公表文献調査報告書
イミダクロプリド

別添 5
適合性及び信頼性判断理由

目次

ヒトに対する毒性.....3
M-765518-01-1.....3
M-513337-01-1.....6
M-766318-01-1.....10
M-766368-01-1.....12
M-768924-01-1.....16
M-448064-01-1（EFSA で引用）.....17

ヒトに対する毒性

M-765518-01-1

Badgujar, Prarabdh C.; Jain, S. K.; Singh, Ajit; Punia, J. S.; Gupta, R. P.; Chandratre, Gauri A.;, 2013
Immunotoxic effects of imidacloprid following 28 days of oral exposure in BALB/c mice.
適合性区分：b
判断理由：

本文献に関する考察

本文献では、イミダクロプリドは28日間強制経口投与により BALB/c マウスに対して、SRBC 誘発免疫反応に及ぼす免疫抑制作用の可能性を取り上げている。著者らは、イミダクロプリドが直接的な免疫抑制作用を示し、5mg/kg以上の用量でT細胞を介した反応を阻害し、また抗体反応にも影響を及ぼすと主張している。そして、本文献のNOAELは、DTHアッセイにおいてみられた統計学的有意差に基づき2.5mg/kg体重/日と結論され、この試験結果を基にすると、現行の参照値の参考としているNOAELより低い値となる。
しかし、この文献に述べられている非GLP下で実施された研究報告は、用いられた方法や結果に関する記載情報が不充分などの点から、この文献報告からイミダクロプリドが直接的な免疫抑制作用を有するという結論に至る判断には疑問が残り、リスク評価パラメーターを設定又は見直すために利用可能（区分a/定量的データに分類）となりうる文献とは考えられなかった。その理由を以下に示す。

1. 非GLP試験であり、従ったガイドラインが明記されていない。

2. 被験物質に含まれる不純物の情報が不明

3. 調製液の調製時期、投与容量の情報が不明

4. 血液学的検査について
- リンパ球、好中球、血小板への影響に用量に関連した影響は認められなかった。白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットにも用量に関連した影響は認められていない。
- 背景データが記載されていないため、適切な評価ができない。

5. 体重，臓器重量，Splenic index，Spleen cellularity
- 体重増加量に用量相関性がない。開始時に比べ、終了時の増加割合を以下に示す。
  溶媒対照群;+2%,
  2.5mg/kg体重/日群;－6%, 5mg/kg体重/日群;+3%, 10mg/kg体重/日群;－8%
- 臓器重量
  肝臓、腎臓、肺については陽性対照も含め臓器重量に有意な変化は認められなかった。
  脾臓対体重比重量は溶媒対照群に比べイミダクロプリド投与群は全て低値を示しているが、統計学的な有意差は伴っておらず、統計学的な有意差を伴った低下は陽性対照群でのみで認められている。一方、OECD451に従ってGLP下で実施された24ヵ月マウス（$B_6C_3F_1$）発がん性試験(5.5.3/02, M-026310-01-1, 混餌投与，最大耐量を超えた試験)において、最高用量である2000ppm群（423mg/kg体重/日）で、脾臓重量が低値を示した。しかし、この投与用量では体重増加抑制が顕著であり、詳細な病理組織学的検査において、423mg/kg体重/日までイミダクロプリドが脾臓に対して悪影響を及ぼすという兆候は見られなかったことから、

脾臓重量の低下は毒性学的に意味のあるものとはみなされない。
またSplenic index及びSplenic cellularityについても用量に依存した低下が認めれていないことから、これらの脾臓の影響がイミダクロプリドによる直接的な免疫抑制作用によるものとは感がられなかった。

6. 赤血球凝集アッセイ(HA titer)

- 本アッセイは十分に検証されておらず、国際的に認められている試験ガイドライン（OPPTS 870-7800, ICHガイダンス）で体液性免疫反応の評価のために推奨されている試験法ではない。
- 抗体価の減少には中用量のみで統計学的有意差が認められいて、用量関連性がみられず、対照群との差は、低及び中用量より、高用量群が一番小さい（陽性対象シクロホスファミド処理後に観察される抗体価の減少は、イミダクロプリドによる減少よりはるかに顕著である。また、溶媒対照群の背景値が示されていないため、イミダクロプリドによる減少が意味のある反応であるか結論はだせない。）

7. 遅延型過敏反応(DTH 反応)

- 本文献でNOAEL/NOELとした2.5mg/kg体重/日は、DTH(遅延型過敏)アッセイにおける統計学的有意差に基づき設定されている。
- このアッセイは国際的に認められている試験ガイドライン（OPPTS 870-7800, ICHガイダンス）で推奨されている試験法ではなく、また十分に検証されておらず、広く使われていない。
- ICHガイダンスでは正当な理由がない場合には、免疫の際、抗原とアジュバントを併用すべきではないと述べられているが、本試験では理由もなくアジュバントを使用している。
- 陽性反応（免疫抑制反応）とする閾値を決定するための背景データが述べられていない。
- 動物個体内における左右のfoot padの比較が実施されていない。

8. リンパ球増殖アッセイ

- 本アッセイは十分に検証されていない。
- PHAに対する増殖反応として溶媒対照で得られた刺激指数は1.253を示し、一方、免疫抑制剤である陽性対照のシクロホスファミドの刺激指数は1.026であった。このように、溶媒対照群に比べ陽性対照の刺激指数は18％しか減少しておらず、差が小さく、このアッセイの結果からイミダクロプリドを評価するのは不可能であるものと考える。

9. 病理組織学的検査

肝臓、脾臓及びFoot pad（DTH 反応）について実施している。
肝臓及び脾臓

- 病理で認められた所見の頻度及び程度の情報がない。他の所見の有無、また認められた所見についての情報がない。認められた白脾髄の変化は、全身状態の低下に伴ってしばしば認められるものである。胸腺重量や組織学的検査は、感度の高いストレス指標として知られているが、今回の調査ではそれが検討されていないためこの点での確認ができない。
- イミダクロプリド10mg/kg体重/日群まで脾臓重量に統計学的に有意な減少は認められなかったにもかかわらず、中程度から重度のリンパ球減少や、うっ血とともに好中球と細網内皮系細胞を増加させたと本文及び病理組織学的写真の説明文に記述されおり、双方に矛盾があるものと考える。

- 脾臓の病理組織学的所見は400倍という高倍率で撮影されており、この高倍率で画像が撮影されているため、白脾髄内のオリエンテーションが不可能であり、リンパ濾胞、動脈周囲鞘(PALS)、辺縁帯が示されているのか明らかではない。細胞間の広い空間は、委縮したアーティファクトを示唆するものと考えられる。画像中に赤血球が存在せず、血管も目立たず拡張していないため、うっ血を確認することはできない。
- 肝臓における脂肪変性と評価されている所見については、脂肪に特徴的な肝細胞の空胞がはっきり区分けされていない。脂肪染色を行っていない。
- OECD451に従ってGLP下で実施された24ヵ月マウス（$B_6C_3F_1$）発がん性試験(5.5.3/01 M-026310-01-1, 5.5.3/02,M-026310-01-1, 混餌投与)においても、肝臓、脾臓ともに本文献で報告されているような所見は認められていない。

Foot pad（DTH反応）

- 対照群の病理写真(Fig4a)は低倍率（×100）で検査したものであり、皮下にまでおよんだ顕著な急性炎症が確認できる。しかし、リンパ球の存在については推論できない。
- 被験物質投与群の病理写真は高倍率（×400）のため、炎症の状態を総合的に判断することは困難であった。一方、この倍率ではCell typeを評価することができない。
- グレードに関しては、適用したスコアリングの基準となる情報や、評価した切片数が記載されておらず、各群のまとめで示されており、個体間のバラツキに関する情報も一切ない。
- 免疫組織学的検査が実施されていないため、特定のCell typeの定量を推論することができない

尚、GLP下においてOPPTS 870-7800 に従ったガイドラインによって実施した免疫毒性試験([redacted] 2010;5.8.1/01, M-394980-01-1)では、供試動物はラットまた混餌投与ではあるが、28日間混餌投与しその免疫毒性(免疫抑制)の可能性を調べているが、最高用量である186mg/kg体重/日まで、免疫毒性の証拠は認められていない。

以上に示した通り、この文献に述べられている非GLPで実施された研究報告は、用いられた方法、結果に関する記載情報が不充分であることから、この文献報告からイミダクロプリドが直接的な免疫抑制作用を有するという結論に至る判断には疑問が残り、またリスク評価パラメーターを設定又は見直すために利用可能と判断される研究報告（区分a/定量的データ）として分類できないものと考えられた。

M-513337-01-1

Bhardwaj, Shipra; Srivastava, M. K.; Kapoor, Upasana; Srivastava, L. P.,
2010
A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: Morphological, biochemical and histopathological evaluations.

適合性区分 b

判断理由 :

本文献に関する考察

本文献では、Wister 系雌ラットに 90 日間反復強制経口投与を行い、体重、摂餌量及び臓器重量の測定、血液一般及び生化学的検査，尿検査，神経行動学的検査、アセチルコリンエステラーゼ測定及び病理組織学的検査を実施している。その結果、20mg/kg 体重/日で認められた形態学的変化、血液生化学的検査及び神経病理学的検査結果に基づき、10mg/kg 体重/日を雌ラットの無影響レベル(NOEL)として設定している。この NOEL は現行の参照値を下回るものではない。また、本文献における情報の不足が認められている。更に、混餌投与と強制経口投与との違いはあるが、登録取得目的で弊社が所有している GLP 下で実施された試験の結果と相違が認められている。結果の評価についての信頼性の重みづけは、GLP 下でテストガイドラインに準拠して実施された試験成績の方にあるものと考えているが、具体的に、本文献における情報不備の点とともに結果の差を示す。

1. 非GLP試験であり、従ったガイドラインが明記されていない。

2. 被験物質に含まれる不純物の情報が不明

3. 調製液の調製時期、投与容量の情報が不明

4. 雌のみの実施

5. 病理組織学的検査は肝臓、腎臓及び脳のみを実施

6. GLP下で適したテストガイドラインで実施された試験の結果と比較

比較した試験成績①～⑦については、本文末に記載する。

臨床観察　体重

本文献では、20mg/kg 体重/日群で下痢、流涎、立毛、呼吸困難、体重増加抑制がみられていると記載されている。流涎及び下痢を除き、その他の症状は、弊社の試験成績からみても、イミダクロプリドで認められる症状として合致しているものと考える。しかし、どのような頻度で認められたか、また発症時期などの記載がなく、リスク評価の点で情報が不足している。

また、GLP で実施された急性経口毒性試験①及び②においては、本文献の最高用量である 20mg/kg 体重より高い用量である 100mg/kg 体重(雌)で毒性徴候は認められていない（雄では 50mg/kg 体重)。また⑥急性神経毒性試験においても、雄で中用量である 151mg/kg 体重、雌では 350mg/kg 体重で症状は認められているものの、低用量である雄では 42mg/kg 体重、雌では 151mg/kg 体重で、臨床症状は認められておらず、食品安全委員会において、42mg/kg 体重が神経毒性、一般毒性の観点から NOAEL と評価されている。

90 日反復経口毒性試験③では 2400ppm(雌 422.2mg/kg 体重/日，雄 300.2mg 体重/kg/日)で体重増加抑制は認められたが、臨床症状は何ら認められていない。また 90 日間反復経口投与神経毒性試験⑦では、3000ppm(雌 213mg/kg 体重/日，雄 196mg/kg 体重/日)においても中毒症状は認められず、10%以上の増体重抑制がみられたが、1000ppm(雌 69.3mg/kg/日，雄 63.3mg/kg

体重/日)では雌で対照群に比べ、雌で平均約 4%、雄で平均約 8%の低値であった。摂餌量については、90 日間反復経口毒性試験④、90 日間反復経口投与神経毒性試験⑦ともに、1kg あたりの摂餌量に低下は認められなかった。

血液生化学的検査

本文献では GPT、GOT、グルコース、及び BUN の増加が 20mg/kg/day で統計学的に有意な変化が認めれているとあるが、その程度は極めて軽度であった（GPT;138%, GOT;116%, Glucose;120%, BUN;173%)。

一方、90 日間反復経口毒性試験③、90 日間反復経口投与神経毒性試験⑦ともに、最高用量（③2400ppm(雌 422.2mg/kg 体重/日, 雄 300.2mg/kg 体重/日） ⑦3000ppm(雌 213mg/kg 体重/日, 雄 196mg/kg 体重/日)）においても、これらの変化は認められていない。

このようなことから、本文献で報告されている統計学的有意差については、背景データの提示がないため判断は難しいが、GLP 下での試験で影響が認められていないこと、また影響の程度が極めて軽度であることから、生物学的有意性の観点から、本文献の結果を毒性影響とする重みづけは低いものと考える。

臓器重量

文献では 20mg/kg 体重/日で肝臓及び腎臓重量の対体重比の増加が認められている。しかし、90 日反復経口投与毒性試験③及び 1 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験④, ⑤では 20mg/kg 体重/日より高い最高用量群でも認められていない。

自発運動能

文献では、20mg/kg 体重/日群で、統計学的に有意な低下が認められている。しかし、90 日間反復経口神経毒性試験⑦では、最高用量(3000ppm, 雌 213mg/kg 体重/日, 雄 196mg/kg 体重/日)においても一貫性のある変動は認められなかった。また、急性神経毒性試験⑥において、150mg/kg 以上で自発運動能、移動運動能の低下が認められているものの、50(42)*mg/kg 体重では影響がみられなかった。 *;分析値

脳中のアセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性

文献では 20mg/kg 体重/日群において、対照群に比較し、脳での活性値は 66.9%であり、統計学的有意差を伴った。

しかし一方で、90 日間反復経口投与毒性試験③、1 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験④, ⑤では、20mg/kg 体重/日よりもはるかに高い用量でアセチルコリンエステラーゼの阻害は認められていない。

尚、文献中の表 8 の( )内の数値は percent inhibition となっているが、この値は各群の測定値に対して、対照群の増加率が阻害率として計算されており、生物学的意義があるとされる 20%阻害という基準と比較できる数値ではない。

肝臓、腎臓及び脳の病理組織学的検査

病理組織学的検査では、鏡鏡所見が示されているが、この所見の頻度や程度の情報が記載されていない。また別の臓器の病理組織学的検査所見の有無が記載されていない。これだけでは被験物質の影響かどうかの判断ができない。また、90 日間反復経口投与毒性試験③、1 年間慢

性毒性/発がん性併合試験④、⑤、90 日間神経毒性反復経口投与毒性試験⑦において、当該文献で報告されている病変は認められていない。

以上に示した通り、本文献の内容は評価に利用できるほど十分ではなく、加えて本文献での報告は、GLP 下で適したガイドラインに準拠し実施した試験の結果と差異もあることから、この文献は、リスク評価パラメーターを設定又は見直すために利用可能（区分 a/定量的データに分類）となりうる文献とは考えられなかった。

比較した試験成績

①急性経口毒性試験([redacted] 1989a, 5.2.1/02)
OECD401(1987), US-EPA Subdivision F §81-1(1984)
ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,
1 群雌雄各 5 匹, 試験開始時；雄 7～8 週齢(167～187g), 雌 10～12 週齢(168～194g)
被験物質の純度；94.2%
強制経口投与
調製溶媒、2%v/v クレモホアEL水溶液(脱イオン水)
投与用量;雄- 50, 100, 250, 315, 400, 450, 500, 1800mg体重/kg
雌- 100, 250, 315, 400, 450, 475, 500, 1800mg体重/kg
投与容量;10mL/kg 体重

