

【事務局より】
 公表文献7報（通しNo.1～7）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、論文の概要や評価書案に記載されている同様の試験の概要を記載しています。
 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。）

【藤本専門委員より】
 通しNo.1～5は、*in vitro*で各種受容体を介した転写活性化をみている論文ですが、毒性試験結果との関連性がなく評価に使用しない文献ということになるのかと思います。

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	ドンエでの引用の有無	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
1	QA-001	Effect of pesticides on estrogen receptor transactivation in vitro: A comparison of stable transfected MVLN and transient transfected MCF-7 cells	Molecular and Cellular Endocrinology 244 (2005) 20-30	2005	Bonefeld-Jorgensen, E.C., Grunfeld, H.T., Gjermandsen, L.M.	University of Aarhus	https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.01.017	毒性	原著	○ EFSA (2016), JMPR (2019)	なし	<i>in vitro</i>	-	-	-	-	-	エンドスルファン, プロクロラス, トルクロホスメチル, プロバモカルブについて、レポーター遺伝子を一過性に組み込んだMCF-7BUS細胞および安定形質転株であるMVLN細胞を用いて、エストロゲンレセプターの転写活性化を調べた。	<p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> 作用機序に関する文献（定性的） トルクロホスメチルを含む4種類の農薬について、MVLN細胞とMCF-7BUS細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、エストロゲン受容体（ER）転写活性を確認した。 トルクロホスメチルを単独で、0.5～50 μMの濃度で処理した結果、17βエストラジオール（E2）の最大応答に対してMVLN細胞で45%、MCF-7BUS細胞で26%の活性が確認された。ただし、E2と共ばく露しても、E2誘導応答を増強することはなかった。 JMPR(2019)では、内分泌かく乱作用に関する論文として、通しNo.2の論文とあわせて引用されており、E2と共ばく露した場合、E2単独によって誘発される活性を超える増加はなかったこと、EC50値に基づくトルクロホスメチルとE2のエストロゲン活性の差は72,000倍以上になるとされている。 	
2	QA-002	Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor α and β mRNA levels	Toxicology Letters 151 (2004) 467-480	2004	Grunfeld, H.T., Bonefeld-Jorgensen, E.C.	University of Aarhus	https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.03.021	毒性	原著	○ EFSA (2016), JMPR (2019)	なし	<i>in vitro</i>	-	-	-	-	-	トルクロホスメチルを含む9農薬のヒトエストロゲンレセプターα、βのmRNA発現量に対する影響をMCF-7BUS細胞を用いて調べた。	<p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> 作用機序に関する文献（定性的） トルクロホスメチルを含む9種類の農薬について、MCF-7BUS細胞を用いて、hERα及びβのmRNA定常状態レベルへの影響を検討した。 トルクロホスメチルを5又は25 μMの濃度で処理した結果、E2との共ばく露により、hERα mRNAレベルの低下を有意に抑制し、hERβ mRNAレベルは有意に増加した。 JMPR(2019)では、内分泌かく乱作用に関する論文として、MCF-7BUS細胞にトルクロホスメチルをE2と共ばく露させると、ERαmRNAレベルは有意に減少し、ERβmRNAレベルは有意に増加したとされている。 	

