

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 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。

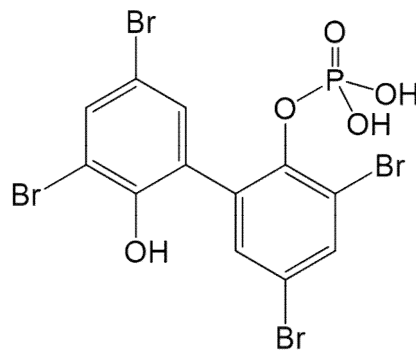
ヒト用医薬品としての承認はない。

(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<sup>3</sup>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<sup>3</sup>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<sup>3</sup>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<sup>3</sup>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)

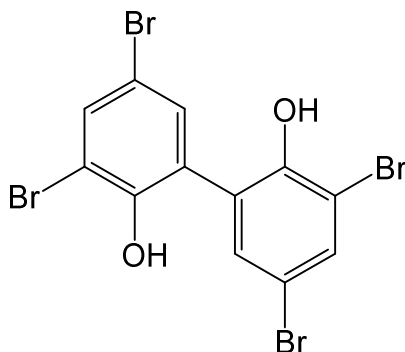
試料	総放射性残留物濃度
筋肉 (前半身)	0.08
筋肉 (後半身)	0.10
脂肪 (前半身)	0.12
脂肪 (後半身)	0.12
脂肪 (腎周囲)	0.18
脂肪 (腸管膜)	0.24
脂肪 (皮下)	0.15
肝臓	10.3
腎臓	0.50

### 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ー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ー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ー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 (%) <sup>注)</sup>
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。

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	
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:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

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
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試算値: 基準値案 $\times$ 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]

- 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  
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 <sup>注)</sup>	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。