Title

エチプロール

公表文献調査報告書

(Summary of the literature data for Ethiprole)

令和5年3月13日

(令和5年7月14日改訂)

バイエルクロップサイエンス株式会社

Bayer CropScience K.K.

概要

エチプロールに関する公表文献の検索を「再評価における公表文献の提出について」（令和3年10月1日 3 消安第3460号）及び「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」（令和3年9月22日 農業資材審議会農薬分科会決定）に従い実施し、収集した文献を評価した。

再評価用資料の提出期限開始日の6か月前から過去15年間（2007年7月1日～2022年6月30日）に渡る公表文献の検索をSTN プラットフォームを利用して13の科学論文データベースを用い、化合物名、CAS番号及び商品名などのキーワードを用いて実施した。

得られた文献に関して、評価目的との適合性と結果の信頼性を確認して検討し、その結果を当資料に記載した。データベース間の重複を除いた全文献数が214文献であり、このうち2文献はJMPRの評価において評価書に結果が引用されていた。海外評価引用文献2文献を除く212文献について評価目的との適合性を確認した結果、第1段階（文献の表題及び概要に基づく適合性評価(RA)）で評価目的に適合しないと判断された文献数は197報であり、それ以外の15報のうち、第2段階（文献の全文に基づく適合性評価(DA)）で評価目的に適合しないと判断された文献数は9報であった。第2段階で適合性ありと判断された6文献について、分類基準に従って3つの区分に分類した結果、区分aは3文献、区分bは該当なし、区分cは3文献であった。また、海外評価引用文献についても評価目的との適合性を確認し分類基準に従って分類し、さらに区分aに分類された文献と併せて信頼性を確認した。海外評価引用文献及び第1段階で適合性ありと判断された17文献については分野（ヒトに対する毒性、農産物及び畜産物への残留、生活環境動植物及び家畜に対する毒性、環境動態）の特定を行い、各分野の文献数も報告した。第2段階で適合性ありと判断された区分a及びcに該当する文献並びに海外評価引用文献についてはその写しを添付した。第2段階で適合性なしとした9文献についてはリストとその理由を表9に示した。

なお、ヒトに対する毒性の論文については、他の分野の論文と区別なくその評価結果を本文献調査報告書に記載し報告した上で、別途、食品安全委員会「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和3年3月18日 農薬第一専門調査会決定）」の別添様式例1に従った一覧を作成し、別添とした。

次ページ以降にその詳細を記した。

1. 検索に用いたデータベース、検索日及び検索に用いたデータベースに関する情報
(用いたデータベースの特徴、文献検索時の文献数、更新頻度、等)。

表1 文献検索に用いたデータベースの概要

データベース名	データベースの特徴、収録分野等	収録範囲、文献数	更新頻度	検索日	検索対象期間
Agricola	農業、食品化学、栄養学等、農業及びその関連分野の情報が世界の主要な文献から収録されている。	8,200,000 件以上 (2023年 2 月現在)。収録年代は 1970 年以降。	毎月	2022年 7 月 18 日	2007年 7 月 1 日～2022年 6 月 30 日
Biosis	生物学を含むライフサイエンス分野全般を広く収録。	27,800,000 件以上 (2019年 4 月現在)。収録年代は 1926 年以降。	毎週		
CABA	林学、獣医学、食品を含む農学関連の全分野	9,900,000 件以上 (2020年 9 月現在)。収録年代は 1973 年以降。	毎週		
Chemical Abstracts	生化学、有機化学、高分子化学、応用科学、分析など化学及び周辺分野。	43,700,000 件以上 (2021年 3 月現在)。収録年代は 1907 年以降。	毎週		
Derwent Drug File (DRUGU)	合成、分析、生化学、薬理学、代謝、毒性学など医薬品に関する全ての分野。	1,817,971,000,000 件以上 (2020年 9 月現在)。収録年代は 1983 年以降。	毎週		
EMBASE	生物医学及び薬学領域。医薬品に関連する文献を多く収録。	36,400,000 件以上 (2019年 8 月現在)。収録年代は 1947 年以降。	毎日		
Esbiobase	生物学研究に関する全分野。	9,063,758 件 (2021年現在)。収録年代は 1994 年以降。	毎週		
IPA	米国薬剤師会が製作し、薬学及び健康関連文献等を収録する。	753,130 件以上 (2023年 2 月現在) 収録年代は 1970 年以降。	月 2 回		
Medline	生物医学及び薬学、歯学、看護学、獣医学など。	33,500,000 件以上 (2022年 1 月現在)。収録年代は 1946 年以降。	週 6 回		
PQSciTech	収録範囲は農業、医学、環境学、海洋学、薬剤学など非常に広く、エンジニアリングからライフサイエンスに及ぶ科学・技術分野。	34,300,000 件以上 (2022年 7 月現在)。収録年代は 1962 年以降	毎月		
Scisearch	主要な科学、技術、医学雑誌等を収録する。	47,700,000 件以上 (2019年 8 月現在)。収録年代は 1974 年以降	毎週		
Toxcenter	薬物や化学物質の薬理的、生化学的、生理学的、毒物学的作用に関する情報を収録。	16,200,000 件以上 (2022年 1 月現在)。収録年代は 1907 年以降	毎週		
FSTA	食品化学と食品工業分野の文献情報	1,790,000 件以上 (2022年 7 月現在)。収録年代は 1969 年以降	毎週		

