

公表文献リスト（フィプロニル（疫学以外））

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ka体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
1	6-2-5	Fipronil induces cyp isoforms in rats	Food and chemical toxicology (2015), Volume 83 (215-221 ISSN: 0278-6915 Published by: Elsevier Ltd Source Note: 2015 Sept. v. 0283	2015	Caballero et al.	Universidad Complutense de Madrid	https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.06.019	Metabolism	Original paper	○ EPA (2020) DP No. 431560	－	rat	1, 5, 10, 15mg/kg/day	－	－	－	“Category c” The in vivo metabolism study is considered as relevant because of the hepatic endpoint. The study demonstrated that fipronil exposure in liver of rats in a dose range between 1 mg/kg bw - 15 mg/kg bw (dose dependend manner) for 6 days significantly induce some members of the hepatic phase I CYP enzymes (CYP2E, CYP 1A, CYP2A, CYP2B and CYP3A subfamilies with CYP1A1/2, CYP3A1/2 and CYP2B1/2 isozymes) which could influence the metabolic activation of different compounds.		・動物体内動態に関する文献 ・0、1、5、10、15 mg/kg体重/日の用量で、ラットに6日間反復強制経口投与後、単離したラットの肝ミクロソームを用いてフィプロニルのCYP活性を測定した。 ・フィプロニルは、第1相反応におけるCYP酵素を誘導した。 ・EPA（2020）では、全文評価の上、評価に使用しない文献として分類されている。
2	6-2-6	Effect of fipronil on energy metabolism in the perfused rat liver	Toxicology Letters (Shannon) (2015), (236) 34-42. http://www.elsevier.com/locate/toxlet. CODEN: TOLED35	2015	Dias De Medeiros et al.	Univ Estadual Paulista	https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.04.016	Metabolism	Original paper	－	－	rat	10, 15, 25 and 50 μM	－	－	－	“Category c” The metabolism study is relevant because of the consideration of the endpoint hepatotoxicity. The in vivo study was able to show that fipronil-induced rat liver showed effects on the energy-linked hepatic metabolism. However, the results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・動物体内動態に関する文献 ・10、15、25、50 μMの濃度で肝臓灌流処理。 ・摂食動物において、50 μM処理では、グルコース及び乳酸の放出増加及び酸素の摂取阻害が認められた。
3	5-1-14	Disposition of fipronil in rats	Chemosphere (2013) (2276-2283 ISSN: 0045-6535 Published by: Elsevier Ltd Source Note: 2013 Nov. v. 2293 no. 2210	2013	Cravedi et al.	INRA, UMR1331	https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.083	動物動態	原著	－	－	in vivo（ラット）	10 mg/kg 体重	－	－	－	カテゴリーb 非GLP試験/準拠したテストガイドラインの記載なし 被験動物は雄のみ、n=3		・動物体内動態に関する文献 ・ ¹⁴ C標識したフィプロニルを10 mg/kg体重の用量でラットに単回強制経口投与し、体内動態について検討した結果、組織中の放射能の大部分は代謝物Bであった。 ・尿中で5種類の、糞中で3種類の代謝物が同定された。 ・ラットを用いた動物体内動態試験において、脱抱合処理後の尿中代謝物としてD及びEが、糞中代謝物としてB、C及びFが同定されている。 ・ラットを用いた動物体内動態試験（経口投与）において、代謝物Bの血液、脳、脂肪及び肝臓への分布が認められた。
4	公募文献2	The effects of fipronil on emotional and cognitive behaviors in mammals	Pesticide Biochemistry and Physiology Volume 175, June 2021, 104847	2021	Suzuki et al.	Hokkaido University	doi: 10.1016/j.pestbp.2021.104847	薬物動態/神経毒性	原著	－	－	マウス、ネコ、イヌ	－	－	－	－	フィプロニルとその代謝物の体内の動態が、マウスを用いて解析されており、用量は多いが、重要な内容を提供している。 備考：報告書で適合性なしとされているが、体内の動態を検討する上で、評価に使用されるべきと考える		・動物体内動態及び行動薬理に関する文献 ・投与は1用量のみ。（定性的） ・0、100 mg/mL（最大用量50 mg/kg体重）を雄マウスに経皮投与した結果、全身（血液、脳、脂肪組織、肝臓）に分布し、主に肝臓で代謝物Bに代謝された。 ・高架式十字迷路試験ではオープンアームの滞在時間の延長が、Y字迷路試験ではエントリー数の増加が認められた。 ・神経伝達物質（線条体のドーパミンおよび海馬のセロトニン）の増加が認められた。 ・ラット、マウス、ネコ又はイヌの肝ミクロソームを用いた代謝活性解析では、ネコ及びイヌのVmax/Km値はラット及びマウスより有意に低い値が算出された。 ・マウスを用いた動物体内動態試験（経口投与）において、フィプロニル及び代謝物Bの血液、脳、脂肪及び肝臓への分布が認められた。
5	8-1-43	Evaluation of the enantioselective in vitro metabolism of the chiral pesticide fipronil employing a human model: Risk assessment through in vitro-in vivo correlation and prediction of toxicokinetic parameters.	Food and Chemical Toxicology 123:225-232.	2019	Daniel Blascke Carrão et al.	Universidade de São Paulo, Brazil	https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.060	Metaboism	Original paper	○ JMPR PartI-Residues (2021) PartII-Toxicologies (2021)	－	<i>in vitro</i> (human)	－	－	－	－	Not relevant • This is a <i>in vitro</i> study on human liver mictosomes. Remark: Report on enantioselective metabolism. In vitro metabolism of rac-fipronil, S-fipronil, and Rfipronil by human liver microsomes was evaluated. Concluded that it is unlikely to be of toxicologic importance in humans.		・代謝メカニズムに関する文献。 ・ヒト肝ミクロソームにおけるフィプロニル（ラセミ体）並びにS-フィプロニル及びR-フィプロニルの <i>in vitro</i> 代謝に、立体選択的な差異は認められなかった。 ・JMPR(2021)では結果が引用され、フィプロニルの立体選択的代謝はヒトにおいて毒性学的に重要であるとは考えにくいとされている。
6	6-2-8	Role of long non-coding rna in deet- and fipronil -mediated alteration of transcripts associated with phase i and phase ii xenobiotic metabolism in human primary hepatocytes	Pesticide biochemistry and physiology (Jul 2020), Volume 167 (104607 ISSN: 100048-103575 Source Note: July 102020 v. 104167	2020	Lawrie et al.	North Carolina State University	https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114873	Metabolism	Original paper	－	－	in vitro(primary human hepatocyte)	10 μM	－	－	－	“Category c” The in vitro study is relevant because in perspective to understand the molecular approach of fipronil induced effects in xenobiotic metabolism in human primary hepatocytes. Within the study, used RNA-Seq of 10 major enzyme categories involved in phase 1 and phase 2 xenobiotic metabolism were significantly up- and down-regulated after 10 μM fipronil exposure (53% up and 47% down). However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・代謝メカニズムに関する文献（定性的） ・ヒト初代肝細胞に10 μM処理しRNAシーケンス解析した結果、第1相および第2相異物代謝に関与する10の主要酵素カテゴリーで有意な増加又は減少が認められた。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
7	8-1-40	Fipronil induces CYP isoforms and cytotoxicity in human hepatocytes.	Chemico-Biological Interactions (2006), Vol. 164 (3), p.200-214	2006	Das et al.	Department of Environmental and Molecular Toxicology, Raleigh, NC 27695-7633, USA	https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.09.013	Hepatotoxicity	Original paper	○ JMPR (2021)	－	<i>in vitro</i> (human hepatic and HepG2 cells)	0.05, 0.1, 0.5, 1, 3.125, 6.25, 12.5, 50 µM	0.05 µM	0.1µM	－	Category c ・ <i>In vitro</i> cell culture test with human cell lines ・Non-GLP study ・Non guideline study Remark: The treatment of human hepatocytes with fipronil resulted in a dose dependent increase of CYP1A1, CYP3A4, CYP2B6, and CYP3A5 mRNA expression starting from 0. 1 µM. Additionally, increases of enzymatic activities were measured for CYP3A4 and CYP1A1. Cytotoxicity increased throughout the dose groups. Cytotoxicity was shown to be driven by apoptosis, as indicated by significant time- and dose-dependent induction of caspase-3/7 activity in both HepG2 cells and human hepatocytes.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ヒト初代肝細胞を0.1～25 µMのフィプロニルで処理した結果、CYP1A1、CYP2B6、CYP3A4及びCYP3A5の誘導が認められた。 ・そのほか、ヒト肝細胞癌由来細胞（HepG2細胞）をフィプロニル又は代謝物Bで処理した結果、アデニル酸キナーゼ活性、カスパーゼ3/7活性の増加が認められた。 ・JMPR（2021）では、代謝酵素への影響として結果が記載され、核内受容体CARへの作用について考察されている。
8	6-2-16	The nuclear receptors pregnane x receptor and constitutive androstane receptor contribute to the impact of fipronil on hepatic gene expression linked to thyroid hormone metabolism	Biochemical Pharmacology (2013), Volume 86, Number 7 (997-1039 ISSN: 0006-2952 Published by: Elsevier Inc. Source Note: 2013 Oct. 1031 v. 1086 no. 1037	2013	Roques et al.	INRA, UMR1331, Toxalim, Research Centre in Food Toxicology, F-31027 Toulouse, France, Universite ´ de Toulouse, ENVT, INP, Toxalim, F-31076 Toulouse, France	http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.08.012	Mechanism	Original paper	○ JMPR (2021)	－	Wistar rats, wildtype C57BL/6J male mice	3, 5, 10 mg/kg per day	－	－	－	“Category c” The <i>in vivo</i> study is categorized in Category c because of consideration of the endpoint hepatic gene expression to thyroid hormone metabolism after fipronil exposition could be of significance. For instance, fipronil treatment result in upregulation of several genes involved in the metabolism of xenobiotics, including several cytochrome P450, carboxylesterases, phase II enzymes and several membrane transporters. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.	○	・投与は1用量のみ。（定性的） ・0. 3 mg/kg体重/日の用量で雌ラットに14日間反復強制経口投与し、マイクロアレイ及びqPCR遺伝子発現発現解析した結果、TSH増加、肝臓でCAR及びPXR関連遺伝子の高発現が認められた。 ・雄マウスにおいても、遺伝子発現変動が概ね再現された。また、検討したほとんどの遺伝子について、PXR欠損マウスでは発現の消失、CAR欠損マウスでは発現減少が認められたが、甲状腺ホルモンプリアランスには影響が認められなかった。
9	8-1-54	Sub-chronic exposure to fipronil induced oxidative stress, biochemical and histopathological changes in the liver and kidney of male albino rats.	Toxicology Reports 2: 775-784	2015	Abdel-Tawab H. Mossa et al.	National Research Centre, Egypt	https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.02.009	Sub-chronic toxicity	Original paper	○ EPA DP No. 431560	－	<i>in vivo</i> (rat)	2.0. 0.2. 0.02 mg/kg b.w.	Not available	Not available	－	Category c • No information on GLP • No NOAEL/LOAEL were obtained • The number of animal per group (n=6) wasn't enough (OECD408) Remark: 45 days sub-chronic repeated oral toxicity in rats.	○	・フィプロニル5%製剤をフィプロニルとして0、0.1、1、10 mg/L（0. 0.02、0.2、2mg/kg体重/日相当）の用量で雄ラットに45日間飲水投与した結果、AST及びALTの増加等のほか、SOD等酸化ストレスマーカーの増加又は減少が認められた。 ・被験物質が製剤である文献。 ・EPA（2020）では、全文評価の上、評価に使用しない文献として分類されている。 ・片性で動物数（一群6匹）が少ない試験。
10	6-2-10	Is the mechanisms of fipronil -induced thyroid disruption specific of the rat: Re-evaluation of fipronil thyroid toxicity in sheep?	Toxicology Letters (Shannon) (2010), (194) 51-57.	2010	Leghait et al.	UMR181 Physiopathologie et Toxicologie Experimentales INRA	doi: 10.1016/j.toxlet.2010.01.018	Mechanism	Original paper	－	－	Sheep	0.5 mg/kg, 5 mg/kg/day	－	－	－	“Category c” The focus of the study is to evaluate the mechanism of thyroid disruption in sheeps after fipronil exposure. Thus, the <i>in vivo</i> study is considered as relevant because of the endpoint thyroid disruption but does not contain supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・投与は1用量のみ。（定性的） ・0、5 mg/kg体重/4日の用量でヒツジに4又は11週間反復強制経口投与した結果、いずれの投与期間においても、血漿中T ₃ 、T ₄ 、TSH濃度に変化は認められなかった。
11	6-2-11	Transcriptomic modifications of the thyroid gland upon exposure to phytosanitary-grade fipronil: Evidence for the activation of compensatory pathways	Toxicology and Applied Pharmacology (2020), (389) Article No.: 114873. http://www.journals.elsevier.com/toxicology-and-applied-pharmacology/#description. CODEN: TXAPA114879	2020	Martin et al.	ToxAlim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse	https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114873	Mechanism	Original paper	－	－	Wistar rat (Wistar HsdHan: WIST Outbred)	3 mg/kg/d	－	－	－	“Category c” This study is relevant regarding the endpoint endocrine activity. Fipronil treatment decreased T4 and T3 concentrations and modulated key genes related to thyroid hormone synthesis, but only one dose level was tested. However, the results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・投与は1用量のみ。（定性的） ・0、3 mg/kg体重/日の用量で雌ラットに14日間反復強制経口投与した結果、T ₃ 、T ₄ 濃度の減少が認められ、サイログロブリン遺伝子の発現増加等が認められた。 ・評価に有用な新たな知見が得られていない。 ・甲状腺機能への影響に関するGLP試験が提出されている。
