発されたものの、母動物の体重増加量及び胎児体重の低下がみられた LOAEL 並びに催奇形性がみ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考慮し、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適当と考えた。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

寄生虫駆除剤

２．有効成分の一般名

和名：ブロムフェノホス

英名：Bromofenofos

３．化学名

IUPAC： 3,3',5,5'-Tetrabromo-2'-hydroxybiphenyl-2-yl dihydrogenphosphate

CAS No.：21466-07-9

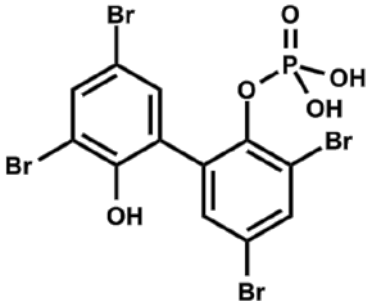
４．分子式

$C_{12}H_7Br_4O_5P$（ブロムフェノホス一水和物：$C_{12}H_7Br_4O_5P \cdot H_2O$）

５．分子量

581.77（ブロムフェノホス一水和物：599.79）

６．構造式



（参照 2）

７．使用目的及び使用状況

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る。（参照 3、4）

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。ヒト用医薬品の承認はない。（参照 3）

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）

[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）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

薬事資料等を基に、ブロムフェノホスの毒性に関する主な知見を整理した。
代謝物/分解物略称及び検査値等略称をそれぞれ別紙 1 及び 2 に示す。

１．薬物動態試験

（１）薬物動態試験（ラット）

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ムフェノホス[2]（図 1）の濃度が高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定された。

ブロムフェノホスは、末梢血の血漿中からは検出されなかった。

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±5.2 μg/mL に達し、その後緩やかに減少し、投与 24 時間で 98.6±14.7 μg/mL、投与 72 時間で 23.4±5.1 μg/mL 及び投与 96 時間で 15.1±2.5 μg/mL となった。消失半減期（$T_{1/2}$）は約 24 時間であった。門脈血の血漿中濃度の結果を表 1 に示す。ブロムフェノホス濃度は全ての時点で検出限界（0.1 μg/mL）近傍であった。（参照 5）

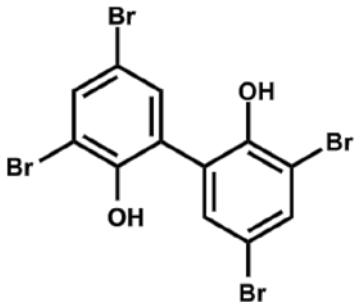


図 1　脱リン酸ブロムフェノホスの構造式

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び脱リン酸ブロムフェノホスの門脈血血漿中濃度（μg/ mL）（n=3～4）

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]	<LOD (2)、0.1(2)	<LOD (1)、0.1(3)	0.1(4)	<LOD (1)、0.1(2)、0.2(1)	<LOD (1)、0.1(1)、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

<LOD：検出限界（0.1 μg/mL）未満　　a：各個体における濃度　　b：平均±標準偏差（SD）
（ ）内は例数を示す

[2] 参照 5 では「4,4',6,6'-tetrabromo-2,2'-biphenyldiol」と記載されているが、「dephosphate bromfenofos」とも記載されており、誤記と思われる。

（２）薬物動態試験（ラット）

妊娠 10 又は 15 日目のラット（SD 系、雌 4 匹/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リン酸ブロムフェノホスの濃度が HPLC で測定された（検出限界：0.1 μg/g 又はμg/mL）。

母体血漿中からは、いずれの時点においてもブロムフェノホスは検出されなかった。

妊娠 10 日目投与群の胎盤及び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（32.0±3.3 μg/g）となった。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、母体血漿中の濃度の 30%を超えなかった。

妊娠 15 日目投与群の投与 12 時間後の脱リン酸ブロムフェノホス濃度は、母体血漿中 128.3±8.0 μg/mL、胎盤中 63.9±9.1 μg/g であった。胎盤中の濃度は、いずれの時点においても、母体血漿中の濃度の約半分であった。

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 μg/g）となり、投与 24 時間後まで母体血漿中の濃度の 20%未満であったが、投与 48 時間後に母体血漿中の濃度の 21.9%となった。

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 時間後に最高濃度（11.1±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 5）

（３）薬物動態試験（牛）

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が HPLC 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 に示す。ほとんどの被験動物で、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、夜間の腸肝循環における再吸収はあったとしてもわずかと考えた。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%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）