(参照) <https://www.stn-international.com/en/database-summary-sheets>

2. 検索に使用したキーワード、検索の条件

(1) 対象とする農薬

エチプロールを対象とした検索を、CAS 番号、一般名、商品名、別名などを用いて行った。

表 2 検索に用いたキーワード

一般名	Ethiprole
IUPAC 名	5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(ethylsulfinyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile
CAS 番号	181587-01-9
商品名、別名等	ETHIPROLE、KIRAPPU、CURBIX
検索に使用したキーワード、検索の条件	(181587-01-9 OR ETHIPROLE OR RPA 107382 OR AE 0316423 OR (KIRAPPU OR CURBIX)(W)(R OR TM OR RTM) OR 5-AMINO(2T)2,6- DICHLORO(2T)TRIFLUOROMETHYL(2T)PHENYL(2T)ETHYLSULFINYL(2T)PYRAZOLE(2T)CARBONITRILE) AND PY>=2007 NOT P/DT

NOT P/DT は、DocumentType として特許 (Patent) を含まない事を意味している。

(2) 評価対象となる影響

検索は 4 分野としての限定を行わず、全ての文献を対象とした。

表 3 4 分野に関連する文献の検索に用いたキーワード

ヒトに対する毒性	分野に関するキーワードを検索に利用していない
農作物及び畜産物への残留	
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	
環境動態	

(3) 評価対象の生物種等

検索は評価対象の生物種等での限定を行わず、全ての文献を対象とした。

表 4 評価対象となる生物種等に関するキーワード

ヒトに対する毒性	生物種等に関するキーワードを検索に利用していない
農作物及び畜産物への残留	
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	
環境動態	

3. 評価目的との適合性評価（第1段階、第2段階）及び信頼性評価で設定した判断基準

第1段階：文献の表題及び概要に基づく適合性評価（RA）

第1段階として、文献の表題及び要約に基づき、下記の①から⑮に該当するものは明らかに評価の目的と適合しない文献と見なした。

- ① 当該農薬と関係しない論文（当該農薬の代替剤等）
- ② 政策、社会、経済分析に関する論文
- ③ 農産物等の生産、流通に関する論文
- ④ 薬効、薬害、物理的・化学的性状に関する論文
- ⑤ 分析法やその開発に関する論文
- ⑥ 新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文
- ⑦ 特許関連文献
- ⑧ リスク評価をする上で十分なデータや情報を含まない学会発表等の概要や総説、成書
- ⑨ リスク評価に使用できる新規のデータが提示されていない意見書
- ⑩ 科学論文や規制についての総説を含む二次情報において、当該文献が参照する一次資料（原著）の確認ができないもの
- ⑪ 一般的な農薬の暴露に関する論文（当該農薬に限定せず、広範囲の農薬について記載されたもの）
- ⑫ 異なる有効成分に由来する混合剤の毒性に関する論文
- ⑬ 4分野（ヒトに対する毒性、農産物及び畜産物への残留、生活環境動植物及び家畜に対する毒性、並びに環境動態）に関係しない論文
- ⑭ 日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文
- ⑮ コンピュータシミュレーション等を用いたドライラボのみの論文

第2段階：文献の全文に基づく適合性評価（DA）

第1段階で除外した以外の公表文献については、文献全文の内容に基づいて、以下の手順に従って評価目的との適合性を検証し、その結果により分類した。

（ア） 評価の目的と適合しない文献の除外

文献全文の内容に基づき、第1段階の①から⑮に該当する場合に加え、以下の場合に評価の目的と適合しない文献とした。

- ⑯ 試験設計、試験系、試験種、被験物質、暴露経路等が評価に活用する観点で妥当でないもの

- a) 試験方法が記載されていないもの
  - b) 適切に評価できる試験種で実施されていないもの
  - c) 適切な経路で投与／処理されていないもの
  - d) 投与又は処理した被験物質量が明記されていないもの
  - e) 添加に用いた媒体が確認できないもの
  - f) 分析法が記載されていないもの
- ⑰ 日本の代表的な使用方法／使用条件における評価に活用できない文献
(ほ場条件、土性等)

(イ) 評価の目的と適合した文献の分類

(ア)で除外した以外の文献については、適合性があると判断した文献とし、下記の分類基準に従って、全文をレビューし3つの区分に分類した。

① 分類基準

1. 実施している試験環境がテストガイドライン (TG) で定める条件と合っていること
2. 投与又は処理した被験物質の純度が明記されていること
3. 統計解析が可能な動物数／例数が確保されていること
4. 複数の用量で実施されていること (最低3用量で実施)
5. 無処理区 (コントロール区) が設定されており、TGに照らしその結果が適正であること
6. 解析方法及び結果が報告されていること