②急性経口毒性試験([redacted] 1991, 5.2.1/03)
OECD401(1987), US-EPA Subdivision F §81-1(1984)
ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,
1 群雌雄各 5 匹, 試験開始時；雄 7～8 週齢(168～184g), 雌 10～11 週齢(169～186g)
被験物質の純度；96.0%
強制経口投与
調製溶媒、2%v/v クレモホアEL水溶液(脱イオン水)
投与用量;雄- 50, 200, 350, 400, 500, 600, 750, 1800mg/kg体重
雌- 100, 400, 450, 500, 600, 1000mg/kg体重
投与容量;10mL/kg 体重

③90 日間反復経口投与毒性試験([redacted] 1989, 5.3.1/01)
US-FIFRA guideline(1984)
ウィスター(WISW, Cpb)系雌雄ラット,
1 群雌雄各 10 匹, 試験開始時；雄 約 5～6 週齢(64～102g), 雌 10～11 週齢(63～91g)
被験物質の純度；95.3%
混餌投与
投与用量;雌雄;0, 150, 600, 2400ppm(下線は回復群の設定あり)
雄-0, 14.0, 60.9, 300.2mg/kg体重/日
雌-0, 20.3, 83.3, 422.2mg/kg体重/日

④1 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験([redacted] 1991, 5.5.1/01)
US-FIFRA guideline(1984)
ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,

１群雌雄各 50 匹(主群)+10 匹(中間屠殺群), 試験開始時；雄 約 4～6 週齢(平均体重雄約 81g, 雌約 76g)
被験物質の純度；95.3%
混餌投与
投与用量;雌雄;0, 100, 300, 900ppm
雄-0, 5.7, 16.9, 51.3mg/kg体重/日
雌-0, 7.6, 24.9, 73.0mg/kg体重/日

⑤1 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験([redacted] 1991, 5.5.1/02)
OECD453(1981)
ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,
１群雌雄各 50 匹(主群)+10 匹(中間屠殺群), 試験開始時；雄 約 5～6 週齢(平均体重雄約 90g, 雌約 84g)
被験物質の純度；95.3%
混餌投与
投与用量; 雌雄;0, 1800ppm
雄-0, 102.6mg/kg体重/日
雌-0, 0, 143.7mg/kg体重/日

⑥急性神経毒性試験([redacted] 1994, 5.7.1/01)
US-EPA Subdivision F §81-8(SS)
SD(Sas:CD(SD)BR)系雌雄ラット
１群雌雄各 12 匹(主群)+6(衛星群)
試験開始時；雌雄 9 週齢(平均体重 雄 261g, 雌 168g)
被験物質の純度；97.6～98.8%
単回強制経口投与
調製溶媒；0.5%メチルセルロース及び0.4%Tween80を含有する脱イオン水
投与用量;0、20(20, 雌のみ), 50(42), 150(151)、350(307)mg/kg体重, ( )分析値
投与容量;10mL/kg体重

⑦90 日間反復経口投与神経毒性試験([redacted] 1994, 5.7.4/03)
US-EPA Subdivision §82-5(b)
Fischer 344(CDF(F-344)/BR)系雌雄ラット,
１群雌雄各 12 匹(主群)+6 匹（衛星群），試験開始時；平均体重;雄-155g, 雌 117g
被験物質の純度；97.6～98.8%
混餌投与
投与用量;雌雄;0, 150, 1000, 3000ppm
雄-0, 9.3, 63.3, 196mg/kg体重/日
雌-0, 10.5, 69.3, 213mg/kg体重/日

M-766318-01-1

Gatne, M. M.; Ramesh; Bhoir, P. S.; Deore, M. D.　2006
Immunotoxicity studies of imidacloprid in rats
適合性区分 b

判断理由：

本文献に関する考察

Gatneらが発表した論文では、イミダクロプリドをSD系ラットに対して、28日間強制経口投与を実施し、免疫抑制作用の可能性を取り上げている。著者らは、その目的を果たすため、赤血球凝集抗体価(HAT)、遅延型過敏症(DTH)反応、羊赤血球に対する白血球遊走阻害（LMI）および食細胞指数をパラメーターとして調査しており、要約によれば、HATおよびDTH反応で低下が認められたことにより、免疫毒性作用が示唆されると主張している。また本文献のNOAELは、最低用量(16mg/kg体重/日)で影響が認められているため、特定されておらず、現行の参照値に影響を及ぼすかどうかは不明瞭である。

しかし、この文献に述べられている非GLP研究の報告は、用いられた方法、結果に関する記載情報が不充分であることから、この文献報告からイミダクロプリドが直接的な免疫抑制作用を有するという結論に至る判断には疑問が残り、またリスク評価パラメーターを設定又は見直すために利用可能（区分a/定量的データに分類）となりうる文献とは考えられなかった。その理由を以下に示す。

1. 非GLP/準拠したテストガイドラインの記載なし。
2. 被験物質の不純物の情報がない。
3. 陽性対照が設定されていない。
4. 投与容量の情報なし。
5. 雌雄の各群の動物数が8例を満たしていない。
   雌雄合わせたデータ（10例）で統計処理を実施している。
6. 投与期間中の動物の臨床状態、体重、摂餌量などの記載がない。
7. 上記に加えて文献に用いられた各試験方法及び結果については以下の通りと考える。

赤血球凝集アッセイ(HA titer)

- 国際的に認められている試験ガイドライン（OPPTS 870-7800, ICHガイダンス）で推奨されている試験法ではなく、十分に検証されている方法ではない。
- 抗体価の減少には明らかな用量関連性がみられていない(対照群と比べ全ての投与群に有意な減少が認められているが、低用量と中用量との有意な差はなく、また中用量と高用量との間に有意な差が認められていない。)。
- 同時に設定されている陽性対照がないことに加え、陽性対照及び陰性対照の背景データが入手できないことから、陽性反応（免疫抑制反応）の閾値を決定するための基準が不明であり、評価は不可能と考える。

遅延型過敏反応(DTH アッセイ)

- このアッセイは国際的に認められている試験ガイドライン（OPPTS 870-7800, ICHガイダンス）で推奨されている試験法ではなく、十分に検証されておらず、広く使われていない。
- 同時に設定されている陽性対照がないことに加え、陽性対照及び陰性対照の背景データが入手できないことから、認められた差について正確な評価ができない。
- 対照群に比べ統計学的に有意な差は認められなかった。

食細胞指数（Phagocytic index）

- 国際的に認められている試験ガイドライン（OPPTS 870-7800, ICHガイダンス）で推奨されている試験法ではない。
- 対照群に比べ全ての投与群で有意差がみられているが、中間用量と高用量に統計学的に有意な差がられていない。
- 陽性対照及び陰性対照の背景データが入手できないとから、この差について正確な評価ができない。

白血球遊走阻害試験

- 国際的に認められている試験ガイドライン（OPPTS 870-7800, ICHガイダンス）で推奨されている試験法ではない。
- 最高用量である160mg/kg体重/日群で統計学的に有意な低下が認められているが、同時に設定されている陽性対照に加え、陽性対照及び陰性対照の背景データが入手できないことから、認められた差について正確な評価ができない。

病理組織学的検査

- 脾臓及び胸腺の病理組織学的検査所見が述べられているが、病理組織学的検査写真や頻度の情報がなく、この情報のみをリスク評価に利用することはできない。

尚、GLP下においてOPPTS 870-7800 に従ったガイドラインによって実施したラットにおける免疫毒性試験([redacted] 2010;5.8.1-01,M-394980-01-1)では、混餌投与ではあるが、28日間混餌投与しその免疫毒性（免疫抑制）可能性を調べているが、最高用量として186mg/kg体重/日まで、免疫毒性の証拠は認められていない。

以上に示した通り、この文献に述べられている非GLPで実施された研究報告は、用いられた方法、結果に関する記載情報が不充分であることから、この文献報告からイミダクロプリドが直接的な免疫抑制作用を有するという結論に至る判断には疑問が残り、またリスク評価パラメーターを設定又は見直すために利用可能と判断される研究報告（区分a/定量的データ）として分類できないものと考えられた。

M-766368-01-1

Kapoor, Upasana; Srivastava, M. K.; Trivedi, Purushottam; Garg, Veena,2014 Srivastava, L. P.
Disposition and acute toxicity of imidacloprid in female rats after single exposure
適合性区分 b

判断理由：

本文献に関する考察

本文献は、前報として、雌ラットを用いた 90 日間の反復経口投与毒性試験の 3 報告（[redacted] 2010, M-513337-01-1；[redacted] 2010, M-434092-01-1, 2011, M-603099-01-1）で、20mg/kg/day において、有害作用が認められていることから、20mg/kg の一用量を雌に単回経口投与し、ADME、脳および血球 AChE 活性及び生化学的検査を実施したものである。

しかし、上記3文献はGLP下で適したテストガイドラインで実施された90日間反復経口(混餌)投与毒性試験の結果と比較すると違いがみられ、その違いは強制経口投与と混餌の違いやイミダクロプリドの純度の違いのみで説明することは難しく、本文献の結果の信頼性の重みづけは低いものと考える。

また、本文献に述べられている非GLP研究の報告は、用いられた方法、結果に関する記載情報が不充分であることから、本文献での報告がリスク評価パラメーターを設定又は見直すために利用可能と判断される研究報告（区分a/定量的データに分類）とは考えられなかった。その理由を以下に示す。

1. GLP及び準拠したテストガイドライン：明記なし。
2. 被験物質；不純物の情報なし
3. 用量段階;1用量及び対照群を設定。
4. 分析法の記載が有効成分のみであり、代謝物6-CNA及び6-HNAに関して記載が無い。したがって、これら代謝物の定性性及び定量性が不明である。
5. GLP下で、ガイドラインに従っている毒性試験と比較し、相違が認められる。その相違点について以下に示す。比較した試験成績①～⑥については、本文末に記載する。

臨床観察

本文献では、20mg/kg 群で 6 時間ごとに投与 6 時間後から 48 時間までの下痢、流涎、立毛、呼吸困難、過剰分泌物(6 時間後のみ)、振せん(6 及び 12 時間後)がみられていると記載されており、下痢、流涎、過剰分泌物を除き、その他の症状は、弊社で実施された試験成績からみても、イミダクロプリドで認められる症状として合致しているものと考える。しかし、弊社の GLP 試験においては、急性経口毒性及び急性神経毒性において流涎、下痢、過剰分泌は報告されていない。またどのような頻度で認められたかの記載がない。

また、GLP で実施された急性経口毒性試験①及び②おいては、本文献の最高用量である 20mg/kg より高い用量である 100mg/kg(雌)で毒性徴候は認められていない(雄では 50mg/kg)。また③急性神経毒性試験においても、中用量である雄では 151mg/kg、雌では 350mg/kg で症状は認められているものの、低用量である雄では 42mg/kg、雌では 151mg/kg で、臨床症状は認められておらず、食品安全委員会において、42mg/kg が神経毒性、一般毒性の観点から NOAEL と評価されている。

アセチルコリンエステラーゼ阻害

単回経口投与によるアセチルコリンエステラーゼ阻害の試験成績はもちあわせていない。従って、比較できるデータがないため、この結果を直接的に否定する材料はないが、本文献では対照群は設定されているが、イミダクロプリド群は 1 用量しか設定されていないため、用量に関連した変化を確認できず、少なくとも定量的データとはみなすことはできないものと考える。

申請者は、イミダクロプリドがアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する可能性は低いものと考える。

イミダクロプリドは血液脳関門を通りにくいということが知られており、弊社の GLP 下で［メチレン-14C］イミダクロプリドを投与した試験においても、中枢神経系における放射能も微量であったことが確認されており、血液脳関門を容易に通過しないことが示唆されている。そのような状況下で、文献ではアセチルコリンエステラーゼの阻害が、脳と赤血球でほぼ同程度という試験結果については疑問が残る。また単回投与ではなく、反復混餌試験ではあるが、GLP 下で実施した 90 日間反復経口投与毒性試験④、1 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験⑤，⑥では、20mg/kg/日よりもはるかに高い用量*でもアセチルコリンエステラーゼの阻害は認められていないことから、イミダクロプリドがアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する可能性は低いものと考える。尚、本文献では対照群は設定されているが、1 用量しか設定されていないため、用量に関連した変化を確認できず、少なくとも定量的データとはみなすことはできないものと考える。

*90 日間反復経口投与毒性試験④

血球；試験開始 5，14 及び 17 週後（回復群）に測定

脳；試験開始 14 及び 18 週（回復群）に測定

いずれも最高用量(雄 300.2mg/kg 体重/日，雌 422.2mg/kg 体重/日)まで変化なし

1 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験⑥

血球；試験開始 6 か月，12 か月，18 か月，24 ヵ月に測定

脳；試験開始 12 か月及び 24 ヵ月に測定

いずれも最高用量(雄 102.6mg/kg 体重/日，雌 143.7mg/kg 体重/日)まで変化なし

血液生化学検査

血清中において、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、コレステロールについては統計学的な有意差が認められなかったが、GPT、GOT、総ビリルビン、BUN について統計学的に有意な増加が認められている。

しかし、GLP で OECD ガイドラインに準じて実施された弊社の試験成績である 90 日間反復経口毒性試験③、1 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験④，⑤において、同様な結果が得られていないこと、特に BUN については、標準誤差が大きく、また他の測定値についても文献で認められた増加はわずかであり、背景データの利用ができないこと、病理組織学的検査も実施されていないこと等からも、この検査結果の評価には信頼性の点で疑念が残る。

以上に示した通り、本文献内容の情報に欠落があり、また本文献での報告は、GLP 下で適したガイドラインに準拠し実施した試験の結果と差異があることから評価が困難であり、区分 a 及び定量的データとして分類できないものと考える。

比較した試験成績

①急性経口毒性試験([redacted] 1989a, 5.2.1/02)
OECD401(1987), US-EPA Subdivision F §81-1(1984)
ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,
1群雌雄各5匹, 試験開始時；雄 7～8 週齢(167～187g), 雌 10～12 週齢(168～194g)
被験物質の純度；94.2%
強制経口投与
調製溶媒、2%v/vクレモホアEL水溶液(脱イオン水)
投与用量;雄- 50, 100, 250, 315, 400, 450, 500, 1800mg/kg体重
雌- 100, 250, 315, 400, 450, 475, 500, 1800mg/kg体重
投与容量;10mL/kg 体重

②急性経口毒性試験([redacted] 1991, 5.2.1/03)
OECD401(1987), US-EPA Subdivision F §81-1(1984)
ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,
1群雌雄各5匹, 試験開始時；雄 7～8 週齢(168～184g), 雌 10～11 週齢(169～186g)
被験物質の純度；96.0%
強制経口投与
調製溶媒、2%v/v クレモホア EL 水溶液(脱イオン水)
投与用量;雄- 50, 200, 350, 400, 500, 600, 750, 1800mg/kg 体重
雌- 100, 400, 450, 500, 600, 1000mg/kg体重
投与容量;10mL/kg 体重

③急性神経毒性試験([redacted] 1994, 5.7.1/03)
US-EPA Subdivision F §81-8(SS)
SD(Sas:CD(SD)BR)系雌雄ラット
1群雌雄各12匹(主群)+6(衛星群)試験開始時；雄 7～8週齢(168～184g), 雌 10～11週齢(169～186g)
被験物質の純度；96.0%
強制経口投与
調製溶媒；0.5%メチルセルロース及び0.4%Tween80を含有する脱イオン水
投与用量;0、20(20, 雌のみ), 50(42), 150(151)、350(307)mg/kg体重, ( )分析値
投与容量;10mL/kg 体重