12	6-2-15	Cyp450-dependent biotransformation of the insecticide fipronil into fipronil sulfone can mediate fipronil - induced thyroid disruption in rats	Toxicological Sciences (2012), (127) 29-41. http://toxsci.oxfordjournals.org/	2012	Roques et al.	*InstitutNationalde la RechercheAgronomique,UMR1331,Toxalim,ResearchCentreinFoodToxicology,F-31027Toulouse,France;and InstitutUniversite ´ de Toulouse,InstitutNationalPolytechnique,EcoleNationaleVe ´ te ´ rinairedeToulouse,Ecole ´ d ´ Inge ´ nieursdePurpan,Universite ´ PaulSabatier,UMR1331, Toxalim,F-31076Toulouse,France	doi:10.1093/toxsci/kfs094	Mechanism	Original paper	－	－	Wistar rats (Wistar HsdHan: WISTOutbred)	3.4 µ mol/kg/day	－	－	－	“Category c” The publication is relevant as if focused on the fipronil induced effects on the endpoint thyroid disruption. The results of this <i>in vivo</i> study showed that fipronil sulfone (metabolite) treatment could reproduce the fipronil treatment effects on T4 clearance and hepatic enzyme induction in rats. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・投与は1用量のみ。（定性的） ・フィプロニル又は代謝物Bを0、3.4 µmol/kg体重/日の用量で甲状腺切除雌ラット（T ₄ 濃度は皮下注により維持）に14日間反復強制経口投与した結果、いずれにおいてもT ₄ クリアランス増加、UGT及びSULT誘導、CYP活性増加が認められた。 ・試験の目的が評価の目的と異なる。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
13	6-1-9	Fipronil -induced disruption of thyroid function in rats is mediated by increased total and free thyroxine clearances concomitantly to increased activity of hepatic enzymes	Toxicology (2009), (255) 38-44. CODEN: TXCYAC	2009	Julien et al.	UMR181 Physiopathologie et Toxicologie Experimentales. INRA, ENVT, 23 Chemin des Capelles. BP 87614,31076 Toulouse Cedex 3, France,	https://www.sciencedirect.com/journal/toxicology	Endocrine disruption	Original paper	－	－	Rat	3 mg/kg/day	－	－	－	“Category b” The in vivo study is relevant because of the endpoint endocrine system linked with hepatic enzymes with the point of view to evaluate the effects of fipronil on thyroid hormone (TH) concentrations and elimination in the rat which are supplementary data for reviewing risk assessment parameters. In conclusion, fipronil (3 mg/kg/day) decreased TH plasma concentrations simultaneously to increased thyroid stimulating hormone plasma concentrations in intact thyroid female rats. This study was to be able to show that fipronil induced a two fold increase free and total T4 clearance which mediated by increased hepatic enzyme activity.		・投与は1用量のみ。（定性的） ・0、3 mg/kg体重/日の用量で雌ラットに14又は28日間反復強制経口投与した結果、血漿中T₃、T₄減少、TSH増加のほか、グルクロン酸トランスフェラーゼ活性の増加等が認められた。 ・甲状腺機能に関するGLP試験が提出されている。 ・評価に有用な新たな知見が得られていない。
14	6-1-12	Fipronil induces lung inflammation in vivo and cell death in vitro	Journal of Occupational Medicine and Toxicology (2016), Volume 11, Number 10, (18 March 2016) p., 28 refs. ISSN: 1745 6673 Published by: BioMed Central Ltd, London URL (Availability): http://occup.med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12995-016-0102-0 (	2016	Merkowsky et al.	Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan,	DOI10.1186/s12995-016-0102-0	Pulmonary toxicity	Original paper	－	－	Mouse	8 mg/kg	－	－	－	“Category b” The aim of this in vivo acute toxicity study is to evaluate immunohistologically the lung, which showed lung inflammation after oral and intranasal fipronil administration (8 mg/kg). Because of this endpoint, this study possibly available as supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・投与は1用量のみ。（定性的） ・0、8 mg/kg体重/日の用量で、マウスに7日間反復強制経口又は経鼻投与した結果、肺胞中隔の肥厚、気道上皮の破壊、血管内皮の損傷、血管内皮・肺胞中隔毛細血管のvWF陽性の増加が認められた。 ・使用動物に係る情報（マウスの性別）が記載されていない。 ・経鼻投与による影響に関する研究。
15	6-2-2	Transcriptome analysis reveals the role of the pcg pathway in fipronil and endotoxin-induced lung damage	Respiratory Research, Vol. 20, 20190101 ISSN: 1465 993X E ISSN: 1465 9921 DOI: 10.1186/s12931-019-0986-1 Published by: BioMed Central, London (	2019	Arif Ahmad et al.	Guru Angad Dev Veterinary and Animals Sciences University	https://doi.org/10.1186/s12931-019-0986-1	Pulmonary toxicity	Original paper	－	－	mouse	9.5 mg/kg/day、4.75mg/kg/day	－	－	－	“Category c” This in vivo study is considered as relevant in order to understand the molecular mechanism of pulmonary toxicity induced by fipronil (orally, 90 days) and possibly available as supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters. The focus of the in vivo study was to reflect the involvement of the Wnt/PCP pathway which plays a role of chronic inflammatory conditions after long term exposure of fipronil in mice lung. Longterm exposure after fipronil treatment low (4.75 mg kg⁻¹) and high (9.50 mg kg⁻¹) altered the transcriptome and histoarchitecture of mice lung. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・0、4.75、9.5 mg/kg体重/日の用量で雄マウスに90日間反復強制経口投与した結果、4.75 mg/kg体重/日群においてWNT-6、MAPK-8、IL-4及びIL-17Cの発現量が増加した。 ・病理所見についてスコアリングが実施されているが、評価結果が記載されていない。 ・WNT-6、MAPK-8、IL-4及びIL-17Cの増加に用量相関性は認められていない。 ・評価に有用な新たな知見は得られていない。
16	5-1-63	Pulmonary expression of pla2g5 during lung damage in mice induced by fipronil and lipopolysaccharide interaction	Journal of Applied and Natural Science (2019), 11(2), 285 290	2019	Pandit and Sethi	Guru Angad Dev Veterinary and Animals Sciences University	https://doi.org/10.31018/jans.v11i2.2043	メカニズム研究	原著	－	－	<i>in vivo</i> （マウス）	4.75、9.5	－	－	－	本試験はメカニズム試験であり、リスク評価パラメータの設定または見直しのために利用可能なデータを含んでいない。		・0、4.75、9.5 mg/kg体重/日の用量で雄マウスに90日間反復強制経口投与した結果、4.75 mg/kg体重/日以上群においてPla2g5の発現が増加した。 ・試験の目的が評価の目的と異なる。 ・エンドポイントと毒性との関連が明確でない。
17	6-1-1	Thyroid disrupting pesticides mancozeb and fipronil in mixture caused oxidative damage and genotoxicity in lymphoid organs of mice	Environmental Toxicology and Pharmacology (2020), (79) Article No.: 103408. http://www.journals.elsevier.com/environmental-toxicology-and-pharmacology/#description	2020	Bano and Mohanty	University of Allahabad	https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103408	Genotoxicity, developmental toxicity	Original paper	－	－	Mouse	0.475 mg/kg 体重/日	－	－	－	“Category b” The focus of this developmental study is the endocrine system, particularly oxidative damage and genotoxicity in lymphoid organs in SWISS albino mice. According to the EFSA conclusion (2006), in long term studies and reproductive studies, thyroid changes were observed and therefore, the publication is regarded as supplementary data for setting risk assessment parameters. Fipronil (0.475 mg/kg bw) did not show any effect on SOD (superoxide dismutase activity) and LOOH (lipid hydroperoxide level activity) of lymphoid organs in sex and timepoint (PND 61/PND 91). Furthermore, no DNA damage in splenocytes and thymocytes on fipronil exposure via the comet assay were observed.		・投与は1用量のみ。（定性的） ・フィプロニルの製剤を0、0.475 mg/kg体重/日の用量で雌雄マウスに30日間（生後31～60日）反復強制経口投与した結果、脾臓及び胸腺におけるSOD活性及び過酸化脂質量の変化並びに遺伝毒性は認められなかった。 ・マンゼブとの混合ばく露による免疫毒性と、T₄補充による影響を検討しており、試験の目的が評価の目的と異なる。 ・被験物質が製剤である文献。 ・試験の目的及び測定された指標が評価の目的と異なる。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
18	5-1-6	Thyroxine modulation of immune toxicity induced by mixture pesticides mancozeb and fipronil in mice	Life Sciences (2020), (260) Article No.: 118539.	2020	Bano and Mohanty	Department of Zoology, University of Allahabad	https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117078	免疫毒性	原著	－	－	in vivo (マウス)	0.475mg/kg 体重	－	－	－	カテゴリ-b 非GLP試験/準拠したテストガイドラインの記載なし フィプロニル投与群は1投与量とコントロールのみ。被験物質は製剤を希釈しており、投与用量が分析されていない		・投与は1用量のみ。(定性的) ・フィプロニルの製剤を0. 0.475 mg/kg体重/日の用量で雌雄マウスに30日間 (生後31～60日) 反復強制経口投与した結果、甲状腺ホルモンへの影響は認められなかったほか、採取した脾臓細胞及び胸腺細胞をマイトジェン刺激した際の細胞増殖指数の減少等が認められた。 ・被験物質が製剤である文献。 ・胸腺や脾臓においてマイトジェニックな影響が認められるが、試験の目的が評価の目的と異なる。
19	5-1-81	Elucidation of immunomodulating potential of morus alba against sub acute exposure of fipronil in rats	Journal of Animal Research, Vol. 9, No. 5 (759-765	2019	Swarnkar et al.	College of Veterinary and Animal Science	https://doi.org/10.30954/2277-940x.05.2019.20	短期毒性/免疫毒性	原著	－	－	in vivo (ラット)	10	－	－	－	OECD407 (2008) に準拠し実施されたが、6匹のラットを用いて試験が実施された。 また被験物質について1用量での試験しか実施されていない。		・投与は1用量のみ。(定性的) ・0、10 mg/kg体重/日の用量で雄ラットに28日間反復強制経口投与した結果、WBC、Lym、TP、Alb、Glob及びHA価遅発性過敏反応の減少並びにNeuの増加が認められた。 ・フィプロニルの免疫毒性に対する桑の葉エキスによる影響を検討しており、試験の目的が評価の目的と異なる。 ・ラットにおける28日間亜急性毒性試験 (GLP試験) が提出されている。
20	6-2-3	Oxidative stress, apoptosis and histopathological alterations in brain stem and diencephalon induced by subacute exposure to fipronil in albino rats	Environmental science and pollution research (Jan 2022) , Volume 29, Number 1 (936-948 913 p. ISSN: 0944-1344	2022	Awad et al.	Environmental Science and Pollution Research	https://doi.org/10.1007/s11356-021-15537-3	Neurotoxicity	Original paper	－	－	rat	10 mg/kg/day	－	－	－	“Category c” The focus of this study was to investigate the ability of fipronil to induce oxidative stress as a molecular mechanism of fipronil neurotoxicity that resulted in apoptosis and neural tissue reactivity in brain stem and diencephalon. The results revealed that fipronil significantly raised oxidative stress-induced macromolecular alteration (MDA, PCC and DNA fragmentation) (p < 0.05). In addition, significantly increased immunoreactivity to GFAP, iNOS and caspase-3 (active form) in the fipronil-treated group was noticed (p < 0.05). Moreover, alterations in the histoarchitecture of the neural tissue of these regions were observed. It was conclude that fipronil can induce oxidative stress, leading to apoptosis and tissue reaction in brain stem and diencephalon. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・投与は1用量のみ。(定性的) ・0、10 mg/kg体重/日の用量で、雄ラットに45日間反復強制経口投与した結果、視床、視床下部及び延髄において、神経細胞変性が認められたほか、活性型カスパーゼ-3、iNOS、GFAPの発現増加が認められた。 ・10 mg/kgの1用量の定性的な結果である。メカニズムについて、酸化ストレスやカスパーゼの関与について示しており、この点は意義がある。
21	6-2-4	Chronic administration of fipronil heterogeneously alters the neurochemistry of monoaminergic systems in the rat brain	International journal of molecular sciences, (2020 Aug 09) Vol. 21, No. 16. Electronic Publication Date: 9 Aug 2020 Journal code: 101092791. E ISSN: 1422 0067. L ISSN: 1422 0067. Report No.: PMC PMC7461054. (	2020	Bharatiya et al.	University of Cagliari	https://doi.org/10.3390/ijms21165711	Neurotoxicity	Original paper	－	－	rat	10 mg/kg/day	－	－	－	“Category c” This in vivo study is well described and reliable. Therefore this study is relevant for the further assessment of the neurotoxic properties of fipronil. The chronic oral administration (10 mg/kg bw/day) of fipronil modified the dopamine (DA) and homovanillic acid; serotonin (5-HT) levels in a few brain regions while sparing the NA levels to some extent. The toxic effects, possibly related to some metabolites from fipronil and their action on oxidative metabolism, would not be related to its primary site of action, namely the GABA receptors.		・投与は1用量のみ。(定性的) ・0、10 mg/kg体重/日の用量で、雄ラットに21日間反復強制経口投与した結果、体重増加抑制、運動機能障害及び攻撃的行動は認められなかったが、線条体領域におけるドーパミンとその代謝物の減少等が認められた。 ・10 mg/kgの1用量の定性的な結果。ドーパミンやセロトニンの濃度が脳の異なる領域で測定され、フィプロニルがこれらの神経伝達物質のレベルに与える影響が評価されている。
22	公募文献1	Long-Term Fipronil Treatment Induces Hyperactivity in Female Mice	International Journal of Environmental Ressearch and Public Health . 2020 Feb 29;17(5):1579	2020	Koslowski S et al.	Centre de Perharidy,	doi: 10.3390/ijerph17051579	神経毒性	原著	－	－	マウス	10mg/kg/week	－	－	－	フィプロニルを週に一度、10mg/kg、48週間長期投与した結果、43週後に多動性を示した。 備考：農薬の毒性試験で実施していない長期の投与で、行動に影響が出る研究。公表文献報告書には、この論文情報が一切記載されていないが、検討に値する研究と考える。		・投与は1用量のみ。(定性的) ・0、10 mg/kg体重の用量で雌マウスに週1回48週間反復強制経口投与した結果、オープンフィールド試験では、43週時に運動亢進が認められた。Morris Water Maze試験では、記憶障害は認められなかった。 ・10 mg/kgの1用量の定性的な結果。長期投与により、マウスに過活動が見られたが、記憶障害はなかった。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ka体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