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

（４）薬物動態試験（牛）

乳牛（ホルスタイン種、450 kg、雌 1 頭）に ^{3}H 標識ブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）を単回経口投与（5.315 g (約 12 mg/kg 体重に相当)）し、LSC 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。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 日後の各組織中の総放射活性は、投与量の 1%以下であった。（参照 4）

^{3}H 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 93%であったことから、食品安全委員会は、牛では、経口投与したブロムフェノホスの 6%以上が吸収されると推定した。

表 3　乳牛における ^{3}H 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

（５）薬物動態試験（牛）

乳牛（ホルスタイン種、500 kg、雌 2 頭）にブロムフェノホス一水和物を単回強制経口投与（12 mg/kg 体重に相当）する試験が実施された。投与後 14 日まで血液、尿及び糞を採取し、抽出後の残留物を加水分解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）で脱リン酸ブロムフェノホスが測定された（表 4）。

投与後 7 日間で尿中に 5.62%、糞中に 82.26%が排泄された。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（尿中に 6%、糞中に 93%の計 99%）の成績から、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%と推計した。投与 21 日後の血液中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）

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）							
血液	1	2	3	4	5	6	7	14
	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）に ^{3}H 標識ブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）を単回強制経口投与（1,160 mg（約 16.6 mg/kg 体重に相当））する試験が実施され、投与後 7 日まで乳汁、尿、糞、血液及び組織を採取し、液体シンチレーション計測法（LSC）で総放射活性が測定された（表 5、6）。

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、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、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、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に脱リン酸ブロムフェノホスであることが判明し、肝臓からも検出されている。（参照 4）

^{3}H 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 78%であったことから、食品安全委員会は、羊では、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。

表 5　めん羊における ^{3}H 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中総放射活性濃度（μg 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（μg 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

—：測定していない

表 6　投与 7 日後における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	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

（7）その他

薬物動態試験［Ⅱ.1.(3)］において、全被験動物の血漿中から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、消化管内で大部分が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。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的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）

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）にブロムフェノホス一水和物を単回強制経口投与（常用量（12 mg/kg 体重に相当））する薬物動態試験［Ⅱ.1.(5)］において、各組織及び乳汁中の残留物を加水分解して脱リン酸ブロムフェノホスに変換した後、濃度が測定された（検出限界及び定量限界不明）（表 7）。

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、脳等からは検出されなかった。乳汁中への移行が僅かにみられ、投与 2 日後に最高濃度（0.25 μg/mL）に達したが、投与 3 日後では 0.1 μg/mL、投与 7 日後では 0.01 μg/mL、投与 14 日後では 0.01 μg/mL 未満となった。（参照 4）

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）

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 GC で測定された（検出限界及び定量限界不明）（表 8）。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 日後では 0.1 μg/mL 前後になった。更に継続的に減少し、投与 8 日後では 0.01 μg/mL となった。（参照 4）

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）

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）残留試験（牛）

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ン酸ブロムフェノホスの残留量が HPLC で測定された（定量限界：血漿中 2 ng/mL[3]、乳汁中 1 ng/mL）。

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 7.5 μg/mL[4]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、投与 15 日後では検出されなかった。

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

[3] 参照 7 では「ppb」と記載されているが、本評価書では「ng/g」又は「ng/mL」とした。
[4] 参照 7 では「ppb」と記載されているが、本評価書では「μg/g」又は「μg/mL」とした。

6 日後以降は検出されなくなった。（参照 7）

３．遺伝毒性試験

ブロムフェノホス（一水和物又は水和数不明）及び脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性試験の結果を表 9 に示す。（参照 8～12）

表 9　ブロムフェノホス及び脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性試験の結果

検査項目		試験対象	用量	結果
ブロムフェノホス				
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	0.005～0.5 mg/plate（±S9）[a]	陰性
		S. typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*	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	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
in vivo	小核試験	C57BL/6 雄マウス骨髄細胞	0、13、26、52 mg/kg 体重/日、単回経口投与	陰性
		ICR マウス骨髄細胞	25、50、100 mg/kg 体重/日、 約 24 時間間隔 2 回経口投与	陰性[d]
脱リン酸ブロムフェノホス				
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*	1.56～100 μg/plate （−S9：*S. typhimurium* TA98、TA100、+S9：*S. typhimurium* TA100、TA1535、TA1537） 0.391～25 μg/plate （−S9：*S. typhimurium* TA1535、TA1537） 6.25～200 μg/plate （+S9：*S. typhimurium* TA98、±S9：*E. coli* WP2 *uvrA*、）	陰性

a：0.5 mg/plate で細胞致死がみられた。
b：*S. typhimurium* TA98 株は 156 μg/plate 以上、TA100 株は 39.1 μg/plate 以上、TA1535 株は 9.77 μg/plate 以上、TA1537 株は 78.1 μg/plate 以上、*E. coli* WP2 *urvA* 株は 156 μg/plate 以上でそれぞれ生育阻害がみられた。
c：*S. typhimurium* TA98 株は 156 μg/plate 以上、TA100 株は 78.1 μg/plate 以上、TA1535 株は 39.1 μg/plate 以上、TA1537 株は 78.1 μg/plate 以上、*E. coli* WP2 *urvA* 株は 625 μg/plate 以上でそれぞれ生育阻害がみられた。
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。