④90日間反復経口投与毒性試験([redacted] 1989, 5.3.1/01)

US-FIFRA guideline(1984)

ウィスター(WISW, Cpb)系雌雄ラット,

1群雌雄各10匹, 試験開始時；雄 約5～6週齢(64～102g), 雌 10～11週齢(63～91g)

被験物質の純度；95.3%

混餌投与

投与用量;雌雄;0, 150, 600, 2400ppm （下線は回復群の設定あり）

雄-0, 14.0, 60.9, 300.2mg/kg体重/日

雌-0, 20.3, 83.3, 422.2mg/kg体重/日

⑤1年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験([redacted] 1991, 5.5.1/01)

US-FIFRA guideline(1984)

ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,

1群雌雄各50匹(主群)+10匹(中間屠殺群), 試験開始時;雄 約4～6週齢(平均体重雄約81g, 雌約76g)

被験物質の純度；95.3%

混餌投与

投与用量;雌雄;0, 100, 300, 900ppm

雄-0, 5.7, 16.9, 51.3mg/kg体重/日

雌-0, 7.6, 24.9, 73.0mg/kg体重/日

⑥1年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験([redacted] 1991, 5.5.1/02)

OECD453(1981)

ウィスター(Bor:WISW)系雌雄ラット,

1群雌雄各50匹(主群)+10匹(中間屠殺群), 試験開始時;雄 約5～6週齢(平均体重雄約90g, 雌約84g)

被験物質の純度；95.3%

混餌投与

投与用量;雌雄;0, 1800ppm

雄-0, 102.6mg/kg体重/日

雌-0, 143.7mg/kg体重/日

M-768924-01-1

Khalil, Samah R.; Awad, Ashraf; Mohammed, Hesham H.; Nassan, Mohamed Abdo, 2017
Imidacloprid insecticide exposure induces stress and disrupts glucose homeostasis in male rats
適合性区分 b,

判断理由：

本文献に関する考察

本文献は、雄ラットにイミダクロプリドを 60 日間反復強制経口投与し、イミダクロプリドの低用量によるストレス反応及び糖のホメオスタシスに対する影響を調べるために以下の検査が実施された。

①3ヵ月齢-ケージ内行動検査，フィールド検査強制水泳，水泳能力、ストレス関連ホルモンの測定（アドレナリン，ノルアドレナリン，コルチゾン）

②28日齢と3ヵ月齢の比較-血清中のグルコース，インスリン，乳酸脱水素酵素、肝臓中のグリコーゲン量、GLUT2，GLUT4及びNF-KB遺伝子発現解析(RT-qPCR)、病理組織学的検査，免疫組織学的検査(膵臓)

その結果、著者らは無毒性量として 0.5mg/kg 体重/日を設定しており、現行の参照値に比べると低い。

しかし、下記に示す通り、試験設計に不確かな点があり、GLP 下で OECD ガイドラインに従って実施された試験と比べても結果に差異があり、著者らが毒性影響としている今回の 1.0mg/kg 体重/日をリスク評価の参照値として、利用できるものではないと考える。

その理由を以下に示す。

1. GLP 下で実施されている旨及びガイドライン；記載なし。
3. 雄のみ使用 1群6匹 ①対照群+被験物質投与群2群，②①対照群+被験物質投与群1群
4. 無作為化の方法の記載なし
5. 投与液調製時及び投与容量記載なし
6. ケージ内、オープンフィールドでの試験は投与終了日に実施とあるが、水泳試験及びストレスに関連したホルモンアッセイのための血液採取は同じ動物で実施されたものとみうけられ、またその試験実施日の記載がなく、いずれも投与期間の最終日あるいはその近辺に実施されたものと思われ、それぞれの試験に対する相互作用が結果に及ぼしていないか不明である。

   また、背景データが不明であることから、この影響についての毒性学的関連性についての判断ができない。
7. 弊社の試験成績との差異として、ケージ内及びオープンフィールド内での影響については、90 日間反復経口投与神経毒性試験(5.7.4/01)において、混餌投与ではあるものの最高用量群である 3000ppm（雄 196mg/kg 体重/日，雌 213mg/kg 体重/日）で、何ら影響は認められていない。また、同試験及び慢性毒性発がん性併合試験(5.5.2/01.02)の最高用量 1800ppm 群（雄 102.6mg/kg 体重/日，雌 143.7mg/kg 体重/day）ともに、血糖値に有意な影響は示されていない。

   また膵臓に病理組織学的変化は報告されていない。
8. 病理組織学的所見について、頻度の情報がない。

以上に示す通り、本文献での報告がリスク評価パラメーターを設定又は見直すために利用可能可能（区分 a/定量的データに分類）と判断されるものとは考えられなかった。

M-448064-01-1（EFSA で引用）

Kimura-Kuroda, Junko; Komuta, Yukari; Kuroda, Yoichiro; Hayashi, Masaharu; Kawano, Hitoshi., 2012 Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats.

適合性区分；適合性あり　区分 c

判断理由：

次ページに記載　（M-447866-01-1）

Bayer CropScience

Subject:

Imidacloprid (NTN 33893) technical

Literature search on potential developmental neurotoxic effects and assessment of published data (Kimura-Kuroda et al., 2012) on cerebellar neurons from neonatal rats treated with imidacloprid

Authors:

[redacted]

Bayer CropScience AG
Alfred-Nobel-Str. 50
40789 Monheim / Rhein
GERMANY

Date: March 1, 2013

M-447866-01-1

OWNERSHIP STATEMENT

This document, the data contained in it and copyright therein are owned by Bayer CropScience AG. No part of the document or any information contained therein may be disclosed to any third party without the prior written authorisation of Bayer CropScience AG.

Contents

Executive summary 3

Literature search revealed no developmental neurotoxic effects 4

Two further publications of Kimura-Kuroda and co-workers 4
Performance assessment of in vivo developmental neurotoxicity (DNT) studies 4
Reports on neuropathology 4
Conclusion on literature search 6

Assessment of the Kimura-Kuroda et al. (2012) publication 7

1. Critical flaws identified in the publication by Kimura-Kuroda et al. (2012) 7
2. Low affinity of imidacloprid to mammalian nAChR demonstrated with electrophysiological investigations 8
3. Guideline in vivo studies with imidacloprid contradict the conclusions made by Kimura-Kuroda et al. (2012) 9
4. Comparison of in vitro concentrations used by Kimura-Kuroda et al. (2012) with toxicologically tested doses 10

Overall Conclusion 11

References 13

Appendix 1 – Conditions of literature search on potential developmental neurotoxic effects caused by imidacloprid 16

Executive summary

The recent publication by Kimura-Kuroda et al. (2012) examined the effects of imidacloprid, acetamiprid and nicotine in a cell culture system with cerebellar cells from neonatal rats. Based on their findings, the authors concluded that imidacloprid *"may adversely affect human health, especially the developing brain"* and that *"Further investigation is required … to determine safe concentrations for …* [imidacloprid] *application to agricultural crops as pesticides"*.

Based on this publication, the European Commission, Health and Consumers Directorate-General (Ref. Ares(2012)1491064 – 13/12/2012) asked Bayer CropScience to provide all the relevant studies which have been published on this issue (i.e., the suspicion that imidacloprid could cause developmental neurotoxic effects) in the scientific literature.

The present position paper provides the results of this literature search as required by the European Commission.

The literature search identified no reliable evidence in the published literature which would support the conclusions of Kimura-Kuroda et al. (2012).

To the contrary, the literature search identified a publication of representatives of North American Regulatory Authorities and of the OECD (Makris et al., 2009) which highlights the *in vivo* developmental neurotoxicity (DNT) study (that can be a regulatory requirement) as *"the best available science for assessing the potential for DNT in human health risk assessment"*.

Such a guideline DNT study is available for imidacloprid and reveals the absence of any developmental neurotoxicity.

The overall NOAEL for the DNT study was previously confirmed by EFSA to be 30 mg/kg bw/d, which is 500 times higher than the acceptable daily intake (ADI) of 0.06 mg/kg bw/d for imidacloprid.

Furthermore, the present position paper includes an assessment of the Kimura-Kuroda et al. (2012) publication which identifies a number of critical flaws. The results published by Kimura-Kuroda et al. (2012) are also assessed in (a) the context of the known low affinity of imidacloprid to mammalian nAChR as demonstrated with electrophysiological investigations and (b) in the context of the respective guideline *in vivo* studies with imidacloprid, comparing also the doses used in these guideline studies with the *in vitro* concentrations tested by Kimura-Kuroda et al. (2012).

Based on the demonstrated limitations in the published *in vitro* study (Kimura-Kuroda et al., 2012) and the consistent information on imidacloprid *in vivo* toxicity, *in vitro* mammalian nAChR binding activity, and biokinetics, Bayer CropScience concludes that imidacloprid has no developmental neurotoxic potential and that sufficient information is available which demonstrates that imidacloprid is safe for the user and for the consumer.

Literature search revealed no developmental neurotoxic effects

Based on the publication of Kimura-Kuroda et al. (2012), the European Commission, Health and Consumers Directorate-General, Safety of the Food Chain, Chemicals, contaminants, pesticides asked (Ref. Ares(2012)1491064 – 13/12/2012) Bayer CropScience to provide by 30 March 2013 all the relevant studies which have been published on this issue (i.e., the suspicion that imidacloprid could cause developmental neurotoxic effects) in the scientific literature.

Bayer CropScience conducted the required literature search.

The conditions of this literature search are described in Appendix 1.

The literature search identified 68 documents in total out of which five concern aspects of developmental neurotoxicity or of in vivo neurotoxicity in adults – descriptions for these five documents are compiled below. The remaining documents are not considered relevant, mainly because they describe findings of in vitro studies which add no relevant information regarding developmental neurotoxicity. References for these documents are not included to this position paper but are available upon request.

Two further publications of Kimura-Kuroda and co-workers

The literature search identified the publication of Kimura-Kuroda et al. (2012) as well as two further references to abstracts in which the authors had previously published their results (Kimura-Kuroda et al., 2010; Kimura-Kuroda and Kawano, 2011).

Performance assessment of in vivo developmental neurotoxicity (DNT) studies

The literature search identified the publication by Makris et al. (2009). The authors are experts from US and Canadian Regulatory Authorities, from OECD, Academia and Industry. The publication provides a retrospective performance assessment of multiple available *in vivo* developmental neurotoxicity (DNT) studies (including the one conducted with imidacloprid - for details of this study see below) and concludes: *"The OECD DNT guideline represents the best available science for assessing the potential for DNT in human health risk assessment, and data generated with this protocol are relevant and reliable for the assessment of these end points. The test methods used have been subjected to an extensive history of international validation, peer review, and evaluation, which is contained in the public record. The reproducibility, reliability, and sensitivity of these methods have been demonstrated, using a wide variety of test substances, in accordance with OECD guidance on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard characterization. Multiple independent, expert scientific peer reviews affirm these conclusions."*

Reports on neuropathology

The following two publications report evidence of neuropathology in rats treated with imidacloprid as adults or during fetal development. The findings from these studies are described and evaluated in the context of other information, including adult and

developmental neurotoxicity studies performed in accordance with established test guidelines that are designed for human hazard identification and risk assessments.

Soujanya et al., 2012

This paper reports results from a study with adult male rats (12 / group) administered by oral gavage imidacloprid (80 mg/kg bw/d), Vitamin C (10 mg/kg bw/d) or imidacloprid and Vitamin C for 4 weeks. Animals that received imidacloprid alone had evidence of marked congestion in the cerebellum, degeneration of Purkinje cells with loss of dendrites, vacuolation around neurons and shrunken neurons, vacuolation around neuronal cell body and chromatolysis. Ultra-thin sections of brain revealed vacuolar mitochondria, apoptotic nuclei with disrupted and margination of chromatin material. The report did not mention whether there was evidence of motor incoordination or other neurologic dysfunction, which should have been profound with the extensive Purkinje cell damage that was shown in Figure 2.

It needs to be noted that severe lesions as reported in this publication with 4 weeks exposure at 80 mg/kg/d were not observed at all in available guideline studies on imidacloprid, including the 90-day toxicity and 90-day neurotoxicity studies in rats, where they should have become glaringly obvious given the fact that the studies , included much longer durations of exposure and higher dose levels than employed by Soujanya et al. (2012). Moreover, one can only surmise that there oddly were no neurologic or behavioral changes, since there was no mention of such findings in the paper. It is also curious that Vitamin C was reported to produce similar, albeit more mild, lesions and to reduce the severity of lesions reported with imidacloprid. Altogether, there is considerable doubt regarding this report of neuropathology in rats.

In the aforementioned subchronic neurotoxicity guideline study ([redacted] 1994b), young-adult rats received imidacloprid via the diet for 13 weeks at dietary concentrations as high as 3000 ppm (approx. 200 mg/kg bw/d) ([redacted] 1994b). Animals were examined weekly for clinical signs of toxicity and at weeks 4, 8 and 13 using a functional observational battery and an automated test of spontaneous motor activity, with perfusion fixation and microscopic examination of multiple levels of the brain, spinal cord and peripheral nerves at week 13. Effects at 1000 and 3000 ppm consisted of decreased food consumption and an associated decrease in body weight gain, but there were no clinical signs of toxicity or effects on motor activity. At week 13, there was a modest increase in the number of high-dose males with a slightly uncoordinated aerial righting response, compared to controls. There was no similar effect in high-dose females and there was no evidence of an effect on motor function or coordination. Finally, there was no evidence of histopathology in the cerebellum or any other tissue at any dose level.

It is therefore concluded that it is highly unlikely that the findings presented by Soujanya et al. (2012) represent a treatment-related effect of imidacloprid.

Abou-Donia et al., 2008

This paper reports the results of a study with imidacloprid administered intraperitoneally (i.p.) as a single dose to pregnant Sprague-Dawley rats on gestation day (GD) 9 at a

dose of 337 mg/kg (0.75 x the oral LD50) in corn oil. On postnatal day (PND) 30, histologic sections from motor cortex, the septal hippocampus and the cerebellum were evaluated for histopathology. There was no evidence of histopathology in any brain region, but there was an increase in GFAP (glial fibrillary acidic protein) immunostaining in motor cortex (layer III), CA1, CA3 and dentate gyrus of the hippocampus. The relevance of findings following i.p. administration is uncertain, as it bypasses the liver for first-pass metabolism.

It is noteworthy that these authors found no evidence of lesions in the cerebellum or other brain regions; therefore, the pathology in the cerebellum reported in adult rats by Soujanya et al. (2012) is not supported by these data either. It is also very difficult to understand how a lesion to a specific brain region could be expressed when only the rudimentary elements of the CNS are developing when the dose was administered (implantation of the blastocyst on GD6) and that there is an active glial response evident more than 40 days after the single dose.

Altogether, the finding of Abou-Donia et al. (2008) is neither credible nor consistent with other information with imidacloprid. In particular, relative to the results from the guideline developmental neurotoxicity (DNT) study, with exposure to imidacloprid from GD6 to lactation day 21, at dietary levels up to 58 mg/kg bw/d during gestation and 155 mg/kg bw/d during lactation ([redacted], 2001), in which there was no evidence of histopathology in the motor cortex, hippocampus or other brain regions on PND 21 or PND 75.

Conclusion on literature search

Based on their *in vitro* findings, Kimura-Kuroda et al. (2012) concluded that imidacloprid *"may adversely affect human health, especially the developing brain"*. Our literature search identified no reliable evidence in the published literature which would support this claim of Kimura-Kuroda et al. (2012).

