

公表文献リスト（チアメトキサム（疫学以外））

【事務局より】  
 疫学以外の公表文献18報が提出されました。（当初提出：13報、ガイドライン改正に伴う追加収集：2報（No.追1、追2・募2）、農林水産省の情報募集により追加：4報（No.募1、3、4、追2・募2））  
 また、食品安全委員会の専門委員等から1報について情報提供いただき、追記しました。（No.専門委員4）  
 「No.」～「備考」は、基本的に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修正しています。評価書に記載する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。  
 文献の主な分野ごとに、以下の順に並べております。  
 [動物体内動態]：通しNo. 1、[動物体内動態/一般毒性]：通しNo. 2～4、[動物体内動態/神経毒性/生殖発生毒性]：通しNo. 5、[動物体内動態/メカニズム]：通しNo. 6、[一般毒性]：通しNo. 7～9、  
 [一般毒性/生殖発生毒性]：通しNo.10、[神経毒性]：通しNo.11、12、[神経毒性/メカニズム]：通しNo.13、[発達神経毒性]：通しNo.14、[生殖発生毒性]：通しNo.15、16、[遺伝毒性]：通しNo.17、18、[メカニズム]：通しNo.19

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	評価書に記載する文献	分類の判断理由
1	1331	Unique and Common Metabolites of Thiamethoxam, Clothianidin, and Dinotefuran in Mice	Chem. Res. Toxicol., 19, 1549-1556	2006	Ford K and Casida J	University of California	<a href="https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx0601859">https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx0601859</a>	毒性/代謝物分析	原著	ECHA(2019)P. 36	—	<i>in vivo</i> (マウス)	20 mg/kgでマウスに腹腔内投与 チアメトキサム、クロチアニジン、代謝物D及びM	—	—	—	・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・活性化及び解毒経路に寄与する可能性がある37種類の代謝物を提案	○	・雄マウスに20 mg/kg体重のチアメトキサム、クロチアニジン、代謝物D及びMを腹腔内投与し、15、30、60、120及び240分後の脳、肝臓、血漿、24時間後の組織・尿・糞中のレベルを比較した。チアメトキサム投与マウスの9-24時間後の尿中にクロチアニジン(代謝物B)が11%、代謝物Dが5%検出された。代謝物Mの検出率は0.1%未満であった。(代謝物Mを投与した際の結果は記載されていない。) ・投与経路は腹腔内  ・食安委評価書案に記載のマウスの代謝試験[5.(3)]では、単回経口投与群では、尿中に未変化のチアメトキサムのほか、代謝物B、D、M、MO10、MO11及びMO12が検出された。混餌投与+標識体投与群では、未変化のチアメトキサムのほか、尿及び糞中で代謝物B、M及びGが、胆汁中でB、M及びMO4、血漿中でB及びM、肝臓中でB、C、M、MO4、MO5、MO6、MO7、MO8及びMO9が検出された。14日間反復経口投与群では、尿中に未変化のチアメトキサムのほか、代謝物B、C、E、H、L、M、N、P、MO1、MO2、MO3、MO4及びMO13が検出された。  ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.80～86に記載あり ・ECHA(2019)では、ADMEの項目でマウスのデータとして引用されている。
2	1334	Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 2: Species Differences in Response	Toxicol. Sciences, 86 (1), 48-55	2005	Green T, Toghill A, Lee R, Waechter F, Weber E, Peffer R, Noakes J, Robinson M	Syngenta Central Toxicology Laboratory	<a href="https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi125">https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi125</a>	毒性/発がんメカニズム試験	原著	ECHA(2019)P.72	5.1.1 .09. 5.5.4 .09	<i>in vivo</i> (ラット・マウス)/ <i>in vitro</i>	(50週試験) 0、1,000、3,000 ppm ( <i>in vivo</i> 代謝) 100 mg/kg ( <i>in vitro</i> 代謝) チアメトキサム:0.05～10 mmol/L、クロチアニジン: 0.05～20 mmol/L、代謝物D: 0.05～5 mmol/L	—	—	—	・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・肝障害に関連すると考えられる代謝物の血中濃度はマウスよりラットの方が低かった。 ・肝ミクロソームによる代謝試験において、ヒト肝におけるチアメトキサムの代謝速度はラット肝より遅く、ばく露レベルが低ければ、チアメトキサムのヒトに対する有害性の懸念は低いと思われる。	○	・50週混餌投与：ラットに対しチアメトキサムを0、1,000又は3,000 ppmの濃度で1、10、20、30、40又は50週間混餌投与した結果、いずれの投与量においても摂餌量、体重、臓器重量及び臨床徴候にチアメトキサム投与による毒性影響はなく、血液又は尿の臨床化学パラメータに毒性学的に有意な変化はなかった。 ・ <i>in vivo</i> 代謝：マウス及びラットにチアメトキサム100 mg/kg体重を単回経口投与し、0.5、1、2、4、6、8及び24時間後に放射能含有量が測定された。両種間のチアメトキサム濃度は比較的類似していたが、代謝物の濃度は、ラットよりもマウスの方が著しく大きかった。 ・ <i>in vitro</i> 代謝：チアメトキサム(0.05～10 mmol/L)、クロチアニジン(0.05～20 mmol/L)又は代謝物D(0.05～5 mmol/L)をヒト、ラット又はマウスの肝ミクロソームに添加して15分間インキュベートし、チアメトキサム、クロチアニジン、代謝物D及びMをHPLC分析した。