

【事務局より】
 疫学以外の公表文献について、研究結果の分類及び分類の判断理由の案を作成しました。
 「文献名」～「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、記載不備や補足が必要と考えられた記載については赤字で修正しています。
 文献の研究結果の分類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.2の文献は、8.2から始まるファイル、通しNo.7の文献は8.1から始まるファイルです。

通し 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	Khimisch 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	Evaluating in vitro-in vivo extrapolation of toxicokinetics	Toxicological Sciences	2018	Wambaugh, John F.; Hughes, Michael F.; Ring, Caroline L.; Macmillan, Denise K.; Ford, Jermaine; Fennell, Timothy R.; Black, Sherry R.; Snyder, Rodney W.; Sipes, Nisha S.; Wetmore, Barbara A.; Westerhout, Joost; Setzer, R. Woodrow; Pearce, Robert G.; Simmons, Jane Ellen; Thomas, Russell S.	National Center For Computational Toxicology, National Health And Environmental Effects Research Laboratory, Office Of Research And Development, United States Environmental Protection Agency, Nc, 27711, USA	PMID: 29385628 DOI: 10.1093/toxsci/kfy020	動物代謝	原著	-	-	ラット	経口投与: 5 mg/kg体重 静脈内投与: 1 mg/kg体重	-	-	-	(区分c) GLP非準拠、準拠したガイドラインの記載なし。 雄SDラットにプロバモカルブを含む化学物質を経口または静脈内投与し、薬物動態データ(TKデータ)を新たに取得し、既取得のTKデータと系統的解析を行う。 対照群の設定なし。供試動物が雄のみ。動物数が不明(N=3-4)。投与量が poとivで異なる。	M-769038-01-1	評価に使用しない文献	・簡便なTK予測方法の開発のため、プロバモカルブを含む多数の物質のTK予測を行い、既存のTKデータと比較解析した文献。 ・試験の目的と評価の目的が異なる。
2	Experimental study on measurement of LD50 with the up-and-down procedure to take the place of Horns	Xiandai Yufang Yixue, 35(18), 3591-3593	2008	Lian, Yong et al	四川大学	http://www.cqvip.com/QK/97473X/200818/28238506.html	急性毒性	原著	○ (EFSA, 2017)	-	ラット	最大5000 mg/kg 体重	-	-	2	LD ₅₀ 算出においてHorn法と比較したup-and-down法の利点を検証した報告であり、up-and-down法はより少ない動物数でHorn法と同等の95%信頼区間を導き出すことが出来た。	中国語。	評価に使用しない文献	・試験の目的が評価の目的と異なる。 ・日本語又は英語で作成された資料ではない。
3	Chronic exposure to fungicide propamocarb induces bile acid metabolic disorder and increases trimethylamine in C57BL/6J mice	Science of the Total Environment	2018	Wu, S; Luo, T; Wang, S; Zhou, J; Ni, Y; Fu, Z; Jin, Y	College Of Biotechnology And Bioengineering, Zhejiang University Of Technology, Hangzhou, 310032, Peop. Rep. Chin	PMID: 29906725 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.084	10週間飲水反復経口投与胆汁酸代謝及びトリメチルアミンの増加	原著	-	-	マウス	-	-	-	-	(区分c) 非GLP 準拠したガイドラインの記載なし Chronicと記載されているが、10週間の飲水投与片性(雄)のみの実施 飲水量の記載がないため、被験物質摂取量 (mg/kg体重/日あるいはmg/動物/日)が算出できない。 投与期間中の動物の情報は、体重のみ。病理組織学的検査を実施していない。 