To the contrary, our literature search identified a publication of representatives of North American Regulatory Authorities and of the OECD which highlights the *in vivo* developmental neurotoxicity (DNT) study as *"the best available science for assessing the potential for DNT in human health risk assessment"*.

Such a guideline DNT study is available for imidacloprid and reveals the absence of any developmental neurotoxicity.

In the following chapters of this position paper an assessment of the Kimura-Kuroda et al. (2012) publication itself is provided.

Assessment of the Kimura-Kuroda et al. (2012) publication

1. Critical flaws identified in the publication by Kimura-Kuroda et al. (2012)

To begin, the used primary cell culture of cerebellar cells from neonatal rats is cited by the authors to be a model for developmental neurotoxicology because they state it included various stages of neurodevelopment, including proliferation, migration, differentiation, and morphological and functional maturation of neurons. However, it is important to note that the cerebellar cultures were isolated from postnatal day (PND) 1 pups, when proliferation, migration and some stages of differentiation are finished in the developing rat brain. This is confirmed by the authors, who identified differentiated cells (Purkinje neurons and astrocytes) in their cultures. Furthermore, the cells were only briefly treated using a pump system, rather than exposed for some duration of development in culture. Therefore, this model does not reflect a developing brain.

Second, the study did not use a method suited to specifically measure pharmacological activity on the nAChR. It was aptly shown by RT-PCR that α_3, α_4 and α_7 subunits were present; however, no method was used to measure the effect of neonicotinyls and nicotine directly, e.g. via patch clamp experiments. Instead they used an indirect / nonspecific method, with Ca^{2+} influx measured by calcium imaging technique using fluoro-4-acetoxymethyl ester. In this system, calcium influx could have been affected via other processes, including stimulation of neuronal activity when neurotransmitter systems are involved or by voltage-activated processes unrelated to the cholinergic system. So in principle another neurotransmitter system could have been activated by the chloronicotinyls to produce the neuronal response; therefore, based on the employed method it is not really clear whether nAChRs were indeed activated via the tested chemical treatments.

Third, it is unknown whether the concentration associated with activity in this system could realistically be achieved in the brain or other sensitive tissues in mammalian species; therefore, it is uncertain whether these findings are relevant to humans. The *in vitro* system used in this study lacks all the elements associated with chemical absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME) that occur in animals and affect the concentration of the parent molecule present in the brain or other sensitive sites. Distribution to the brain is a particularly important issue in this case, as the blood:brain barrier restricts access of imidacloprid to tissues in the CNS. Therefore, the potential relevance of these findings at concentrations of 1 µM or greater is unknown and requires assessment in the context of studies performed in an appropriate *in vivo* animal model.

Fourth, it is highly suspect that equimolar concentrations of nicotine, imidacloprid and acetamiprid produced nearly the same response, given their marked documented differences in potency and agonistic activities at various nAChR subtypes. As a pure agonist of the mammalian nAChR, nicotine produces severe toxicity from nicotinic stimulation, in contrast to imidacloprid which expresses much lower agonist activity and produces nicotinic signs only at very high doses (for review see Ujavary, 2010). For nicotine, the LD_{50} in rats, mice, dogs and cats is around 5 mg/kg bw with intravenous application and 3.3 mg/kg bw after oral administration in mice. In rats, the LD_{50} is about

10 times higher with oral application. With nicotine, clinical signs of toxicity are clearly nicotinic in nature, including renal failure, hypotension, motor impairment or paralysis, and respiratory failure due to central paralysis and peripheral blockade of the muscles of respiration. By comparison, imidacloprid is of much lower acute toxicity (LD_{50} of 379 mg/kg bw in female rats) and only produces cholinergic signs at very high (near lethal) dose levels ([redacted], 1991; Sheets, 2010). Based on these clear *in vivo* toxicity differences between nicotine and imidacloprid, one should expect respective *in vitro* differences in the test system used by Kimura-Kuroda, et al. (2012), but this was not the case.

Fifth, one of the most puzzling results is the fact that the fluorometrically measured Ca^{2+} influx evoked by the application of the acetylcholine receptor agonists is not concentration dependent. In other studies on isolated neuronal cells it was shown that for example nicotine caused a concentration dependent increase in fluorescence at 1-10 µM (Bicker and Kreissl, 1994; Vernino et al., 1994). All compounds tested showed the same effects on fluorescence at concentrations from 1 to 100 µM, but no effects at 0.5 µM. However, such a finding suggests that the authors possibly measured an artifact rather than a physiologically relevant effect. It is furthermore a notable omission that the authors have not included the natural neurotransmitter acetylcholine as a positive full agonist control in their study, which again should also work concentration dependent in such an experimental set up. It has been published that choline specifically acts as a full agonist on α_7 nicotinic acetylcholine receptors and it would have been interesting to demonstrate this, too (Alkondon et al., 1997). It is also highly suspect that antagonism of the Ca^{2+} influx by probes selectively affecting either α_7 or $\alpha_4\beta_2$ receptors shows the same effect on both nicotine and neonicotinoids again at equimolar concentrations. It is noteworthy that the authors acknowledged that unexpected results were seen, without giving a sound explanation for the observed effects. For example, the effect of all three chemicals was completely blocked by the homomeric nAChR antagonist α-bungarotoxin, suggesting an α_7- mediated effect, whereas the heteromeric nAChR antagonist dihydro-β- erythroidine (DhβE) also blocked their effects completely, which could not be explained. This again raises questions concerning the reliability of the findings in this investigation and interpretation of the results. The indirect measurement of a cholinergic reaction (by excluding acetylcholine as a positive control) may include other reactions and pathways, which would not be discerned in this artificial model system.

2. Low affinity of imidacloprid to mammalian nAChR demonstrated with electrophysiological investigations

The authors argue that the discrepancy between their findings and reported values regarding receptor selectivity of imidacloprid and the other compounds "may be attributable to differences between using simplified artificial binding assays…". However binding assays with tritiated radioligands are widely used and a broadly accepted tool in the scientific community and in case of neonicotinoids correlate to a high degree with their intrinsic activity, which clearly validates the toxicological relevance. This has been demonstrated in many studies and there is no question that the selective toxicity of

neonicotinoids is closely associated with the specificity to nicotinic receptors shown by radioligand binding studies (Matsuda et al., 2000; Tomizawa and Casida, 2003).

Electrophysiological investigations have demonstrated that imidacloprid is highly specifically active on the nAChR in insects, which was the basis for selecting imidacloprid for commercial development as a highly efficacious insecticide with low toxicity to man and other mammals (Sheets, 2002). Investigations on the cockroach fast coxal depressor motor neuron showed imidacloprid is 50 times more potently-active than nicotine (Bai, et al., 1991), while patch clamp investigations in *Xenopus* oocytes showed imidacloprid is 1000 times less active on the rat muscle nAChR than the insect nAChR (Methfessel, 1992).

Electrophysiological investigations with imidacloprid were also performed in mammalian neuronal cell systems using whole cell or single channel patch clamp (Bal, 2010, Li et al., 2011). It was shown that imidacloprid had no effects at 1 µM on stellate cells of the mouse cochlear nucleus using whole cell patch clamp recording, whereas 10 µM caused a significant depolarization shift in the membrane potential. Single channel recordings from human $\alpha_2\beta_2$ nACh receptors transfected in HEK cells showed an affinity of imidacloprid at 18 µM. From this it can be shown that the activity of imidacloprid to mammalian neuronal cell systems is very low in comparison to the insect nAChR system.

The discrepancy between the high affinities to the insect receptor in contrast to the mammalian receptor was explained by different binding properties of imidacloprid to these type of receptors. The use of binding free energy determination and binding modeling technology allowed describing the binding mode of imidacloprid in comparison to the binding mode of nicotine. It is clearly shown that basic residues in loop D of the insect nAChR interact electrostatically with the nitro group of neonicotinoids, whereas binding of nicotine includes protonation (Liu et al., 2010; Matsuda et al., 2009). Protonation plays a central role in the binding to the mammalian nAChR. Imidacloprid is not able to be protonated in contrast to nicotine (Yamamoto et al., 1995). Therefore, the binding of nicotine to the mammalian receptor is much higher than to the insect nAChR (Tomizawa et al., 2000).

This highly selective activity of imidacloprid is seen in all acute and repeated dose studies in rats, mice, rabbits and dogs, such that cholinergic symptoms typical for a nicotinergic toxicant are only evident at very high dose levels (for review, see Sheets, 2010).

3. Guideline in vivo studies with imidacloprid contradict the conclusions made by Kimura-Kuroda et al. (2012)

In vivo studies designed according to US-EPA and/or OECD guidelines to investigate neurotoxicity have been performed with imidacloprid.

- In the acute neurotoxicity study with imidacloprid ([redacted] 1994a), the NOAEL in male and female rats was 42 mg/kg bw, based on a transient decrease in motor activity as the most sensitive endpoint.

- In the subchronic neurotoxicity study with imidacloprid, the NOAEL for neurotoxicity in male and female rats was 200 mg/kg bw/d (highest tested dose), whereas the overall NOAEL was approx. 10 mg/kg bw/d, based on reduced body weights and food consumption (1994b).
- The most relevant study to assess the conclusion from Kimura-Kuroda et al. (2012) that imidacloprid "may adversely affect human health, especially the developing brain", is the guideline developmental neurotoxicity (DNT) study in rats (2001). In this study, imidacloprid was administered via the diet during pregnancy and lactation (gestation day 6 through lactation day 21). The possible effects of imidacloprid on the developing brain of fetal / newborn rats were investigated using advanced methods suited to investigate effects on behavior, learning and memory, neuropathology and histological brain morphology / morphometry, as well as clinical signs of toxicity and impaired growth and development.

  In this study, there were no signs of neurotoxicity in the dams or offspring and no evidence of impaired neurologic development in the pups. More specific to the present case, there was no evidence of histopathology or morphologic changes in the cerebellum or cerebellar dysfunction (e.g., impaired motor coordination), nor was there evidence of any effect on cognition or histological morphology / morphometry in other brain regions. This outcome is consistent with results of the 2-generation reproduction study, where no signs of neurotoxicity were observed (1990). Effects on the offspring in the DNT study were limited to decreased body weight gain during lactation and reduced motor activity during lactation at the highest dose tested (approx. 57-155 mg/kg body weight/day). The effect on motor activity recovered after cessation of exposure to imidacloprid at the end of lactation. The only effect that persisted to the end of the study on postnatal day 60 was a slightly lower body weight at the high dose. The NOAEL for this DNT study was confirmed by EFSA (the European Food Safety Authority, 2008) to be 30 mg/kg bw/d, which is 500 times higher than the ADI (Acceptable Daily Intake) of 0.06 mg/kg bw/d, being defined safe for humans by the European Regulatory Authorities. The highest dose tested in the DNT Study, which caused no effects on learning / memory and the brain, is even approx. 950-2500 times higher than the ADI.

Therefore, the conclusions made by Kimura-Kuroda et al. (2012) that imidacloprid "may adversely affect … the developing brain" and that "Further investigation is required … to determine safe concentrations for … [imidacloprid] application to agricultural crops as pesticides" is not supported by *in vivo* data, including a study that would identify effects on the developing brain if they were present.

4. Comparison of in vitro concentrations used by Kimura-Kuroda et al. (2012) with toxicologically tested doses

In consideration of the relevance of the effects seen *in vitro* by Kimura-Kuroda et al. (2012) to circumstances that are relevant to human exposures, a comparison of the *in vitro* effect concentrations (1 – 100 µM) with doses tested in the toxicology studies is of considerable importance.

The 1 µM effect concentration in these *in vitro* experiments corresponds to a concentration of 0.256 µg/ml (molecular weight of imidacloprid: 255.7). Based on this information and the results of kinetic studies conducted with single doses of imidacloprid in rats ([redacted] 1987a) and mice (Ford and Cassida, 2006), the following correlation can be made between *in vivo* application doses (mg/kg bw) and the respective plasma concentrations (µM) at Tmax (approx. 1 h after dosing):

- Rat: **1 mg/kg bw** (oral) caused a $Cmax_{plasma}$ of 0.72 µg/ml, **equivalent to 2.8 µM**
- Mouse: **10 mg/kg bw** (ip) caused a $Cmax_{plasma}$ of 8 µg/ml, **equivalent to 31.3 µM**
- Rat **20 mg/kg bw** (oral) caused a $Cmax_{plasma}$ of 13 µg/ml, **equivalent to 50 µM**

These results demonstrate approximate dose linearity across species and exposure routes.

Based on these considerations, it is obvious that the aforementioned *in vivo* NOAELs of 30 – 200 mg/kg bw/d in neurotoxicological studies in adult and developing rats, which demonstrate the lack of any cholinergic / neurotoxic effects, corresponded to much higher plasma concentrations than the 1 µM *in vitro* effect concentration.

Therefore, even if the *in vitro* effects of ≥1 µM imidacloprid on cerebellar neurons would be predictive for the *in vivo* situation (which is unlikely based on the aforementioned flaws in the study, the low binding affinity of imidacloprid to mammalian nAChR and the in vivo neurotoxicity study results) they would have no relevance for the *in vivo* situation for mainly two reasons. Imidacloprid is quickly metabolized and excreted ([redacted] 1987 a,b). Additionally, due to the blood:brain barrier the brain is 10 times lower exposed than most organs and about 5 times lower exposed than the plasma ([redacted] 1987 a,b).

Overall Conclusion

Based on their *in vitro* findings, Kimura-Kuroda et al. (2012) concluded that imidacloprid *"may adversely affect human health, especially the developing brain"* and that *"Further investigation is required … to determine safe concentrations for …* [imidacloprid] *application to agricultural crops as pesticides"*.

Our literature search identified no reliable evidence in the published literature which would support these claims of Kimura-Kuroda et al. (2012).

To the contrary, our literature search identified a publication of representatives of North American Regulatory Authorities and of the OECD which highlights the *in vivo* developmental neurotoxicity (DNT) study as *"the best available science for assessing the potential for DNT in human health risk assessment"*.

Such a guideline DNT study is available for imidacloprid and reveals the absence of any developmental neurotoxicity.

The Kimura-Kuroda et al. (2012) *in vitro* study using cerebellar neurons in cell culture suffers from various limitations that further challenge the authors' conclusions. First, the model is not suited for assessment of developmental neurotoxicity because the neurons used are highly differentiated at the stage tested, with a very brief exposure time to the tested compounds. Additionally, the method used to examine the activity of nicotine and imidacloprid on nAChR present in the cultured cells was not specific to a single mode of

action. This may be the reason for some unexplainable results, like the unexpected effect of antagonists and the very similar reaction of nicotine and imidacloprid at an equimolar concentration, while selective and predictive electrophysiological studies have demonstrated that imidacloprid is highly selective for the insect nAChR, in contrast to a 1000-fold lower activity on the mammalian muscle nAChR. This is also shown by all toxicological studies. Nicotine is highly toxic to mammals, producing nicotinergic symptoms and death. Imidacloprid was tested in rats in a US-EPA compliant neurotoxicity screening battery and caused nicotinergic effects only at very high dose levels. Specifically to the present case, the DNT study in rats demonstrated the absence of any effects on morphology or function of the developing brain up to the highest tested dose and the overall NOAEL of the DNT study is equivalent to a concentration in the upper range as tested in the *in vitro* study. This underlines the low activity of imidacloprid on the mammalian nAChR, and poor penetration of the blood:brain barrier to reach sensitive sites in the CNS (the latter was also demonstrated in respective biokinetic studies conducted with imidacloprid). The overall NOAEL for the DNT study was confirmed by EFSA to be 30 mg/kg bw/d, which is 500 times higher than the ADI of 0.06 mg/kg bw/d.