マウス肝臓の代謝率はヒト及びラットよりも高かった。  ・ラット50週試験は、食安委評価書案 [13.(1)⑨]、 <i>in vitro</i> 代謝比較(肝ミクロソーム)は食安委評価書案[5.(4)]に記載済 ・ <i>in vivo</i> 代謝試験については、食安委評価書案 [5.(4)①]とは異なる試験[本論文では単回経口投与、食安委評価書案 [5.(4)①]では10週までの混餌投与、また投与量も異なる(本論文-100 mg/kg、食安委評価書案 [5.(4)①] -ラット: 3,000 ppm、マウス: 2,500 ppm)]。食安委評価書案 [5.(4)①]の記載は論文中には存在するものの、方法が書かれておらず、引用と思われる。  ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.498、499に記載あり ・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。 ・マウスの肝発癌がヒトへの外挿性が低い結論となっている。
3	1335	Case Study: Weight of Evidence Evaluation of the Human Health Relevance of Thiamethoxam-Related Mouse Liver Tumors	Toxicological Sciences 86 (1), 56-60	2005	Pastoor T, Rose P, Lloyd S, Peffer R, Green T	Syngenta Crop Protection, Inc.	<a href="https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi126">https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi126</a>	毒性/発がんメカニズム試験	総説	ECHA(2019)P.72	5.5.4 .20	<i>in vivo</i> (マウス)	—	—	—	—	・肝発がんメカニズムを考察した報告	・マウス発がんメカニズムはマウス特異的な代謝によるものであり、ヒトへ外挿されない可能性が示唆された	○	・チアメトキサム投与によるマウス腫瘍に関する総説であり、代謝物MのiNOS阻害によるマウス肝毒性増強等に関する内容は食安委評価書案 [13.(1)⑩]に記載済  ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.499に記載あり ・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。

4	募1	Differential effects of thiamethoxam and clothianidin exposure on their tissue distribution and chronic toxicity in mice	Chemico-Biological Interactions. 2022 Oct 1:366	2022	Li L <i>et al.</i>	Shanxi Agricultural University	PMID: 36084723 DOI: 10.1016/j.cb.2022.110149	エネルギー吸収と脂質代謝異常	原著			<i>in vivo</i> (マウス)	ADI同等とADIの5倍 0.1、0.5 mg/kg体重			用量設定が2群だが、ADIレベルでの影響を調べ、さらにクロチアニジンとの比較もしているため、リスク評価に重要	多様な組織に検出され、エネルギー吸収と脂質代謝に異常	<p>・マウスに0.1、0.5 mg/kg体重のチアメトキサム及びクロチアニジンを4週間混餌投与して、生体蓄積性、生化学指標、メタボロミクス、腸内細菌叢への影響の比較が行われた。各組織中濃度を比較したところ、肝臓中濃度が最も低かった。また、肝臓のトリグリセリド(TG)量は上昇した。腸内微生物α多様性に有意な変化は認められなかったが、特定の微生物種が群間で異なっていた。病理組織学的検査において、肝臓では顕著な炎症細胞浸潤が認められ、腎臓では、腎間質出血等が、結腸では、炎症細胞浸潤と絨毛構造の損傷が認められ、クロチアニジン投与の方がチアメトキサム投与よりも強い影響が認められた。</p> <p>・供試動物に関する情報(飼育環境、飼料等の情報)が示されていない。</p> <p>・食安委評価書案に記載のマウスの代謝試験[5.(3)]では、単回投与群及び混餌投与群においていずれの用量においても肝臓での残留放射能濃度が最も高いという結果が得られており、本試験結果と矛盾する。</p> <p>・食安委評価書案に記載のマウスの90日試験[7.(3)]では以下の所見が確認されている。 雄-体重増加抑制(投与1週以降)、MCV増加、肝細胞壊死、異常呼吸音、MCH増加、肝クッパー細胞色素沈着、肝リンパ球浸潤、肝細胞肥大 雌-異常呼吸音、体重増加抑制(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与2週以降)、心絶対及び比重量減少、Hb減少、肝絶対及び比重量増加、卵巣絶対及び比重量減少、肝細胞壊死、肝クッパー細胞色素沈着、卵巣萎縮、肝リンパ球浸潤、肝細胞肥大、PLT増加</p> <p>・日本における現在のADIは以下のとおり。 チアメトキサム: 0.018 mg/kg体重/日、クロチアニジン: 0.097 mg/kg体重/日</p> <p>・二用量で試験が行われているが、用量相関性が明確でない。</p> <p>・掲載されている肝臓、腎臓及び結腸の組織写真からは著者らの言及する組織学的変化を確認できない。</p> <p>・チアメトキサム及び類縁の剤との影響の強さの順位が両剤の評価書の順位と合致していない。</p> <p>・統計学的有意差が認められた変化はTG増加のみであり、TG増加はチアメトキサム、クロチアニジン全投与群で同程度の値で用量相関性が認められないことから偶発的な有意差と考えられる。病理変化については頻度やグレードが示されておらず被験物質投与の影響であるかどうかは判断出来ない。</p>