ヒトに対する毒性に関して、区分 a に該当するかどうかについては、食品安全委員会で示された「定量的データ」として分類される下記基準を参考とした。

- 公表文献で用いられた用量が、研究内容と同等である安全性試験で用いられた最低用量よりも低いこと
- 公表文献の研究結果が、他の試験結果と比較できる単位を用いて報告されていること
- 研究の結論、エンドポイント及び用量が正確で、信頼でき、妥当であることを実証するための十分な情報が公表文献中に提供されており、研究結果が再現される可能性があることと判断できること

② 分類区分

表 5 適合性分類基準

区分	該当する文献
a	リスク評価パラメーター（ADI、ARfD、AOEL、残留基準、生活環境動植物の登録基準、水産 PEC 等）を設定又は見直すために利用可能と判断される文献
b	リスク評価パラメーターを設定する際の補足データとして利用が可能と想定される文献
c	a 又は b に分類されない文献

(ウ) 結果の信頼性に基づく分類

評価目的への適合性評価において「区分 a」に分類した文献については、論文の信頼性を評価する方法として国際的に広く用いられている Klimisch 基準における分類を参考として、適切な分類基準を設定し、信頼性を評価した。

表 6 Klimisch 基準の概要

分類	信頼性	判断基準
1	信頼性あり (制限なし)	以下のいずれかの試験/データに該当する場合。 - 有効性が確認された方法又は国際的に認められたテストガイドラインに基づいて実施されている (GLP 適合が望ましい)。 - 試験項目 (評価パラメーター) が特定 (国レベル) のテストガイドラインに基づいている。 - 全ての試験項目がテストガイドラインに示された方法と関連性が強い/同等により報告されている。
2	信頼性あり (制限あり)	以下のいずれかの試験/データに該当する場合 (大抵は非 GLP 試験)。 - 試験項目は特定の試験ガイドラインに完全には準拠していないが、内容が受け入れ可能である。 - 試験方法がテストガイドラインから逸脱しているものの、詳細な報告に基づき科学的に受け入れ可能な結果が示されている。
3	信頼性なし	試験系、被験物質又は暴露経路の妥当性、記載情報の不十分さ等の観点から、エキスパートジャッジのためには許容できないと考えられる試験/データ
4	評価不能	試験の詳細が不明であり、要約のみの記載又は二次情報 (書籍、総論等) として記載された試験/データ

生活環境動植物及び家畜に対する毒性並びに環境動態の分野については、6278号局長通知で定めるテストガイドラインへの適用状況を中心にそれぞれ以下のような分類基準を設定し、Klimisch基準のどの分類に該当するかを判断した。

(ア) 生活環境動植物及び家畜に対する毒性

- ① 水生生物試験では、被験物質が水に溶解していること
- ② 供試した生物種の由来、飼育条件、系統、週齢、体重あるいは体長、等が明らかであること
- ③ 試験期間の環境（温度等）がTGに照らし適切であること
- ④ 試験期間を通じて計画した濃度で被験物質に暴露していること
- ⑤ 経時的な観察記録や結果の確認がなされていること

(イ) 環境動態

- ① 試験系の条件が明記されていること（たとえば、土壌の試験であれば、土性、pH、有機炭素含量、密度、水分含量、微生物活性等）
- ② 試験に使用した土壌等がTGで定める条件を満たしていること
- ③ サンプルング方法がTGで定めた条件をみたしていること
- ④ サンプルング後の試料の保管中の被験物質の安定性が検証されていること
- ⑤ サンプルング後の試料の保管条件が明記されていること

4. 検索結果のまとめ

すべてのデータベースの検索結果を統合したまとめを以下に示した。

表7 評価目的との適合性評価（第1段階、第2段階）の結果のまとめ

分野	該当する論文数 ¹⁾	海外評価引用文献		第1段階		第2段階	
		適合性なし	適合性あり	適合性なし ¹⁾	それ以外(第2段階へ)	適合性なし	適合性あり
ヒトに対する毒性	-	0	2	-	6	0	3
農作物及び畜産物への残留	-	-	-	-	4	0	0
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	-	-	-	-	3	1	2
環境動態	-	-	-	-	2	1	1
合計	214	0	2	197	15	9 ²⁾	6

¹⁾ 第1段階では「適合性なし」の文献の分野分けを行っていない。分野分けは「それ以外」に分類された文献について第2段階移行時に実施した。

²⁾ 適合性なしと評価された文献のうち、4分野以外と評価された文献も含む

表8 最終的に適合性評価で適合性ありとされた文献と分類結果
(海外評価引用文献含む)

分野	適合性あり			計
	区分 a	区分 b	区分 c	
ヒトに対する毒性	2	0	3	5
農作物及び畜産物への残留	-	-	-	-
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	2	0	0	2
環境動態	1	0	0	1
合計	5	0	3	6