Based on these limitations in the published *in vitro* study (Kimura-Kuroda et al., 2012) and the consistent information on imidacloprid *in vivo* toxicity, *in vitro* mammalian nAChR binding activity, and biokinetics, we conclude that the findings reported with imidacloprid in cerebellar neurons have no relevance for the user and for the consumer.

References

(references on imidacloprid-related aspects of developmental neurotoxicity as identified in the literature search required by the European Commission are marked with the symbol ►)

► Abou-Donia, MB, LB Goldstein, S Bullman, T Tu, WA Khan, AM Dechkovskaia, AA Abdel-Rahman (2008). Imidacloprid induces neurobehavioral deficits and increases expression of glial fibrillary acidic protein in the motor cortex and hippocampus in offspring rats following in utero exposure. J Tox Env Health, Part A, 71(2): 119-130

Alkondon M, EFR Pereira, WS Cortes, A Maelicke, EX Albuquerque (1997). Choline is a selective agonist of a7 nicotinic acetylcholine receptors in the rat brain neurons. Eur J Neurosci 9: 2734-2742

Bai, D, SCR Lummis, W Leicht, H Breer, DB Sattelle (1991). Actions of imidacloprid and a related nitromethylene on cholinergic receptors of an identified insect motor neuron. Pestic Sci 33: 197-204

Bal, R, S Erdogan, G Theophilidis, G Baydas, M Naziroglu (2010). Assessing the effect of the neonicotinoid insecticide imidacloprid in the cholinergic synapses of the stellate cells of the mouse cochlear nucleus using whole cell patch- clamp recording. NeuroToxicol, 31: 113-120

Bicker, G, S Kreissl (1994). Calcium imaging reveals nicotinic acetylcholine receptors on cultured mushroom body neurons. J Neurophysiol, 71: 808-810

[redacted] (1991). NTN 33893 CNS: Study for acute oral toxicity in rats. Bayer AG, unpublished report No. 20637, date: 20.9.1991

Ford, KA, JE Casida (2006). Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice; Chem Res Toxicol 19: 944-951

► Kimura-Kuroda, J, Y Kuroda, H Kawano (2010). Nicotine-like excitatory effects of the new pesticide, neonicotinoids on rat cerebellar neurons. Neurosci Res, 68, Suppl 1: e418-e419. Abstract Number: P3-n23. Meeting Info: 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Neuroscience. Kobe, Japan. 02 Sep 2010-04 Sep 2010 ISSN: 0168-0102

► Kimura-Kuroda, J, H Kawano (2011). Nicotine-like effects of the new pesticide, neonicotinoids on rat cerebellar neurons. Neurosci Res, 71, Suppl 1: e400. Abstract Number: P4-s06. Meeting Info: 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Neuroscience. Yokohama, Japan. 14 Sep 2011-17 Sep 2011 ISSN: 0168-0102

Kimura-Kuroda, J, Y Komuta, Y Kuroda, M Hayashi, H Kawano (2012). Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats; H. PLoS ONE 7

[redacted] (1987a). [14C]-NTN 33893: Biokinetic part of the ”General metabolism study“ in the rat according to the “EPA pesticide assessment guidelines, subdivision F”, EPA 54019-82-025, November 1982, including the tissue distribution study to suit the Japanese requirements. Bayer AG, unpublished report No. 2889, date: 9.11.1987

[redacted] (1987b). [14C]-NTN 33893: Investigations on the distribution of the total radioactivity in the rat by whole-body autoradiography. Bayer AG, unpublished report No. 2891, date: 20.11.1987

Li, P, J Ann, G Akk (2011). Activation and modulation of human α2β4 nicotonic acetylcholine receptors by the neonicotinoids clothianidin and imidacloprid. J Neurosci Res 89: 1295-1301

Liu, GY, XL Ju, J Cheng (2010). Selectivity of imidacloprid for fruit fly versus rat nicotinic acetylcholine receptors by molecular modeling. J Mol Model 16: 993-1002

► Makris, SL, K Raffaele, S Allen, WJ Bowers, U Hass, E Alleva, G Calamandrei, L Sheets, P Amcoff, N Delrue, KM Crofton, KM (2009). A retrospective performance assessment of the developmental neurotoxicity study in support of OECD test guideline 426. Env Health Persp 117(1): 17-25.

Matsuda, K, M Shimomura, Y Kondo, M Ihara, K Hashigami, N Yoshida, V Raymond, NP Mongan, JC Freeman, K Komai, DB Sattelle (2000). Role of loop D of the a7 nicotinic acetylcholine receptor in its interaction with the insecticide imidacloprid and related neonicotinoids. Brit J Pharmacol 130: 981-986

Matsuda, K, S Kanaoka, M Akamatsu, DB Sattelle (2009). Diverse actions and target-site selecticity of neonicotinoids: structural insights. Mol Pharmacol 76: 1-10

Methfessel, C (1992). Action of imidacloprid on the nicotinergic acetylcholine receptors in rat muscle. Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (German Edition) 45(3): 369-80

Sheets, LP (2002). The Neonicotinoid Insecticides. In: Handbook of Neurotoxicology, Vol. 1; ed. E.J. Massaro, Humana Press, 79-87.

Sheets, LP (2010). Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide. In: Handbook of Pesticide Toxicology, Vol. 2; ed. Krieger, R. Academic Press, 2055-2064

[redacted] (1994a). An Acute oral neurotoxicity screening study with technical grade imidacloprid (NTN 33893) in rats. Miles Incorporation, unpublished report No.: BC7221, date: 16.2.1994 + Supplement report No.: BC7221, date: 7.6.1994

[redacted] (1994b). A subchronic dietary Neurotoxicity Screening study with Technical Grade imidacloprid (NTN 33893) in Fischer 344 Rats. Miles Incorporation, unpublished report No.: BC7331, date: 13.6.1994

[redacted] (2001). A developmental neurotoxicity screening study with technical grade imidacloprid in Wistar rats. Bayer Corporation, unpublished report No.: 110245, date: 14.09.2001

► Soujanya, S, M Lakshman, AA Kumar and G Reddy (2012). Histopathological and ultrastructural changes induced by imidacloprid in brain and protective role of vitamin C in rats. J Chem Pharm Res 4(9): 4307-4318.

[redacted] (1990). NTN 33893 technical (prposed c.n. imidacloprid): Multiple generation reproduction study in rats. RCC, unpublished report No. R 5097, date: 21.6.1990

Tomizawa, M, DL Lee, JE Casida (2000). Neonicotinoid insecticides: molecular features conferring selectivity of insect versus mammalian nicotinic receptors. J Agric Food Chem 48: 6016- 6024

Tomizawa, M, JE Casida (2003). Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. Ann Rev Entomol 48: 339-364

Ujavary (2010). Pest control agents from natural product. In Handbood of pesticide toxicology Vol 1; ed. Krieger, R. Academic Press, 119-229

Vernino, S, M Rogers, KA Radcliffe, JA Dani (1994). Quantitative measurement of calcium flux through muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. J Neurosci 14: 5514-5324

Yamamoto, I, G Yabuta, M Tomizawa, T Saito, T Miyamoto, S Kagabu (1995). Molecular mechanism for selective toxicity of nicotinoids and neonicotinoids. J Pesticide Sci 20: 33-40

Appendix 1 – Conditions of literature search on potential developmental neurotoxic effects caused by imidacloprid

Question: Literature search for the topic “Mammalian developmental neurotoxicity of Imidacloprid”

STN-Databases: excluding Patent literature
Agricola
Biosis
CABA
Chemical Abstracts
Derwent Drug File (DRUGB, DRUGU)
EMBAL/ EMBASE
Esbiobase
IPA
Medline
Pascal
PQSciTech
Registry
Scisearch
Toxcenter
Ulidat
FSTA

Date of literature search / time range:
2013-01-29 / unlimited

Search strategy:
Records that mention Imidacloprid (s. below)
AND
Records that mention at least one of the keywords for neurotoxicity specified below
AND
Records that mention at least one of the following keywords:
Mammal, mammalian, human, rat, mouse, guinea pig, cat, dog, monkey.

Results:
In total, 68 documents were found that may be of relevance.

Imidacloprid Query:
Registry No.: 138261-41-3, 105827-78-9
Synonyms and tradenames:
CONFIDOR, LIZETAN, YI SHA GUANG, PROVADO, TRIMAX, PASADA, QUICKBAYT, BAIMIESHI, HACHIKUSAN, IMICIDE, GAUCHO, IMIDACLOPRID

Keywords for Neurotoxicity:
developmental neurotoxicity, neurotoxicity, neurotoxic, mammalian nAChR, nAChR, mammalian nicotinic receptor, nicotinic receptor, neurotox, brain development, neurobehavior, cochlear nucleus, dopamine release, sensorimotor performance, glial fibrillary acidic protein, GFAP, developing brain, cerebellum, cerebellar neurons, excitatory Ca2+-assay, neonatal animals, behavior, behavioural anomalies, learning, memory, brain morphology, brain morphometry, disorienting, disorientation, motor activity, locomotor activity, hyperactivity, signs of aggression, aggressive

公表文献調査報告書

イミダクロプリド

別添 6

検討対象となる参考文献

適合性及び信頼性判断理由

残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて
（令和３年３月 18 日 内閣府食品安全委員会農薬第一専門調査会決定）
別添様式

目次

表 6-1 検討対象となる公表文献（疫学研究に関するもの以外）の一覧.....3
表 6-2 検討対象となる公表文献（疫学研究に関するもの）の一覧.....16
1. 文献情報.....16
2. 研究結果詳細.....17

追記；
以下文献リストには、農業資材審議会農薬分科会決定（令和 3 年 9 月 22 日付け）のガイドラインに基づき、最終的に全文に基づく適合性評価で適合性ありと判断された公表文献を下記の通りの分類基準に従った結果とともに収載いたしました（本報告書 7-8 頁参照）。

適合性分類基準（適合性ありと判断された文献）

区分	該当する文献
a	リスク評価パラメーター(ADI、ARfD、AOEL、残留基準、生活環境動植物の登録基準、水域 PEC 等)を設定又は見直すために利用可能と判断される文献
b	リスク評価パラメーターを設定する際の補足データとして利用が可能と想定される文献
c	a 又は b に分類されない文献

区分 a は定量的データを含むものであり、区分 b は定性的データを含む文献と考えております。区分 c は定量的データ及び定性的データ以外との解釈ともできますが、適合性ありと判断されている文献であるため、このリストに含めております。

別添6-1 検討対象となる公表文献（疫学研究に関するもの以外）の一覧

No.	Edition 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/レビュー	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or mg/kg体重/day)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報/判断理由
1	M-547417-01-1	Preliminary acute toxicity study on imidacloprid in Swiss albino mice	Veterinary World (2013), Volume 6, Number 12, pp. 955-959, 25 refs. ISSN: 0972-8988 DOI: 10.14202/vetworld.2013.955-959 Published by: Veterinary World, Rajkot URL (Availability): http://www.veterinaryworld.org/Vol.6/Dec-2013/2.pdf	2013	Preeti Bagri; Vinod Kumar; Sikka, A. K.; Punia, J. S.; Bagri, P.; Kumar, V.	Department Of Veterinary Pharmacology And Toxicology, College Of Veterinary Sciences, Llr University Of Veterinary And Animal Sciences, Hisar, Haryana 125 004, India. Email: Preetisuhag.Vets Gmail.Com	doi: 10.14202/vetworld.2013.955-959	急性毒性	原著	−	−	マウス	110mg/kg	110 mg/kg	−	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし 不純物の情報なし 片性（雄）のみの実施　飼育環境条件の情報が不充分（湿度，餌、飲水，単/群飼育等） 調製溶媒が不明，対照群の詳細が不明 用量段階；一用量（最大耐量として110mg/kg体重が設定されている。） 体重に統計学的分析結果が記載されていない。
2	M-772243-01-1	Toxicological investigation of single oral dose administration of imidacloprid in Male Wistar rats .	Toxicology International, (2020) Vol. 26, No. 1, pp. 8-14. Refs: 33 ISSN: 0971-6580; E-ISSN: 0976-5131	2019	Lonare, M.K.; Kumar, Manoj; More, A.; Telang, A.G.	College Of Veterinary Sciences, Gadvasu, Ludhiana, Punjab, 141004, India. Drmilind12 Rediffmail.Com	DOI: 10.18311/ti/2019/v26i1&2/22966	急性毒性	原著	−	−	ラット	150, 300mg/kg	−	−	−	(区分b) 非GLP/MTDを求めるためにOECD423に準拠との記載あり 不純物の情報なし 片性（雄）のみの実施 用量段階；陰性対照（溶媒及び脱イオン水）＋2被験物質投与群，投与容量の記載なし 死亡の情報がなく、また剖検を実施していない。LD50値及び無毒性量が求められていない。現行の急性参照量を見直すための情報は含まれていない。
3	M-768994-01-1	The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid.	Food Chem. Toxicol., Volume 48, Issue 1, Page 215-221, Publication Year 2010	2009	El-Gendy, Kawther S.; Aly, Nagat M.; Mahmoud, Fatma H.; Kenawy, Anter; El-Sebae, Abdel Khalek H.	Dept. Of Pesticide Chemistry, Faculty Of Agriculture, Alexandria, Egypt.	PMID: 19833166 DOI: 10.1016/j.fct.2009.10.003	急性毒性/酸化的ストレス	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	−	マウス	14.976 mg/kg	−	−	−	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし 投与容量の記載なし，試験液の調製時期の記載なし 動物；雄のみ，順化期間、供試時の週齢及び体重の情報，投与後一般症状等の記載なし イミダクロプリドの単独での投与は１用量のみ 陽性対照が設定されていない。背景データーも記載なし。 EPAで引用；draft Biological Evaluation, 2021, Appendix 2-3, p 36
4	M-767090-01-1	Effect of imidacloprid on the biochemical contents of kidneys in male Swiss albino mice	Bioscan (2013), 8(3, Suppl.), 1069-1074	2013	Prasanna, M. Naga; Vardhani, V. Viveka	Department Of Zoology And Aquaculture, Acharya Nagarjuna University, Nagarjunanagar, 522 510, India	-	急性毒性|蛋白,DNA, RNA量(腎)	原著	−	−	マウス	0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 4.0, 8.0 mg/kg	−	−	−	(区分c) 非GLP/準拠している試験ガイドラインが記載されていない。 統計解析が可能な動物数が確保されていない（2例/各6時点での測定)。 被験物質の純度及び供給源なし
5	M-644505-01-1	Use of electroencephalography (EEG) to assess CNS changes produced by pesticides with different modes of action: Effects of permethrin, deltamethrin, fipronil, imidacloprid , carbaryl, and triadimefon	Toxicology and Applied Pharmacology (2015), 282(2), 184-194	2014	Freeborn, Danielle L.; Mcdaniel, Katherine L.; Moser, Virginia C.; Herr, David W.	Neurotoxicology Branch, Toxicity Assessment Division, Office Of Research And Development, U.S. Epa, Research Triangle Park, National Health And Environmental Effects Research Laboratory, Nc, 27711, USA	PMID: 25481984 DOI: 10.1016/j.taap.2014.11.011	急性毒性/神経毒性	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	−	ラット	50, 100 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 片性のみの実施 用量段階；２用量群+対照群, 投与容量の記載なし 脳波での影響；作用機作の異なる農薬で異なる影響がみられているが、イミダクロプリドでは影響は見られなかった。 直腸温；100mg/kg体重で対照群に比べ低値を示しているが、その他の情報(例えば臨床所見など）が記載されておらず、この差の毒性学的重要性が不明。