5	募4	Evaluation of the risk of human exposure to thiamethoxam by extrapolation from a toxicokinetic experiment in rats and literature data	Environment International 2023 Mar;173:107823.	2023	Lijin Yi <i>et al.</i>	Peking University	doi: 10.1016/j.envint.2023.107823.		原著			<i>in vivo</i> (ラット)	1 mg/kg			処理後1、2、4、8、24時間、肝臓、腎臓、血液、脳、筋肉、子宮、尿中のチアメトキサムと代謝物の濃度を、LC-MSを用いて異なる時点で測定。	濃度は一用量だが、低濃度でラットの体内のtoxicokineticな動態を調べ、さらにヒトへの外挿も実施している。リスク評価に使用できる内容	<p>・ラットにチアメトキサム(1 mg/kg体重)を単回経口投与して、肝臓、腎臓、血液、脳、筋肉、子宮、尿、糞中の濃度を測定した。得られた値から臓器-血漿間の分配係数を算出し、文献データからラットの動態の結果をヒトに外挿し、ヒトにおける肝臓、腎臓、脳、子宮、筋肉中のチアメトキサム量を推定したところ、それぞれ0.038~0.58、0.061~0.92、0.019~0.28、0.024~0.36、0.044~0.66 ng/gであった。また、それぞれの臓器において最大253.44、403.92、124.08、158.40、290.40 ng/gとなる可能性があるが推定された。ヒトの脳及び子宮中の推定チアメトキサム濃度と文献に記載されたNOAELの比から算出されるハザード比(HQ)は、神経毒性(DNA damage)において<math>1.3 \times 10^{-6}</math> ~ <math>1.9 \times 10^{-5}</math>、発生毒性(16<math>\alpha</math>-hydroxylase)において<math>8.2 \times 10^{-4}</math> ~ <math>1.2 \times 10^{-2}</math>であり、それぞれ、最大<math>8.5 \times 10^{-3}</math>と5.4となる可能性が示された。</p> <p>・供試動物に関する情報(飼育環境、飼料等の情報)が示されていない。</p> <p>・食安委評価書案に記載のラットの代謝試験[5.(1)]では、0.5 mg/kg体重又は100 mg/kg体重のチアメトキサムを単回経口投与したところ、0.5 mg/kg体重では投与168時間後の肝臓における総残留放射能濃度 (0.0033 <math>\mu</math>g/g) が最高であり、その他の組織では検出限界に近い値であった。100 mg/kg体重では血液に0.149~0.199 <math>\mu</math>g/g、肝臓に0.240~0.557 <math>\mu</math>g/g分布した以外は、全ての組織で血液よりも低い値であった。また、0.5 mg/kg体重又は100 mg/kg体重のチアメトキサムをそれぞれ単回経口投与、チアメトキサムを0.5 mg/kg体重で単回静脈内投与又は非標識体を低用量で14日間反復経口投与後、標識体を単回経口投与したところ、排泄は速やかに、投与後24時間で約84% TAR~95% TARが尿中に、約3% TAR~6% TARが糞中に排泄された。投与168時間後には投与された検体のほとんどが排泄された。100 mg/kg体重投与群において呼気中排泄が測定されたが、投与後48時間の呼気中排泄は0.2% TAR以下であった。</p> <p>・食安委評価書案に記載の急性神経毒性試験(ラット)[9.(1)]のNOAELは雌雄とも100 mg/kg体重/日、90日間亜急性神経毒性試験(ラット)[9.(2)]のNOAELは雄で95.4 mg/kg体重/日、雌で216 mg/kg体重/日</p> <p>・食安委評価書案に記載の生殖発生毒性試験[10.]では、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められていない。</p>

6	1336	Neonicotinoid formaldehyde generators: Possible mechanism of mouse-specific hepatotoxicity/hepatocarcinogenicity of thiamethoxam	Toxicology Letters, 216, 139-145	2013	Swenson T and Casida J	University of California	<a href="https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.027">https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.027</a>	毒性/発がんメカニズム試験	原著	ECHA (2019) P.72	—	—	<i>in vivo</i> (マウス)/ <i>in vitro</i>	(肝ミクロソーム及び組換えCYP代謝) 300 µM ( <i>in vivo</i> 代謝) 15~25 mg/kg	—	—	—	・肝発がんメカニズムを考察した報告 ・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・チアメトキサムのマウス特異的な肝毒性/肝発がん性の機序 ・マウス肝ミクロソームは、ラットやヒト肝ミクロソームよりもはるかに効率的に代謝物Dと代謝物Mを形成し、肝毒性を示す可能性が示唆された	・ <i>in vitro</i> : チアメトキサム (最終濃度300 µM)をマウス、ラット又はヒト由来の肝ミクロソームもしくは組換えCYPアイソフォームと1時間インキュベートし、チアメトキサム又は代謝物DからHCHOへの代謝の違いについて比較した。マウスは、ラット又はヒトと比較して、チアメトキサム及び代謝物Dから有意に多くのHCHOを生成した。 ・ <i>in vivo</i> : 雄マウスにチアメトキサム (15~25 mg/kg) を45分間隔で1~3回、腹腔内投与し、最終投与30分後に肝臓を摘出してHCHOを分析したが、バックグラウンドの変動、他の肝臓成分の干渉により決定されなかった。 ・発がん性メカニズムとして、HCHO生成によるものであるという別の可能性を提唱した文献。チアメトキサムと代謝物Dは他のネオニコチノイド系農薬よりもHCHOの生成量が多かった。 ・被験物質の情報(入手先以外)の具体的なデータが示されていない。 ・供試動物に関する情報(飼育環境、飼料等の情報)が示されていない。 ・投与経路は腹腔内。  ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.499~504に記載あり ・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。