5. 適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した論文リストとその理由

以下に示した9文献を第2段階で「適合しない」と判断した。

表9 第2段階で「適合しない」と判断した論文リストとその理由：9件

No.	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	論文表題	掲載誌名、号、ページ等	判断理由
9-1	—	Hu, Wenyue; Sorrentino, Claudio; Denison, Michael S.; Kolaja, Kyle; Fielden, Mark R.	2007	Induction of Cyp1a1 is a nonspecific biomarker of aryl hydrocarbon receptor activation: Results of large scale screening of pharmaceuticals and toxicants in vivo and in vitro.	Molecular Pharmacology, (JUN 2007) Vol. 71, No. 6, pp. 1475-1486. http://www.molpharm.org .	①当該農薬と関係しない論文
9-2	—	Liu, Zhibin; Chen, Dawei; Bing, Lyu; Wu, Zeming; Li, Jingguang; Zhao, Yunfeng; Wu, Yongning	2022	Occurrence of Phenylpyrazole and Diamide Insecticides in Lactating Women and Their Health Risks for Infants	Journal of Agricultural and Food Chemistry (2022), 70(14), 4467-4474	①当該農薬とは関係しない論文
9-3	—	Eddleston, M	2012	Phenylpyrazole Insecticides	Clinical Toxicology [Clin. Toxicol.]. Vol. 46, no. 5, p. 405. Jun 2008. ISSN: 1556-3650	①当該農薬と関係しない論文
9-4	—	Gao, Jing; Qu, Han; Zhang, Chuntao; Li, Weijia; Wang, Peng; Zhou, Zhiqiang	2017	Direct chiral separations of the enantiomers of phenylpyrazole pesticides and the metabolites by HPLC	Chirality (2017), 29(1), 19-25	⑤分析法の開発

表9 (続き)

No.	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	論文表題	掲載誌名、号、ページ等	判断理由
9-5	—	Zhang, Lijun; Miao, Yelong; Lin, Chunmian	2018	Enantiomeric separation of six chiral pesticides that contain chiral sulfur/phosphorus atoms by supercritical fluid chromatography	Journal of Separation Science (2018), 41(6), 1460-1470	⑤分析法の開発
9-6	—	Zhang, Qing; Shi, Haiyan; Gao, Beibei; Tian, Mingming; Hua, Xiude; Wang, Minghua	2016	Enantioseparation and determination of the chiral phenylpyrazole insecticide ethiprole in agricultural and environmental samples and its enantioselective degradation in soil	Science of the Total Environment (2016), 542(Part_A), 845-853	⑤分析法の開発
9-7	—	Gou, Gao-Zhang; Zhou, Bo; Shi, Ling; Chi, Shao-Ming; Mang, Chao-Yong; Liu, Wei	2016	Experimental and density functional study on electronic structure and electronic circular dichroism of the phenylpyrazole insecticides enantiomers and the probable chiral catabolites	Theoretical Chemistry Accounts (2016), 135(5), 1-13	⑬4 分野以外
9-8	II 8.2.3	Gao, Jing; Wang, Fang; Wang, Peng; Jiang, Wenqi; Zhang, Zhenhua; Liu, Donghui; Zhou, Zhiqiang	2019	Enantioselective toxic effects and environmental behavior of ethiprole and its metabolites against <i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Environmental Pollution (Oxford, United Kingdom) (2019), 244, 757-765	⑬b 適切に評価できる試験種で実施されていない
9-9	II 7	Zhang, Qing; Xiong, Wu; Gao, Beibei; Cryder, Zachary; Zhang, Zhaoxian; Tian, Mingming; Sanganyado, Edmond; Shi, Haiyan; Wang, Minghua	2018	Enantioselectivity in degradation and ecological risk of the chiral pesticide ethiprole .	Land Degradation and Development, (DEC 2018) Vol. 29, No. 12, pp. 4242-4251. http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1099-145X . ISSN: 1085-3278. E-ISSN: 1099-145X.	エチプロールのエナンチオマーの土壤中での分解を調べているが、総エチプロールで評価されるため、リスク評価に用いられるデータではない。

6. 適合性評価の第2段階で「区分 a」「区分 c」へ分類された論文リストとその理由

適合性評価の第2段階で「区分 b」に該当する文献は無かった。「区分 a」及び「区分 c」に該当すると判断した論文のリストをそれぞれ表 10 及び表 11 として、その理由とともに示した。

