

【事務局より】

疫学以外の公表文献5報がリスク管理機関から提出され、分類の判断理由の欄に論文の概要等の案を記載しました。

「No.」～「備考」は、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としています。

文献の研究結果の分類（「評価に使用する可能性のある文献」/「評価に使用しない文献」）及び分類の判断理由に記載する内容について御検討ください。

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/kg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	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
1	M-690641-01-1	Enantioselective endocrine-disrupting effects of the phenylpyrazole chiral insecticides <i>in vitro</i> and <i>in silico</i>	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. China	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: $10^{-10} \sim 10^{-3}$ M アゴニスト活性: $10^{-7} \sim 10^{-11}$ 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ンル及びフルフィブロンルとの比較を <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設定の際に利用できるかどうか不明。		【川口専門委員より】 × (評価に使用しない文献)、被験物質の詳細情報が不足 【論文の概要等】 ・エチプロールを含むフェニルピラゾール系殺虫剤(計3物質)の鏡像異性体と内分泌ホルモン活性の関係について <i>in vitro</i> 及び <i>in silico</i> の手法を用いて調査した。 ①エチプロールの各鏡像異性体に、有意なエストロゲン活性及び甲状腺ホルモン活性は認められなかった。 ②ラセミ体及びR体(+)エチプロールはERαアンタゴニスト活性(阻害率20%以上)を示した。一方、S体(-)エチプロールには同作用は認められなかった。 ③S体(-)エチプロールはTRβアンタゴニスト活性(阻害率20%以上)を示した。一方、ラセミ体及びR体(+)エチプロールには同作用が認められなかった。 ④分子動力学シミュレーションにより、ERα及びTRβへの結合能は、ファンデルワールス相互作用が立体選択的な結合親和性を決定づける主要因であり、特定のR-又はS-エナンチオマーが受容体とより安定化することが示された。
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 Agricultural 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: 5.625-180 μM, 代謝/酵素阻害検定: 2.25 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> 系でのフィブロンル、フルフィブロン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設定の際に利用できるかどうか不明。		【川口専門委員より】 × (評価に使用しない文献)、被験物質の純度情報不足 【論文の概要等】 エチプロールを含むフェニルピラゾール系殺虫剤(計3物質)の鏡像異性体と代謝酵素活性の関係について <i>in vitro</i> で検討した。 ①ラット肝ミクロソームにおけるエチプロールのエナンチオマーの半減期($T_{1/2}$)は63~99分、相関係数(R^2)は0.84~0.88であった。 ②エチプロールのエナンチオマーを用いた代謝試験では、R-エチプロールからS-エナンチオマーへの変換が確認されたが、S-からR-への変換は確認されなかった。 ③エチプロールのenantiomer fraction (EF) 値は0.12~0.50で、エナンチオマーの変換により、S-エチプロールが蓄積した。 ④R-エチプロールのミカエリス定数Km値(41.38 μM)はS-エチプロール(36.2 μM)よりも高く、R-エチプロールが優先的に代謝された。 ⑤S-エチプロールはR-エチプロールよりもわずかであるが有意に強くCYP2D2活性を阻害した。 ⑥R-エチプロールはS-エナンチオマーよりも低いドッキングエネルギー及びKm値を示したことから優先的に代謝されることが示され、ホモロジーモデリング及び分子ドッキング解析による結果と一致した。
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-2 cell(ヒト上皮細胞)	150 μM(TEER) 50, 75, 100, 125, 150, 175, 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> 系でフィブロン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設定の際に利用できるかどうか不明。		【川口専門委員より】 × (評価に使用しない文献)、 <i>in vitro</i> 、細胞毒性 【論文の概要等】 ・エチプロールを含むフェニルピラゾール系殺虫剤(計4物質)の細胞毒性について調査した文献。 ・ヒト結腸腺癌由来細胞株(Caco-2)にエチプロールを50、75、100、125、150、175、200 μMで最長72時間処理した結果、 ①エチプロールは150 μM、72時間処理後にTEERをわずかに低下させた。 ②細胞内ATP含有量がエチプロール濃度/処理時間に応じて減少した。 ③ミトコンドリア活性はMTT法で増加し、XTT法では明確な変化なし。 ④細胞毒性をLDH法で測定したところ、最高濃度(200 μM)、72時間処理でも認められなかった。

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	in vivo (動物種) /in vitro	用量 (mg/kg体重又はmg/kg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	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
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/bdr.2.1092	神経毒性	原著	○ (JMPR, 2018)	-	マウス	F0 : 雄 0.483, 1.468, 4.559 雌 0.576, 1.752, 4.964 妊娠 : 0.537, 1.610, 4.417 哺育 I : 1.221, 3.931, 10.955 哺育 II (親) : 2.607, 8.138, 22.126 哺育 II (親児) : 0.716, 2.142, 6.172 F1 : 雄 0.524, 1.641, 4.996 雌 0.593, 1.908, 5.623	-	-	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。		【川口専門委員より】 ○ (評価に使用する可能性のある文献) と思いますが、専門の先生方のご意見を尊重します。 生殖発生毒性試験 【久米専門委員より】 用量依存的に変化し、薬の影響が見られていると判断できるのは下記の指標。 オス : total distance (中), movement time (中), average speed (高), average time of movement (低) (3 weeks)すべて減 メス : horizontal activity, rearing time (高) (9-10 weeks)減 【論文の概要等】 ・マウスにF ₀ 世代の5週齢からF ₁ 世代の11週齢まで、エチプロールを0% (対照)、0.0003%、0.0009%及び0.0027%の濃度で混餌投与し、生殖及び神経行動学的検査項目を測定した。 ・本研究で用いた用量で、エチプロールはマウスに対し、いくつかの神経行動学的指標に有害な影響を及ぼした。 ・JMPR(2018)では、生殖及び神経行動学的影響に関する論文として、通しNo.5の論文とあわせて引用されており、認められた影響について、時間や性別によって一貫していなかったこと、用量相関性が認められなかったこと、他の試験では認められていないことが考慮されていないとされている。
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/bdr.2.1162	神経毒性	原著	○ (JMPR, 2018)	-	マウス	妊娠 : 0.280, 1.742, 7.493 哺育 I : 0.832, 4.115, 20.684 哺育 II (親) : 1.786, 8.716, 41.961 哺育 II (親児) : 0.463, 2.407, 11.838	-	-	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。		【川口専門委員より】 ○ (評価に使用する可能性のある文献) と思いますが、専門の先生方のご意見を尊重します。 生殖発生毒性試験 【久米専門委員より】 用量依存的に変化し、薬の影響が見られていると判断できるのは下記の指標。 オス : average time of rearing (高) 8 weeks 増 メス : number of horizontal activities (高) 3 weeks 増, average time of rearing (低) 8 weeks増 両者において整合性が見られず、評価に用いるのは難しいと考えられる。 【論文の概要等】 ・マウス母動物の妊娠及び授乳期間中に、エチプロールを0% (対照)、0.0002%、0.001%又は0.005%の濃度で混餌投与し、F ₁ 世代の生殖及び神経行動指標を測定した。 ・本研究で用いた用量で、エチプロールはマウスに対し、いくつかの神経行動学的指標に有害な影響を及ぼした。 ・JMPR(2018)では、生殖及び神経行動学的影響に関する論文として、通しNo.4の論文とあわせて引用されており、認められた影響について、時間や性別によって一貫していなかったこと、用量相関性が認められなかったこと、他の試験では認められていないことが考慮されていないとされている。

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走性試験、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.