7	131	Cardiotoxicity and myocardial infarction-associated DNA damage induced by thiamethoxam <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> : Protective role of <i>Trigonella foenum-graecum</i> seed-derived polysaccharide	Environmental Toxicology, 34 (3), 271-282	2019	Feki, A; Ben Saad, H; Bkhairia, I; Ktari, N; Naifar, M; Boudawara, O; Droguet, M; Magne, C; Nasri, M; Ben Amara, I	University of Sfax, Tunisia	<a href="https://doi.org/10.1002/tox.22682">https://doi.org/10.1002/tox.22682</a>	毒性/治療	原著	—	—	—	<i>in vivo</i> (ラット)/ <i>in vitro</i>	2群: チアメトキサム100 mg/kg体重を30日間腹腔内投与 3群: チアメトキサム(腹腔内投与)及びFWEP(飼料中)を100 mg/kg体重の用量で30日間投与 4群: チアメトキサム(腹腔内投与)及びFWEP(飼料中)を200 mg/kg体重の用量で30日間投与	—	—	—	区分c ・標準的な試験ガイドラインに準拠していないメカニズム試験 ・試験濃度に関する詳細な情報はない ・注射液の適用濃度、ラットの処理飼料項目の適用濃度のいずれも、分析的に検証されていない	・チアメトキサムの毒性に対する <i>Trigonella foenum-graecum</i> 種子由来多糖の治療効果	・チアメトキサムによる心臓への影響とチアメトキサムの毒性に対する新規多糖類 (Fenugreek seed water polysaccharide, FWEP) の細胞保護作用に関する研究。ラットに100 mg/kg体重及び200 mg/kg体重のチアメトキサムを30日間腹腔内投与した結果、体重減少、心臓における細胞質空胞化、出血、血管うっ血並びに炎症細胞浸潤及び筋原線維の解体等が認められた。またラット心臓由来H9c2細胞に0.1~10 mmol/Lのチアメトキサムを6時間処理し、MTTアッセイを用いて評価した結果、細胞増殖阻害率は5 mmol/Lでは30%、10 mmol/Lでは70%であった。 ・被験物質の情報(純度等)の具体的なデータが示されていない。 ・ <i>in vivo</i> 試験の投与経路は腹腔内。  ・試験の目的が評価の目的と異なる。
8	1333	Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 1: Mode of Action Studies in the Mouse	Toxicol. Sciences, 86 (1), 36-47	2005	Green T, Toghiani A, Lee R, Waechter F, Weber E, Peffer R, Noakes J	Syngenta Central Toxicology Laboratory	<a href="https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi124">https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi124</a>	毒性/発がんメカニズム試験	原著	ECHA (2019) P.71	5.5.4.06	—	<i>in vivo</i> (マウス)/ <i>in vitro</i>	(50週試験) チアメトキサム: 0, 50, 200, 500, 1,250, 2,500, 5,000 ppm (20週試験) チアメトキサム : 2,500 ppm, クロチアニジン : 2,000 ppm, 代謝物M : 500 ppm (10週試験) 代謝物D : 500, 1,000 ppm (NO合成酵素阻害能) ( <i>in vitro</i> )チアメトキサム、クロチアニジン、代謝物M: 1 mmol/L, 代謝物D : 0~0.5 mmol/L ( <i>in vivo</i> ) 代謝物D : 2,000 ppm (感受性比較) 5. チアメトキサム: 0, 500, 1,250, 2,500 ppm	1. 200 ppm	1. 500 ppm	—	・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・マウスにおける、チアメトキサムの肝毒性及び肝発がん性は、代謝物が関与していた	・マウスにチアメトキサムを50週間混餌投与した試験、チアメトキサム、代謝物B又は代謝物Mを20週間混餌投与した試験、代謝物Dを10週間混餌投与した試験、NO合成酵素阻害能に関する試験及び感受性比較試験が実施された。50週試験ではCholの著しい減少等が確認された。20週、10週試験では代謝物B(クロチアニジン)、M、Dを用いた試験が実施されており、代謝物Dを用いた場合のみ、チアメトキサムを用いた場合に肝臓で認められる所見と同じ変化を誘発した。チアメトキサムが肝毒性及び肝発がん性を有するのはDへの代謝が原因であると考えられた。代謝物Mは、誘導型一酸化窒素合成酵素の阻害剤であり、四塩化炭素の肝毒性を増加させることも示された。Mは、一酸化窒素合成酵素への影響を通じて、チアメトキサム処理マウスにおけるDの毒性を悪化させると考えられた。  ・マウス50週試験は、食安委評価書案 [13.(1)⑥]、NO合成酵素阻害能については食安委評価書案 [13.(1)⑩]、感受性比較は食安委評価書案 [13.(1)⑩]に記載済 ・20週試験、10週試験は食安委評価書案[13.(1)⑩⑬]と内容は一致し、シンジェンタ社の報告であることから同じものと思われるが、群匹数 (12匹or17匹)や体重 (入荷時体重が投与開始時体重か確認できない) などに僅かな違いが認められる。  20週間試験 (チアメトキサム及び代謝物の <i>in vivo</i> 毒性) ・投与用量は1用量のみ ・被験物質の安定性/飼料中濃度の均一性等、検体中濃度が未検証。  10週間試験 (代謝物Dの <i>in vivo</i> 毒性) ・被験物質の安定性/飼料中濃度の均一性等、検体中濃度が未検証。  ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.498に記載あり ・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。