23	公募文 献3	Influence of acute exposure to a low dose of systemic insecticide fipronil on locomotor activity and emotional behavior in adult male mice.	The Journal of Veterinary Medical Science 83(2):344-348	2021	Maeda M et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.20-0551	神経毒性	原著	－	－	マウス	0.05, 0.5, 5	10	－	－	用量は3点、n=8-15, 備考：マウスのNOEL濃度の投与で、行動異常が起こったデータが記載されており、公表文献報告書に載るべき論文であるにも関わらず、報告書に情報が一切なかった。最初に削除された可能性がある。ヒトへの毒性評価に入れるべき論文。現在の無毒性量はラット、急性参照用量はイヌのデータを用いており、このデータも参考にする必要があるのでは。	○	・0、0.05、0.5※、5 mg/kg体重/日の用量で雄マウスに単回強制経口投与し、投与24時間後に各行動実験が実施された。 ・オープンフィールド試験において、5 mg/kg体重/日群で総移動距離と移動速度の増加が認められた。 ・高架式十字迷路試験では、総距離、オープンアーム侵入率とオープンアーム滞在時間に変化は認められなかった。 ・自発運動量に関しては、3用量を用いており、用量依存性がみられる。NOELへの言及もあり、重要な論文。 ※：文献中の図表ではオープンフィールド試験では0.5 mg/kg体重/日投与群でも実施したとされているが、動物数等の記載がない。
24	6-1-10	Firprnil induced spermatotoxicity is associated with oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male rats	Pesticide biochemistry and physiology (2015) , Volume 124 (8-14 ISSN: 0048-3575 Published by: Elsevier Inc. Source Note: 2015 Oct. v. 0124	2015	Khan et al.	Indian Veterinary Research Institute	https://www.sciencedirect.com/journal/pesticide-biochemistry-and-physiology	Developmental toxicity/Genotoxicity	Original paper	－	－	Rat	2.5, 5.0, 10 mg/kg/day	Developmental: 2.5 Genotoxicity: －	Developmental: 5 Genotoxicity: 2.5	－	“Category b” The study is considered as relevant in perspective of the reproductive endpoint. The aim of the short term in vivo study was to evaluate the spermtotoxicity after fipronil treatment (2.5, 5.0 and 10 mg/kg/day) in male rats. Exposure of fipronil induced reproductive toxicity based on oxidative stress induced DNA damage and apoptosis in spermatozoa (dose dependend manner).		・0、2.5、5、10 mg/kg体重/日の用量で雄ラットに28日間反復強制経口投与した結果、2.5 mg/kg体重/日以上投与群において正常形態の精子減少、脂質の過酸化、5 mg/kg体重/日以上投与群において精子のDNA損傷、運動量減少等が認められた。
25	6-1-11	Fipronil -induced decrease in the epididymal sperm count: Oxidative effect and protection by vitamin e	Animal Reproduction (2018), (15) 1223-1230. https://www.animal-reproduction.org/	2018	Mazzo et al.	College of Agricultural and Technological Sciences	DOI: 10.21451/1984-3143-AR2017-0040	Developmental toxicity	Original paper	－	－	Rat	5.0 mg/kg/day	－	－	－	“Category b” The in vivo study is relevant because of the focus on reproductive system with the conclusion that fipronil (5 mg/kg bw/day) decreased the production of spermatozoa in male wistar rats. This study possibly available as supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・投与は1用量のみ。（定性的） ・0、5 mg/kg体重/日の用量で雄ラットに14日間腹腔内投与した結果、精子数減少等が認められた。 ・フィプロニルによる影響に対するビタミンEによる保護作用に関する研究であり、試験の目的が評価の目的と異なる。 ・試験設計が適当でない（腹腔内投与）。
26	8-1-59	Prenatal exposure to fipronil disturbs maternal aggressive behavior in rats.	Neurotoxicology and Teratology (2015), Vol. 52 (Pt A), p. 11-16	2015	Magalhães et al.	Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, Brazil	https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.09.007	Neurotoxicity / Teratology	Original paper	○ EPA (2020)	－	<i>in vivo</i> (rat)	0.1, 1.0, 10.0 mg/kg bw/day	－	0.1	－	Category c ・Non-GLP study ・Non-guideline study ・No NOAEL was obtained ・Testing of a commercially available product Remark: To assess the effects of fipronil on maternal aggressive behaviour, 10 pregnant Wistar rats per group were treated with 0.1, 1.0, or 10.0 mg/kg bw/day of a commercially available Product containing fipronil from the 6. to the 20. day of gestation. Histopathology of ovaries and the thyroid gland revealed no findings but a disturbance in behaviour was observed as the aggression against a male intruder decreased at the lowest dose, but increased at the highest dose, without interfering with the general activity of the dams in the open field test at either dose. As a result it was suggested that the altered maternal aggressive behaviour was due to a influence of the test substance on GABA-A receptors.		・フィプロニルの製剤をフィプロニルとして0、0.1、1、10 mg/kg体重/日の用量で妊娠6～20日の雌ラットに反復強制経口投与した結果、侵入雄ラットに対する攻撃性が0.1 mg/kg体重/日群で減少、10 mg/kg体重/日群で増加した。 ・オープンフィールド試験では、10 mg/kg体重/日群における立ち上がり回数の増加を除き、対照群との変化は認められなかった。 ・卵巣及び甲状腺の病理組織学的変化は認められなかった。 ・被験物質が製剤である文献。 ・動物数が少なく、母動物の侵入雄ラットに対する攻撃性の変化について、低用量で攻撃性減少、高用量で攻撃性増加しており、変化に一貫性がない。 ・EPA（2020）では、全文評価の上、評価に使用しない文献として分類されている。
27	6-1-4	Perinatal exposure to insecticide fipronil: Effects on the reproductive system in male rats	Reproduction, fertility, and development (2017), Volume 29, Number 6 (1130-1143 ISSN: 1031-3613 Published by: CSIRO Publishing Source Note: 2017 v. 1129 no. 1136	2017	De Barros et al.	Institute of Biosciences of Botucatu	http://dx.doi.org/10.1071/RD15517	reproductive development	Original paper	○ EPA (2020) DP No. 431560	－	Rat	0.03, 0.3, 3mg/kg bw	－	－	－	“Category b” The study is regarded as relevant because of the reproductive endpoint in male rats. Pregnant rats were treated with fipronil (0.03, 0.3 or 3 mg/kg bw) via gavage between Gestational Day (GD) 15 till Postnatal Day (PND) 7. At PND 90, changes in sperm motility, with decrease in motile spermatozoa and an increase in non-mobile spermatozoa (highest dose) were notified in the offspring with effects on sperm quality.		・0、0.03、0.3、3 mg/kg体重/日の用量で妊娠15日～授乳7日の雌ラットに反復強制経口投与した結果、生後90日の雄の児動物に精子機能への影響が認められたが、生殖能力に検体投与の影響は認められなかった。 ・EPA（2020）では、全文評価の上、評価に使用しない文献として分類されている。
28	6-1-14	Fipronil causes toxicity in mouse preimplantation embryos	Toxicology (2018), Volume 410 (214-221 ISSN: 0300-0483X Published by: Elsevier B.V. Source Note: 2018 Dec. 0301 v. 0410	2018	Sefcikova et al.	Institute of Animal Physiology, Centre of Biosciences, Slovak Academy of Sciences	https://www.sciencedirect.com/journal/toxicology	Developmental toxicity	Original paper	○ EPA (2020) DP No. 431560	－	In vitro: mouse preimplantation embryos In vivo: Mouse	In vitro: 0.1, 1, 10, 100 μM In vivo: 0.009, 0.9 mg/kg bw/day	－	－	－	“Category b” These studies are considered relevant for the endpoint developmental toxicity. Fipronil impaired the development and quality of mouse preimplantation embryos in both in vitro (0, 0.1, 1, 10 and 100 μM) and (0.009 and 0.9 mg/kg bw/day) in vivo tests. Because of this endpoint, this study possibly available as supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・0、0.009、0.9 mg/kg体重/日の用量で妊娠 1～3日の雌マウスに反復強制経口投与した結果、0.009 mg/kg体重/日以上投与群で胚嚢胞の死細胞増加が認められた。 ・EPA（2020）では、リスク評価に影響を与えPOD選択において考慮される情報を含む研究として取り上げられたが、一部の動物の個体データが確認できないこと等情報に不足があることから、定性的と判断されている。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ko体重/ day)	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
29	6-1-5	In utero and lactational exposure to fipronil in female rats: Pregnancy outcomes and sexual development	Journal of Toxicology and Environmental Health Part A (2016), (79) 266-273. http://www.tandfonline.com/loi/uteh220	2016	De Barros et al.	Institute of Biosciences of Botucatu	http://dx.doi.org/10.1080/15287394.2016.1149132	reproductive toxicity	Original paper	○ EPA (2020) DP No. 431560	－	Rat	0.03, 0.3, 3mg/kg bw	－	－	－	“Category b” The <i>in vivo</i> study considered as relevant because of the endpoint reproductive toxicity. Pregnant rats were treated with fipronil (0.03, 0.3 or 3 mg/kg bw) via gavage between Gestational Day (GD) 15 till Postnatal Day (PND) 7. At a dose of 0.3 mg/kg bw fipronil, the duration of the estrus cycle was significantly increased and number of cycles significantly reduced but no significant effects on fertility. The absolute and relative weight of the thyroid was significantly increased. Fipronil influenced the development of the neonatal female reproductive system.		・0、0.03、0.3、3 mg/kg体重/日の用量で妊娠15日～授乳7日の雌ラットに反復強制経口投与した結果、3 mg/kg体重/日投与群の雌の児動物に膈開口及び初回性周期発現（発情）遅延が認められた。 ・EPA（2020）では、全文評価の上、評価に使用しない文献として分類されている。
30	5-1-88	Prenatal exposure to a low fipronil dose disturbs maternal behavior and reflex development in rats.	Neurotoxicology and Teratology (2014), Vol. 45, p. 27-33	2014	Udo et al.	Department of Clinical and Toxicological Analyses, Faculty of Pharmaceutical Science, University of São Paulo, São Paulo, Brazil	https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.05.010	Neurotoxicity / Teratology	Original paper	○ EPA (2020)	－	<i>in vivo</i> (rat)	0.1, 1.0, 10.0 mg/kg/day	－	0.1	－	Category c ・Non-guideline study ・No NOAEL was obtained ・Testing of a commercially available product Remark: In this study, 10 pregnant Wistar rats per group were treated with 0.1, 1.0, or 10.0 mg/kg/day of a commercially available product containing fipronil from the 6. to the 20. day of gestation. Maternal toxicity was evaluated by means of reproductive quality, maternal behavior, and offspring physical as well as reflex development. Slight maternal toxicity was observed at all dose levels during the 2. and during the 3. week of gestation in the highest dose group as reduced food intake. The lowest dose level compromised active and reflexive maternal responses. For offspring development the negative geotaxis reflex development was delayed at the lowest dose, and palmar grasp was lost earlier at the lowest and intermediate doses. It is suggested that these results indicate alterations based on effects on GABAergic signalling or endocrine disruption.		・フィプロニルの製剤をフィプロニルとして0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日の用量で妊娠6～20日の雌ラットに反復強制経口投与した結果、児動物において、用量相関性のない反射への影響が認められた。 ・被験物質が製剤である文献。 ・EPA（2020）では、全文評価の上、評価に使用しない文献として分類されている。
31	6-1-7	Limitations of pesticide genotoxicity testing using the bacterial in vitro method	Toxicology In Vitro (2019), 57, 110-116 CODEN: TIVIEQ; ISSN: 0887 2333 (	2019	Ilyushina et al.	Federal Scientific Center of Hygiene	https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.02.018	Genotoxic	Original paper	－	－	<i>in vitro</i> (<i>Salmonella typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA102 and TA1535) / <i>in vivo</i> (mouse)	Ames test (5 mg/plate) /micronucleus test (MTD of 25 mg/kg bw)	－	－	－	“Category b” This <i>in vitro/in vivo</i> study considered the genotoxic endpoint of fipronil. The results were able to show that fipronil via the genotoxic test systems Ames test (5 mg/plate in TA97, TA98, TA100, TA102 and TA1535) and micronucleus test in blood erythrocytes (MTD of 25 mg/kg bw) displayed no genotoxic effects.		・遺伝毒性試験。（定性的） ・復帰突然変異試験（TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535、5 mg/プレート、+/-S9）、<i>in vivo</i> 小核試験（24時間間隔で2回強制経口投与、最大25 mg/kg体重で3用量）の結果、陰性であった。 ・OECDテストガイドラインに準拠した復帰突然変異試験及び <i>in vivo</i> 小核試験（いずれもGLP試験）が提出されている。
32	8-1-56	Evaluation of high-throughput genotoxicity assays used in profiling the US EPA ToxCast chemicals	Regulatory Toxicology and Pharmacology (2009), Vol. 55 (2), p. 188-199	2009	Knight et al.	Gentronix Ltd., Manchester, UK	https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.07.004	Genotoxicity	Original paper	○ JMPR (2021)	－	<i>in vitro</i>	－	－	－	－	Category c ・Non-GLP study ・Non-guideline study ・No NOAEL was obtained ・High throughput screening (HTS) assays Remark; The study provides information from three different HTS assays, which are the GreenScreen KC assay, a genotoxicity assay, the CellCiphr Cytotox Profiling Panel with p53 endpoint and the Invitrogen CellSensor p.53RE-bla HCT-116 assay, both p53 activation assays. The results for fipronil were two times negative for genotoxicity in the GreenScreen KC and the CellCiphr Cytotox Profiling Panel assay with p53 endpoint and positive for genotoxicity in the Invitrogen CellSensor p53RE-bla HCT-116 assay.		・遺伝毒性試験。（定性的） ・320種の農薬について3種のハイスループットアッセイを実施し、既知の遺伝毒性試験及び発がん性試験結果と比較した文献。 ・フィプロニルでは、TK6細胞を用いたGreenScreen HCアッセイで陰性、HepG2細胞を用いたCellCiphr細胞毒性プロファイルリングパネルアッセイで陰性、HCT-116細胞を用いたCellSensorアッセイで陽性であった。 ・OECDテストガイドラインに準拠した遺伝毒性に関する一連のGLP試験が提出されている。 ・JMPR(2021)では結果が掲載されているが、「アッセイはバリデートされておらず、現在、遺伝毒性評価のためのテストバッテリーには含まれていない。」旨の注釈が記載されている。
