

MCPB エチルに関する公表文献調査追加報告書

Report-No.: PP345-50002

作成日：2024 年 9 月 17 日

提出会社 アグロ カネショウ株式会社

目 次

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及び調査した海外評価書	4
2. 検索に使用したキーワード、検索の条件	4
(1) 対象とする農薬	4
(2) 評価対象となる影響	5
(3) 評価対象の生物種等	7
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....	7
(1) 評価目的との適合性 (第 1 段階) で設定した判断基準	7
(2) 評価目的との適合性 (第 2 段階) で設定した判断基準	8
(3) 評価の目的と適合した文献の分類	9
4. 検索結果.....	10
(1) 各データベースを検索した結果のまとめ	10
(2) 評価目的との適合性評価 (第 1 段階、第 2 段階) の結果まとめ	11
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	12
6. 適合性評価の第 2 段階で「区分 b」へ分類された論文リストとその理由	12

概要

農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく農薬の再評価のため MCPB エチルについて、リスク評価で扱う公表文献を収集、選択した。

MCPB エチルについては既に「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、以下「ガイドライン」という)に従い実施した報告書を提出している。令和5年7月27日付けでガイドラインが改正されたため、改正後のガイドラインに準拠するため Web of Science Core Collection を用いて追加の検索及び評価を実施した。なお、Web of Science を用いた検索以外の J-Stage を用いた検索及び海外評価書に引用されている文献に関する調査は既に提出した報告書が改正後のガイドラインに準拠しているため追加の調査は実施しなかった。

追加検索により得られた197件の文献について文献の表題及び概要に基づく適合性評価を実施した結果、193件の文献は評価の目的に適合性がないと判断した。残る4件の文献について文献の全文に基づく適合性評価を実施した結果、ヒトに対する毒性分野の3件については評価の目的に適合性がないと判断した。環境動態分野の1件については評価の目的に適合性があると判断した。

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及び調査した海外評価書

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を表 1-1 に示した。

表 1-1 文献検索に用いたデータベースの概要

データベース名	収載分野	収載範囲、 文献数	更新 頻度	検索日	検索対象期間
Web of Science (Core Collection)	世界最大の出版社に中立な引用索引・研究情報プラットフォーム科学技術分野（1900年～）、社会科学分野（1900年～）及び人文科学分野	1900～現在 15億件以上	毎週	2023/01/31	2008/01/01～2023/01/03

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

表 2-1～4 に定めるキーワードを OR で結び検索に用いた。Web of Science での検索ではについては英名を用いて検索を実施した。

表 2-1 検索に用いたキーワード：有効成分 MCPB エチル

一般名 (英名)	MCPB-ethyl
一般名 (和名)	MCPBエチル
IUPAC / CAS名 (英名)	ethyl 4-(4-chloro-o-tolyloxy)butyrate ethyl 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)butanoate
IUPAC / CAS名 (和名)	4-(4-クロロ-o-トリルオキシ)酪酸エチル 4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)酪酸エチル
CAS 番号	10443-70-6
その他の名称 (化学名及び同義語)(英名)	ethyl 2-methyl-4-chlorophenoxybutyrate
その他の名称 (化学名及び同義語)(和名)	2-メチル-4クロロフェノキシ酪酸エチル

表 2-2 検索に用いたキーワード：有効成分として MCPB エチルを含有する製品

製剤名 (英名)	Madek
製剤名 (和名)	マデック

表 2-3 検索に用いたキーワード：代謝物 MCPA

一般名 (英名)	MCPA
一般名 (和名)	MCPA
IUPAC / CAS名 (英名)	4-chloro-o-tolyloxyacetic acid (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid

IUPAC / CAS名 (和名)	4-クロロ-o-トリロキシ酢酸 4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸
CAS 番号	94-74-6
その他の名称 (化学名及び同義語)(英名)	Acetic acid, 2-(4-chloro-2-methylphenoxy)- 2-(4-chloro-2-methylphenoxy)acetic acid MCPA-sodium salt 3653-48-3 sodium 4-chloro-o-tolyloxyacetic acetate sodium (4-chloro-2-methylphenoxy) acetate sodium (2-methyl-4-chlorophenoxy) acetate sodium 4-chloro-o-tolyloxyacetic acetic acid sodium (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid sodium (2-methyl-4-chlorophenoxy) acetic acid MCPA-ethyl 2698-38-6 ethyl 4-chloro-o-tolyloxyacetic acetate ethyl (4-chloro-2-methylphenoxy) acetate ethyl (2-methyl-4-chlorophenoxy) acetate ethyl 4-chloro-o-tolyloxyacetic acetic acid ethyl (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid ethyl (2-methyl-4-chlorophenoxy) acetic acid Agritox Chiptox MCP soda salt
その他の名称 (化学名及び同義語)(和名)	4-クロロ-o-トリロキシ酢酸ナトリウム 4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸ナトリウム MCPAナトリウム塩 4-クロロ-o-トリロキシ酢酸エチル 4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸エチル MCPAエチル 2698-38-6