9	追2・募2	Thiamethoxam induces nonalcoholic fatty liver disease in mice via methionine metabolism disturb via nicotinamide N-methyltransferase overexpression	Chemosphere, 129727	2021	Yang, D., Zhang, X., Yue, L., Hu, H., Wei, X., Guo, Q., Zhang, B., Fan, X., Xin, Y., Oh, Y., Gu, N.	Harbin Institute of Technology	<a href="https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129727">10.1016/j.chemosphere.2021.129727</a>	毒性/肝毒性	原著	—	—	—	<i>in vivo</i> (mice)/ <i>in vitro</i>	4 and 20 mg/kg bw/d	—	—	信頼できない	・ICR マウスを用いた12週間の経口毒性試験であり、GLPやOECDテストガイドラインに準拠していない。マウスを3つのグループに分け、対照、4又は20 mg/kgのチアメトキサムを投与した。試験の終わりには、観察はほぼ肝臓のみについて行われた(組織病理学的及び生化学的修飾)。 ・OECDガイドラインに従っておらず、効果に関連する用量に関する明確な関係が示されていないため、サポートとして使用することはできない。 ・この研究はチアメトキサムの毒性がどのように作用するかを示すものであり、追加データとなる可能性がある[区分c]。  ・用量設定が2群だが、低用量でも肝臓に悪影響を起しているため、リスク評価に必要	毒性経路に関する追加データ	・マウスに4及び20 mg/kg体重/日のチアメトキサムを強制経口投与により12週間ばく露した試験。チアメトキサムの慢性ばく露により脂質異常症と非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)が引き起こされた(4及び20 mg/kg体重/日)。さらに、チアメトキサム処理マウスの肝臓では、酸化ストレスの悪化、機能不全、構造の乱れも観察された(4及び20 mg/kg体重/日)。  ・被験物質の純度等が示されておらず、検体中濃度が未検証。  ・試験の目的が評価の目的と異なる。

10	542	Effects of Neonicotinoids on Promoter-Specific Expression and Activity of Aromatase (CYP19) in Human Adrenocortical Carcinoma (H295R) and Primary Umbilical Vein Endothelial (HUVEC) Cells	TOXICOLOGICAL SCIENCES, 149 (1), 134-144	2016	Caron-Beaudoin, E; Denison, MS; Sanderson, JT	Universities in Quebec, Canada	<a href="https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv220">https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv220</a>	毒性/生化学	原著	—	—	—	—	—	—	—	—	—	区分c ・試験ガイドラインに準拠していない <i>in vitro</i> 試験 ・供試化合物はシグマ・アルドリッチから入手 ・DMSOに溶解し、100 mMのストック溶液とした。試験溶液中のDMSOの最終濃度は示していない ・陰性対照としてDMSO (0.1%) を使用 ・試験項目の濃度は、分析的に検証されていない	・ネオニコチノイドのヒト副腎皮質がん (H295R) 及び初代臍帯静脈内皮 (HUVEC) 細胞におけるCYP19の遺伝子誘導と酵素誘導への影響	・CYP19 遺伝子発現を検出する定量的リアルタイムPCR技術開発に関する文献。 ・H295R細胞におけるCYP19のプロモーター特異的発現に対する24時間ばく露の影響：チアマトキサム投与により、不特定プロモーター由来のCYP19 発現及びプロモーターPII及びI.3を介した発現をほぼ同程度(12.2~15.7倍)強く増加させた。PII由来のmRNAレベルも0.3 μMで有意に上昇した(2.6倍)。 ・各細胞タイプのアロマトゼ活性に対する各農薬の濃度依存効果 H295R細胞：0.1~3 μMの濃度で統計的に有意にアロマトゼ活性を誘導し、二相性の濃度応答曲線を生じ、チアマトキサムは約1 μMで最大の効果を示した。 初代HUVEC細胞：アロマトゼ活性を統計的に有意に誘導しなかった。 ・被験物質の0.1~30 mMの安定性情報がない。  ・試験の目的が評価の目的と異なる。
11	1338	Behavioral and biochemical effects of neonicotinoid thiamethoxam on the cholinergic system in rats	Ecotoxicology and Environmental Safety, 73, 101-107	2010	Rodrigues K et al	Universidade Federal do Para	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2009.04.021">https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2009.04.021</a>	毒性/神経毒性	原著	ECHA (2019) P.135	—	—	—	—	—	—	—	・神経毒性に関するメカニズム試験 ・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・皮下投与によりコリン作動性伝達への影響が生じ、不安行動を引き起こした可能性が示唆された	・ラットに25、50及び100 mg/kg体重/日のチアマトキサムを7日間皮下投与し、オープンフィールド及び高架式十字迷路でのパフォーマンスをテストし、さまざまな脳領域 (海馬、線条体、皮質) のAChE活性と、ラット海馬のシナプトソームの高親和性コリン取り込み (HACU) を測定した。50及び100 mg/kg体重/日で不安行動の増加を誘発した。また、HACU及びAChE活性が有意に減少した。 ・投与経路は皮下 ・供試動物に関する情報(入手先等の情報)が示されていない。  ○ ・食安委評価書案に記載の急性神経毒性試験(ラット)[9.(1)]のNOAELは雌雄とも100 mg/kg体重/日、90日間亜急性神経毒性試験(ラット)[9.(2)]のNOAELは雄で95.4 mg/kg体重/日、雌で216 mg/kg体重/日  ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.299~302に記載あり ・ECHA(2019)ではげっ歯類の神経毒性試験データとして引用されている。	
