

【事務局より】  
疫学以外の公表文献 6 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作成しました。  
「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。

【本問専門委員より】  
特にコメント、修正はありません。

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	研究結果の分類	分類の判断理由
1	提出文献 5	Effects of the agrochemicals butachlor, pretilachlor and isoprothiolane on rat liver xenobiotic metabolizing enzymes	Xenobiotica	1998	MAYUMI ISHIZUKA et al.	Laboratory of Toxicology, Department of Environmental Veterinary Sciences, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, N18 W9 Kita-ku, Sapporo 060, Japan	<a href="https://doi.org/10.1080/004982598238921">https://doi.org/10.1080/004982598238921</a>	薬物代謝	原著	JMPR, 2017	無	in vivo (ラット)	50mg/kg体重	-	-	-	薬物投与後に肝臓中のcytochrome P450 (P450), glutathione S-transferases (GSTs), UDPglucuronosyltransferases (UDPGTs), NAD(P)H-quinone oxidoreductase 1(NQO1)活性を測定し酵素誘導を検索した。	【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・0, 50 mg/kg体重/日の用量で、ラットに5日間反復強制経口投与後、単離したラットの肝ミクロソームを用いてイソプロチオランのCYP活性等を測定した結果、CYP2B1、2B2を誘導したが、CYP2C11、2E、3A1に変化は認められなかった。 ・JMPR(2017)では、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されており、ラットを用いた in vivo試験で、イソプロチオランがシトクロムCYP2Bを誘導することが示されている。	
<p>【与語専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献：（理由）肝ミクロソームを利用した試験だが、シトクロムの特徴づけをしており代謝マップの参考になるため。</p> <p>【加藤専門参考人より】 おそらく動物の代謝に関わるところだと思いますが、別に評価に使用する必要はないと考えています。</p>																			
2	提出文献 6	Acute toxicity of diisopropyl 1,3-dithiolane-2-ylidenemalonate, a new drug for liver diseases	Journal of Medical Society of Toho University	1978	Ito R et al.	東邦大学医学部薬理学教室	無（電子文書無く、紙媒体のみ）	急性毒性	原著	JMPR, 2017	無	in vivo (ラット、マウス、ウサギ、ハムスター、モルモット)	概して1000mg/kg体重を超える大量投与	-	-	-	各種投与経路並びに各種動物への単回投与急性LD50の検索を実施した。	【論文の概要等】 ・肝臓疾患治療薬の可能性を想定してスクリーニングにより選抜されたdiisopropyl 1,3-dithiolane-2-ylidenemalonate（代謝物E）の、マウス、ラット、ハムスター、モルモット及びウサギにおける経口、経皮、腹腔内、静脈内投与急性毒性について検討した結果、各LD50値が得られた。 ・経口投与で最も低いLD50値は、ウサギの594mg/kg（オリーブ油）であった。 ・JMPR(2017)では、代謝物の毒性として、結果一覧が引用されている。	
<p>【久米専門委員より】 評価に使用しない文献：大量投与のデータであり、毒性があると判断できていない。</p>																			