登録申請に利用している既報告のマウス発がん性試験では、本文献でのエンドポイントは調べられていないが、本文献より長期にプロバモカルブを投与したマウスにおいて、胆汁酸のプロファイル、胆汁酸の輸送、腸内細菌叢の変化に関連したトリメチルアミンの増加による動脈硬化、心臓への影響は認められていないことから、本文献の有用性は低いものと考えられる。	M-816824-01-1	評価に使用可能な文献 or 評価に使用しない文献	・被験物質の飲水投与 (1、3及び10 mg/L、10週間)により、雄マウスにおける代謝及び腸内細菌叢関連経路への影響が検討された。その結果、胆汁酸の増加、肝臓と回腸における胆汁酸合成及び輸送関連遺伝子の転写の変化に伴う胆汁酸組成の大きな変化、盲腸内容物と糞便における腸内細菌叢の異常、動脈硬化の促進因子であるトリメチルアミンの増加(糞中)等が認められた。 ・毒性試験については、当該試験より長期投与で実施された90日間亜急性毒性試験、18か月及び2年間発がん性試験 (GLP又は非GLP試験)が提出されている。評価書案に記載しない90日間亜急性毒性試験も含め、いずれも血液生化学検査は実施されていないが、検体投与に関連する病理組織学的所見は認められていない。 ・飲水投与であるが飲水量の情報がなく、摂取量が不明。
4	Exposure to the fungicide propamocarb causes gut microbiota dysbiosis and metabolic disorder in mice	Environmental Pollution (Oxford, United Kingdom)	2018	Wu, S; Jin, C; Wang, Y; Fu, Z; Jin, Y;	College Of Biotechnology And Bioengineering, Zhejiang University Of Technology	PMID: 29137890 DOI: 10.1016/j.envpol.2017.10.129	28日間飲水反復投与毒性腸内細菌叢及び代謝異常	原著	-	-	マウス	0, 0.5, 5, 50	-	-	-	(区分c) GLP非準拠、準拠したテストガイドラインの記載なし。片性(雄)のみ使用。28日間飲水による反復投与により、肝エネルギー代謝に影響を与える可能性を調べたもの。そのメカニズムとしてプロバモカルブが腸内細菌叢の変化を与えることに基づくと想定して実施された。動物の一般症状、体重など動物の状態についての情報がなく、被験物質摂取量は記載されているが、実際の飲水量の提示がない。また著者によれば、28日間という短期間であったため、肝傷害は認められていないとされている。登録要件を満たしたマウス発がん性試験では腸内細菌叢や血液生化学検査は実施されていないため、今回のこの影響について完全否定することはできないが、この発がん性試験の最高用量においても少なくとも肝臓への影響、脂質代謝への影響を示唆する所見は、他の試験成績からも認められていない。以上のことから、本文献結果をプロバモカルブのリスク評価に利用できるものとは考えられなかった。	M-816826-01-1	評価に使用可能な文献 or 評価に使用しない文献	・被験物質の飲水投与 [0、3、30及び300 mg/L (0、0.5、5、50 mg/kg 体重/日)、28日間]による、雄マウスにおける腸内細菌叢及び代謝への影響が検討された。認められた影響は、肝臓の脂質代謝に関する遺伝子の転写の変化、盲腸内容物及び糞便中の細菌叢(門又は属レベル)の変化等があり、高用量(50 mg/kg体重/日)のばく露がマウスの代謝を乱す可能性が示唆された。 ・毒性試験については、当該試験より長期かつ高用量の投与で実施された90日間亜急性毒性試験、18か月及び2年間発がん性試験 (GLP又は非GLP試験)が提出されている。評価書案に記載しない90日間亜急性毒性試験も含め、いずれも血液生化学検査は実施されていないが、検体投与に関連する病理組織学的所見は認められていない。(評価書案におけるマウスを用いた毒性試験で、一番小さいNOAELは2年間発がん性試験の52.2 mg/kg体重/日)

通し 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	Khimisch 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
5	Propamocarb exposure has the potential to accelerate the formation of atherosclerosis in both WT and ApoE ^{-/-} mice accompanied by gut microbiota dysbiosis	Science Of The Total Environment	2021	Jin, C.; Weng, Y.; Zhang, Y.; Bao, Z.; Yang, G.; Fu, Z.; Jin, Y.	College Of Biotechnology And Bioengineering, Zhejiang University Of Technology, Zhejiang, 310032, Peop. Rep. China	PMID: 34426332 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.149602	24週間飲水反復投与毒性動脈硬化症	原著	-	-	マウス	-	-	-	-	(区分c) GLP非準拠, 準拠したテストガイドラインの記載なし。