表 2-4 検索に用いたキーワード：代謝物 MCPB

一般名 (英名)	MCPB
一般名 (和名)	MCPB
IUPAC / CAS名 (英名)	4-(4-chloro-2-methylphenoxy)butanoic acid Butanoic acid, 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-
IUPAC / CAS名 (和名)	4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)酪酸
CAS 番号	94-81-5
その他の名称 (化学名及び同義語)(英名)	4-(4-chloro-o-tolyloxy) butyric acid
その他の名称 (化学名及び同義語)(和名)	4-(4-クロロ-o-トリロキシ)酪酸

(2) 評価対象となる影響

Web of Science での検索では評価対象となる影響に関連する文献を表 2-5/01 の分類フィールドを用いて文献の絞り込みを実施した。参考として表 2-5/02 に改正前のガイドラインに準拠した分類フィールドを記載した。

表 2-5/01 評価対象となる影響に関する分類フィールド (Web of Science)(改正後のガイドラインに準拠)

ヒトに対する毒性	agriculture multidisciplinary allergy biochemistry molecular biology cell biology clinical neurology critical care medicine developmental biology emergency medicine endocrinology metabolism environmental sciences genetics heredity immunology medicine general internal medicine research experimental multidisciplinary sciences neurosciences oncology pediatrics pharmacology pharmacy physiology public environmental occupational health reproductive biology toxicology veterinary sciences
農作物及び畜産物への残留	agriculture multidisciplinary agriculture dairy animal science environmental sciences food science technology multidisciplinary sciences pharmacology pharmacy plant sciences veterinary sciences zoology
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	agriculture multidisciplinary biochemistry molecular biology biodiversity conservation biology cell biology developmental biology ecology endocrinology metabolism entomology environmental sciences environmental studies fisheries marine freshwater biology microbiology multidisciplinary sciences neurosciences ornithology pharmacology pharmacy plant sciences

	reproductive biology toxicology veterinary sciences zoology
環境動態	agriculture multidisciplinary ecology environmental sciences environmental studies fisheries limnology marine freshwater biology multidisciplinary sciences soil science water resources

表 2-5/02 評価対象となる影響に関する分類フィールド (Web of Science)(改正前のガイドラインに準拠)

ヒトに対する毒性	toxicology public environmental occupational health
農作物及び畜産物への残留	plant sciences environmental sciences
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	toxicology environmental sciences entomology ecology
環境動態	environmental sciences

(3) 評価対象の生物種等

評価対象となる影響に関連する文献を検索するキーワードとして表 2-6 のキーワードを使用した。

表 2-6 評価対象となる生物種等に関するキーワード (Web of Science)

ヒトに対する毒性	rat OR mouse OR dog OR rabbit OR monkey OR pig OR human OR hen OR S. typhimurium OR E. coli
農作物及び畜産物への残留	crop OR commodity OR feed OR livestock OR hen OR cattle OR goat OR pig OR ruminant OR cow OR poultry
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	avian OR bird OR mallard duck OR quail OR bobwhite OR lemna OR algae OR fish OR crustacean OR aquatic OR chironomus OR bumble/honey/solitary bee OR pollinator OR apis
環境動態	soil OR water OR sediment

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

(1) 評価目的との適合性 (第 1 段階) 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製剤の毒性に関する論文
- ⑬ ガイドラインⅣ.の2.の②に掲げる4分野に関係しない論文
- 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

(2) 評価目的との適合性(第2段階)で設定した判断基準

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、下記の①から⑰に該当するものは評価目的と適合性しない文献と判断した。

- 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製剤の毒性に関する論文
- ⑬ ガイドラインⅣ.の2.の②に掲げる4分野に関係しない論文
- 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
- 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)

(3) 評価の目的と適合した文献の分類

評価目的との適合性(第1段階及び第2段階)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

区分	該当する文献
a	リスク評価パラメータ (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

4. 検索結果

(1) 各データベースを検索した結果のまとめ

改正後のガイドラインに準拠した検索の結果を表 4-1/01、旧ガイドラインに準拠した検索の結果を表 4-1/02 に示した。改正後のガイドラインに準拠した検索において農薬の有効成分等および影響および生物種で絞り込んだ結果該当する論文 601 件の内、改正前のガイドラインに準拠した検索において同様の絞り込みを実施した結果該当する 404 件の論文については既に評価を実施しているため、今回の調査では残りの 197 件について評価を実施した。