6	M-766673-01-1	Evaluation of imidacloprid -induced neurotoxicity in male rats : A protective effect of curcumin	Neurochemistry International (2014) Ahead of Print	2014	Lonare, Milindmitra; Kumar, Manoj; Raut, Sachin; Badgujar, Prarabdha; Doltade, Sagar; Telang, Avinash	Division Of Veterinary Pharmacology And Toxicology, Izatnagar, Indian Veterinary Research Institute, Up, 243 122, India	PMID: 25261201	反復投与/神経毒性	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	ラット	45, 90 mg/kg/d	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠した試験ガイドライン記載なし。 Curcuminのイミダクロプリドのラットに対する影響の軽減に主眼がおかれている。 被験物質の純度の記載なし。文献で用いられた用量が、安全性試験で用いられた最低用量より低くない。
7	M-513337-01-1	A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: Morphological, biochemical and histopathological evaluations.	Food Chem. Toxicol., Volume 48, Issue 5, Page 1185-1190, Publication Year 2010	2010	Bhardwaj, Shipra; Srivastava, M. K.; Kapoor, Upasana; Srivastava, L. P.	Pesticide Toxicology Division, Indian Institute Of Toxicology Research, Council Of Scientific And Industrial Research, Lucknow, India.	PMID: 20146932 DOI: 10.1016/j.fct.2010.02.009	反復投与/一般毒性	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	ラット	5, 10, 20 mg/kg/day	10mg/kg/day	20mg/kg/day	–	(区分b) 適合性あり 別添5参照 EPAで参照 draft Biological Evaluation, 2021　Chapter 2, p 2-33 (Figure 2-15)
8	M-768924-01-1	Imidacloprid insecticide exposure induces stress and disrupts glucose homeostasis in male rats	Environmental Toxicology and Pharmacology (2017), 55, 165-174	2017	Khalil, Samah R.; Awad, Ashraf; Mohammed, Hesham H.; Nassan, Mohamed Abdo	Department Of Forensic Medicine And Toxicology, Faculty Of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, 44511, Egypt	PMID: 28850943 DOI: 10.1016/j.etap.2017.08.017	反復投与/ストレス, 糖ホメオスタシス	原著	○ NTP(2020)	–	ラット	0.5, 1.0 mg/kg/day	–	–	–	(区分b) 適合性あり 別添５参照
9	M-769005-01-1	Effect of Nigella sativa oil on the imidacloprid induced toxicity in male albino mice .	Alexandria Journal of Agricultural Sciences (2018) , Volume 63, Number 4, pp. 239-250, many ref. ISSN: 0044-7250 Published by: Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria URL (Availability): https://alexja.journals.ekb.eg/article_26139_2c76efc533d7b7f4fc728743ac49a4aa.pdf	2018	Reda, K.; Abdel-Razik	Mammalian Toxicology Dept, Central Agricultural Pesticide Lab, Agricultural Research Center, Alex., Egypt. Email: Sanarach69 Gmail.Com	-	反復投与/一般毒性	原著	–	–	マウス	2.6mg/kg	–	–	–	(区分b) イミダクロプリドとNigella sativa oil(NS)の併用による影響（イミダクロプリドの毒性緩和の有無)に主眼点がおかれている。 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし 不純物の情報なし 片性(雄)のみの実施　飼育環境条件の情報が不充分（餌、飲水, 単/群飼育等） 投与液の調製時期が不明，投与容量不明 用量段階；イミダクロプリド単独は一用量(2.6mg/kg体重/日) 血液生化学検査、臓器重量に影響が認められているが、用量に依存している変化かどうか、また背景データ－との比較が不可能。 病理組織学的検査の頻度が記載されていない。 NSとの併用によりイミダクロプリドの毒性が緩和されると報告されているが、その理由は記載されていない。 GLP下で実施されたマウス発がん性試験（5.5.3/01)における NOAELは65.6mg/kg体重/日と設定されており、今回の結果との差が大きい。GLP試験を覆すほどの情報、条件に乏しい。
10	M-603099-01-1	Effect of imidacloprid on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in female rats to derive its No Observed Effect Level (NOEL).	J. Toxicol. Sci., Volume 35, Issue 4, Page 577-581, Publication Year 2010	2010	Kapoor, Upasana; Srivastava, Mithilesh Kumar; Bhardwaj, Shipra; Srivastava, Laxman Prasad.	Pesticide Toxicology Division Indian Institute Of Toxicology Research, Council Of Scientific And Industrial Research Govt. Of India, Lucknow, India.	-	反復投与/酸化的ストレス	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	ラット	5, 10, 20 mg/kg/day	10mg/kg/day	20mg/kg/day	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし 片性のみ，投与容量の記載なし，調製時期の記載なし，陽性対照設定なし 動物数1群5匹,無作為化方法記載なし EPAで引用; draft Biological Evaluation, 2021; Chapter 2, p 2-33 (Figure 2-15)

11	M-766174-01-1	Imidacloprid disturbed the gut barrier function and interfered with bile acids metabolism in mice	Environmental Pollution (Oxford, United Kingdom) (2020), 266(Part_1), 115290	2020	Yang, Guiling; Yuan, Xianling; Jin, Cuiyuan; Wang, Dou; Wang, Yanhua; Miao, Wenyu; Jin, Yuanxiang	State Key Laboratory For Quality And Safety Of Agro-Products, Key Laboratory For Pesticide Residue Detection Of Ministry Of Agriculture, Laboratory (Hangzhou) For Risk Assessment Of Agricultural Products Of Ministry Of Agriculture, Institute Of Quality An	PMID: 32798982 DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115290	反復投与/一般毒性	原著	–	–	マウス	3, 10, 30 mg/L [0.5, 1.67, 5.0 mg/kg/day]	10 mg/L/day	30 mg/L/day	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし。 不純物の情報なし。馴化期間の記載なし。片性(雄)のみの実施。 一般観察、摂餌量、飲水量，体重増加量などの記載なし。 飲水投与であるが、水への溶解性の検討，濃度分析の実施の有無あるいは日時，分析方法の情報が記載されていない。 30mg/L(5mg/kg体重/日)群で、胆汁プロファイル、腸管バリアなどに影響を及ぼすことが記載されているが、GLP下でOECD451に準拠して実施しているマウス発がん性試験(5.5.3/01)において、最高用量群である208.2mg/kg体重/日群においても、文献で示されているようなASAT、ALPに影響はなく、肝臓対体重比の低下も認められていない。 低用量群でも低用量群でも統計学的な有意差が認められているパラメーターもあるが、明瞭な用量相関性が認められておらず、背景データーが利用できないことから、生物学的な有意性があるかどうかについて明らかではない。
12	M-769056-01-1	Effect of imidacloprid on growth performance and haemato-biochemical parameters in male Wistar rats .	Indian Journal of Veterinary Pathology (2019) , Volume 43, Number 1, pp. 38-42 ISSN: 0250-4758 DOI: 10.5958/0973-970X.2019.00008.7 Published by: Indian Association of Veterinary Pathologists, Izatnagar	2019	Sonphule, A. M.; Karikalan, M.; Mohan, S. C.; Verma, M. R.; Telang, A. G.; Sharma, A. K.	Division Of Pathology, Centre For Wildlife Conservation, Management And Disease Surveillance, Icar-Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar-243122, Uttar Pradesh, India. Email: Aksharmaivri Rediffmail.Com	http://dx.doi.org/10.5958/0973-970X.2019.00008.7	反復投与/一般毒性	原著	–	–	ラット	30, 60, 90mg/kg	–	–	–	(区分b) 非GLP/用量設定のみOECD42110に基づくと書いてあるとの記載あり。 眼にPorphyriaが認められたとあるが、GLP下でまた適切なGuidelineに基づいて実施された試験成績では認められていない。 また本試験の成績から現行のリスク評価パラメータに影響を与えないものと考えられる。
13	M-768997-01-1	Corrigendum to The role of thymoquinone as antioxidant protection on oxidative stress induced by imidacloprid in male and female Swiss albino mice (Toxicological and Environmental Chemistry, (2013), 95, 2 (318-329), 10.1080/02772248.2013.764672)	Toxicological and Environmental Chemistry (Mar 2013) Volume 95, Number 3, pp. 541 CODEN: TECSDY ISSN: 0277-2248 E-ISSN: 1029-0486 DOI: 10.1080/02772248.2013.784550 Published by: Taylor and Francis Ltd., 4 Park Square, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire, O	2013	Ince, Sinan; Kucukkurt, Ismail; Demirel, Hasan Huseyin; Turkmen, Ruhi; Zemheri, Fahriye; Akbel, Erten	Afyon Kocatepe Univ, Usak Univ	DOI: 10.1080/02772248.2013.764672	反復投与/酸化的ストレス	原著	–	–	マウス	15mg/kg/day	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし イミダクロプリドの設定用量は1用量のため、用量相関性の確認ができない。溶媒対照群とイミダクロプリド群の媒体が違う。
14	M-766178-01-1	Effects of low-level imidacloprid oral exposure on cholinesterase activity, oxidative stress responses, and primary DNA damage in the blood and brain of male Wistar rats.	Chemico-biological interactions, (2020 Oct 28) pp. 109287. Electronic Publication Date: 28 Oct 2020	2020	Katic Anja; Kasuba Vilena; Kopjar Nevenka; Lovakovic Blanka Tariba; Marjanovic Cermak Ana Marija; Mendas Gordana; Micek Vedran; Milic Mirta; Pavicic Ivan; Pizent Alica; Zunec Suzana; Zeljezic Davor	Analytical Toxicology And Mineral Metabolism Unit, Institute For Medical Research And Occupational Health, Ksaverska C. 2, Hr-10000, Zagreb, Croatia. Akatic Imi.Hr	PMID: 33129804 DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109287	反復投与/酸化的ストレス	原著	–	–	ラット	0.06, 0.8, 2.25 mg/kg/day	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 投与容量の記載なし，調製時期の記載なし 動物(雄のみ), 数; 1群5匹, 無作為化方法記載なし 著者らも認めているように、用いた方法では、低用量におけるイミダクロプリドの毒性を調べることには制限がある。

15	M-769059-01-1	Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against imidacloprid -induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, inflammation and apoptosis	Pesticide Biochemistry and Physiology (2020) Ahead of Print	2020	Shao, Bo; Wang, Meixia; Chen, Anran; Zhang, Chunzhi; Lin, Li; Zhang, Zhaoqiang; Chen, Anlan	Department Of Public Health, Jining Medical University, Jining, Shandong, 272067, Peop. Rep. China	PMID: 32284117 DOI: 10.1016/j.pestbp.2020.01.001	反復投与/肝毒性	原著	−	−	マウス	5mg/kg	−	−	−	(区分c) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし 不純物の情報なし 片性(雄)のみの実施　飼育環境条件の情報なし 投与液の調製時期が不明，投与容量不明 用量段階；イミダクロプリド単独は一用量(5mg/kg体重/日)，設定理由が記載されていない。用量に関連した変化であるかの検討は不可能 屠殺方法記載なし イミダクロプリド由来の肝毒性を酸化的ストレス、小胞体ストレス、炎症、アポトーシスの観点からCaffein acid phenethyl ester（CAPA）が緩和する可能性を調べたものであり、イミダクロプリドの肝毒性に主眼をおいて述べられた報告書ではない。
16	M-766675-01-1	Imidacloprid induced oxidative stress and histopathological changes in liver of rats .	Indian Journal of Animal Research, (2017) Vol. 51, No. 3, pp. 531-536. Refs: 34 ISSN: 0367-6722	2017	Lohiya, Archana; Kumar, Vinod; Punia, J.S.	Department Of Veterinary Pharmacology And Toxicology, Lala Lajpat Rai University Of Veterinary And Animal Sciences, Hisar, Haryana, 125 004, India. Archana.Lohiya Gmail.Com	DOI: 10.18805/ijar.v0iOF.7805	反復投与/肝臓に対する影響 |酸化的ストレス	原著	−	−	ラット	19, 38 mg/kg/day	19mg/kg/day	38mg/kg/day	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし，用量設定；対照群＋被験物質群2群 投与容量の記載なし，調製時期の記載なし 動物数1群6匹, 無作為化方法記載なし 背景データ－が記載されていない。 病理組織学的所見について、頻度の情報がない。 GLP下90日間反復混餌試験(5.3.2/01)において、本文献に記載されているような病理所見は認められない。
17	M-767288-01-1	Biochemical alterations in kidneys of infant and adult male rats due to exposure to the neonicotinoid insecticides imidacloprid and clothianidin	Toxicology Research (Cambridge, United Kingdom) (2014), 3(5), 324-330	2014	Ozsahin, Ayse Dilek; Bal, Ramazan; Yilmaz, Okkes	Department Of Biology, Faculty Of Science And Arts, Bitlis Eren University, Tr Bitlis, 13000, Turk.	DOI: 10.1039/c4tx00006d	反復投与/腎臓に対する影響	原著	−	−	ラット	4mg/kg/day	−	−	−	(区分c) 非GLP/準拠した試験ガイドライン記載なし 雄ラット（7日齢，8-9週齢）を用いた90日間反復強制経口投与により、腎に対する影響として、腎臓組織中の脂肪酸、ビタミン、コレステロール量を調べているが、病理組織学的検査結果も実施されておらず、毒性影響とするべきかが不明瞭である。
18	M-769003-01-1	Sub - acute oxidant and histopathological effects of imidacloprid on kidney of adult female Wistar rats	INDIAN JOURNAL OF ANIMAL RESEARCH, (SEP 2018) Vol. 52, No. 9, pp. 1324-1330. ISSN: 0367-6722.	2018	Lohiya, Archana; Kumar, Vinod; Punia, J. S. Lohiya, Archana; Punia, J. S.	Lala Lajpat Rai Univ Vet And Anim Sci, Dept Vet Pharmacol And Toxicol, Hisar 125001, Haryana, India E-Mail: Archana.Lohiya Gmail.Com	DOI: 10.18805/ijar.B-3243	反復投与/腎臓に対する影響 |酸化的ストレス	原著	−	−	ラット	19, 38 mg/kg/day	19mg/kg/day	38mg/kg/day	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし，用量設定；対照群＋被験物質群2群 投与容量の記載なし，調製時期の記載なし 動物数1群6匹, 無作為化方法記載なし 背景データ－が参照できない。 病理組織学的所見について、頻度の情報がない。 GLP下90日間反復混餌試験(5.3.2/01)において、本文献に記載されているような病理所見は認められない
19	M-769060-01-1	Metabolic disturbance in hippocampus and liver of mice : A primary response to imidacloprid exposure	Scientific Reports (2020), 10(1), 5713	2020	Zheng, Meilin; Qin, Qizhong; Zhou, Wenli; Liu, Qin; Zeng, Shaohua; Xiao, Hong; Bai, Qunhua; Gao, Jieying	School Of Public Health And Management, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, Peop. Rep. China	PMID: 32235887 DOI: 10.1038/s41598-020-62739-9	反復投与/一般毒性(肝及び海馬)	原著	−	−	マウス	5, 20 mg/kg/day	5mg/kg/day	20mg/kg/day	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし 不純物の情報なし。 一般観察、摂餌量、飲水量などの記載なし。 調製日の時期の情報が記載されていない。 GLP下でOECD451に準拠して実施しているマウス発がん性試験(5.5.3/01)において、最高用量群で認められた体重増加抑制からNOAELは103.6mg/kg体重/日であり、本文献の投与容量よりかなり高い用量でNOAELが設定されている。脳及び肝にイミダクロプリドに起因した病理組織学的所見が認められていない。またラットではあるが、GLP下で実施された反復経口投与神経毒性試験(5.7.4/01)においても脳に病理組織学的所見は認められていない。
20	M-769067-01-1	STUDY ON THE EFFECT OF IMIDACLOPRID IN BLOOD, LIVER AND KIDNEY ON ADULT MALE ALBINO MICE .	Biochemical and Cellular Archives, (OCT 2019) Vol. 19, No. 2, pp. 3013-3024. ISSN: 0972-5075. E-ISSN: 0976-1772.	2019	Saqer, Bahr Talal; Al-Aubadi, Inas Mudhafar; Ali, Abdulkarim Jawad	Univ Baghdad, Coll Agr Engn Sci, Dept Food Sci, Baghdad, Iraq Bahr.Saqer Yahoo.Com	http://dx.doi.org/10.35124/bca.2019.19.2.3013	反復投与/肝，腎，血液に対する影響	原著	−	−	マウス	2.8, 5.4, 10ppm	−	−	−	(区分c) 非GLP/準拠した試験ガイドライン記載なし 統計学的有意差結果が示されていない。動物の一般状態の情報がない。病理組織検査所見は形態像は記載されているが、頻度などの情報がない。濃度の単位がppmで表記されており、被験物質摂取量（mg/kg/day)が不明。