ブロムフェノホス一水和物を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。また、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られことから、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考えた。さらに、ブロムフェノホスを経口投与した場合、生体内では速やかに脱リン酸ブロムフェノホスに代謝されることから、ブロムフェノホスの *in vivo* 小核試験の陰性結果は脱リン酸ブロムフェノホスの *in vivo* 陰性結果を示唆するものと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、ブロムフェノホス及び脱リン酸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。

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）の急性毒性試験の結果を表 10 に示す。（参照 4、9）

表 10　ブロムフェノホスの急性毒性試験の結果

動物種	投与経路	LD_{50}（mg/kg 体重）	
		雄	雌
マウス	経口	171.6	
		181[a]	
	皮下	91.6	91.1
	腹腔内	83.9	83.9
ラット	経口	137.8	
		142[a]	
	皮下	85.4	84.7
	腹腔内	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[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 又は 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。なお、投与する被験物質は、牛（品種不明、雌 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 又は 24 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、0.25 ppm（常用量投与群）又は 0.4 ppm（2 倍量投与群））とした。

成長曲線、血液検査及び各臓器の病理組織学的検査が行われ、各投与群ともいずれの検査項目に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

[5] 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

と考察している。（参照 4）

（２）1 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雄 10 匹/群）にブロムフェノホス一水和物（錠剤）を 1 か月間経口投与（0、6、12、24 又は 48 mg/kg 体重/日、週 6 日投与、溶媒：蒸留水）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/日投与群で増加抑制がみられた。

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/日投与群でアルカリホスファターゼ（ALP）が上昇した。

剖検では 24 mg/kg 体重/日投与群で精巣の萎縮がみられた。

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崩壊がみられ、他の器官では投与と関連のある変化はみられなかった。（参照 4）

雄のみの限定的な試験ではあるが、12 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の増加抑制がみられたことから、食品安全委員会は、本試験の雄に対する NOAEL を 6 mg/kg 体重/日と設定した。

（３）22 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）にブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）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 日投与）する亜急性毒性試験が実施された。

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た。

血液学的及び生化学的検査では、全投与群の雌雄で ALP の上昇が、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好中球の増加がみられた。

臓器重量については、全投与群の雌で腎臓の相対重量の増加、12.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加及び雄で精巣の相対重量の顕著な減少がみられた。

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縮、多核巨細胞の形成を伴う胚上皮細胞の減数及び崩壊並びに管内壁上皮細胞の完全な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/日以上投与群の雄の腎臓では正常にある近位尿細管刷子縁が減少し、皮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。

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変化は観察されなかった。（参照 4）

全投与群の雌雄でみられた ALP の上昇及び雌の腎臓の相対重量の増加がみられたことから、食品安全委員会は、本試験の最小毒性量（LOAEL）を 8.4 mg/kg 体重/日と設定した。なお、本試験については、絶対臓器重量の情報が得られていない、血液

学的検査指標が不十分である等、試験のデータが不足していることから、本評価においては、これらの所見を毒性指標とした。

（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）にブロムフェノホス一水和物（錠剤）を 6 か月間強制経口投与（0、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、週 6 日投与、溶媒 : 蒸留水）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/日以上投与群では体重の増加抑制がみられた。

血液学的検査では異常はみられなかった。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崩壊がみられた。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変化と推定される所見のみで異常はみられなかった。（参照 4）

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。22 週間亜急性毒性試験と同様に、本試験で認められた ALP の増加についても肝臓の微小な変化を示している可能性があることから、本評価においては、本所見も毒性指標とした。食品安全委員会は、本試験の NOAEL を 6 mg/kg 体重/日と設定した。

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。

（1）発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（SD 系、20 匹/群）に、ブロムフェノホス（無水和物）を妊娠 8～15 日まで強制経口投与（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。妊娠 21 日まで観察を行った。

母動物では、全投与群の妊娠 8～15 日の体重増加量が対照群より有意に低かった。20 mg/kg 体重/日投与群の数例では、投与期間の後期に流涎過多、呼吸促進及び著しい体重増加抑制がみられ、1 匹が妊娠 13 日に死亡した。