片性(雄)のみ使用。プロパモカルブの動脈硬化促進の影響を調べたもので、動脈硬化促進の可能性が示唆されたことあり、高脂肪食及び高脂肪食+プロパモカルブ飲水投与による結果からその可能性を完全に否定できるものではないが、対照食及び対照食+プロパモカルブについて、ほぼ統計学的な有意差は認められていない。そして何より、プロパモカルブの摂取量(mg/kg体重/日, mg/動物/日)が不明である。また動物の一般症状、体重など動物の状態についての情報もない。また登録要件を満たしたマウス発がん性試験において、動脈硬化を示すような所見は認められていない。以上のことから、定量的、定性的データとは区分できないものとする。	M-816828-01-1	評価に使用する可能性のある文献 or 評価に使用しない文献	・被験物質の飲水投与(20 mg/L, 24週間)による、雄マウス(野生型)における動脈硬化について検討された。普通食のみ、普通食+被験物質、高脂肪食のみ、高脂肪食+被験物質の4群を設定された。高脂肪食+被験物質投与群では、トリグリセリド、コレステロール等の増加、肝臓における脂質の蓄積、炎症性サイトカインの増加及び動脈硬化性病変形成の促進が認められた。ApoEノックアウトマウスについても被験物質を10週間投与し、野生型マウスと同様の結果が得られた。さらに、腸内細菌叢の分析では動脈硬化症に関連する菌種の増加が認められた。 ・毒性試験については、当該試験より長期かつ高用量の投与で実施された90日間亜急性毒性試験、18か月及び2年間発がん性試験(GLP又は非GLP試験)が提出されている。評価書案に記載しない90日間亜急性毒性試験も含め、いずれも血液生化学検査は実施されていないが、検体投与に関連する病理組織学的所見は認められていない。 ・飲水投与であるが飲水量の情報がなく、摂取量が不明。
6	Propamocarb exposure decreases the secretion of neurotransmitters and causes behavioral impairments in mice	Environmental Toxicology	2019	Zhang, Y.; Jin, C.; Wang, X.; Shen, M.; Zhou, J.; Wu, S.; Fu, Z.; Jin, Y.	College Of Biotechnology And Bioengineering, Zhejiang University Of Technology, Hangzhou, Peop. Rep. China University Of Technology, Zhejiang, 310032, Peop. Rep. China	PMID: 30251769 DOI: 10.1002/tox.22653	神経毒性	原著	-	-	マウス	-	-	-	-	(区分c) GLP非準拠, 準拠したテストガイドラインの記載なし。神経毒性試験ではラットが推奨されているが、供試動物はマウス(雄)のみを使用。病理組織学的検査が実施されていない。単回及び10週間反復飲水投与での実施であるが、飲水量が測定されていないため、被験物質の動物あるいは動物体当たり1日摂取量が不明。このため、登録に用いた試験成績の結果との比較が不可能である。またセロトニンの分泌については既存の試験では測定されていないため、この現象については既存試験で確認することができない。しかし、登録に用いられた試験では、病理組織学的検査は実施しており、OECDテストガイドラインで規定されている限界用量以上の用量で神経系及び筋肉に影響は認められていないことから、この文献に報告されているセロトニンの減少の毒性学的な有意性は低いものとする。	M-816827-01-1	評価に使用しない文献	・被験物質の飲水投与[10及び40 mg/L: 2週間(急性ばく露)、3及び10 mg/L: 10週間(慢性ばく露)]による、雄マウスにおける神経伝達物質の分泌と行動障害への影響が検討された。急性及び慢性のばく露では血清及び結腸中のセロトニン(5-HT)及びドパミンの濃度並びに結腸におけるTPH2(セロトニン合成における律速酵素)及びDRD2(ドパミン受容体D2)の遺伝子転写の変化が認められ、急性ばく露では、自発運動テスト、オープンフィールドテスト及びモリス水迷路分析において、行動障害が認められ、動物に対し神経毒性を誘発する可能性が示唆された。 ・飲水投与であるが飲水量の情報がなく、摂取量が不明。
7	The investigation of the genotoxic effects of fenarimol and propamocarb in mouse bone marrow in vivo	Toxicology Letters	2004	Aydemir, Nilufer et al	Uludag Univ	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14700530/	遺伝毒性	原著	○(EFSA, 2017)	-	マウス	50, 100, 200, 400 mg/kg体重 (腹腔内投与)	-	-	2	マウスにおける小核試験及び染色体異常試験において染色体異常誘発性は認められなかった。	-	評価に使用しない文献	・遺伝毒性試験。(定性的) ・マウスを用いたin vivo小核試験及び染色体異常試験(腹腔内投与、骨髓細胞採取)の結果、いずれも陰性であった。 ・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。