表 10 適合性評価の第2段階で「区分 a」と判断した論文とその理由： 3 件

リスト No.	文献ファイル No.	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	論文表題	掲載誌名、号、ページ等	判断理由
10-1	M-822768-01-1	II 8.2	Gao, Jing; Wang, Fang; Cui, Jingna; Zhang, Qiang; Wang, Peng; Liu, Donghui; Zhou, Zhiqiang	2021	Assessment of toxicity and environmental behavior of chiral ethiprole and its metabolites using zebrafish model	Journal of Hazardous Materials (2021), 414, 125492	OECD 203 に従った魚類急性毒性試験であるが、試験液中の被験物質濃度が測定されておらず、溶存酸素濃度が報告されていないため、信頼性区分 2。
10-2	M-823180-01-1	II 8.2 II 7.1	Chen, Kaiying; Tian, Fajun; Wu, Chi; Wu, Xiaohu; Xu, Jun; Dong, Fengshou; Liu, Xingang; Zheng, Yongquan	2019	Degradation products and pathway of ethiprole in water and soil	Water Research (2019), 161, 531-539	環境動態試験については定量的なパラメータは得られていないため適合性区分 b。環境毒性試験については、魚、ミジンコ、藻類の毒性試験を OECD TG に従い実施しており、定量的なエチプロールの毒性値が得られているため適合性区分 a。ただし、詳細な試験法が示されておらず、また対照群における影響が報告されていないため、試験の妥当性について判断ができないため、信頼性区分 3。
10-3	M-823179-01-1	II 7.3	Liu, Xin-Gang; Dong, Feng-Shou; Xu, Jun; Yuan, Shan-Kui; Zheng, Yong-Quan	2014	Dissipation and Adsorption Behavior of the Insecticide Ethiprole on Various Cultivated Soils in China	Journal of Integrative Agriculture (2014), 13(11), 2471-2478	土壌吸着試験については定量的な結果が得られており適合性区分 a。ただし土壌タイプが OECD 106 に合致せず、また物質収支が確認されていない。その他の試験については分解速度のみ確認できるが、分解経路の把握はされていない。以上より信頼性区分 2。

表 11 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した論文とその理由： 3 件

リスト No.	文献ファイル No.	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	論文表題	掲載誌名、号、ページ等	判断理由
11-1	M-690641-01-1	II 5	Hu, Kunming; Zhou, Liangliang; Gao, Yingying; Lai, Qi; Shi, Haiyan; Wang, Minghua	2020	Enantioselective endocrine-disrupting effects of the phenylpyrazole chiral insecticides in vitro and in silico	Chemosphere (2020), 252, 126572	- 準拠したガイドラインの記載なし。 - 被験物質：ラセミ体の純度及び供給元記載なく物化性などの情報もない。エナンチオマーがどのように用意されたか記載なし。 - 試験系：陽性対照及び溶媒対照が使用されていない。培養状態などの情報が十分ではない。 内分泌かく乱作用に関する被験物質の立体選択性についてフィプロニル及びフルフィプロールとの比較を <i>in vitro</i> でのレセプターアッセイとコンピュータシミュレーションのみで実施した報告であり、リスク評価パラメーター設定の際に利用できるかどうか不明。
11-2	M-818789-01-1	II 5	Zhang, Zhaoxian; Wang, Zhiqiang; Li, Qing X.; Hua, Rimao; Wu, Xiangwei	2021	Enantioselective metabolism of phenylpyrazole insecticides by rat liver microsomal CYP3A1, CYP2E1 and CYP2D2	Pesticide Biochemistry and Physiology (2021), 176, 104861	- 準拠したガイドラインの記載なし。 - 被験物質：代謝物及びエナンチオマーの純度記載なし。 - 試験系：CYP のアッセイで陽性対照物質や Contorol の説明がない。 コンピュータシミュレーションと <i>in vitro</i> 系でのフィプロニル、フルフィプロールとの立体選択的な代謝についての報告であり、リスク評価パラメーター設定の際に利用できるかどうか不明。

リスト No.	文献ファイル No.	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	論文表題	掲載誌名、号、ページ等	判断理由
11-3	M-606164-01-1	II 5	Vidau, Cyril; Brunet, Jean-Luc; Badiou, Alexandra; Belzunces, Luc P.	2009	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(4), 589-597	- 準拠したガイドラインの記載なし。 - 被験物質：純度記載なし。 - 試験系：control 区の説明がない。 <i>in vitro</i> 系でフィプロニル作用機作を解明するために比較対照としてエチプロールを使用した報告であり、リスク評価パラメーター設定の際に利用できるかどうか不明。

7. EFSA、USEPA、JMPR の評価において評価書に結果が引用されている場合は、引用した機関、引用された評価書名、発行年等の情報

EFSA :

EU においてエチプロールの公表文献について記載されている評価書はない。

US EPA:

米国においてエチプロールは登録されていないが、インポートトレランス設定のため評価された。2019 年 4 月にコーヒー等の基準値設定のための評価用に **Human Health Risk Assessment** が公表されていて、評価書の記載を確認したが、該当する公表文献の記載は無かった。

ETHIPROLE

Docket Number: EPA-HQ-OPP-2009-0493-0012

Human Health Risk Assessment DP No. 446179

なお、人畜毒性以外の分野の公表文献に関する記載のある評価書はなかった。

JMPR :