胎児体重の有意な低下が全投与群でみられた。

20 mg/kg 体重/日投与群では、着床胚の約 91%が吸収され、強い胚致死作用がみられた。

いずれの投与群でも外表奇形はみられなかった。20 mg/kg 体重/日投与群では、生存胎児の骨格変異及び内臓奇形の発生率が、対照群と比較して有意に高かった。確認された骨格変異は椎体分離及び波状肋骨、内臓奇形は無眼球症、水腎症及び子宮低形

成であった。（参照 8、9）

母動物の妊娠 8～15 日の体重増加量の有意な低下及び胎児体重の低下が全投与群でみられたことから、食品安全委員会は、本試験の母動物及び胎児に対する LOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。なお、母動物で流涎過多、呼吸促進及び著しい体重増加抑制の症状がみられた最高用量の 20 mg/kg 体重/日投与群では、一部の胎児に奇形がみられた。

（２）発生毒性試験（ラット）＜参考資料[6]＞

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、妊娠ラット（SD 系、10 匹/群）にブロムフェノホス（無水和物）を妊娠 6～14 日の間に単回強制経口投与（50 mg/kg 体重、溶媒：水）する発生毒性試験が実施された。無処置群を対照群とした。妊娠 21 日まで観察を行った。

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、着床胚の約 72%が吸収された。

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 日の投与で発現した。外表奇形として、口唇裂、短尾、小顎症、鎖肛、鼻腔閉鎖、生殖結節欠損等がみられた。骨格奇形として、椎弓の無発生及び癒合、脊柱形成不全、肋骨の癒合、欠損及び短縮等が、主に椎骨及び肋骨に認められた。内臓奇形として、水腎症、水尿管症、無眼球症／小眼球症、口蓋裂、膀胱形成不全、腎形成不全等がみられた。無眼球症／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）

（３）発生毒性試験（ラット）＜参考資料[7]＞

単回投与条件下で胚致死作用及び催奇形作用に関する閾値を明らかにする目的で、妊娠ラット（SD 系、9～10 匹/群）にブロムフェノホス（無水和物）を妊娠 8 又は 10 日に単回強制経口投与（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。妊娠 21 日まで観察を行った。

母動物の臨床観察では、いずれの投与群にも明瞭な毒性所見はみられず、死亡例もなかった。妊娠 8 日に 40 mg/kg 体重を投与した群及び妊娠 10 日に 30 mg/kg 体重以上を投与した群で、母動物の体重増加量が有意に低かった。

胚吸収率については、いずれの投与群でも有意な増加はみられなかった。

胎児体重については、妊娠 8 日に 40 mg/kg 体重を投与した群及び妊娠 10 日に 20 mg/kg 体重以上を投与した群で有意な低下が観察された。

外表奇形の出現率は、妊娠 10 日に 40 mg/kg 体重を投与した群で有意に増加した（10/125 例、8.0%）。骨格奇形の出現率は、妊娠 8 又は 10 日に 40 mg/kg 体重を投与した群で有意に（それぞれ 12.8 及び 13.4%）増加した。統計学的有意差はないものの、

---

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。

内臓奇形が妊娠 8 及び 10 日の 40 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 8.1 及び 9.3%の胎児に認められた。

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試験［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/日以下の用量では奇形はみられなかった。（参照 8、9）

（4）発生毒性試験（ラット）＜参考資料[8]＞

妊娠ラット（SD 系、10 匹/群）に、ブロムフェノホス（無水和物）及び脱リン酸ブロムフェノホスを単回強制経口投与する発生毒性試験が実施された。脱リン酸ブロムフェノホスの投与量は、ブロムフェノホス（無水和物）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。結果を表 11 に示す。

ブロムフェノホスを投与した試験では 58.2 mg/kg 体重投与群において、母動物の体重増加量が対照群と比較して有意に低下し、胚吸収率が有意に増加した（69.3%）。胎児体重は、29.1 mg/kg 体重以上投与群では用量依存的に低下した。外表及び骨格奇形が、58.2 mg/kg 体重投与群ではそれぞれ 35.6 及び 27.6%の胎児に認められた。

脱リン酸ブロムフェノホスを投与した試験では、50.2 mg/kg 体重投与群では母動物の体重増加量が有意に低下し、胚吸収率が有意に増加した（81.9±21.2 %）。25.1 mg/kg 体重以上投与群では胎児体重が低下した。50.2 mg/kg 体重投与群では外表及び骨格奇形がそれぞれ 54.5 及び 61.5%の胎児にみられた。