12	募3	An Overview on the Effect of Neonicotinoid Insecticides on Mammalian Cholinergic Functions through the Activation of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors	International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 May 6;17(9):3222.	2020	Houchat JN et al.	University of Orleans	doi: 10.3390/ijerph17093222. PMID: 32384754	神経毒性	総説	—	—	—	—	—	—	—	—	シンジェンタの報告書に情報はあがるが、適合性なし。その理由が“総説”として記載なしなのは不当。	チアマトキサムはラットの線条体に興奮作用を起こし、哺乳類α7ニコチン性アセチルコリン受容体に影響を及ぼすことが報告されている。これらはリスク評価に必要。	・哺乳類の神経細胞nAChR(α7とα4β2受容体)とコリン作動性機能に対するネオニコチノイド系殺虫剤の作用機序に関してまとめられた総説。 ・内因性リガンドであるAChに対するnAChR応答に関してネオニコチノイドの調節効果を確認するために、哺乳類の神経細胞nAChRには効果がないことが知られているチアマトキサムを併用または前処理すると、AChによるα7受容体を介した誘導電流は減少した。アルツハイマー病 (AD) の現在の治療法はアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤であるが、神経細胞nAChRを介して神経変性疾患にネオニコチノイド系殺虫剤が関与する可能性をさらに調査するには、追加の研究が必要である。 <i>in vivo</i> でチアマトキサムとクロリアジンはラットの線条体中のα4β2及びα7受容体を活性化し、ドーパミンの放出を誘発した。チアマトキサムはラットの自発的な運動活動を減少させ、海馬、皮質、線条体でのAChE活性を低下させた。ネオニコチノイドが血液脳関門 (BBB) に直接悪影響を及ぼすことを強調した研究はないが、BBBのメカニズムを変化させる毒性能力に関する研究は極めて重要である。 ・試験条件等のデータが示されていない。  ・Review論文であり、概説的内容	
13	1339	Effects of the neonicotinoids thiamethoxam and clothianidin on <i>in vivo</i> dopamine release in rat striatum	Toxicology Letters, 192, 294-297	2010	Machado de Oliveira I et al.	University of Vigo	<a href="https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.11.005">https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.11.005</a>	毒性/神経毒性	原著	ECHA (2019) P.136	—	—	—	—	—	—	—	・神経毒性に関するメカニズム試験 ・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・ラット脳への高濃度の投与した結果、脳内線条体ドーパミンが増加がニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR)に関連している可能性が示唆された	・ラットに対しチアマトキサムを7日間連日脳内に設置した透析プローブで投与した試験。10 mmol/L投与でドーパミンが有意に増加した。 ・被験物質の情報(純度、入手先以外) の具体的なデータが示されていない。  ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.302~305に記載あり ・ECHA(2019)ではげっ歯類の神経毒性試験データとして引用されている。  ・メカニズムとしてnAChRが関与していることを表すデータとしては重要かもしれないが、高濃度での影響をみており、リスク評価に利用できない。	
14	608	Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons	Archives of Toxicology, 95 (6), 2081-2107	2021	Loser, D.; Hinojosa, M.G.; Blum, J.; Schaefer, J.; Brull, M.; Johansson, Y.; Suciu, I.; Grillberger, K.; Danker, T.; Moller, C.; Gardner, I.; Ecker, G.F.; Bennekou, S.H.; Forsby, A.; Kerschbaum, H.A.	The University of Tübingen, Germany.	<a href="https://doi.org/10.1007/s00204-021-03031-1">https://doi.org/10.1007/s00204-021-03031-1</a>	毒性/神経毒性	原著	—	—	—	—	—	—	—	—	区分c ・リスク評価に利用できる新たな知見ではない	・SH-SY5Y神経芽腫細胞あるいはLUHMES神経前駆細胞から作成したドーパミン作動性ニューロンステムによりネオニコチノイドのニコチン作用の検討	・ドーパミン作動性神経細胞及びSH-SY5Y 神経芽腫細胞に対しチアマトキサム (最終濃度範囲0.046~100 μmol/L) を投与して、機能的エンドポイントとしてCa <sup>2+</sup> イメージングを用いて[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> の測定を行うことにより、各種効果を評価した。10~100 μmol/Lのチアマトキサム投与による、Ca <sup>2+</sup> イメージングによるヒトSH-SY5Y神経芽腫細胞及びLUHMES神経前駆細胞の[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> シグナル伝達に対する影響はみられなかった。0.046~100 μmol/Lのチアマトキサム投与による、α7nAChRアロステリックモジュレーターPNUとの併用時のCa <sup>2+</sup> 流入において増強効果はみられなかった。1~10 μmol/Lのチアマトキサム前処理による、非α7アゴニストABT594に対する応答は調節効果を示さなかった。 ・被験物質の情報 (入手先以外) の具体的なデータが示されていない。  ・可能性評価  ・毒性が発現していない。	

