

【事務局より】
疫学以外の公表文献3報がリスク管理機関から提出されました。

「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。ただし、誤記と考えられた記載については赤字で修正しています。
「分類の判断の理由」には論文の概要等を記載しています。
各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	10252993	Evaluation of Necessity of 1-year Toxicity Study in Dogs - development of the New Tiered Approach for Toxicity Studies of Pesticide Considering Species Difference in “toxicity profile” and “toxicity dose-response”	Food Safety, Vol.6, Issue.3, pp.109-117	2018	Ono,Atsushi, Yoshizawa,Takahiro, Matsumoto,Kiyoshi	Portacelltec Biosciences GmbH, Goettingen, 37075, Germany. Kuehne Portacel-Ltec.De; Floerl Portacelltec.De Okayama University, 1-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan 安彦専門委員修正	doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2017023	慢性毒性	原著	—	—	—	—	—	—	—	(区分c) 食品安全委員会が毒性評価が実施されADIが設定されている286の有効成分の評価書に基づいて、イヌの1年反復経口投与毒性試験の必要性について科学的に解析した結果であり、リスク評価に使用できる新規のデータは提示されていない一方で、この科学的解析結果はリスク評価の観点から参考になると考えられることから区分cとした。尚、フェントラザミドはイヌの1年間反復経口投与毒性試験のNOAELからADIが設定されているが、これは、ALPのみの上昇が単独で認められた用量をLOAELと判断したため、NOAELとして設定されたものである。		【藤本専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献 ALP増加についての情報 【安彦専門委員より】 ②定性的データ ADIの設定根拠を与える研究ではないが、通しNo.2の文献と合わせ、ADI設定根拠となったNOAELの妥当性を検討する参考情報となりうる。 【義澤専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献	【論文の概要等】 ・毒性評価に関する網羅的解析（イヌ慢性毒性試験の必要性について） ・農薬286種のイヌ3か月及び12か月反復投与毒性試験（及びラット、比較対象）におけるNOAELとADI設定について再評価を実施。 ・フェントラザミドは、イヌ慢性毒性試験における NOAEL または LOAEL が、ラットに比べて 1/2 以下であった農薬について詳細解析が実施された28農薬のうちの一つ。 ・ADI設定のエンドポイントとなっているイヌ慢性試験の40ppmの雌で認められたALP増加は、真の肝毒性ではなく、生理的変動やストレス要因の影響である可能性が高い。
2	M-845902-01-1	Toxicological significance of increased serum alkaline phosphatase activity in dog studies of pesticides: Analysis of toxicological data evaluated in Japan	Regulatory Toxicology and Pharmacology (2019), 109, 104482	2019	Yokoyama, Yoko; Ono, Atsushi; Yoshida, Midori; Matsumoto, Kiyoshi; Saito, Mikako	Food Safety Commission Of Japan University Of Hangzhou, 310032, Peop. Rep. Chin 安彦専門委員修正	https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104482	慢性毒性	原著	—	—	—	—	—	—	—	(区分c) 登録申請に基づき利用された試験結果を複数の農薬について横断的に解析したものであり、個別の有効成分に関する詳細性について述べられたものではない。しかし、この解析結果はリスク評価の観点から参考になると考えられることから、区分cとした。尚、Fentrazamideについての記載がないが、本文中にFentrazamine及びFenrazamineとの記載があり、これらはFentrazamideを指しているものと推測された。Table 2に示されている“T”(NOAEL for hepatotoxicity)と“ALP”(NOAEL for increased serum ALP)の濃度の比較に関して、Fentrazamideは、イヌの3か月間反復経口毒性試験ではT = ALP, 12か月間反復経口毒性試験ではT > ALPであるため、Fentrazamineとして記載されている内容とは齟齬がある。また、12か月反復経口投与毒性試験でのALPがLOAELとされている用量では、肝、胆のうへの影響は認められていないことも申し述べたい。食品安全委員会の評価書でも同様の評価がなされている。		【藤本専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献 ALP増加についての情報 【安彦専門委員より】 ②定性的データ ADIの設定根拠を与える研究ではないが、通しNo.1の文献と合わせ、ADI設定根拠となったNOAELの妥当性を検討する参考情報となりうる。 【義澤専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献	【論文の概要等】 ・毒性評価に関する網羅的解析（イヌにおけるALP増加の毒性指標） ・農薬206種のイヌ3か月及び12か月反復投与毒性試験（及びラット、比較対象）におけるALP増加と肝毒性について検討 ・イヌでALP単独増加は肝毒性の決定的証拠ではなく、肝肥大のみ、または他指標（ALT, AST, GGT, 病理）を伴わない場合、適応反応の可能性が高い。ALPの解釈はケースバイケースで行うべきと考察。 ・フェントラザミドは肝毒性を示した用量より低い用量でALP増加が認められ、個別解析対象となった農薬17種のうちの一つ。他農薬と異なり胆嚢に特異的な病理変化が認められているため、肝毒性の増悪や用量依存的悪化は認められなかったが、ALP増加と毒性の関連を完全には否定できないとして、本論文中で唯一、例外的に扱われている。