エチプロールは JMPR において 2018 年に評価された。該当文献についての情報は表 12 に記載した。

以上

表 12 適合性評価の第 2 段階で「適合」と判断した論文で JMPR の評価書に結果が引用されている文献： 2 件

リスト No.	文献ファイル No.	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	論文表題	掲載誌名、号、ページ等	評価機関	評価書情報 (発行年等)	備考
12-1	M-644988-01-1	II 5.7.5	Tanaka, Toyohito; Inomata, Akiko	2017	Reproductive and Neurobehavioral Effects of Ethiprole Administered to Mice in the Diet	Birth Defects Research (2017), 109(19), 1568-1585	JMPR	2018 Part II Pp11-55	－ 準拠したガイドラインは OECD のみで No. の記載はない。 － OECD426 より投与期間が長い(F0 世代の 5 週齢から F1 世代の 11 週齢まで) － 飼料中の安定性について試験期間中は検査していない。飼料中の被験物質濃度と及び均一性は試験期間中検査していない。 － 一群の動物数が少ない(n=10)。 － 試験結果の大部分は図でのみ示されていて具体的な数値が記載されていない。測定されたすべてのパラメーターの結果が記載されていない。 詳細については F S C フォーマットの別紙参照
12-2	M-817855-01-1	II 5.7.5	Tanaka, Toyohito; Suzuki, Toshinari; Inomata, Akiko	2018	Reproductive and neurobehavioral effects of maternal exposure to ethiprole in F1-generation mice	Birth Defects Research (2018), 110(3), 259-275	JMPR	2018 Part II Pp11-55	－ 飼料中の安定性について試験期間中は検査していない。飼料中の被験物質濃度と均一性は試験期間中検査していない。 － 一群の動物数が少ない(n=10)。 － 試験結果の大部分は図でのみ示されていて具体的な数値が記載されていない。測定されたすべてのパラメーターの結果が記載されていない。 詳細については F S C フォーマットの別紙参照

公表文献調査報告（FSC フォーマット）

エチプロール

別添

検討対象となる参考文献

適合性及び信頼性判断理由

残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて
(令和3年3月18日 内閣府食品安全委員会農薬第一専門調査会決定)

別添様式

No.	Edition 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/レビュー	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo(動物種)/in vitro	用量(mg/kg体重or mg/kg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/判断理由	備考
1	M-690641-01-1	Enantioselective endocrine-disrupting effects of the phenylpyrazole chiral insecticides in vitro and in silico	Chemosphere (2020), 252, 126572	2020	Hu, Kunming; Zhou, Liangliang; Gao, Yingying; Lai, Qi; Shi, Haiyan; Wang, Minghua	Department Of Pesticide Science, College Of Plant Protection, Nanjing Agricultural University, State And Local Joint Engineering Research Center Of Green Pesticide Invention And Application, Ministry Of Education, Nanjing, 210095, Peop. Rep.	PMID: 32224362 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126572	in vitro/内分泌系関連	原著	-	-	in vitro/Era及びTRbレポーター遺伝子アッセイ	細胞毒性:10 ⁻¹⁰ ~ 10 ⁻⁹ M アゾニスト活性: 10 ⁻⁷ ~ 10 ⁻¹¹ M	-	-	-	(区分C) - 準拠したガイドラインの記載なし。 - 被験物質: ラセミ体の純度及び供給元記載なく物化性などの情報もない。 - エナンチオマーがどのように用意されたか記載なし。 - 試験系: 陽性対照及び溶媒対照が使用されていない。培養状態などの情報が十分ではない。	内分泌かく乱作用に関する被験物質の立体選択性についてフィブロニル及びフルフィブロールとの比較を <i>in vitro</i> 系でのレセプターアッセイとコンピュータシミュレーションのみで実施した報告であり、リスク評価パラメーター設定の際に利用できるかどうか不明。
2	M-818789-01-1	Enantioselective metabolism of phenylpyrazole insecticides by rat liver microsomal CYP3A1, CYP2E1 and CYP2D2	Pesticide Biochemistry and Physiology (2021), 176, 104861	2021	Zhang, Zhaoxian; Wang, Zhiqiang; Li, Qing X.; Hua, Rimao; Wu, Xiangwei	College Of Resources And Environment, Anhui Agricultural University, Key Laboratory Of Agri-Food Safety Of Anhui Province, Hefei, 230036, Peop. Rep. China	PMID: 34119225 DOI: 10.1016/j.pestbp.2021.104861	in vitro/代謝関連	原著	-	-	in vitro/RLM(ラット肝ミクロソーム)	酵素動学的パラメータ測定: 5.625-180µM, 代謝/酵素阻害検定:22.5 µM	-	-	-	(区分C) - 準拠したガイドラインの記載なし - 被験物質: 代謝物及びエナンチオマーの純度記載なし - 試験系: CYPのアッセイで陽性対照物質やControlの説明がない	コンピュータシミュレーションと <i>in vitro</i> 系でのフィブロニル、フルフィブロールとの立体選択的な代謝についての報告であり、リスク評価パラメーター設定の際に利用できるかどうか不明。
3	M-606164-01-1	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(4), 589-597	2009	Vidau, Cyril; Brunet, Jean-Luc; Badiou, Alexandra; Belzunces, Luc P.	Laboratoire De Toxicologie Environnementale, Umr 406 A And E, Site Agroparc, Inra, Avignon, F-84000, Fr.	PMID: 19490841 DOI: 10.1016/j.tiv.2009.01.017	in vitro/作用機作	原著	-	-	in vitro/Caco-2cell(ヒト上皮細胞)	150µM(TEER) 50,75,100,125,150,175 and 200 µM	-	-	-	(区分C) - 準拠したガイドラインの記載なし - 被験物質: 純度記載なし - 試験系: control区の説明がない	<i>in vitro</i> 系でフィブロニル作用機作を解明するために比較対照としてエチプロールを使用した報告であり、リスク評価パラメーター設定の際に利用できるかどうか不明。
4	M-644988-01-1	Reproductive and Neurobehavioral Effects of Ethiprole Administered to Mice in the Diet	Birth Defects Research (2017), 109(19), 1568-1585	2017	Tanaka, Toyohito; Inomata, Akiko	Division Of Toxicology, Department Of Pharmaceutical And Environmental Sciences, Tokyo Metropolitan Institute Of Public Health, Tokyo, Japan	PMID: 28762667 DOI: 10.1002/bdr2.1092	神経毒性	原著	○	(JMPR, 2018)	-	マウス	-	-	3	(区分a) - 準拠したガイドラインはOECDのみでNo.の記載はない。 - OECD426より投与期間が長い(F0世代の5週齢からF1世代の11週齢まで) - 飼料中の安定性について試験期間中は検査していない。飼料中の被験物質濃度及び均一性は試験期間中検査していない。 - 一群の動物数が少ない(n=10)。 - 試験結果の大部分は図でのみ示されていて具体的な数値が記載されていない。測定されたすべてのパラメーターの結果が記載されていない。	この文献に関する考察は別紙に記載した。
5	M-817855-01-1	Reproductive and neurobehavioral effects of maternal exposure to ethiprole in F1-generation mice	Birth Defects Research (2018), 110(3), 259-275	2018	Tanaka, Toyohito; Suzuki, Toshinari; Inomata, Akiko	Division Of Toxicology, Department Of Pharmaceutical And Environmental Sciences, Tokyo Metropolitan Institute Of Public Health, Tokyo, Japan	PMID: 29148216 doi.org/10.1002/bdr2.1162	神経毒性	原著	○	(JMPR, 2018)	-	マウス	-	-	3	(区分a) - 飼料中の安定性について試験期間中は検査していない。飼料中の被験物質濃度及び均一性は試験期間中検査していない。 - 一群の動物数が少ない(n=10)。 - 試験結果の大部分は図でのみ示されていて具体的な数値が記載されていない。測定されたすべてのパラメーターの結果が記載されていない。	この文献に関する考察は別紙に記載した。