15	追1	Thiamethoxam inhibits blastocyst expansion and hatching via reactive-oxygen species-induced G2 checkpoint activation in pigs	Cellular Signalling, 53, 294-303	2019	Nie, Z. W., Niu, Y. J., Zhou, W., Kim, Y. H., Shin, K. T., Cui, X. S.	Chungbuk National University	<a href="https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.08.014">10.1016/j.cellsig.2018.08.014</a>	毒性/胚毒性	原著	—	—	<i>in vitro</i> (porcine oocytes)	0.4; 0.8 and 1.6 mmol/L of thiamethoxam	—	—	信頼できない	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアメトキサムが ROS 依存性 DNA 損傷 チェックポイント応答を介してブタの着床前の胚発生に悪影響を誘発するという仮説を確認するための非ガイドラインの <i>in vitro</i> 研究。</li> <li>・ブタの初期胚を様々な濃度のチアメトキサムにばく露し、その後 7 日間培養した。胚盤胞の形態、細胞数、ROS 含有量、潜在的な DNA 損傷チェックポイント及び ROS による DNA 損傷のその他の兆候について観察が行われた。研究結果は、チアメトキサムが酸化ストレスを誘発し、ミトコンドリアの機能を破壊することを示唆している。</li> <li>・OECD ガイドラインに従っておらず、効果に関連する用量に関する明確な関係が示されていないため、サポートとして使用することはできない。</li> <li>・この研究はチアメトキサムの毒性がどのように作用するかを示すものであり、追加データとなる可能性がある [区分c]。</li> </ul>	毒性経路に関する追加データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアメトキサムが ROS 依存性の DNA 損傷チェックポイント応答を介してブタの着床前胚の発生を妨げるという仮説を検証した試験。</li> <li>・卵母細胞の単為生殖活性化後、0.4、0.8 及び 1.6 mmol/L のチアメトキサムを培地に添加して影響を観察した。抗γH2AX 抗体、抗P53 抗体、抗BrdU 抗体等による免疫蛍光染色、RT-PCR、ROS 含有量、ウエスタンブロット分析等を用いて評価した。</li> <li>・1.6 mmol/L のチアメトキサム投与により、胚盤胞率が有意に減少した。また、サイズも減少した。別試験では ROS 産生量が増加した。これらの結果は、チアメトキサムが酸化ストレスを誘発し、ミトコンドリアの機能を破壊することを示唆している。</li> <li>・被験物質の情報（純度等）の具体的なデータが示されていない。</li> <li>・食安委評価書案に記載の生殖発生毒性試験[10.]では、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められていない。</li> <li>・生殖発生毒性のメカニズムには検討には該当しない。</li> </ul>
16	専門委員4	The use of a unique co-culture model of fetoplacental steroidogenesis as a screening tool for endocrine disruptors: The effects of neonicotinoids on aromatase activity and hormone production	Toxicol Appl Pharmacol. 2017 Oct 1:332:15-24. doi: 10.1016/j.taap.2017.07.018.	2017	Caron-Beaudoin E et al	Université du Québec à Montréal	doi: 10.1016/j.taap.2017.07.018.	内分泌かく乱作用	原著	NTP(2020)P.25	—	H295R ヒト副腎皮質癌細胞と胎盤由来 BeWo ヒト絨毛癌細胞	0.1, 0.3, 3, 10 μM	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒト由来細胞で、チアメトキサムが低用量で、女性ホルモン産生に影響を及ぼすことを示した論文。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアメトキサムがアロマターゼの触媒活性とステロイドホルモンの生成に及ぼす影響を調べた論文。3 μM 以上のチアメトキサムばく露により H295R 細胞でのアロマターゼ活性が有意に増加した。また、0.3 μM 以上で DHEA、エストロンの産生が有意に増加、10 μM 以上でエストロンの産生が有意に増加した。0.1 μM 以上でエストロールの産生が有意に減少した。チアメトキサム 3 μM 投与により H295R 細胞で CYP3A7 の発現が誘導され、本誘導はエストロールを 5 ng/mL 加えると抑制された。</li> <li>・NTP 評価書(2020)P.25 に記載あり</li> <li>・食安委評価書案に記載の生殖発生毒性試験[10.]では、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められていない。</li> <li>・懸念される繁殖毒性、催奇形性が認められておらず、評価に使用できる情報がない。</li> </ul>