33	6-1-8	Maximum tolerated doses and erythropoiesis effects in the mouse bone marrow by 79 pesticides' technical materials assessed with the micronucleus assay	Toxicology Reports, (1 Jan 2019) Vol. 6 (105-110. Refs: 122 ISSN: 2214-7500	2019	Ilyushina et al.	Federal Scientific Center of Hygiene	https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.12.006	Genotoxic	Original paper	－	－	Mouse	3 dose, highest: 25(mg/kg b.w.)	－	－	－	“Category b” The study is considered relevant because the <i>in vivo</i> micronucleus test confirmed the results of non mutagenic/genotoxic effects according EFSA conclusion (2006).		・遺伝毒性試験。（定性的） ・<i>in vivo</i> 小核試験（24時間間隔で2回強制経口投与、最大25 mg/kg体重で3用量）の結果陰性であった。 ・OECDテストガイドラインに準拠した <i>in vivo</i> 小核試験（GLP試験）が提出されている。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又 は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
34	8-1-55	Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment EFSA Scientific Committee.	EFSA-Q-2017-00112. EFSA Journal, 15(12).	2017	EFSA	EFSA	https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5113	Genotoxicity	Review	○ JMPR PartII- Toxicologies (2021)	－	－	－	－	－	－	Not relevant •It is a review article which does not contain information on the active substance fipronil.		・EFSAの遺伝毒性評価の考え方をまとめた文献。 ・JMPR(2021)では、UDS試験の結果（陰性）を補足する文献として引用されている。 ・UDS試験は、ドシエに記載が無く、試験成績報告書も提出されていない。
35	6-2-13	Screening the toxcast phase 1, phase 2, and e1k chemical libraries for inhibitors of iodothyronine deiodinases	Toxicological Sciences (2019), 168(2), 430 442 CODEN: TOSCF2; ISSN: 1096 0929 URL: https://academic.oup.com/toxsci (	2019	Olker et al.	U.S.EnvironmentalProtectionAgency, OfficeofResearchandDevelopment; ‡ NationalHealthand EnvironmentalEffectsResearchLaboratory, Mid-ContinentEcologyDivision, Duluth	doi:10.1093/toxsci/kfy302	Tox cast screening	Original paper	－	－	HEK293 cells	200 µM	－	－	－	“Category c” The <i>in vitro</i> study is considered as relevant with regard to effects on the endocrine system after fipronil exposure. All three deiodinase enzymes (DOI) play a role in converting thyroid hormones between active and inactive forms (T4 to T3 and reverse). Fipronil inhibit significantly all three <i>in vitro</i> deiodinase enzym assays (≥ 50% Inhibition across the DIOs). However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・1、2又は3型脱ヨード酵素発現HEK293細胞抽出液に処理した結果、いずれの型に対しても阻害作用が認められた。
36	8-1-19	The insecticide fipronil and its metabolite fipronil sulphone inhibit the rat α1β2γ 2L GABA(A) receptor.	British Pharmacological Society 155(5):783–94.	2008	Li P. et al.	Washington University School of Medicine	https://doi.org/10.1038/bjp.2008.309	Intracellular signaling	Original paper	○ JMPR PartII- Toxicologies (2021)	－	<i>in vitro</i> (HEK 293 cells, rat)	－	－	－	－	Not relevant • It is a <i>in vitro</i> study in rat cells. The exposure method is different from that of required in Japanese guideline. Remark: The modulation of the common brain GABAA receptor subtype by fipronil and its major metabolite, fipronil sulphone. Exposure to fipronil inhibits GABAA receptor function through an increase in the apparent desensitization rate.	○	・作用機序に関する文献。（定性的） ・ラットα1β2γ2L GABA _A 受容体発現HEK293細胞を用いて全細胞記録及び単一チャネル記録を行ったところ、電流減衰速度が増加した。IC50 = 1.1±0.2 µMであった。 ・JMPR（2021）では、 <i>in vitro</i> 薬理試験として結果が記載されている。
37	5-1-56	Differential Expression Profile of lncRNAs from Primary Human Hepatocytes Following DEET and Fipronil Exposure	International Journal of Molecular Sciences (2017) , Volume 18, Number 10, 2104 p., 65 refs. ISSN: 1661 6596	2017	Mitchell et al.	North Carolina State University	https://doi.org/10.3390/ijms18102104	メカニズム研究	原著	－	－	<i>in vitro</i>	10 µM	－	－	－	本試験はメカニズム試験でありリスク評価パラメータの設定または見直しのために利用可能なデータを含んでいない。		・作用機序に関する文献。（定性的） ・初代ヒト肝細胞に10 µM処理した結果、76のlncRNAの転写レベルが増加し、193のlncRNAの転写レベルが減少した。 ・試験の目的が評価の目的と異なる。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又 は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
38	6-2-21	Comparative effects of fipronil and its metabolites sulfone and desulfinyl on the isolated rat liver mitochondria	Environmental Toxicology and Pharmacology (2015), (40) 206-214. http://www.journals.elsevier.com/environmental-toxicology-and-pharmacology/#description	2015	Tavares et al.	laboratory of Metabolic and Toxicological Biochemistry (LaBMeT). UNESP - Univ Estadual Paulista. Campus of Dracena. Dracena. SP. Brczii	http://dx.doi.Org/10.1015/j.etap.2015.06.013	Mechanism	Original paper	－	－	in vitro/rat liver mitochondria	0, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 25 µM	－	－	－	“Category c” The study is considered as relevant because of the endpoint hepatotoxicity (investigation of effects on the isolated rat liver mitochondria). Fipronil showed mitochondrial inhibitory effects in a concentration range of 5-25 µM and effects in a decreasing of mitochondrial membrane potential. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ラット肝臓から単離したミトコンドリアを5～25 µMのフィプロニルで処理した結果、ミトコンドリア阻害作用が認められた。 ・フィプロニルの作用濃度とは異なるものの、代謝物B及びFについても、ミトコンドリア阻害作用が認められた。 ・<i>In vivo</i> 試験において、エンドポイントに関連する毒性所見が肝臓に認められていない。
39	6-2-22	High-throughput screening and quantitative chemical ranking for sodium-iodide symporter inhibitors in toxcast phase i chemical library	Environmental Science & Technology (2018), 52(9), 5417-5426 CODEN: ESTHAG; ISSN: 0013-936X (	2018	Wang et al.	U.S. Department of Energy, Oak Ridge Institute for Science and Education, Oak Ridge, Tennessee 37831, United States	https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.7b06145	Mechanism	Original paper	－	－	hNIS-HEK293T-EPA cells	1.00×10 ⁻⁹ , 1.00×10 ⁻⁸ , 1.00×10 ⁻⁷ , 1.00×10 ⁻⁶ , 1.00×10 ⁻⁵ , 1.00×10 ⁻⁴ M	－	－	－	“Category c” The investigated endpoint is relevant for the assessment of fipronil. Fipronil demonstrated significant radioactive-iodide uptake (RAIU) inhibition between 10 µM and 100 µM with significant cytotoxicity at 100 µM. However, the results of this in vitro study are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ヒトナトリウムヨードシンボーター（NIS）を発現したhNIS-HEK293T-EPA細胞を用いた放射性ヨウ化物取り込み（RAIU）アッセイの結果、10 µMから100 µMで有意なRAIU阻害作用を示し、100 µMで有意な細胞毒性を示した。 ・試験の目的が評価の目的と異なる。
40	6-1-6	Citotoxicity of fipronil on hepatocytes isolated from rat and effects of its biotransformation	Brazilian Archives of Biology and Technology (2015), (58) 843-853. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_serial&pid_1516-8913/lnq_en/nrm_iso	2015	Guelfi et al.	Universidade Estadual Paulista	http://dx.doi.org/10.1590/S1516-89132015060298	Metabolism , Toxicology	Original paper	－	－	Hepatocytes	25, 50, 75, 100 µM	－	－	－	“Category b” This in vitro study is well described and reliable. The study is relevant for the understanding of the toxicity caused by fipronil (tested at concentrations of 25, 50, 75 and 100 µM) in the liver, a known effect for fipronil and its metabolites. The results in this study suggested that the mechanism of fipronil hepatotoxicity involved an effect on mitochondrial bioenergetics and an alteration in calcium homeostasis, which led to a decrease in ATP synthesis with consequent cell death by necrosis. This study also showed that the metabolism of fipronil, which was performed by cytochrome P450 in the liver, influenced its toxicity because there was a decrease in the toxic potential of fipronil in the presence of proadifen, which indicated that the metabolites had greater potential than that of the parent compound.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ラット肝臓初代培養細胞に25～100 µM処理した結果、25 µM以上で酸素消費量減少、ミトコンドリア膜電位低下、ATP濃度の減少、50 µM以上で細胞生存率減少が認められた。 ・試験の目的が評価の目的と異なる。
41	5-1-90	Phenylpyrazole insecticides induce cytotoxicity by altering mechanisms involved in cellular energy supply in the human epithelial cell model caco-2	Toxicology In Vitro (2009), (23) 589-597.	2009	Vidau et al.	INRA, UMR 406 A&E	https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.01.017	メカニズム研究/細胞毒性	原著	－	－	in vitro	0, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µM	－	－	－	本試験はメカニズム試験であり、リスク評価パラメータの設定または見直しのために利用可能なデータを含んでいない。		・作用機序に関する文献（定性的） ・ヒト結腸腺癌由来細胞株（Caco-2）を150 µMのフィプロニル又は代謝物B若しくはCで処理した結果、TEER（経上皮電気抵抗）測定によりいずれの検体においても上皮のバリアー機能低下が認められた。また、50～200 µM処理により、ATP濃度の減少も認められた。 ・<i>In vivo</i> 試験において、エンドポイントに関連する毒性所見が消化管に認められていない。
42	5-1-36	In vitro impact of five pesticides alone or in combination on human intestinal cell line caco-2	Toxicology Reports, (January 01, 2014) Vol. 1 (474-489. Refs: 463	2014	Ilboudo et al.	INRA UMR 1331Toxalim (Research centre in food Toxicology)	https://doi.org/10.1016%2Fj.toxrep.2014.07.008	メカニズム研究/細胞毒性	原著	－	－	in vitro	0.1～100 µM	－	－	－	本試験はヒト大腸がん由来のCaco-2細胞を用いた細胞毒性に関するメカニズム試験であり、リスク評価パラメータの設定または見直しのために利用可能なデータを含んでいない。		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ヒト結腸腺癌由来細胞株（Caco-2）を0.1～100 µM処理した結果、MTTアッセイで8 µM以上で細胞生存率の減少が認められたほか、ALP及びSOD活性減少、GPx活性減少等が認められた。 ・<i>In vivo</i> 試験において、エンドポイントに関連する毒性所見が認められていない。
43	5-1-47	Fipronil upregulates inflammatory cytokines and MUA5AC expression in human nasal epithelial cells	Rhinology (Utrecht) (2020), (58) 66-73.	2010	Kortager e et al.	Graduate School of Yeungnam University	https://doi.org/10.4193/rhin19.172	メカニズム研究/細胞毒性	原著	－	－	in vitro	1, 2.5, 5, 10 µM	－	－	－	本試験はメカニズム試験でありリスク評価パラメータの設定または見直しのために利用可能なデータを含んでいない。		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ヒト初代鼻粘膜上皮細胞に1～10 µM処理した結果、1 µMで炎症性サイトカイン及びMUC5ACの発現増加が認められた。また、10 µM処理した結果、ERK1/2、p38、NF-κBのリン酸化誘導が認められた。フィプロニルによるMUC5ACの発現増加は、ERK1/2、p38、NF-κBの阻害剤により減弱した。 ・試験の目的が評価の目的と異なる。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又 は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
44	6-2-1	Anti-androgenic activities of environmental pesticides in the mda-kb2 reporter cell line	Toxicology In Vitro (2010), (24) 1979-1985. CODEN: TIVIEQ	2010	Ait-Aissa et al.	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS)	https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.08.014	Endocrine disruption	Original paper	－	－	in vitro(MDA-kb2 cell line)	1, 10 μM	－	－	－	“Category c” This in vitro study is well described and reliable. The study is relevant for the assessment of the endocrine disruptive properties of fipronil. In this study fipronil was newly identified as potential antiandrogen.		・作用機序に関する文献。(定性的) ・MDA-kb2細胞に0、1、10 μM処理した結果、フィプロニルは抗アンドロゲン作用が認められた (IC ₅₀ =6.82 μM)。 ・評価に利用可能なデータは得られていない。
45	6-2-12	Fipronil, an insecticide, acts as an anti-estrogen via the concomitant down-regulation of era and pes1	Fundamental Toxicological Sciences (2016), 3(1), 33-37 CODEN: FTSUBZ; ISSN: 2189-115X URL: http://www.jstage.jst.go.jp/article/fts/3/1/3_33/_pdf (	2016	Okazaki et al.	Department of Molecular Biology, Daiichi University of Pharmacy	Fundamental Toxicological Sciences. Vol.3, No.1, 33-37, 2016	Mechanism	Original paper	－	－	the human breast cancer cell lines (MCF-7, MDA-MB-231)	25 μM	－	－	－	“Category c” The in vitro study is considered as relevant because of the endocrine effect of fipronil. The study showed that after 48 hours, fipronil down-regulated significantly the expression of ERalpha and its regulated gene CDC2. PSE1, an E2-inducible gene which regulates the expression of ER alpha was selectively/significantly decreased by fipronil. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。(定性的) ・ヒト乳がん由来細胞 (MCF-7(ERα 陽性) 細胞) に25 μM 処理した結果、ERα、ERαの調節遺伝子CDC2、E2誘導遺伝子のPES 1 のmRNAの発現減少が認められた ・ <i>In vivo</i> 試験において、エンドポイントに関連する毒性所見が認められていない。