8	Functional and pharmacological comparison of human, mouse, and rat organic cation transporter 1 toward drug and pesticide interaction.	International Journal Of Molecular Sciences	2020	Floerl, S.; Kuehne, A.; Hagos, Y.	Portacelltec Biosciences GmbH, Goettingen, 37075, Germany. Kuehne Portacel Ltec.De; Floerl Portacelltec.De	PMID: 32961667 PMCID: PMC755983 4 DOI: 10.3390/ijms21186871	カチオントランスポーターに対する影響(種差等)	原著	-	-	in vitro	-	-	-	-	(区分c) 非GLP 準拠したガイドラインの記載なし ヒトに対するリスク評価は主にげっ歯類のデータに基づく外挿によるものであるが、いくつかの重要な因子が種間で異なるため、必ずしもヒトへの可能とは言えないという観点から、ヒトのカチオントランスポーター(OCT)活性とマウス、ラットのOCT活性を比較検討した。その被験物質26物質のひとつとしてプロパモカルブが含まれていた。プロパモカルブはOCT1に阻害作用があり、種依存的で な はないとしているものの、結論としてはヒト、げっ歯類における輸送については、in vitro系だけでなく、in vivoでも比較が必要ということと締めくくられており、プロパモカルブのリスク評価がなされたものではない。	M-816832-01-1	評価に使用しない文献	・機能相同性を有するヒト、マウス及びラットのカチオントランスポーター(OCT)についてin vitro活性阻害試験をプロパモカルブを含む26の薬物及び農薬を用いて実施した。プロパモカルブは3種類のOCT1を100 µMで50%前後阻害した。論文は新規化合物のスクリーニング系として、in vivo試験と合わせた実施を推奨。 ・試験系の評価、検証を主としたもの。

通し 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	Khimisch 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
9	Differential interactions of carbamate pesticides with drug transporters	Xenobiotica	2020	Gueniche, Nelly; Bruyere, Arnaud; Ringeval, Melanie; Jouan, Elodie; Huguet, Antoine; Le Hegarat, Ludovic; Fardel, Olivier	Inserm, Ehesp, Irset (Institut De Recherche En Sante, Environnement Et Travail) - Umr, Univ Rennes, Rennes, 1085, Fr.	PMID: 32421406 DOI: 10.1080/00498254.2020.1771473	薬物トランス ポータ (P-gp, MRP, BCRP, OATP, OAT, OCT, MATE) に 対する影響	原著	-	-	in vitro	-	-	-	-	(区分c) GLP非準拠、準拠したガイドラインの記載なし。 OCT1またはOCT2安定発現細胞でのreference substrateの取り込みの低下、並びにMATE2-K安定発現細胞でのreference substrateの取り込みの増加が認められたが、これらの影響が認められたプロバモカルブ濃度は環境上ヒトが暴露すると予想される濃度よりもずっと高いこと、またin vivoでの影響は不確かであると考察されている。	M-816825-01-1	評価に使用する可能性のある文献 or 評価に使用しない文献	・プロバモカルブを含む代表的な4つの農薬について、主な薬物トランスポーター活性への影響を検討した。安定発現細胞を用いての検討では、プロバモカルブは5~50 µmol/Lの濃度範囲で、OCT1及びOCT2活性を減少させたが、MATE2-K(多剤及び毒素押出タンパク質)活性を刺激した。今回の <i>in vitro</i> 試験で相互作用が認められた濃度は環境中でヒトが暴露すると予想される濃度よりもずっと高いと考察されている。また、プロバモカルブはOCT1、OCT2及びMATE2-Kの基質ではない可能性が示唆された。 <u>プロバモカルブを含む代表的な4つの農薬について、主な薬物トランスポーター活性への影響を安定発現細胞を用いてin vitroで検討した。</u> <u>プロバモカルブは5~50 µmol/Lの濃度範囲でOCT1及びOCT2活性を阻害し、MATE2-K活性を亢進させたが、IVIVE (in vitro -in vivo extrapolation)によりヒトin vivoではこれらのトランスポーター活性に影響しないものと予測された。</u>

中島専門委員修正