別紙 No.4及びNo.5についての考察

主要な試験条件

	2017年の報告	2018年の報告
動物	CrI; CD1マウス、1群雌雄各10匹	CrI; CD1マウス、1群雌雄各10匹
投与方法	混餌、雌雄に投与	混餌、雌のみに投与
投与期間	F0世代の5週齢からF1世代の11週齢まで	F0世代の交配日(9週齢)からF1世代の離乳(生後24~28日)まで
投与量 %	0、0.0003、0.0009 及び 0.0027	0、0.0002、0.0010 及び 0.0050
投与量 mg/kg/日	生育：0.576, 1.752, 4.964 (♂0.483, 1.468, 4.559) 交配：0.430, 1.279, 3.873 妊娠：0.537, 1.610, 4.417 哺育Ⅰ(出産から産後2週まで)：1.211, 3.931, 10.955 哺育Ⅱ(産後3週から離乳まで)：2.607, 8.138, 22.126 哺育Ⅱ(親児)：0.716, 2.142, 6.172 F1(4-11週齢)：雄 0.524, 1.641, 4.996 雌 0.593, 1.908, 5.623	妊娠：0.280, 1.742, 7.493 哺育Ⅰ(出産から産後2週まで)：0.832, 4.115, 20.684 哺育Ⅱ(産後3週から離乳まで)：1.786, 8.716, 41.961 哺育Ⅱ(親児)：0.463, 2.407, 11.838

以上の通り2017年と2018年の報告は、投与期間とその条件が若干異なるものの類似した試験系であり、2報の間で比較可能な投与量、比較可能な測定項目が設けられているため、以下の通り主要な変化について2報を比較・考察する。