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	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
3	QA-003	Evaluation of estrogenic activities of pesticides using an in vitro reporter gene assay.	International Journal of Environmental Health Research 15(4): 271-280	2005	Kojima, M., Fukunaga, K., Sasaki, M., Nakamura, M., Tsuji, M., Nishiyama, T.	Kansai Medical University	https://doi.org/10.1080/09603120500155765	毒性	原著	○	なし	in vitro	—	—	—	—	—	—	トルクロホスメチルを含む32種類の農薬のエストロゲンレセプターの転写活性化について、BG1Luc4E2細胞を用いて調べた (E-CALUX assay)。	<p>【論文の概要等】</p> <p>・作用機序に関する文献 (定性的)</p> <p>・トルクロホスメチルを含む32種類の農薬について、BG1Luc4E2細胞を用いてエストロゲン活性を確認し、トルクロホスメチルを0.0195~10 μMで処理した結果、エストロゲン活性を示した。さらにダイアジンとトルクロホスメチルの混合物についてのエストロゲン活性も評価され、混合物の活性はトルクロホスメチル単独の場合より最大1.2倍増加した。</p> <p>・JMPR(2019)では、内分泌かく乱作用に関する論文として、EC10の値からトルクロホスメチルとE2の活性の間に2,400万倍以上の差があるとされている。</p>
4	QA-004	Screening for Estrogen and Androgen Receptor activities in 200 Pesticides by in Vitro Reporter Gene Assays Using Chinese Hamster Ovary Cells.	Environ Health Perspectives. Vol. 112(5) April 524- 531	2004	Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Nishiyama, K., Kobayashi, K.	Hokkaido Institute of Public Health	https://doi.org/10.1289/ehp.6649 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1241915/	毒性	原著	○	なし	in vitro	—	—	—	—	—	—	トルクロホスメチルを含む200種類の農薬のヒトエストロゲンレセプター (hERα, hERβ) およびヒトアンドロゲンレセプター (hAR) について、転写活性化をCHO-K1細胞を用いて調べた。	<p>【論文の概要等】</p> <p>・作用機序に関する文献 (定性的)</p> <p>・トルクロホスメチルを含む200種類の農薬について、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて、in vitro レポーター遺伝子解析によるエストロゲン及びアンドロゲン作用を確認した。</p> <p>・トルクロホスメチル単独で処理した結果、ERα及びERβを介したエストロゲン様作用が示された。また、アンドロゲン受容体 (AR) については抗アンドロゲン活性が示された。</p> <p>・EFSA(2016)のRenewal Assessment Reportでは、文献調査において本文献が検索されたが、申請資料として提出されておらず、RMSによる詳細な評価はされていない旨が記載されている。</p>
5	QA-005	Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using in vitro reporter gene assays.	Toxicology 280, 77-87	2011	Kojima, H., Sata, F., Takeuchi, S., Sueyoshi, T., Nagai, T.	Hokkaido Institute of Public Health	https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.11.008	毒性	原著	○	なし	in vitro	—	—	—	—	—	—	ヒトおよびマウスのPregnane X receptor (hPXRおよびmPXR) の転写活性化をトルクロホスメチルを含む200種類の農薬について調べた。	<p>【論文の概要等】</p> <p>・作用機序に関する文献 (定性的)</p> <p>・通しNo.4の論文で扱った200種類の農薬について、ヒト及びマウスプレグナンX受容体 (PXR) に対するアゴニスト活性を、COS-7サル腎細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより検証した。</p> <p>・トルクロホスメチルを10⁻⁷~10⁻⁵Mで処理した結果、ヒトPXRでのみアゴニスト活性を示した。</p> <p>・JMPR(2019)では、内分泌かく乱作用に関する論文 (研究の実施方法や結果に関する詳細はほとんど示されていない) として、トルクロホスメチルはヒトPXRのみを活性化し、REC20値からリアンピシン (代表的なヒトPXR活性化物質) と比較して約23倍異なることとされている。</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	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
6	QA-008	Metabolism of tolclofos-methyl in rats and mice.	J. Pestic. Sci. 6 65-74.	1981	Mihara K., Ohkawa H. and Miyamoto J.	Sumitomo Chemical Co., Ltd.	https://doi.org/10.1584/jpestics.6.65	毒性	原著	○ EFSA (1994), JMPR (1994)	ドシエ 5.1/01 QM-0008Jの報告書と同じデータに基づき投稿された論文	in vivo (ラット、マウス)	5 mg/kg 単回経口投与	—	—	—	—	4-メチル-14C標識トルクロホスメチルを雌雄ラットおよび雌雄マウスに5 mg/kgの用量で単回経口投与し、尿、糞、および呼気中への放射能排泄率を測定した。雄ラットおよび雌マウスでは、尿および糞中の代謝物を分析した。また、ラットでは、雌雄の組織中放射能濃度測定、ならびに、雄の全身オートラジオグラフィによる放射能組織分布を検討した。		<p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> 体内動態試験に関する文献 ラットとマウスの雌雄に、4-メチル基を¹⁴C-標識した化合物を5 mg/kgの単回経口投与したところ、投与7日以内に約87%~91%が尿と糞便中に排泄された。 組織分析の結果、組織中の14C残留量は非常に低かったが、体毛にはやや高い量が検出された。 排泄物から14種類以上の代謝物が検出され、13種類の代謝物はラットとマウスで共通して検出され、雄雌差はなかった。 トルクロホスメチルは主にP=S基のP-O基への酸化的脱硫化、4-メチル基の酸化、およびP-O-アリアル結合とP-O-メチル結合の開裂によって代謝された。 評価書案[II.5.(3)]に記載済。
7	QW-0007-RWM	Organophosphorus pesticides exert estrogen receptor agonistic effect determined using Organization for Economic Cooperation and Development PBTG455, and induce estrogen receptor-dependent adipogenesis of 3T3-L1 adipocytes	Environ. Pollut. 283, 117090	2021	Kim, J.F. et al. Kim, J.T., Lee, H.J., Lee, H.S.	Department of Food Science and Biotechnology, Chung-Ang University, Korea	http://dx.doi.org/10.1016/j.envp.2021.117090	メカニズム	原著	無	無	in vitro	—	—	—	—	・エストロゲン受容体を介した脂肪生成への影響検討試験。in vitro 試験系を用いて、エストロゲン受容体への影響を検討し (OECD TG455)、さらに、脂肪細胞における脂肪生成を検討している。内分泌かく乱作用の検討であるが、内分泌かく乱試験は要求項目ではなく、さらに、本剤の各種毒性試験において内分泌かく乱作用が観察されていないことから、参考にはなるが、リスクパラメータを設定する際の補助データとして使用できないために区分と判断した。		<p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> 作用機序に関する文献 (定性的) トルクロホスメチルを含む4種類の有機リン化合物について、ヒトERαを安定的に発現するHeLa-9903細胞を用いてERアゴニスト作用を評価した。また、3T3-L1細胞を用いて、農薬が脂肪細胞形成に与える影響と、ERアンタゴニストとの共ばく露によるER経路との関連を評価した。 トルクロホスメチルは弱いERアゴニスト作用を示した。また、T3-L1細胞において脂質滴蓄積を増加させ、蓄積はERアンタゴニストとの共ばく露により抑制されたことから、ERとの相互作用を介して脂質細胞生成を誘導する可能性を示した。 	