著者は、ブロムフェノホスの胚・胎児毒性は、脱リン酸ブロムフェノホスによるものと考察している。（参照 8、9）

表 11　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、4 頭/群）にブロムフェノホス（一水和物又は無水和物）を 2 回経口投与（24 mg/kg 体重/回）する器官形成期投与試験が実施された。1 群には妊娠 20 日及び 27 日に、他の 1 群には妊娠 34 及び 41 日にブロムフェノホスを投与し、それぞれ妊娠 120 日に胎児への影響を調べた。未投与群を対照群とした。

血液生化学的検査値では、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 及び 7 日後並びに第 2 回投与 3 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

8 単回投与の試験であることから、参考資料とした。

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

他の血液生化学的パラメーターに顕著な変化はみられなかった。

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みられず、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）

８．その他の知見

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、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）

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）

Ⅲ．国際機関等における評価

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ていない。

Ⅳ. 食品健康影響評価

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。尿、糞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、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。

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 日後では 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 日後では最高濃度 0.27 μg/mL、投与 8 日後では 0.01 μg/mL であった。

各種遺伝毒性試験の結果、ブロムフェノホス及び主要な代謝物である脱リン酸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られたことから、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。

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では、母動物に流涎過多、呼吸促進等の所見及び著しい体重増加抑制がみられた最高用量の 20 mg/kg 体重/日投与群において、着床胚の 90%が吸収され、生存胎児の一部に奇形がみられた。なお、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。

長期毒性試験及び繁殖毒性試験が実施されていない等、得られた情報は限定的であるが、各種毒性試験の結果、ブロムフェノホスの投与による主な影響として、体重低下、ALP 上昇、精細管の変性及び組織崩壊等がみられた。

各種毒性試験及び薬物動態試験の結果から、ブロムフェノホスは、生体内で脱リン酸ブロムフェノホスとして毒性を示すものと考えた。

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及び胎児体重の低下であり、LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、①ADI の設定根拠に LOAEL を用いること、②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、③亜急性毒性試験で精巣毒性に基づく NOAEL が得られたが、繁殖毒性試験が実施されていないこと、他方で、④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、一般にポリ臭化ビフェニル誘導体は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こと、⑤牛を用いた残留試験で脱リン酸ブロムフェノホスは短期間で減衰していること、⑥母動物の体重増加量及び胎児体重の低下がみられた LOAEL と催奇形性がみ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考慮し、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適当と考えた。

以上から、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

用することが適当と考えられる。

ADI　0.0025 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 12　食品安全委員会におけるブロムフェノホスの各種試験の無毒性量等

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
ラット	1 か月間亜急性	6、12、24、48 （経口投与）	6 体重増加抑制
ラット	22 週間亜急性	8.4、12.0、16.7、20.2 （経口投与）	8.4 (LOAEL) 腎相対重量増加 (雌)、 ALP 上昇 (雌雄)
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			LOAEL：2.5 mg/kg 体重/日 SF：1,000
毒性学的 ADI 設定根拠資料			発生毒性試験（ラット）
ADI			0.0025 mg/kg 体重/日

＜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ー
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

＜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 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013
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
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
5. Yoshimura H, Endoh YS: Plasma concentration and placental transfer of bromofenofos in rat. Toxicology, 1989; 55 (3): 299-306
6. Yoshimura H, Endoh YS, Hamamoto K: Pharmacokinetic data of bromofenofos in calves. Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A, 1990; 37(8): 634-636
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. 食品衛生学雑誌第 47 巻第 6 号 249～251 ページ, 2006 年
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　（復帰突然変異試験, 染色体異常試験, 小核試験及び文献資料）
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）
10. IPCS: 2,4,6-Tribromophenol and other simple brominated phenols. concise international chemical assessment document, 2005; 66, 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部：国際化学物質簡潔評価文書訳
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
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
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　（安全性試験）
14. Cantón RF, Scholten DE, Marsh G, de Jong PC, van den Berg M: Inhibition of human placental aromatase activity by hydroxylated polybrominated diphenyl ethers (OH-PBDEs). Toxicology and applied pharmacology, 2008; 227(1): 68-75
15. Marsh G, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Bergman A, Endo T, Haraguchi K: Identification, quantification, and synthesis of a novel dimethoxylated polybrominated biphenyl in marine mammals caught off the coast of Japan. Environmental science & technology, 2005; 39(22): 8684-8690
16. Fehér D, Barlow R, McAtee J, Hemscheidt TK: Highly brominated antimicrobial metabolites from a marine Pseudoalteromonas sp. Journal of natural products, 2010; 73(11): 1963-1966