表 4-1/01 各データベースの検索結果のまとめ (改正後のガイドラインに準拠)

データベース名	Web of Science (Core Collection)		
検索日	2024/04/19		
検索対象期間	2008/01/01~2023/01/03		
検索に用いたキーワード及び分類フィールド	① 表2-1~4で定めるキーワード ② 表2-5/01で定めるフィールド ③ 表2-6で定めるキーワード		
検索結果			
検索条件 (キーワード)	農薬の有効成分等 ①	農薬の有効成分等および 影響 ① AND ②	農薬の有効成分等および 影響および生物種 ① AND ② AND ③
抽出した総論文数	1088	NA	NA
ヒトに対する毒性	NA	508	120
農作物及び畜産物への 残留	NA	495	126
生活環境動植物及び家 畜に対する毒性	NA	653	54
環境動態	NA	394	301

表 4-1/02 各データベースの検索結果のまとめ (改正前のガイドラインに準拠)

データベース名	Web of Science (Core Collection)		
検索日	2023/01/31		
検索対象期間	2008/01/01~2023/01/03		
検索に用いたキーワード及び分類フィールド	① 表2-1~4で定めるキーワード ② 表2-5/02で定めるフィールド ③ 表2-6で定めるキーワード		
検索結果			
検索条件 (キーワード)	農薬の有効成分等 ①	農薬の有効成分等および 影響 ① AND ②	農薬の有効成分等および 影響および生物種 ① AND ② AND ③
抽出した総論文数	1048	NA	NA
ヒトに対する毒性	NA	104	39
農作物及び畜産物への 残留	NA	348	86
生活環境動植物及び家 畜に対する毒性	NA	334	47
環境動態	NA	264	232

(2) 評価目的との適合性評価 (第 1 段階、第 2 段階) の結果まとめ

評価目的との適合性評価 (第 1 段階、第 2 段階) の結果を表 4-2 及び表 4-3 にまとめた。

表 4-2 文献の適合性評価結果 (第 1 段階および第 2 段階)

分 野	該当する 論文数	第 1 段階		第 2 段階	
		適合性なし	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	81	78	3	3	-
農作物及び畜産物への 残留	40	40	-	-	-
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	7	7	-	-	-
環境動態	69	68	1	-	1
上記以外	-	-	-	-	-
合 計	197	193	4	3	1

表 4-3 適合性評価第 2 段階で適合性ありとされた文献と分類結果

分野	該当する論文数		
	区分 a	区分 b	区分 c
ヒトに対する毒性	-	-	-
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	-	1	-
合計	-	1	-

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

適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した論文とその理由を表 5-1 に示した。

表 5-1 適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した論文とその理由

リスト 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	DOI	判断理由
A5-1-1	II 5	Chen, et al.	2010	Confirmed 2,4-dichlorophenoxyacetic acid toxicosis in a dog	Journal of the American Animal Hospital Association (2010), (46) 43-47	https://doi.org/10.5326/0460043	イヌにおける 2,4-D の中毒に関する症例報告であり当該農薬と関係しない論文。
A5-1-2	II 5 II 8	Orton, et al.	2009	Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: In vitro and in vivo evidence	Environmental Science & Technology (2009), (43) 2144-2150	https://doi.org/10.1021/es8028928	本文献は MCPA を含む 12 種類の農薬について組換え体酵母及びアフリカツメガエルを用いて内分泌かく乱作用のスクリーニングを実施した文献で、リスク評価対象生物種ではない。
A5-1-3	-	Qiu, et al.	2018	<i>In vivo</i> studies on the mechanism of methylene cyclopropyl acetic acid and methylene cyclopropyl glycine-induced hypoglycemia	Biochemical Journal (2018), (475) 1063-1074	https://doi.org/10.1042/BCJ20180063	本文献はメチレンシクロプロピル酢酸 (MCPA、CAS No. : 1073-00-3) に関する文献で、評価対象物質 MCPA (CAS No. : 94-76-6) と関係しない論文。

6. 適合性評価の第2段階で「区分 b」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」と判断した論文とその理由を表 6-1 に示した。

表 6-1 適合性評価の第2段階で「区分 b」と判断した論文とその理由

リスト 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	DOI	判断理由
A6-1-1	II 7	Alister, et al.	2011	Effects of physicochemical soil properties of five agricultural soils on herbicide soil adsorption and leaching	Ciencia E Investigacion Agraria (2011), (38) 243-251	http://dx.doi.org/10.4067/S0718-16202011000200010	本文献は MCPA を含む 4 つの農薬についてチリの土壌 5 種類における吸着及び溶出を調べた文献で、5 つの土壌の被験物質濃度 1 濃度での試験結果から算出した土壌吸着係数 (K_d) が示されており、リスク評価パラメータ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