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/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
3	10241035	Screening of Industrial and Agricultural Chemicals for PXR Activator Using Cell-Based Reporter Gene Assays	BPB Reports, Vol.1, Issue.1, pp.11-19	2018	Shizu,Ryota、Kano,Makoto、Abe,Taiki、Tsuchiya,Saki、Shimizu,Yuki、Watanabe,Michiko、Hosaka,Takuomi、Sasaki,Takamitsu、Yoshinari,Kouichi	Laboratory of Molecular Toxicology, School of Pharmaceuical Sciencds, Universiy of Sizuoka, Laboratoryof Health Chemisry, Graduae School of Pharmaceuical Sciences, Tohoku University	—	in vitro &in vivo その他 毒性	原著	—	—	In vitro /in vivo (mice)	in vivo /100mg/kg	—	—	—	被験物質の純度、購入先、GLP準拠の有無、準拠したガイドラインの情報が無い。3段階の試験を実施しているが、フェントラザミドは、161農薬の一つとして第一段階のHepG2細胞を用いたPXR標的遺伝子のレポーター領域を用いたレポーターアッセイが実施され、陽性対照物質に比較した誘導%が記載されているのみである。第二段階(マウス初代肝細胞/レポーター活性)、第三段階(マウス/in vivo mPXR活性)へ進む農薬には含まれていない。 また、第一段階のみでの結果の重みづけが明らかではなく、実際にフェントラザミドが生物個体にどの程度の影響を与えるかが不明のため、申請者は適合性なしと判断した。しかし本項記載の判断理由は適合性がある文献の分類理由に該当するとの指摘がリスク管理機関よりあったことから、適合性あり(区分c)として2024年7月の改訂時に本表に追加した。			【藤本専門委員より】 評価に使用しない文献 提出された毒性に関わるデータとの関連性が（現時点では）ない。 【安彦専門委員より】 ③評価に使用しないデータ スクリーニング系の研究でありフェントラザミドの毒性評価を目的としたものではなく、得られた <i>in vitro</i> 知見の毒性学的意義も現時点では不明確。 【義澤専門委員より】 評価に使用しない文献 【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献（定性的） ・マウスPregnane X受容体（mPXR）を介したレポーター遺伝子アッセイの結果、フェントラザミドは10 μMで陽性対照PCNの43%の活性を示した。 ・PCN以外のmPXRアクチベーターを見い出す研究で、工業化学品190種（100μM）、農薬161種（10 μM）について実施されたが、フェントラザミドは3段階スクリーニング（1、レポーターアッセイ、2、 <i>in vitro</i> 、3、 <i>in vivo</i> ）の1段階の結果のみ記されている。