21	M-767291-01-1	Imidacloprid induced histomorphological changes and expression of TLR-4 and TNF.alpha. in lung	Pesticide Biochemistry and Physiology (2016) Ahead of Print	2016	Pandit, Arif Ahmad; Choudhary, Shanti; Ramneek; Singh, Baljit; Sethi, R. S.	School Of Animal Biotechnology, Guru Angad Dev Veterinary And Animal Sciences University, Punjab, 141 004, India	PMID: 27265821 DOI: 10.1016/j.pestbp.2016.02.004	反復投与/肺毒性	原著	○ NTP(2020)	–	マウス	6.55 mg/kg/d	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 本文献はイミダクロプリド単独(30日間反復強制経口投与)またはリポ多糖(鼻腔内投与)との組み合わせによる肺への影響を検索したもので研究の域を超えない報告と考える。 イミダクロプリド6.55mg/kg体重/日を雄マウスに 30日間反復強制経口投与し、肺の損傷がみられたとあるが、リスク評価のために実施したGLP試験において、肺への影響は認められていない。1用量であることから、用量依存性についても確認ができない。
22	M-767290-01-1	Plasma, erythrocyte membrane bound enzymes and tissue histopathology in male Wistar rats exposed to common insecticides.	Journal of Pesticide Science, (2015) Vol. 40, No. 1, pp. 13-18. ISSN: 1348-589X. E-ISSN: 1349-0923.	2015	Nwozo, Sarah [Reprint Author]; Akpodono, Enor; Oyinloye, Babatunji	Univ Ibadan, Coll Med, Dept Biochem, Fac Basic Med Sci,Nutr And Ind Res Labs, Ibadan 200002, Nigeria Sonwozo Yahoo.Com	http://dx.doi.org/10.1584/jpestics.D14-065 10.1584/jpestics.D14-065	反復投与/抗酸化酵素活性，組織学的検査	原著	–	–	ラット	112.5mg/kg/day	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠した試験ガイドライン記載なし被験物質の純度の情報なし。 1用量の設定（用量に関連した影響か評価できない。） 病理組織学的検査を実施しているが、頻度及び程度の情報の記載がない。
23	M-767287-01-1	Chronic exposure to imidacloprid induces inflammation and oxidative stress in the liver and central nervous system of rats.	Pestic. Biochem. Physiol., Volume 104, Issue 1, Page 58-64, Publication Year 2012	2012	Duzguner, Vesile; Erdogan, Suat.	Health Services Vocational School, Ardahan University, Ardahan, Turk.	-	反復投与/炎症，酸化的ストレス（肝, 中枢神経系）	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	ラット	1mg/kg/day	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠した試験ガイドライン記載なし 設定用量は1用量のため、用量相関性の確認ができない。
24	M-768186-01-1	Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity and Insulin Resistance in Male C57BL/6J Mice	Journal of Agricultural and Food Chemistry (2016), 64(49), 9293-9306	2016	Sun, Quancai; Xiao, Xiao; Kim, Yoo; Kim, Daeyoung; Yoon, Kyoon Sup; Clark, John M.; Park, Yeonhwa	Department Of Food Science, University Of Massachusetts, Amherst, Ma, 01003, USA	PMID: 27960282	反復投与/混餌 高(低)脂肪食	原著	○ NTP(2020)	–	マウス	0.06, 0.6, 6mg/kg/day	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠した試験ガイドライン記載なし マウス雄にイミダクロプリドを高脂肪飼料と低脂肪食飼料それぞれに添加し、12週間混餌投与 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし 対照群についての情報なし。グループサイズ不明瞭，精巣上体の脂肪組織の病理組織学的所見が記載されているが、その頻度及びその他の臓器の組織の記載なし。動物の一般観察などの所見なし。 高脂肪飼料及び低脂肪飼料用いていることから、この試験のNOAEL/LOAELをリスク評価への利用は適していない。
25	M-765854-01-1	Genotoxicity of imidacloprid in relation to metabolic activation and composition of the commercial product.	Mutat. Res., Genet. Toxicol. Environ. Mutagen., Volume 672, Issue 1, Page 40-44, Publication Year 2009	2009	Costa, C.; Silvari, V.; Melchini, A.; Catania, S.; Heffron, J. J.; Trovato, A.; De Pasquale, R.	Dip. Medicina Sociale Del Territorio, Sez. Medicina Del Lavoro, Policlinico Universitario Gaetano Martino, Messina, Italy.	PMID: 18977458 DOI: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.018	遺伝毒性/in vitro	原著	○ NTP(2020)	–	ヒト｜Jurkat細胞/単離された抹消血リンパ球	0.2-20 μM 0.2, 2, 20 μM	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 陰性対照を設けているが、何を使ったかの記載がない。 血液ドナー（6名の末梢血を混合)の性別の記載なし。 陽性対照、陰性対照の背景データーが報告されていない。 GLP下でOECDに準拠して実施したin vitro, in vivo系遺伝毒性試験において、イミダクロプリドの遺伝毒性は否定されている。 本in vitro系試験成績から、NOAEL/LOAELを導くことは不適切である。
26	M-768996-01-1	Differential micronuclei induction in human lymphocyte cultures by imidacloprid in the presence of potassium nitrate.	TheScientificWorld, Volume 10, Issue Jan., Page 80-89, Publication Year 2010	2010	Stivaktakis, Polychronis; Vlastos, Dimitris; Giannakopoulos, Evangelos; Matthopoulos, Demetrios P.	Department Of Environmental And Natural Resources Management, University Of Ioannina, Agrinio, Greece.	PMID: 20062955 DOI: 10.1100/tsw.2010.9	遺伝毒性/in vitro	原著	○ NTP(2020)	–	ヒト｜末梢血から単離されたリンパ球	20 μM	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 非代謝活性化条件のみ実施, 血液ドナーの性別の記載がない。 陽性対照及び陰性対照の背景データが示されていない。 硝酸カリウムとの混合のみ陽性
27	M-621776-01-1	Cytotoxic and genotoxic effects of abamectin, chlorfenapyr, and imidacloprid on CHOK1 cells.	Environmental science and pollution research international, (2015 Jul 1) . Electronic Publication Date: 1 Jul 2015	2015	Al-Sarar Ali S; Abobakr Yasser; Bayoumi Alaa E; Hussein Hamdy I	Department Of Plant Protection, College Of Food And Agriculture Sciences, King Saud University, P.O. Box 2460, Riyadh, 11451, Saudi Arabia.	PMID: 26122579 DOI: 10.1007/s11356-015-4927-3	遺伝毒性/in vitro	原著	○ NTP(2020)	–	CHOk1細胞	0.97-500 μM	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし 不純物の情報なし。 陰性対照名が明記されていない。 酸化的ストレス関連項目，in vitro系染色体異常及び小核では１用量の結果のみが記載されているため、用量に関連した変化であるかどうかの確認ができない。また陽性対照、陰性対照は同時に実施されているが、背景データーが報告されていない。 GLP下でOECDに準拠して実施したin vitro, in vivo系遺伝毒性試験において、イミダクロプリドの遺伝毒性は否定されている。

28	M-768173-01-1	Cytotoxic, genotoxic and biochemical markers of insecticide toxicity evaluated in human peripheral blood lymphocytes and an HepG2 cell line	Food and Chemical Toxicology (2016), 96, 90-106	2016	Zeljezic, Davor; Mladinic, Marin; Zunec, Suzana; Lucic Vrdoljak, Ana; Kasuba, Vilena; Tariba, Blanka; Zivkovic, Tanja; Marjanovic, Ana Marija; Pavicic, Ivan; Milic, Mirta; Rozgaj, Ruzica; Kopjar, Nevenka	Mutagenesis Unit, Institute For Medical Research And Occupational Health, Ksaverska C. 2, Zagreb, Hr-10000, Croatia	PMID: 27481072 DOI: 10.1016/j.fct.2016.07.036	遺伝毒性/in vitro, 酸化的ストレス	原著	○ NTP(2020)	–	in vitro/ヒトリンパ球, HepG2細胞	0.1, 0.13, 0.3146 μg/mL	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし コメットアッセイ、小核については非代謝活性化条件下のみで実施、陽性対照及び陰性対照の背景データの情報なし 尚、イミダクロプリドはDNA損傷作用があると結論されているが、GLP下でOECD ガイドラインに準拠した変異原性試験において、遺伝毒性誘発性は否定されている。
29	M-768176-01-1	The effect of insecticides chlorpyrifos, l -cypermethrin and imidacloprid on primary DNA damage, TP 53 and c-Myc structural integrity by comet-FISH assay	Chemosphere (2017), Volume 182, pp. 332-338 ISSN: 0045-6535 Published by: Elsevier Ltd Source Note: 2017 Sept., v. 182	2017	Zeljezic, Davor; Benjamin Vinkovic; Marin Mladinic; Mirta Milic; Nevenka Kopjar; Vilena Kasuba	Institute For Medical Research And Occupational Health, Ksaverska 2, Zagreb, Croatia. Dzeljezi Imi.Hr	PMID: 28505574 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.010	遺伝毒性/in vitro	原著	○ NTP(2020)	–	in vitro	0.1, 0.13, 0.3146, 3 μg/mL	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし ドナー末梢血;性別の情報なし，代謝活性化については考慮されていない。 陽性対照、陰性対照の背景データーが提示されていない。 結果；陰性
30	M-769058-01-1	Genotoxic effects of imidacloprid in human lymphoblastoid TK6 cells.	Drug and chemical toxicology, (2018 Aug 13) pp. 1-5. Electronic Publication Date: 13 Aug 2018	2018	Guo Jingyi; Shi Rong; Cao Yiyi; Luan Yang; Zhou Yijun; Gao Yu; Tian Ying	A Department Of Environmental Health, School Of Public Health , Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine , Shanghai , China.	PMID: 30103639 DOI: 10.1080/01480545.2018.1497048	遺伝毒性/in vitro	原著	–	–	ヒト / TK6細胞	0.01, 0.1, 1, 5, 10 μg/mL	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 代謝活性化条件下での試験は実施されていない。 陽性対照、陰性対照は同時に実施されているが、背景データーが報告されていない。 実施した用量の溶解性及細胞毒性についての記載がない。 他のGLPで実施され、OECD ガイドラインに準じた遺伝毒性試験成績から、イミダクロプリドの遺伝毒性は認められないものと考える。
31	M-769042-01-1	Chromosome Missegregation and Aneuploidy Induction in Human Peripheral Blood Lymphocytes In vitro by Low Concentrations of Chlorpyrifos, Imidacloprid and -Cypermethrin	Environmental and Molecular Mutagenesis (2018) Ahead of Print	2018	Muzinic, Vedran; Ramic, Snjezana; Zeljezic, Davor	Unit Of Mutagenesis, Institute For Medical Research And Occupational Health, Zagreb, Croatia	PMID: 30264469 DOI: 10.1002/em.22235	遺伝毒性/in vitro	原著	–	–	ヒト末梢血リンパ球	0.1, 0.13, 0.3146, 3.00μg/mL	–	–	–	(区分b) 非GLP 代謝活性化の条件で検査されていない。 陽性対照が設定されていない。 ヒト末梢血ドナーの性別の記載がない。若年齢とあるが年齢の記載がない。 尚、GLP下で実施されたIn vivo小核試験及び他のin vivo試験において陰性であることが確認されている。
32	M-765853-01-1	Assessment of the genotoxicity of imidacloprid and metalaxyl in cultured human lymphocytes and rat bone-marrow.	Mutat. Res., Genet. Toxicol. Environ. Mutagen., Volume 634, Issue 1-2, Page 32-39, Publication Year 2007	2007	Demsia, Georgia; Vlastos, Dimitris; Goumenou, Marina; Matthopoulos, Demetrios P.	Department Of Environmental And Natural Resources Management, University Of Ioannina, Greece.	PMID: 17950659 DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.05.018	遺伝毒性	原著	○ NTP(2020)	–	in vitro (ヒト) ; in vivo (ラット)	0.1, 1, 5, 10 ,50 ,100 ug/mL ; 100, 200, 300 mg/kg	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし In vitro試験；非代謝活性化条件のみ実施でいずれの陰性 血液ドナーの性別の記載がない。試験液の調製時期の記載なし In vivo小核試験；飼育環境条件が不明瞭，馴化期間の情報がないため、供試時の週齢及び体重が不明，多染性赤血球の計測数が少ない，小核を有する幼若赤血球の出現率を算出するには、各個体につき4000個以上の幼若赤血球を計測する必要があるが、2000個しか計測していない，陽性対照及び陰性対照の背景データが示されていない。