46	5-1-76	Risk assessment of the endocrine-disrupting effects of nine chiral pesticides	Journal of Hazardous Materials, (2017) Vol. 338 (57-65. Refs: 67 ISSN: 0304-3894; E-ISSN: 1873-3336 CODEN: JHMAD0309	2017	Song et al.	Zhejiang University of Technology	https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.05.015	メカニズム研究/内分泌かく乱	原著	－	－	in vitro	10-8～10-6 μM	－	－	－	本試験はメカニズム試験であり、リスク評価パラメータの設定または見直しのために利用可能なデータを含んでいない。		・作用機序に関する文献。(定性的) ・エストロゲン受容体を介したレポーター遺伝子アッセイの結果、フィプロニル(ラセミ体)は5×10 ⁻⁶ M以上で、R-(-)フィプロニルは5×10 ⁻⁷ M以上でエナンチオ選択的抗エストロゲン効果を示した。エスクリーンアッセイでは、フィプロニル(ラセミ体)とR-(-)フィプロニルは10 ⁻⁷ M以上で細胞増殖倍率の減少を示した。S-(+)フィプロニルでは影響は認められなかった。
47	6-1-13	Developmental neurotoxicity of fipronil and rotenone on a human neuronal in vitro test system	Neurotoxicity Research, (August 2021) Vol. 39, No. 4 (1189-1202. Refs: 1156 ISSN: 1029-8428; E-ISSN: 1476-3524 CODEN: NURRFI	2021	Schmitz et al.	Institute of Physiology and Cell Biology, University of Veterinary Medicine Hannover	https://doi.org/10.1007/s12640-021-00364-8	Developmental neurotoxicity	Original paper	－	－	Human neuronal precursor cell line NT2 in vitro	1.98 ～62.5μM	－	－	－	“Category b” The study is considered as relevance because of the investigated endpoint neurotoxicity after fipronil exposition.The in vitro study based on fipronil and fipronil sulfone exposure during utero and postnatal development on human developing model neurons. Results showed that fipronil and fipronil sulfone display developmental neurotoxicity effects on human model neurons NT2.		・作用機序に関する文献。(定性的) ・ヒト神経前駆由来細胞 (NT2/D1細胞) にフィプロニル又は代謝物Bを、①1.98～62.5 μM処理した結果、フィプロニルは62.5 μMで、代謝物Bは31.2 μMで神経突起伸長阻害が、②1.95～62.5 μM処理した結果、フィプロニル及び代謝物Bとも7.81 μM以上で神経細胞の分化阻害が、③1.98～62.5 μM処理した結果、フィプロニル及び代謝物Bとも15.6 μM以上でNT2/D1細胞の遊走減少が認められた。 ・フィプロニル及び代謝物Bの発達神経毒性を示した論文、 <i>in vitro</i> のNT2/D1細胞への毒性や神経突起伸長への作用が本当にDNTにつながるのか疑問。
48	6-1-2	Pesticides deet, fipronil and maneb induce stress granule assembly and translation arrest in neuronal cell	Biochemistry and Biophysics Reports (2021), (28) Article No.: 101110. https://www.journals.elsevier.com/biochemistry-and-biophysics-reports/	2021	Bhadauria et al.	Department of Biological Sciences and Bioengineering	https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101110	Neurotoxicity	Original paper	－	－	neuroblastoma cell line Neuro2A	0.5mM	－	－	－	“Category b” The study is considered as relevant based on the focus on neurological effects of fipronil regarding to neurodegenerative disorders (Parkinson’s disease and Alzheimer’s disease) and therefore possibly available as supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters. The in vitro study showed that fipronil (0.5 mM) in cell biological assays (TBARS Assay & FISH) significantly induced stress granules (SGs) and translation arrests "could most likely" generated by oxidative stress in neuroblastoma cell line Neuro2A.The exposure time was limited to 1 hours.		・作用機序に関する文献。(定性的) ・マウス神経芽細胞腫由来細胞 (Neuro 2 A細胞) に0.5 mM処理した結果、細胞質ストレス顆粒形成、eIF2αのリン酸化、酸化ストレス増加が認められた。 ・3種類の農薬 (DEET、フィプロニル、マンネブ) が神経細胞に与える影響を検討した。フィプロニルは0.5 mMという高用量1点のみ、DEET、フィプロニル、マンネブは、eIF2αの不活性化を通じてストレス顆粒を誘導し、酸化ストレスがその形成に寄与していることが示された。定性的であり、意義は少ない。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ko体重/ 日)	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
49	6-2-7	Reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase induce apoptotic death of sh-sy5y cells in response to fipronil	Toxicology letters (2012), Volume 211, Number 1 (18-28 ISSN: 0378-4274 Published by: Elsevier Ireland Ltd Source Note: 2012 May 0320 v. 0211 no. 0371	2012	Ki et al.	Hanyang University	https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.02.022	Neurotoxicity	Original paper	－	－	in vitro(SH-SY5Y cell)	25, 50, 70, 100 and 200 µM	－	－	－	“Category c” The study is relevant because of the neurotoxic approach after fipronil exposure. The focus of this in vitro study is the consideration of the neuronal cell toxicity through an apoptotic pathway induced by reactive oxygen species (ROS) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. The results showed that fipronil (100 µM) induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells via apoptotic pathway. Also, after fipronil exposure a significantly decreased tyrosine hydrolase (TH), a marker for dopaminerg neurons and neuron-specific class III beta-tubulin as compared to controls were recognized which could reflect the dopaminerg neuronal properties. Furthermore, in perspective of MAPK signaling pathway which plays an important role in fipronil-induced neuronal cell death. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献（定性的） ・ヒト神経芽細胞腫由来細胞（SH-SY5Y細胞）に25～200 µM処理した結果、25 µM以上で細胞生存率減少が認められた。このほか、活性酸素種産生、アポトーシス、神経細胞マーカー発現低下、MAPKsのリン酸化等が認められた。 ・SH-SY5Y細胞を用いた<i>in vitro</i> 研究。フィブロニルがROS生成とMAPK経路の活性化を通じて神経細胞死を引き起こすことを示した論文。高濃度での検討で、意義は少ない。
50	6-2-9	Aktgsk3β signaling is involved in fipronil - induced apoptotic cell death of human neuroblastoma sh-sy5y cells	Toxicology letters (2011), Volume 202, Number 2 (133-141 ISSN: 0378-4274 Published by: Elsevier Ireland Ltd Source Note: 2011 Apr. 0325 v. 0202 no. 0372	2011	Lee et al.	Department of Pharmacology. College of Medicine. Hanyang University	www.elsevier.com/locate/toxlet	Neurotoxicity	Original paper	－	－	SH-SY5Y cells	0, 6, 13, 25, 50, 100, 200 µM	－	－	－	“Category c” The publication is relevant because of the consideration of the neurotoxic endpoint. Under the aspects of the neuronal cell-death, study results showed that fipronil induced cytotoxic effects in a concentration depend manner of human neuroblastoma SH-SY5Y cells (dopaminerg). The IC50 value for fipronil was about 100 µM in SH-SY5Y cells. In addition, fipronil-induced neurotoxicity (at a concentration of 100 µM) was evident in a significant decrease in the expression of tyrosine hydrolase, a marker of dopaminergic neurons. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献（定性的） ・ヒト神経芽細胞腫由来細胞（SH-SY5Y細胞）に6.25～200 µM処理した結果、50 µM以上で細胞生存率減少が認められた。また、100 µM処理の結果、チロシン酸化酵素の発現低下、カスパーゼ3活性化、p53の核内蓄積の増加が認められ、アポトーシスによる細胞毒性が示された。 ・フィブロニルがROSの生成を介してSH-SY5Y細胞にアポトーシスを誘導し、Akt/GSK3βシグナル伝達経路の変化がこのプロセスに関与していることを示した論文。高濃度での検討で、意義は少ない。
51	6-2-14	Fipronil sulfone induced higher cytotoxicity than fipronil in sh-sy5y cells: Protection by antioxidants	Toxicology Letters (Shannon) (2016), (252) 42-49. http://www.elsevier.com/locate/toxlet. CODEN: TOLED45	2016	Romero et al.	Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Complutense de Madrid	http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.04.005	Mechanism (in vitro neurotoxicity)	Original paper	－	－	SH-SY5Y cells	3-300 µM	－	－	－	“Category c” The publication is relevant because of the consideration of the neurotoxic endpoint. The in vitro study comprises cytotoxicity effects of fipronil-induced human neuroblastoma SH-SY5Y cells in significant decrease of cell viability and significant increase of LDH release in a concentration related manner (100, 200, 300 µM). Fipronil induced oxidative stress by 2.2-and 2.0-fold increases in nitric oxide (NO) levels and 4.7-and 5.0 fold increases in lipid peroxidases (at concentration of 100 µM). However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ヒト神経芽細胞腫由来細胞（SH-SY5Y細胞）にフィブロニル又は代謝物Bを3～300 µM処理した結果、①フィブロニルは60 µM以上、代謝物Bは3 µM以上で細胞生存率減少が、②フィブロニルは100 µM以上、代謝物Bは3 µM以上でLDH放出増加が認められた。 ・同細胞にフィブロニルを10～100 µM又は代謝物Bを0.1～3 µM処理した結果、①フィブロニルは30 µM以上、代謝物Bは3 µMでMDAの産生増加が、②フィブロニルは100 µM、代謝物Bは3 µMでNOの産生増加が認められた。 ・代謝物Bはフィブロニルよりも強い神経毒性を持ち、その毒性は酸化ストレスによるものである可能性が高いことをSH-SY5Y細胞を用いて示した論文。高濃度での検討であり、意義は少ない。
52	6-1-3	Induction of amyloid-beta (42) production by fipronil and other pyrazole insecticides	Journal of Alzheimer's Disease (2018), (62) 1663-1681	2018	Cam et al.	ManRos Therapeutics, Centre de Perharidy, Roscoff, Bretagne	http://dx.doi.org/10.3233/JAD-170875.	Neurotoxicity	Original paper	－	－	in vitro	－	－	－	－	“Category b” The study is considered as relevant because of the neuronal effect of fipronil desulfenyl in the specific view of the production of Amyloid-beta peptides (increased production of Aβ42/Aβ43 over Aβ40) which in the aggregation form characteristic of Alzheimer disease (AD). The focus was on the consideration of familial AD (FAD), to investigate "altered Aβ production originates from specific mutations of AβPP or presenilins 1/2 (PS1/PS2), the catalytic subunits of γ-secretase". Fipronil desulfenyl showed a Aβ42 inducing activity. Cell-free γ-secretase activity assays showed that fipronil desulfenyl clearly increased the Aβ42/Aβ40 ratio. To sum, fipronil, fipronil sulfone or fipronil desulfenyl (at a concentration of 100 µM) also modulate AβPP-processing by directly binding to the γ-secretase complex.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・アミロイドβタンパク質前駆体である、AβPP695を安定的に発現させたマウス神経芽細胞腫由来細胞（N2a-APP695細胞）に、フィブロニル、代謝物B及び代謝物Fを100 µM処理した結果、Aβ42の産生増加が認められた。 ・フィブロニル及びその代謝物が細胞ベース及び細胞フリーシステムの両方でAβ42/Aβ43の生成を促進することを示した論文。ADとの関連を示した点では意義があるが、毒性評価には適さない。
53	6-2-17	Involvement of vimentin in neurite outgrowth damage induced by fipronil in sh-sy5y cells	Biochemical and biophysical research communications (2017), Volume 486 (652-658 ISSN: 0006-0291X Published by: Elsevier Inc. Source Note: 2017 May 0006 v. 0486	2017	Ruangjaroon et al.	Environmental Toxicology Program, Chulabhorn Graduate Institute, Bangkok, Thailand	http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.081	Neurotoxicity	Original paper	－	－	SH-SY5Y cells	0, 6.25, 12.50, 25, 50, 100 µM	－	－	－	“Category c” Neuronal degeneration/neuronal disease/neurotoxicity is a relevant endpoint. The results of the study supports the evidence that the toxicity of fipronil, as a risk factor for neuronal degeneration which in long term, could result in neuronal diseases. Therefore, further studies need to be conducted to better understand the role(s) of vimentin in fipronil-induced neurotoxicity. However, the results of this in vitro study are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ヒト神経芽細胞腫由来細胞（SH-SY5Y細胞）に6.25～100 µM処理した結果、50 µM以上で細胞生存率減少が、25 µM以上で神経突起の長さの減少が認められた。 ・プロテオミクス解析により、ビメンチン発現増加と発現するアイソフォームの変化が認められた。 ・フィブロニルが、<i>in vitro</i> でSH-SY5Y細胞において神経突起の短縮や細胞生存率の低下を引き起こし、アポトーシスおよびオートファジーを誘導する。特にビメンチンの発現変化が神経毒性に重要な役割を果たしている点と見出した点は新たなメカニズムではあるが、毒性評価には適さない。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又 は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