17	301	Investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of widely used neonicotinoid insecticides in HepG2 and SH-SY5Y cells	Toxicology and Industrial Health, 34 (6), 375-383	2018	Senyildiz, M; Kilinc, A; Ozden, S	Istanbul University, Turkey.	<a href="https://doi.org/10.1177/0748233718762609">https://doi.org/10.1177/0748233718762609</a>	毒性/遺伝毒性	原著	—	—	<i>in vitro</i> ヒト神経芽腫 (SH-SY5Y) 及びヒト肝細胞がん (HepG2) 細胞	(細胞毒性アッセイ) 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 mmol/L (アルカリコメットアッセイ) 50, 100, 200, 500 μmol/L	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・区分c</li> <li>・ネオニコチノイド系殺虫剤がヒト神経芽腫 (SH-SY5Y) 細胞及びヒト肝細胞がん (HepG2) 細胞の細胞毒性と DNA 障害に及ぼす可能性について調査</li> </ul>	・ネオニコチノイド系殺虫剤の <i>in vitro</i> 細胞に対する細胞毒性と DNA 損傷に及ぼす可能性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒト神経芽細胞腫 (SH-SY5Y) 及びヒト肝細胞がん (HepG2) 細胞を 96 ウェルプレートに播種し、チアメトキサムを 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 及び 4 mM の濃度で 24 時間及び 48 時間ばく露した後、MTT アッセイ又は NRU テストが実施された。SH-SY5Y 細胞は 100 μM 以上、HepG2 細胞は 500 μM で tail intensities 増加が認められた。</li> <li>・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。</li> </ul>
18	1332	Evaluation of high-throughput genotoxicity assays used in profiling the US EPA ToxCast™ chemicals	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 55, 188-199	2009	Knight A, Little S, Houck K, Dix D, Judson R, Richard A, McCarroll N, Akerman G, Yang C, Birrell L and Walmsley R	Gentronix Ltd, EPA等	<a href="https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.07.004">https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.07.004</a>	毒性/遺伝毒性	総説	ECHA (2019) P.62	—	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング法の評価を試みた試験であり、個々の被験物質に関する結果を示していない。</li> </ul>	・3 つのハイスループット遺伝毒性アッセイのスクリーニング法にはさらなる検討が必要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング法 (GreenScreen HC GADD45a-GFP (Gentronix Ltd.), CellCiph p53 (Cellumen Inc.) 及び CellSensor p53RE-bla (Invitrogen Corp.)) の評価に関する総説</li> <li>・いずれのハイスループットスクリーニングアッセイにおいてもチアメトキサムに遺伝毒性は認められず、従来の評価を変更するものではなかった。</li> <li>・ECHA 評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.196~198に記載あり</li> <li>・ECHA(2019)では <i>in vitro</i> 遺伝毒性として引用されている。</li> <li>・スクリーニング系が遺伝子発現をみるものであり、遺伝毒性の評価には利用できない。</li> </ul>	
19	1337	Using Nuclear Receptor Activity to Stratify Hepatocarcinogenesis	PLoS ONE, 6 (2), e14584	2011	Shah I, Houck K, Judson R, Kavlock R, Martin M, Reif D, Wambaugh J, Dix D	EPA	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014584">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014584</a>	毒性/発がんメカニズム試験	原著	ECHA (2019) P.72	—	<i>in vitro</i>	0.004~40 mmol/L	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・核受容体の役割を基にげっ歯類における肝発がん発生のメカニズムについて考察した報告</li> <li>・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験</li> </ul>	・核受容体の試験を行うことは、げっ歯類にて認められた肝毒性の人への外挿性の判断に有用である	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ToxCast プロジェクトから選定された 309 化学物質について、<i>in vitro</i> ハイスループットスクリーニングによるヒト核内受容体活性を取得し、ToxRefDB から取得したげっ歯類における肝臓がんとの関連を調査した。すべての <i>in vitro</i> データは ToxCast 公開データが使用された。げっ歯類の発がん物質はヒト核内受容体に対する効力が高く、同様の核内受容体活性を持つ化学物質はげっ歯類の肝臓がんの進行度と強く関連していた。</li> <li>・ToxCast 等の利用可能なリソースを用いて、肝臓がん核内受容体活性などの有害な結果につながるイベントの変動に基づいて、何千もの環境化学物質を効率的に階層化するためのツールを開発することを旨とした文献。</li> <li>・被験物質の情報（純度等）の具体的なデータが示されていない。</li> <li>・ECHA 評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.504~507に記載あり</li> <li>・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。</li> <li>・スクリーニング系に関する文献であり、リスク評価には利用できない。</li> </ul>