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	研究結果の分類	分類の判断理由
3	提出文献 3	Investigation of the estrogenic activities of pesticides from Paldang reservoir by in vitro assay.	Science of The Total Environment	2007	Oh YJ et al.	Bioanalysis and Biotransformation Research Center, Korea Institute of Science and Technology, P.O. BOX 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Republic of Korea	<a href="https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.07.013">https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.07.013</a>	内分泌かく乱	原著	○ JMPR, 2017	無	in vitro	10 <sup>-12</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	-	-	-	MCF-7 BUS細胞 (エストロゲン受容体陽性のヒト乳がん細胞) において10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-4</sup> Mで増殖活性の増加したことから、エストロゲン活性を示すことを示した。最高濃度 (10 <sup>-4</sup> M) での活性増加は対照群に比して約2倍であり、陽性対照である17β-estradiol (10 <sup>-9</sup> M) で見られた約5倍よりも少なかった。	【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献 (定性的) ・ヒト乳がん細胞株 (エストロゲン受容体陽性MCF-7 BUS細胞及び陰性MDA MB 231細胞) にイソプロチオランを10 <sup>-12</sup> ~10 <sup>-4</sup> M処理した結果、弱いエストロゲン活性が認められた。 ・JMPR(2017)では、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されており、エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体に対してほとんど影響を与えないか、全く影響を与えないとコメントされている。	
4	提出文献 7	Screening for Estrogen and Androgen Receptor Activities in 200 Pesticides by In Vitro Reporter Gene Assays Using Chinese Hamster Ovary Cells	Environmental Health Perspectives	2004	Hiroyuki Kojima et al.	Hokkaido Institute of Public Health, Sapporo, Japan	<a href="https://doi.org/10.1289/ehp.6649">https://doi.org/10.1289/ehp.6649</a>	内分泌かく乱	原著	JMPR, 2017	無	in vitro	不明	-	-	-	ヒトエストロゲンまたはヒトアンドロゲン受容体を発現したCHO細胞を用いて各種農薬の結合能を検索。イソプロチオランに作用があったとの報告はない。	【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献 (定性的) ・チャイニーズハムスター卵巣由来CHO-K1細胞を用いたレポーターアッセイにより、10 <sup>-5</sup> Mまでのイソプロチオラン処理でエストロゲン、アンドロゲン受容体に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性について検討した。 ・200の農薬についての検討の1つであり、陽性の農薬のみ結果が示され、イソプロチオランについては結果に関する記載はなかった。 ・JMPR(2017)では、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されており、エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体に対してほとんど影響を与えないか、全く影響を与えないとコメントされている。	
5	提出文献 9	Estrogenic activity of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay	Journal of Health Science	2000	Nishihiro T et al.	Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan	<a href="https://doi.org/10.1248/jhs.46.282">https://doi.org/10.1248/jhs.46.282</a>	内分泌かく乱	原著	JMPR, 2017	無	in vitro	不明	-	-	-	酵母ツーハイブリッドシステムを用いて517種の化学物質のエストロゲン活性を検索した。イソプロチオランは10%相対活性値が> 1×10 <sup>-4</sup> Mの結果であった。	【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献 (定性的) ・酵母ツーハイブリッドアッセイにより、イソプロチオランは1×10 <sup>-4</sup> Mの濃度でエストロゲン活性を示さなかった。 ・517の化学物質についての検討の1つで、イソプロチオランのデータは学会要旨から引用されたものであり、著者らの実験ではない。 ・JMPR(2017)では、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されており、イソプロチオランはエストロゲン受容体やアンドロゲン受容体に対してほとんど影響を与えないか、全く影響を与えないとコメントされている。	

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	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	研究結果の分類	分類の判断理由
6	提出文献 8	Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using in vitro reporter gene assays	Toxicology	2011	Hiroyuki Kojima et al.	Hokkaido Institute of Public Health, Kita-19, Nishi-12, Kita-ku, Sapporo 060-0819, Japan	<a href="https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.11.008">https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.11.008</a>	内分泌かく乱	原著	JMPR, 2017	無	in vitro	不明	-	-	-	ヒト、マウス型PXR受容体アゴニスト活性をReporter Gene Assay系で200農薬を検索したところ、イソプロチオランには特記すべき作用は無かったようだ。	【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献（定性的） ・サル腎臓由来COS-7細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、 $10^{-5}$ Mまでのイソプロチオラン処理でヒト及びマウスPregnenX受容体に対するアゴニスト活性が確認された。REC20値（アゴニスト活性の20%を示す濃度）は、ヒト $4.2 \times 10^{-6}$ M及びマウス $7.3 \times 10^{-6}$ Mであり、 $10^{-5}$ Mの濃度でhPXR経路でリアンピシンの49%、mPXR経路でPCNの23%活性を示した。 ・200の農薬についての検討の1つ。 ・JMPR(2017)では、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されており、イソプロチオランがPregnenX受容体を活性化することが示されている。	