54	6-2-18	Fipronil interferes with the differentiation of mouse n2a neuroblastoma cells	Toxicology letters (2011), Volume 201, Number 1 (86-91 ISSN: 0378-4274 Published by: Elsevier Ireland Ltd Source Note: 2011 Feb. 0325 v. 0201 no. 0371	2011	Sidiropoulou et al.	Department of Infection Biology, Institute of Infection & Global Health, University of Liverpool, Leahurst Campus. Leahurst, Neston, Wirral CH64 7TE, UK	https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.009	Neurotoxicity	Original paper	－	－	N2a neuroblastoma cells.	0, 1, 5, 10 μM	－	－	－	“Category c” The study is relevant because of the neurotoxic endpoint. The in vitro neurotoxicity study based on the evaluation of differentiation of mouse Na2 neuroblastoma cells exposed with fipronil in a concentration range between 1 - 10 μM. Fipronil impaired the formation of axon-like processes from differentiating N2a cells (IC50= 1μM). Furthermore, the study showed that fipronil induced disruption in the ERK/MAPK signal transduction pathway, which plays an important role in the development of the nervous system. No axon-inhibitory action in perspective of the cytoskeletal proteins, the total and phosphorylated neurofilament heavy chain (NFH) levels. However, these results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・マウス神経芽細胞腫由来細胞（N2a細胞）に1～10 μM処理した結果、1 μM以上で軸索様突起数及びリン酸化ERK1/2の減少が認められた。 ・フィプロニルは、神経細胞の分化に重要なERK1/2-MAPキナーゼ経路を阻害することで、マウスN2a神経芽細胞の軸索様突起の発達を阻害することを示した論文。発達神経毒性との関連を示唆しているが、この論文から判断できない。
55	6-2-19	Toxic effects of fipronil and its metabolites on pc12 cell metabolism	Ecotoxicology and Environmental Safety (2021), (224) Article No.: 112677. http://www.journals.elsevier.com/ecotoxicology-and-environmental-safety/#description. CODEN: EESADV	2021	Song et al.	Institute of Quality Standards and Testing Technology for Agro-Products, Chinese Academy of Agricultural Sciences, China	https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112677	Neurotoxicity	Original paper	－	－	PC12 cell	0, 0.1, 0.5, 2.5, 12.5, 25 and 50 μM	－	－	－	“Category c” The aim of the in vitro study is to evaluate toxic effects in metabolomics and lipidomics after 72 hours fipronil exposure (dosages of 0.5, 12.5 and 50 μM). The in vitro study demonstrated oxidative stress effects which lead to cellular macromolecule damage, nerve transmission disturbance and energy metabolism disorder induced by fipronil and its metabolites (fipronil sulfone, fipronil sulfide and fipronil desulfinyl). The presented results could be helpful for a better understanding of the influence of fipronil and its metabolites on amino acid metabolism. The results are not supplementary data for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ラット褐色細胞腫由来細胞（PC12細胞）に、フィプロニル又は代謝物B、C若しくはFを0.1～50 μM処理した結果、フィプロニルは2.5 μM以上で、代謝物Bは0.5 μM以上で、Cは0.5 μM以上で、Fは0.1 μM以上で細胞生存率が減少した。 ・各化合物により影響を受ける代表的な経路として、フィプロニルでは10経路、代謝物Bでは12経路、Cでは7経路、Fでは15経路が同定され、フィプロニルにより最も影響を受ける経路はフェニルアラニン/チロシン/トリプトファン生成経路、D-グルタミン/D-グルタミン酸代謝経路、アラニン/アスパラギン酸/グルタミン酸代謝経路であった。 ・PC12細胞に、フィプロニルとその代謝物は、酸化ストレスを介して細胞膜の損傷やエネルギー代謝の乱れを引き起こす。特に、代謝物Dと代謝物Bは、他の化合物よりも強い毒性があることを示している。毒性評価には適さない。
56	6-2-20	Mitochondrial and transcriptome responses in rat dopaminergic neuronal cells following exposure to the insecticide fipronil	Neurotoxicology (Amsterdam) (2021), (85) 173-185. http://www.journals.elsevier.com/neurotoxicology/#description. CODEN: NRTXDN	2021	Souders et al.	Department of Physiological Sciences and Center for Environmental and Human Toxicology, University of Florida Genetics Institute, Interdisciplinary Program in Biomedical Sciences Neuroscience, College of Veterinary Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32611, USA	https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.05.011	Neurotoxicity	Original paper	－	－	Rat primary immortalized mesencephalic dopaminergic cells (N27)	0.25, 2.5, 12.5, 25, 50 100,250, 500 μM	－	－	－	“Category c” Neuronal degeneration/neuronal disease/induced neurotoxicity is a relevant endpoint. This study clarifies molecular targets of fipronil-induced neurotoxicity and supports, through multiple lines of evidence, that fipronil acts as a mitochondrial toxicant in dopamine cells. However, This in vitro study only with a supplementary character for setting or reviewing risk assessment parameters.		・作用機序に関する文献。（定性的） ・ラット初代不死化中脳ドーパミン作動性細胞（N27細胞）に0.25～500 μM処理した結果、500 μMで細胞生存率の減少が、250 μM以上でカスパーゼ3/7活性増加が、2.5 μM以上でミトコンドリア膜電位の低下が認められた。25 μM処理後のトランスクリプトミクスの結果、ミトコンドリア関連転写ネットワークの抑制が認められた。 ・フィプロニルは、ドーパミン作動性神経細胞においてミトコンドリア毒性を引き起こし、神経変性疾患に関連する分子標的を明らかにした。この研究は、フィプロニルがパーキンソン病のような神経変性疾患との関連を示唆しているが、毒性評価には適さない。
57	5-1-91	Fipronil is a powerful uncoupler of oxidative phosphorylation that triggers apoptosis in human neuronal cell line shsy5y	Neurotoxicology (Amsterdam) (2011), (32) 935-943	2011	Vidau et al.	INRA, UMR 406 A&E	https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.04.006	メカニズム研究/細胞毒性	原著	－	－	in vitro	0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 μM	－	－	－	本試験はメカニズム試験であり、リスク評価パラメータの設定または見直しのために利用可能なデータを含んでいない。		・作用機序に関する文献（定性的） ・ヒト神経芽細胞腫由来細胞（SH-SY5Y細胞）に25～150 μM処理した結果、25 μM以上で細胞生存率減少、150 μMでは生存率約50%を示した。チクロームc、活性型カスパーゼ3発現増加等によりアポトーシスによることが示唆された。 ・フィプロニルは、SH-SY5Y細胞において強力な酸化的リン酸化の脱共役剤として作用し、アポトーシスを誘導することを示した文献。定性的であり、毒性評価に適さない。
58	6-1-24	GABA A受容体拮抗阻害性殺虫剤fipronilの毒性プロファイリング	Journal of Pesticide Science, 2012 年 37 巻 4 号 p.349-361	2012	鈴木ら	BASF Japan co.,Ltd	DOI: 10.1584/jpestics.W12-24	Toxicity	Review	－	－	－	－	－	－	－	“Category b” フィプロニルの国内外での農薬登録申請に用いられた毒性試験結果に基づき毒性プロファイルを示す論文であり、二次情報として提供。		・評価書で引用されている各毒性試験に基づき作成された文献
59	8-1-49	Environmental fate and toxicology of fipronil.	Journal of Pesticide Science 32:189-199.	2007	Amrith S.Gunasekara et al.	University of California, California Environmental Protection Agency	https://doi.org/10.1584/jpestics.R07-02	Environmental fate, Toxicology	Review	○ JMPR PartI-Residues (2021)	－	－	－	－	－	－	Not relevant ●It is a review article which does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Combined summary and assessment of important toxicological and environmental fate information		・フィプロニルの環境動態と毒性に関する総説 ・JMPR(2021)では、参照文献として記載されているが、本文中に記載なし
60	5-1-96	Fipronil insecticide toxicology: Oxidative stress and metabolism	Critical Reviews in Toxicology (2016), (46) 876-899. http://www.tandfonline.com/toc/itxc820/	2016	Wang et al.	Universidad Complutense de Madrid	https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1223014	一般毒性/酸化ストレス	総説	－	－	－	－	－	－	－	カテゴリーb フィプロニルによる酸化ストレスの影響及びフィプロニルとその代謝物の各種動物におけるLD50及びLC50を示しており、二次情報として提供。		・フィプロニルの酸化ストレスと代謝に関する総説

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
61	8-1-45	A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease-implications for human risk assessment	Critical Reviews in Toxicology (2009), Vol. 39 (4), p. 332-346	2009	Hard et al.	Private consultant, Tairua, New Zealand	https://doi.org/10.1080/10408440802368642	Target organ toxicity	Review	○ JMPR (2021)	-	-	-	-	-	-	Not relevant •It is a review article which does not contain information on the active substance fipronil. Remark: The publication reviews the differences in the development of chronic progressive nephropathies (CPN) in rats and nephropathies in human. The conclusion drawn by the authors is, that there is no clear human counterpart for CPN and hence no conclusion from rats should be drawn for human health risk assessment. Furthermore, the authors claim, that increases in the incidence of CPN-related tumours should not be considered relevant for human health risk assessment. However, fipronil was not a part of this review.	○	・ラットに認められる慢性進行性腎症のヒトへの外挿性についてまとめられた総説 ・JMPR(2021)では、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において認められた慢性進行性腎症の、ヒトへの外挿性が低いことを説明するための文献の一つとして引用されている。
62	8-1-57	Consideration of rat chronic progressive nephropathy in regulatory evaluations for carcinogenicity.	Toxicological Sciences 132(2):268-275.	2013	Gordon C. Hard et al.	Private Consultant, NZ	https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs305	Carcinogenicity	Review	○ JMPR PartII-Toxicologies (2021)	-	-	-	-	-	-	Not relevant •It does not contain information on the active substance fipronil. Remark : RTT, developed as a result of Chronic progressive nephropathy(CPN) exacerbation in rats, have no relevance for human risk assessment.	○	・発がん性評価におけるラットの慢性進行性腎症 (CPN) について検討された総説。 ・JMPR(2021)では、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において認められた慢性進行性腎症の、ヒトへの外挿性が低いことを説明するための文献の一つとして引用されている。
63	8-1-17	The transcriptional regulation of the human CYP2C genes.	Current Drug Metabolism (2009), Vol. 10 (6), p. 567-578	2009	Chen et al.	National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709, USA	https://doi.org/10.2174/138920009789375397	Drug metabolism	Review	○ JMPR (2021)	-	-	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this review the transcriptional regulation of the human CYP2C genes is discussed. However, fipronil was not a part of review.		・ヒトのCYP2C遺伝子の転写制御に係る総説。 ・JMPR(2021)では、ToxCastにおける、CARを介した作用を評価するアッセイにより得られた結果を補足する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
64	8-1-20	Transcriptional regulation and expression of CYP3A4 in hepatocytes.	Current Drug Metabolism (2007), Vol. 8 (2), p. 185-194	2007	Martí nez-Jim énez et al.	Hospital Universitario "La Fe", Valencia, Spain	https://doi.org/10.2174/138920007779815986	Drug metabolism	Review	○ JMPR (2021)	-	-	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this review the transcriptional regulation and expression of the P450 enzyme CYP3A4 in hepatocytes is discussed. However, fipronil was not a part of review.		・肝細胞におけるCYP3A4転写制御と発現に係る総説。 ・JMPR(2021)では、ToxCastにおける、CARを介した作用を評価するアッセイにより得られた結果を補足する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
65	8-1-32	Phenobarbital-responsive nuclear translocation of the receptor CAR in induction of the CYP2B gene.	Molecular and Cellular Biology (1999), Vol. 19 (9), p. 6318-6322	1999	Kawamoto et al.	Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology, National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina, USA	https://doi.org/10.1128/MCB.19.9.6318	Cellular toxicity	Original paper	○ JMPR (2021)	-	<i>in vivo</i> (mouse)	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this study the cellular mechanisms of phenobarbital (PB)-induced increase of constitutively active receptor (CAR) binding was investigated in mice. The authors showed that treatment of mice with PB resulted in nuclear accumulation of CAR. Furthermore, CAR activation results in transactivation of the phenobarbital-responsive enhancer module (PBREM) found in PB-inducible CYP2B genes. However, fipronil was not part of this study.		・JMPR(2021)では、ToxCastにおける、CARを介した作用を評価するアッセイにより得られた結果を補足する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
66	8-1-50	Regulation of the cytosolic sulfotransferases by nuclear receptors.	Drug Metabolism Reviews (2013), Vol. 45 (1), p. 15-33	2013	Runge-Morris et al.	Institute of Environmental Health Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA	https://doi.org/10.3109/03602532.2012.748794	ADME	Review	○ JMPR (2021)	-	-	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: This review covers cytosolic sulfotransferases (SULTs) as enzymes of xenobiotic and endogenous metabolism. However, fipronil is not a part of this review.		・核内受容体による細胞質スルフトランスフェラーゼ(硫酸転移酵素)の制御についてまとめた総説 ・JMPR(2021)では、ToxCastにおける、CARを介した作用を評価するアッセイにより得られた結果を補足する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