F1世代で認められた主要な変化の比較*

測定項目	測定時点	2017年の報告		2018年の報告		申請者コメント
		F1雄	F1雌	F1雄	F1雌	
体重	生後0、4、7、14及び21日	生後0及び4日において差はなかった。 生後7、14及び21日において全投与群で体重が有意に増加したが傾向検定で有意差はなかった**。		生後0、4、7及び14日において差はなかった。 生後21日において全投与群で体重が有意に増加したが傾向検定で有意差はなかった。		マウスではなくラットであるため単純な比較はできないが、エチプロールのラットを用いた2世代繁殖毒性試験(GLP)では、少なくとも本報告より高用量まで長期間投与しており、哺育期間中の児動物の体重は増加ではなく減少と逆方向に変化していることから、エチプロール投与によるものではなく偶発的な影響である可能性が否定できない。
	(離乳後) 生後4週以降毎週1回、生後11週まで	差はなかった。**		生後4週において全投与群で体重が有意に増加したが傾向検定で有意差はなかった**。 生後5週～11週において差はなかった。	生後4週において全投与群で、生後5週において中高用量群で体重が有意に増加したが傾向検定で有意差はなかった**。 生後6週～11週において差はなかった。	

測定項目		測定時点	2017年の報告		2018年の報告		申請者コメント
			F1雄	F1雌	F1雄	F1雌	
正向反射	スコア	生後4及び7日	生後4日において差はなかった。** 生後7日において傾向検定の有意差を伴って増加（反応が加速）しているが、群間の比較において統計学的有意差はなかった。	生後4及び7日ともに差はなかった。**	差はなかった。**	差はなかった。**	得られた結果は時間や性別または用量による一貫性を示していない。さらに2017年と2018年では投与期間などを除いて類似の条件で試験を実施しているが、試験結果が一致せずまたは逆の変動を示している場合もあり一貫性が認められていないことから、エチプロール投与によるものではなく偶発的な影響である可能性が否定できない。
嗅覚性指向反応	経路及び時間のスコア	生後14日	差はなかった。**	主に中用量群以上で統計学的有意に増加（反応が加速）したが、傾向検定で有意な差はなかった。	高用量で統計学的に有意に増加（反応が加速）したが、傾向検定で有意な差はなかった。	差はなかった。**	
探索行動の測定	総距離 (cm)、水平活動の回数、運動時間 (sec)、立ち上がり回数、立ち上がり時間 (sec)、平均運動時間 (sec) 平均速度 (cm/sec)、平均立ち上がり時間 (sec)、尿および便の排泄回数、それぞれ10分間測定	3及び8週齢	3週齢において総距離、運動時間、平均速度、平均運動時間が群間の比較においていずれかの用量で統計学的有意に減少し傾向検定で有意な差を伴っていた。尿の回数は中用量のみで統計学的に有意に増加し、傾向検定の有意差を伴っていた。立ち上がり時間、平均立ち上がり時間も同じく有意に増加したが傾向検定で有意な差はなかった。8週齢においていずれの項目にも差はなかった。**	3週齢の全投与群において、水平活動回数が統計学的に有意に増加、平均運動時間が有意に減少したが、傾向検定で有意な差はなかった。8週齢においていずれの項目にも差はなかった。**	3週齢では差はなかった。8週齢では高用量の立ち上がり時間及び平均立ち上がり時間が統計学的に有意に増加、中高用量の糞の排泄回数が統計学的に有意に減少し、いずれの項目も傾向検定で有意差を伴った。	3週齢において高用量の水平活動回数が統計学的に有意に増加し、全投与群の平均速度が統計学的に有意に減少した。いずれも傾向検定で有意差はなかった。8週齢において全投与群の立ち上がり時間及び平均立ち上がり時間が統計学的に有意に増加し、傾向検定でも有意差を伴った。	
自発運動の測定 (経時的変化のパターン)	探索行動と同じ項目（尿および便の排泄回数を除く）について10分間の純化の後それぞれ10分間隔で経時的に120分間測定	9-10週齢	水平活動の回数、運動時間、平均速度のパターンが異なっていた。	経時的なパターンについてはいずれの項目にも差はなかった。**	経時的なパターンについてはいずれの項目にも差はなかった。**	歩行 (ambulation) に関する項目でパターンが異なっていた。	
自発運動の測定 (120分間の測定値)			120分間ではいずれの項目にも差はなかった。**	水平活動の回数、運動時間、立ち上がり回数、立ち上がり時間が高用量で有意に減少した。このうち水平活動の回数については傾向検定の有意差を伴っていた。	120分間ではいずれの項目にも差はなかった。**	総距離、水平活動の回数、運動時間及び立ち上がり時間が高用量で有意に増加し、このうち水平活動回数及び運動時間では傾向検定でも有意差を伴った。	

* 主要な項目として"Discussion"のセクションで考察されているF1世代で認められた変化のみを記載したが、神経学的検査として他に背地定性試験、断崖回避試験、泳力発達検査、Biel型水迷路試験が実施されている。

**群間の比較または傾向検定において統計学的有意差の認められた項目についてのみ考察されているものと思われるため、具体的な記載または図示がされていない点については差がなかったものとして記載した。

また、JMPPRのTox Monograph (2018)においても、当該2報については以下のように結論されている。

The authors reported several effects on functional and behavioural parameters and suggested that these could be caused by irreversible effects on the central nervous systems of the pups, due to exposure of the maternal animals until weaning. However, the authors did not take into account that none of the effects was consistent over time or sex, there was not a consistent dose-response relationship and/or the effects were not observed in the other study.