67	8-1-31	Effects of microsomal enzyme inducers on outer-ring deiodinase activity toward thyroid hormones in various rat tissues	Toxicology and Applied Pharmacology (2000), Vol. 163 (3), p. 240-248	2000	Hood et al.	Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA	https://doi.org/10.1006/taap.1999.8883	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	-	<i>in vivo</i> (rat)	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: The study focuses on effects induced by microsomal enzyme inducing chemicals on thyroid hormone homeostasis and the influence of the outer-ring deiodinase (ORD). The authors were able to show, that the assumption, of the ORD stabilizing the T3 concentration and thereby consuming T4 levels is not the underlying mode of action. However, fipronil was not part of the chemicals tested within this study.		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
68	8-1-33	Increased hepatobiliary clearance of unconjugated thyroxine determines DMP 904-induced alterations in thyroid hormone homeostasis in rats.	Toxicological Sciences 84(2):232-242.	2005	Harvey Wong et al.	Bristol-Myers Squibb Company	https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi094	Metabolism , Toxicology	Original paper	○ JMPR、PartII-Toxicologies (2021)	-	<i>in vivo</i> (rat)	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Subchronic toxicity studies in Sprague-Dawley rats. DMP 904 produced thyroid follicular cell hypertrophy and hyperplasia, and a low incidence of follicular cell adenoma.		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又 は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
69	8-1-36	Effects of microsomal enzyme inducers on thyroid follicular cell proliferation and thyroid hormone metabolism.	Toxicologic Pathology 29(1):34-40.	2001	Curtis D. Klaassen et al.	University of Kansas Medical Center	https://doi.org/10.1080/019262301301418838	Cancer	Original paper	○ JMPR PartII-Toxicologies (2021)	-	<i>in vitro</i> (rat)	-	-	-	-	Not relevant •It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Effects of microsomal enzyme inducers on TSH in rats		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
70	8-1-39	Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption.	Toxicological Sciences 66(1):105-116.	2002	Tong Zhou et al.	University of North California	https://doi.org/10.1093/toxsci/66.1.105	Endocrinology, developmental toxicity	Original paper	○ JMPR PartII-Toxicologies (2021)	-	<i>in vivo</i> (rat)	-	-	-	-	Not relevant •It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Effect of Brominated Diphenyl Ethers (DE-71) , not Fipronil. No treatment-related effect was detected.		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
71	8-1-41	Reduction of thyroid hormone levels and alteration of thyroid function by four representative UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats.	Toxicology and Applied Pharmacology (1994), Vol. 128 (1), p. 9-17	1994	Barter et al.	University of Kansas, Medical Center, Kansas City, Kansas, USA	https://doi.org/10.1006/taap.1994.1174	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	-	<i>in vivo</i> (rat)	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this study rats were treated with the UDP-glucuronosyltransferase (UDP-GT) inducers phenobarbital (PB), 3-methylcholanthrene (3MC), pregnenolone-16a-carbonitrile (PCN), as well as a polychlorinated biphenyl (PCB) mixture for 21 days, to determine their effect on thyroid hormone levels and thyroid gland function. UDP-GT activity in the liver as well as serum levels of free and total thyroxine (T4), free and total triiodothyronine (T3), and thyroid-stimulating hormone (TSH) were determined. As a result the test substances increase UDP-GT activity toward T4, and decrease T4 levels. It was concluded that the induction of UDP-GT is involved in the effect of these chemicals on the thyroid gland. However, fipronil was not a part of this study.		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
72	8-1-42	Human relevance of follicular thyroid tumors in rodents caused by non-genotoxic substances	Regulatory Toxicology and Pharmacology (2018), Vol. 98, p. 199-208	2018	Bartsch et al.	Institute for Applied Biosciences, Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Department of Food Chemistry and Toxicology, Karlsruhe, Germany	https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.07.025	Carcinogenicity	Original paper	○ JMPR (2021)	-	-	-	-	-	-	Not relevant •It is a review article which does not contain information on the active substance fipronil. Remark: The publication reviews the underlying mechanisms for the development of thyroid follicular hyperplasia and subsequently to thyroid follicular adenomas and carcinomas in rodents upon chronic TSH stimulation. Furthermore, the authors are assessing the relevance of these effects in humans. They conclude, that there is no chemical known which increases the incidence of thyroid tumors in human and hence, that the increased incidence of such tumors upon chronic stimulation of the thyroid via TSH is specific to rodents. Therefore, the authors conclude, that such findings should not warrant classification as a carcinogen in humans. No experimental data for fipronil were included.	○	・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、甲状腺ろ胞上皮細胞の慢性刺激により引き起こされる一連の定型的な組織反応を説明する文献として引用されている。
73	8-1-44	Comparison of the hepatic and thyroid gland effects of sodium phenobarbital in wild type and constitutive androstane receptor (CAR) knockout rats and pregnenolone-16 α-carbonitrile in wild type and pregnane X receptor (PXR) knockout rats.	Toxicology (2018), Vol. 400-401, p. 20-27	2018	Haines et al.	Concept Life Sciences, Dundee, UK	https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.03.002	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	-	<i>in vivo</i> (rat)	-	-	-	-	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this study the effects of phenobarbital (PB) on the liver and thyroid gland were investigated using wildtype (WT), constitutive androstane receptor (CAR)-knockout (KO) and pregnane X receptor (PXR)-KO rats. Additionally, the effects of the PXR activator pregnenolone-16a-carbonitrile (PCN) were examined in WT and PXR knockout rats. As a result the authors showed that CAR is required for PB-mediated increases in liver weight, stimulation of hepatocyte replicative DNA synthesis and induction of hepatic CYP enzymes. Furthermore, a functional PXR is required for PCN-mediated increases in liver weight and induction of hepatic CYP enzymes, while the induction of hepatocyte replicative DNA synthesis is also mediated through PXR activation. The authors conclude that the respective KO-models used in this study constitute useful tools for mode of action studies. However, fipronil was not part of this study.		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
74	8-1-46	A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rodents.	Toxicology and Applied Pharmacology (2010), Vol. 249 (3), p. 238–246	2010	Kato et al.	Tokushima Bunri University, Sanuki, Japan	https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.09.024	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	–	<i>in vivo</i> (mice, hamsters, rats, and guinea pigs)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this study the effects of phenobarbital (PB) on the levels of serum thyroid hormones such as total thyroxine (T4) and triiodothyronine were examined in male mice, hamsters, rats, and guinea pigs. Treatment with PB resulted in varied reductions in thyroid hormones between the the species. Overall, these findings indicate that the PB-mediated decreases in serum T4 level in mice, hamsters, and rats (but not guinea pigs) occur mainly through an increase in the accumulation level of T4 in the liver However, fipronil was not part of this study.		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
75	8-1-48	Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism.	Environmental Toxicology and Chemistry (2009), Vol. 28 (5), p. 990-996	2009	Yu et al.	School of Environmental and Biological Science and Technology, Dalian University of Technology, Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering, Dalian, China	https://doi.org/10.1897/08-345.1	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	–	<i>in vivo</i> (rat)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: The study focuses on effects induced by perfluorooctane sulfonate (PFOS) on thyroid hormone homeostasis. The authors were able to show, that the enzyme uridine diphosphoglucuronosyl transferases 1A1 (UGT1A1) was responsible for an increased hepatic T4 glucuronidation and the enzyme type 1 deiodinase (DIO1) was responsible for an increased thyroidal T4 to T3 conversion in context of PFOS-induced hypothyroxinemia in the rat. However, fipronil was not part of the chemicals tested within this study.		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
76	8-1-51	Effect of microsomal enzyme inducers on the biliary excretion of triiodothyronine (T3) and its metabolites.	Toxicological Sciences 65(2):184–191.	2002	Nichole R. Vansell et al.	University of Kansas Medical Center, US	https://doi.org/10.1093/toxsci/65.2.184	Biliary Excretion	Original paper	○ JMPR PartII-Toxicologies (2021)	–	<i>in vivo</i> (rat)	–	–	–	–	Not relevant •It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Study on serum levels of TSH in rats		・JMPR(2021)では、ラット甲状腺ろ胞細胞腫瘍の推定作用機序を考察する上で、ラットにおける甲状腺異化作用とT ₄ 及びTSHへの影響を説明する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
77	8-1-21	Evaluating chemicals for thyroid disruption: opportunities and challenges with in vitro testing and adverse outcome pathway approaches.	Environmental. Health Perspectives 127(9):095001, (20pp).	2019	Pamela D. Noyes et al.	EPA	https://doi.org/10.1289/EHP5297	Endocrinology	Review	○ JMPR PartII-Toxicologies (2021)	–	–	–	–	–	–	Not relevant •It is a review article which does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Chemical interactions with molecular targets of the thyroid system have been developed and implemented.		・ <i>in vitro</i> の試験から得られたデータをvivoから得られた毒性所見有害な結果と結びつけるAOPネットワークを提示した総説。 ・JMPR(2021)では、ラットでの受容体線介性ホルモン（TSH）依存性の非遺伝毒性の甲状腺濾胞細胞腫瘍における鍵となるイベントを説明するに当たり、参考とした文献として引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
78	8-1-58	Thiazopyr and thyroid disruption: case-study within the context of the ipcs framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans.	Critical Reviews in Toxicology (2006), Vol. 36 (10), p. 793-801 IPCS mode of action framework: IPCS harmonization project document; no. 4. Part 1, pp 30–43. World Health Organization, 2007	2007	Dellarco et al.	Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA	https://doi.org/10.1080/10408440600975242	Carcinogenicity	Review	○ JMPR (2021)	–	–	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: This case study discusses the carcinogenic hazard of the pesticide thiazopyr towards humans within the context of the IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans. Thiazopyr increases the incidence of male rat thyroid follicular cell tumours but it is not carcinogenic in mice and it is not genotoxic. Although a postulated mode of action could theoretically be relevant in humans, the quantitative differences in the susceptibility for neoplasia to thyroid hormone imbalance in rats led to the conclusion that thiazopyr does not pose a carcinogenic hazard to humans. However, fipronil was not a part of review.		・JMPR(2021)では、フィプロニルによる甲状腺ろ胞細胞腫瘍に対する生物学的妥当性と一貫性を考察するための参考文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
79	8-1-18	The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland.	Endocrine. Reviews 12(2):135–150.	1991	Peter G Curran et al.	University of Chicago Medical Center, USA	https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-135	Endocrinology	Review	○ JMPR PartII-Toxicologies (2021)	–	–	–	–	–	–	Not relevant •It is a review article which does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Review on metabolism of thyroid hormone and effect of hepatic enzyme-inducers on thyroid hormone metabolism.		・肝酵素誘導薬による甲状腺ホルモン及び甲状腺への影響に関する総説。 ・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ゼノバイオテック受容体を介した肝酵素誘導により、ヒトの甲状腺ホルモンの代謝が影響を受ける可能性に関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
80	8-1-13	Rat transthyretin (prealbumin). Molecular cloning, nucleotide sequence, and gene expression in liver and brain.	The Journal of Biological Chemistry 260(13):8214–8219.	1985	Phillip W. Dickson et al.	University of Melbourne	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3839240/	Metabolism, Biochemistry	Original paper	○ JMPR、PartII-Toxicologies (2021)	–	<i>in vitro</i> (rat)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Molecular cloning of rat transthyretin		・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、甲状腺ホルモンの輸送タンパク質であるトランスサイレチンに係る文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又 は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
81	8-1-22	The effect of antipyrine, phenobarbital and rifampicin on thyroid hormone metabolism in man.	European Journal of Clinical Investigation (1981), Vol. 11 (5), p. 381–387	1981	Ohnhaus et al.	University Hospital Essen, Germany	https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1981.tb02000.x	Clinical trial	Original paper	○ JMPR (2021)	–	<i>in vivo</i> (human)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: This study examined the effects of antipyrine, phenobarbital and rifampicin on thyroid hormone metabolism in humans. Volunteers received either antipyrine (1200 mg), phenobarbital (100 mg) or rifampicin (1200 mg) daily for 14 days while treatment occurred in a crossover design. Before and after each treatment antipyrine clearance, γ-glutamyltranspeptidase, d-glucaric acid and urinary excretion of 6-β-hydroxycortisol were analysed. Furthermore, thyroxine-binding globulin (TBG), T3-resin uptake (RT3U), thyroxine (T4), free thyroxine (FT4), triiodothyronine (T3), reverse T3 (rT3), and thyroid stimulating hormone (TSH) were estimated. As a conclusion the authors state that drugs capable of inducing liver microsomal enzyme activity may markedly enhance T4 turnover in man. However, fipronil was not a part of this study.		・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ゼノバイオテック受容体を介した肝酵素誘導により、ヒトの甲状腺ホルモンの代謝が影響を受ける可能性に関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
82	8-1-23	A senescence up-regulated protein: the rat thyroxine-binding globulin (TBG).	Biochimica et Biophysica Acta (1991), Vol. 1097 (1), p. 19–22	1991	Savu et al.	Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris, France	https://doi.org/10.1016/0925-4439(91)90017-4	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	–	<i>in vivo</i> (rat)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: This study demonstrates that rats possess a thyroxine-binding globulin (TBG) gene, which is present in humans but was thought to be absent in rodents. Moreover, the authors investigated that TBG is actively transcribed during post-natal development and might therefore be a positive senescence marker in rats. However, fipronil was not part of this study.		・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ラットとヒトの甲状腺ホルモン代謝クリアランス反応の違いを考察する上で根拠とする文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
83	8-1-25	Thyroxine binding to serum thyronine-binding globulin in thyroidectomized adult and normal neonatal rats.	Endocrinology 122(5):2318–2323.	1988	Ruth A. Young et al.	University of Massachusetts Medical School and Antioch College, Ohio, USA	https://doi.org/10.1210/endo-122-5-2318	Endocrinology	Original paper	○ JMPR、PartII-Toxicologies (2021)	–	<i>in vivo</i> (rat)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Appearance of TBG in rat serum		・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ラットとヒトの甲状腺ホルモン代謝クリアランス反応の違いを考察する上で根拠とする文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
84	8-1-34	Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction.	European Journal of Clinical Pharmacology (2005), Vol 61 (12), p. 863–872	2005	Benedetti et al.	Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Nanterre Cedex, France.	https://doi.org/10.1007/s00228-005-0056-0	Endocrine disruption	Review	○ JMPR (2021)	–	–	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this review alterations of thyroid hormone homeostasis in humans by antiepileptic drugs are discussed, together with the involvement of glucuronosyltransferase induction. It is concluded that several antiepileptic drugs which alter thyroid hormone homeostasis probably act via induction of uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT). However, fipronil was not a part of this review.		・各種抗てんかん薬のヒトにおける甲状腺ホルモンの恒常性への影響についてまとめた総説 ・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ゼノバイオテック受容体を介した肝酵素誘導により、ヒトの甲状腺ホルモンの代謝が影響を受ける可能性に関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
85	8-1-35	Influence of rifampicin on thyroid gland volume, thyroid hormones, and antipyrine metabolism.	Acta Endocrinologica (Copenhagen) (1989), Vol. 121 (3), p. 406–410	1989	Christensen et al.	National Hospital for Epilepsy, Sandvika, Norway	https://doi.org/10.1530/acta.0.1210406	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	–	<i>in vivo</i> (human)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: In this study the influence of rifampicin on thyroid gland volume, thyroid hormones, and antipyrine metabolism was investigated in man. Volunteers were treated with rifampicin (450 mg/day) for 28 days whereupon hepatic microsomal enzymes and thyroid function variables were investigated. Overall, this study supports the hypothesis that the increase in thyroid volume after treatment with rifampicin (and other hepatic enzyme system inducers) is a compensatory mechanism caused by an increased hepatic degradation of thyroid hormones. However, fipronil was not a part of this study.		・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ゼノバイオテック受容体を介した肝酵素誘導により、ヒトの甲状腺ホルモンの代謝が影響を受ける可能性に関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
86	8-1-38	Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans.	Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (1978), Vol. 38 (8), p.731–736	1978	Rootwelt et al.	Department of Clinical Chemistry, Rikshospitalet, Ullevål sykehus, Sandvika, Norway	https://doi.org/10.3109/00365517809104880	Endocrine disruption	Original paper	○ JMPR (2021)	–	<i>in vivo</i> (human)	–	–	–	–	Not relevant • It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: This study investigated the effect of carbamazepine(CBZ), phenytoin (DPH), and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. While long-term treatment of patients with the stereochemically related antiepileptic drugs DPH or CBZ resulted in similar changes in serum thyroid hormone concentrations, the long-term phenobarbitone treatment had no convincing effect on these parameters when used alone. The authors explained the effects of CBZ and DPH by means of interference with thyroid hormone binding to thyroxine binding globulin combined with enzyme-induced increased metabolic clearance rate of thyroid hormones without homeostatic maintenance of premedication levels of free thyroxine and triiodothyronine. However, fipronil was not a part of this study.		・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ゼノバイオテック受容体を介した肝酵素誘導により、ヒトの甲状腺ホルモンの代謝が影響を受ける可能性に関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	書誌情報	研究分野	原著 /総説	海外評価 書での 引用の有無	ドシエ での 引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種) / <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/ko体重/	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情報	評価書に記載 する文献	分類の判断理由
87	8-1-47	Interspecies differences in susceptibility to perturbation of thyroid homeostasis: a case study with perchlorate	Regulatory Toxicology and Pharmacology (2004), Vol. 39 (3), p 348-362	2004	Lewandowski et al.	Gradient Corporation, Seattle, USA	https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.03.002	Endocrine disruption	Review	○ JMPR (2021)	－	<i>in vivo</i> (rat and human)	－	－	－	－	Not relevant ●It is a review article which does not contain information on the active substance fipronil. Remark: The study summarizes the results of different other studies on perchlorate induced thyroid effects in rats, mice, rabbits and humans. The results indicate, that the rat has a higher susceptibility towards sodium/iodide symporter (NIS) inhibition resulting in altered thyroid hormone homeostasis compared to other species. Hence, the authors concluded, that the rat is a problematic model for human health risk assessment of chemicals affecting thyroid function. However, fipronil was not a part of this review.		・JMPR(2021)では、フィプロニル投与によるラットにおける甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を検討するに当たり、ラットとヒトの甲状腺ホルモン代謝クリアランス反応の違いに関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
88	5-1-12	Human exposure of fipronil insecticide and the associated health risk	Journal of agricultural and food chemistry (31 Dec 2021), Volume 70, Number 1 (63-71 69 p. ISSN: 0021-8561; 1520-5118; 1520-5118	2021	Chen et al.	China National Center for Food Safety Risk Assessment	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c05694	一般毒性	総説	－	－	－	－	－	－	－	カテゴリーb フィプロニルへの暴露量及びフィプロニル暴露によるヒトでの健康リスクについてまとめており、二次情報として提供。		・フィプロニルへの潜在的なばく露とバイオモニタリングの研究をまとめた総説。 ・疫学研究の内容を含む。
89	8-1-15	The Apgar Score.	Pediatrics 136(4), 819-822	2015	Kristi L. Watterberg et al.	American Academy of Pediatrics	https://doi.org/10.1542/peds.2015-2651	Pediatrics	Original paper	○ EPA (2019)	－	－	－	－	－	－	Not relevant ●It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: Introduction of the Apgar score which provides an accepted and convenient method for reporting abstract the status of the newborn infant immediately after birth and the response to resuscitation if needed.		・EPA(2019)では、Kimらの文献（5-1-43）の評価にあたり参照したアプガースコアに関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。
90	8-1-16	A proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant	Anesthesia and Analgesia May 2015 120(5): 1056-1059	2015	Virginia Apgar	Columbia University, USA	https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829bdc5c	Pediatrics	Original paper	○ EPA (2019)	－	－	－	－	－	－	Not relevant ●It does not contain information on the active substance fipronil. Remark: A practical method of evaluation of the condition of the newborn infant one minute after birth has been described.		・EPA(2019)では、Kimらの文献（5-1-43）の評価にあたり参照したアプガースコアに関する文献の一つとして引用されているが、フィプロニルに関する情報は記載されていない。