33	M-765519-01-1	An in vivo assay of the mutagenic potential of imidacloprid using sperm head abnormality test and dominant lethal test.	Drug and chemical toxicology, (2014 Oct 15) pp. 1-7. Electronic Publication Date: 15 Oct 2014	2014	Bagri Preeti; Kumar Vinod; Sikka Anil Kumar	Department Of Veterinary Pharmacology And Toxicology And.	PMID: 25317479 DOI: 10.3109/01480545.2014.966832	遺伝毒性	原著	○ NTP(2020)	–	マウス	5.5, 11, 22 mg/kg/day	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 方法、結果の不備がある： 被験物質の不純物の情報が不明，統計学亭手法；Abstractのみに記載 精子頭部異常試験(SHA)；テストガイドラインに収載されておらず、検証もされていない。陽性対照群なし。陰性/陽性対照の背景データなし。有害とみなす精子の形態変化の程度について、一般的に合意された基準はない。したがって本試験の結果の解釈、妥当性が不明。 優勢致死試験(DLT)；同時陽性対照が設定されておらず、陰性/陽性対照の背景データが示されていない。二匹の雌と交配され、交配した雄数、妊娠雌数、非妊雌数が記載されていない。また雌１匹当りの生存着床数、死亡着床数が計測されていない。
34	M-765522-01-1	Assessment of imidacloprid -induced mutagenic effects in somatic cells of Swiss albino male mice .	Drug and chemical toxicology, (2016 Jan 28) pp. 1-6	2016	Bagri Preeti; Kumar Vinod; Sikka Anil K	A Department Of Veterinary Pharmacology And Toxicology And.	PMID: 26823062 DOI: 10.3109/01480545.2015.1137301	遺伝毒性	原著	○ NTP(2020)	–	マウス	5.5, 11, 22 mg/kg/day	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし in vivo 染色体異常試験, in vivo 小核試験(7, 14, 28日反復強制経口投与) 方法、結果の不備がある； 被験物質の不純物の情報が不明，試験液の調製時期記載なし 同時陽性対照の設定なし 陰性対照及び陽性対照の背景データー情報なし。 分裂中期像数の分析した数、計測した幼若赤血球数が少ない。
35	M-621002-01-1	Investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of widely used neonicotinoid insecticides in HepG2 and SH-SY5Y cells.	Toxicology and industrial health, (2018 Jan 01) pp. 748233718762609. Electronic Publication Date: 1 Jan 2018	2018	Senyildiz Mine; Kilinc Adem; Ozden Sibel	Faculty Of Pharmacy, Department Of Pharmaceutical Toxicology, Istanbul University, Istanbul, Turkey.	PMID: 29591886 DOI: 10.1177/0748233718762609	遺伝毒性/in vitro	原著	○ NTP(2020)	–	HepG2 cells SH-SY5' cells	0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, and 4mM(cytotoxicity) 150, 100, 200, 500μM(Commet)	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠した試験ガイドライン記載なし 結果が適切に記載されていない 例;用量関連性がないことについて言及されていない。2つの細胞型における一貫性の欠如など、結果の記述が不明瞭である。
36	M-837663-01-1	Assessing the peripheral genotoxicity of imidacloprid and RH-5849 in human blood lymphocytes in vitro with comet assay and cytogenetic tests	Ecotoxicoloty and Environmental Safety 61 (2005) 239–246	2005	Feng, SL; Kong, ZM; Wang, XM; Peng, P; Zeng, EY	Chinese Acad Sci, Guangzhou Inst Geochem, State Key Lab Organ Geochem, Pob 1131, Guangzhou 510640, Peoples R China Wangxm Gig.Ac.Cn	PMID: 15883095 DOI: 10.1016/j.ecoenv.2004.10.005	遺伝毒性/in vitro	原著	NTP(2020)	-	human peripheral blood lymphocytes	0.05, 0.1, 0.2, 0.5mg/L	–	–	–	区分b　非GLP、ガイドラインの明記なし。ヒトリンパ球を用いたin vitro系で小核、姉妹染色体異常及びコメットアッセイが実施されている。試験方法、試験設計の情報が不足（用量設定の根拠となる情報がない→細胞増殖、細胞毒性などの情報がない）。代謝活性下条件で試験が実施されていない。陽性対照、陰性対照が試験系に含まれているが、背景データの提示がない。
37	M-766674-01-1	Evaluation of ameliorative effect of curcumin on imidacloprid -induced male reproductive toxicity in wistar rats	Environmental Toxicology (2015) Ahead of Print	2015	Lonare, Milindmitra; Kumar, Manoj; Raut, Sachin; More, Amar; Doltade, Sagar; Badgujar, Prarabdh; Telang, Avinash	Division Of Veterinary Pharmacology And Toxicology, Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar-243, 122, India	PMID: 25758541 DOI: 10.1002/tox.22132	生殖毒性	原著	○ NTP(2020)	–	ラット	45, 90 mg/kg/d	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし， 投与容量の記載なし，調製時期の記載なし 動物数1群6匹, 無作為化方法記載なし 背景データ－の記載なし 病理組織学的所見について、頻度の情報がない。 GLP下でOECD416に準じて実施した繁殖毒性試験(5.6.1/01)において、投与期間が本文献より長く、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた最高用量群700ppm(P/F世代；56.50/59.08mg/kg体重/日)において、当該文献で報告されているような所見は認められていない。また90日間反復混餌試験(5.3.1/01)においても2400ppm(300.2mg/kg体重/日)においても精巣重量及び本文献に記載されているような病理所見は認められない。

38	M-434092-01-1	Toxicological impact of technical imidacloprid on ovarian morphology, hormones and antioxidant enzymes in female rats.	Food Chem. Toxicol., Volume 49, Issue 12, Page 3086-3089, Publication Year 2011	2011	Kapoor, Upasana; Srivastava, M. K.; Srivastava, L. P.	Pesticide Toxicology Division, Csir-Indian Institute Of Toxicology Research (Csir-litr), Lucknow, India.	PMID: 21946071 DOI: 10.1016/j.fct.2011.09.009	生殖毒性/酸化的ストレス	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	−	ラット	5, 10, 20 mg/kg/day	10mg/kg/day	20mg/kg/day	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし 投与容量の記載なし，調製時期の記載なし，陽性対照設定なし ホルモン測定に関して、発情周期の時期、測定時間、安楽死方法などの情報が不明 文献に記載されている流涎，下痢は弊社のGLP下の試験(急性経口毒性、急性神経毒性試験、90日間反復経口投与毒性試験，1年間反復経口投与毒性試験)で認められていない。 EPAで参照：draft Biological Evaluation, 2021; Chapter 2, p 2-9, 2-32, 2-33 (Figure 2-15)
39	M-769052-01-1	Effect of imidacloprid on antioxidant status and histopathological changes in ovary and uterus of adult female Wistar rats	INDIAN JOURNAL OF ANIMAL RESEARCH, (AUG 2019) Vol. 53, No. 8, pp. 1014-1019. ISSN: 0367-6722.	2019	Lohiya, Archana; Kumar, Vinod; Punia, J. S. Lohiya, Archana; Punia, J. S.	Lala Lajpat Rai Univ Vet And Anim Sci, Dept Vet Pharmacol And Toxicol, Hisar 125001, Haryana, India E-Mail: Archana.Lohiya Gmail.Com	DOI: 10.18805/ijar.B-3613	生殖毒性,酸化的ストレス	原著	−	−	ラット	19, 38 mg/kg/day	19mg/kg/day	38mg/kg/day	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし，用量設定；対照群＋被験物質群2群 投与容量の記載なし，調製時期の記載なし 動物数1群6匹, 無作為化方法記載なし 背景データ－が記載されていない。 病理組織学的所見について、頻度の情報がない。 GLP下90日間反復混餌試験(5.3.2/01)において、本文献に記載されているような病理所見は認められない。
40	M-766064-01-1	Imidacloprid and/or esfenvalerate induce apoptosis and disrupt thyroid hormones in neonatal rats	Global Journal of Biotechnology and Biochemistry (2015), 10(3), 106-112	2015	Ibrahim, Khairy A.; El-Desouky, Mohamed A.; Abou-Yousef, Hala M.; Gabrowny, Khaled H.; El-Sayed, Amr S. M.	Central Agricultural Pesticides Laboratory, Agricultural Research Center, Dokki, Giza, Egypt	DOI: 10.5829/idosi.gjbb.2015.10.03.1121	内分泌系/反復毒性(新生児)	原著	−	−	ラット	0.529, 1.058 and 2.116 mg/kg,	−	−	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし, 調製溶媒が不明瞭，調製日時が不明，投与開始日齢が不明瞭，陽性対照群が設定されていない。 試験動物の体重、一般状態の情報の欠落, 甲状腺ホルモンしか測定していな，また。病理組織学的検査が実施されていないなど情報の欠落がある。 試験項目がガイドラインで推奨されている試験ではない。陽性対照物質が設定されていない。
41	M-769055-01-1	Imidacloprid disrupts the endocrine system by interacting with androgen receptor in male mice	Science of the Total Environment (2019) Ahead of Print	2019	Yuan, Xianling; Shen, Jiayan; Zhang, Xinyue; Tu, Wenqing; Fu, Zhengwei; Jin, Yuanxiang	College Of Biotechnology And Bioengineering, Zhejiang University Of Technology, Hangzhou, 310032, Peop. Rep. China	PMID: 31780179 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.135163	内分泌系/反復投与	原著	−	−	マウス	3, 10, 30 mg/L /day	10 mg/L/day	30 mg/L/day	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし 不純物の情報なし。一日当たり及び体重当たりの平均被験物質摂取量の記載なし。 馴化期間の記載なし。一般観察、摂餌量、飲水量などの記載なし。 飲水投与であるが、水への溶解性の検討，濃度分析の実施の有無あるいは日時，分析方法の情報が記載されていない。 GLP下でOECD416に準じて実施した2世代繁殖毒性試験(5.6.1/01)において、ラットではあるが、本文献で認められたような精巣重量の低下や、精巣上体の組織学的検査において、精子の減少はP世代、F1世代ともに最高用量である700ppm(P;56.5mg/kg体重/日, F1；59.08mg/kg体重/日)まで投与による影響は認められず、その他のGLP下で実施した試験成績からも、イミダクロプリドが内分泌系に影響を及ぼす証拠は認められていない。
42	M-768189-01-1	The neonicotinoids acetamiprid and imidacloprid impair neurogenesis and alter the microglial profile in the hippocampal dentate gyrus of mouse neonates	Journal of Applied Toxicology (2019) Ahead of Print	2019	Nakayama, Akira; Yoshida, Manami; Kagawa, Nao; Nagao, Tetsuji	Laboratory Of Developmental Biology, Department Of Life Science, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka, 577-8502, Japan	PMID: 30693975 DOI: 10.1002/jat.3776	発生毒性	原著	−	−	マウス	5.0mg/kg/d	−	−	−	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし マウス生後12日~26日投与，新生児の飼育環境の記載なし 総数8例（雌雄の割合の記載なし） 被験物質投与群；一用量　用量に依存した変化か確認できない。 投与容量の記載なし，調製時期の記載なし 新生児への経口投与方法は標準化されていないものと考える。
43	M-766318-01-1	Immunotoxicity studies of imidacloprid in rats.	Toxicol. Int., Volume 13, Issue 2, Page 89-92, Publication Year 2006	2006	Gatne, M. M.; Ramesh; Bhoir, P. S.; Deore, M. D.	Department Of Pharmacology And Toxicology, Bombay Veterinary College, Mumbai, India.	-	免疫毒性/反復投与	原著	−	−	ラット	16, 48, 160 mg/kg/day	−	−	−	(区分b) 別添５参照

44	M-765518-01-1	Immunotoxic effects of imidacloprid following 28 days of oral exposure in BALB/c mice.	Environ. Toxicol. Pharmacol., Volume 35, Issue 3, Page 408-418	2013	Badgujar, Prarabdh C.; Jain, S. K.; Singh, Ajit; Punia, J. S.; Gupta, R. P.; Chandratre, Gauri A.;	Department Of Veterinary Pharmacology And Toxicology, College Of Veterinary Sciences, Ccs Haryana Agricultural University, Hisar, India.	PMID: 23467117 DOI: 10.1016/j.etap.2013.01.012	免疫毒性/反復投与	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	マウス	2.5, 5, 10 mg/kg/day	2.5mg/kg/day	5mg/kg/day	–	(区分b) 別添５参照 EPAで引用: draft Biological Evaluation, 2021 Appendix 2-3, p 32
45	M-767378-01-1	Expression of TLR-9 and IL-1 beta following Concomitant Exposure to Imidacloprid and Endotoxin.	Pesticide Research Journal, (DEC 2017) Vol. 29, No. 2, pp. 243-250. ISSN: 0970-6763.	2017	Pandit, Arif Ahmad; Mukhopadhyay, Chandra S.; Ramneek; Sethi, Ram S.	Guru Angad Dev Vet And Anim Sci Univ, Sch Anim Biotechnol, Ludhiana 141004, Punjab, India Sethi116 Gmail.Com	-	免疫毒性/反復投与	原著	–	–	マウス	6.55 mg/kg/d	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 本文献はイミダクロプリド単独(30日間反復強制経口投与)またはリポ多糖(鼻腔内投与)との組み合わせによる肺への影響をみることにより、イミダクロプリドの免疫調節機能を検索したものである。 イミダクロプリド6.55mg/kg体重/日を雄マウスに 30日間反復強制経口投与したところ、TLR-9 及びIL-1 betaの肺におけるM-RNA及び蛋白レベルに変化は認められなかったが、血清中ではTLR-9レベルの増加とIL-1beta蛋白レベルの減少が認められており、免疫調節作用が示唆されたと報告されている。しかし、1用量のため用量依存性についても確認ができないことから、この文献のみでこの結論に至るのは早計であると考える。
46	M-766176-01-1	Imidacloprid exposure suppresses cytokine production and neutrophil infiltration in TLR2-dependent activation of RBL-2H3 cells and skin inflammation of BALB/c mice	New Journal of Chemistry (2020) Ahead of Print	2020	Shi, Linbo; Xu, Huaping; Min, Fangfang; Li, Xin; Shi, Xiaoyun; Gao, Jinyan; Chen, Hongbing	State Key Laboratory Of Food Science And Technology, Nanchang University, 330047, Peop. Rep. China	DOI: 10.1039/d0nj01945c	免疫毒性/in vivo/in vitro	原著	–	–	マウス, RBL-2H3 細胞	10-11 to 10-3 M (both in vivo and in vitro)	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし 皮内注射による受動的皮膚アナフィラキシー及び皮膚炎症誘発試験に使用した雌マウスの飼育環境条件が不明, 試験方法が不明瞭 背景データーが報告されていないため、判断ができない。
47	M-768175-01-1	Alpha7-nicotinic acetylcholine receptors involve the imidacloprid -induced inhibition of IgE-mediated rat and human mast cell activation	RSC Advances (2017) Ahead of Print	2017	Shi, Linbo; Xu, Huaping; Wu, Yujie; Li, Xin; Zou, Li; Gao, Jinyan; Chen, Hongbing	State Key Laboratory Of Food Science And Technology, Nanchang University, Nanchang, 330047, Peop. Rep. China	http://dx.doi.org/10.1039/c7ra07862e	免疫毒性/in vitro	原著	–	–	RBL-2H3 cells KU812 cells	10-12M~10-3M	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠しているガイドラインが記載されていない。 添加に用いた媒体が確認できない。 血漿をサンプリングした非アレルギー者の情報が記載されていない。
48	M-766172-01-1	A detailed study of developmental immunotoxicity of imidacloprid in Wistar rats.	Food Chem. Toxicol., Volume 51, Page 61-70, Publication Year 2013	2013	Gawade, Lalita; Dadarkar, Shruta S.; Husain, Raghib; Gatne, Madhumanjiri.	Department Of Pharmacology And Toxicology, Bombay Veterinary College, Maharashtra, India.	PMID: 23000444 DOI: 10.1016/j.fct.2012.09.00	発達免疫毒性	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	ラット	10, 30, 90mg/kg/day	–	–	–	(区分c) EPAで参照；draft Biological Evaluation, 2021; Chapter 2, p 2-33 (Figure 2-15) 非GLP/準拠した試験ガイドラインの記載なし。被験物質の純度及び供給源の情報なし。 結果の情報が不充分のため評価が不可能： 例； 1群の動物数が記載されていない。 評価に供した母動物数/児動物数の情報なし. Phagocytosis assayにおいて、分析した細胞数が報告されていない。 赤血球凝集反応試験では陽性対照が設定されていない。 背景データが示されていない。
49	M-603100-01-1	Reproductive effects of two neonicotinoid insecticides on mouse sperm function and early embryonic development in vitro.	PLoS One, Volume 8, Issue 7, Page e70112, Publication Year 2013	2013	Gu, Yi-Hua; Li, Yan; Huang, Xue-Feng; Zheng, Ju-Fen; Yang, Jun; Diao, Hua; Yuan, Yao; Xu, Yan; Liu, Miao; Shi, Hui-Juan; Xu, Wen-Ping.	Obstetrics And Gynecology Hospital, Institute Of Reproduction And Development, Fudan University, Shanghai, Peop. Rep. China.	PMID: 23922925 DOI: 10.1371/journal.pone.0070112	in vitro/作用機作	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	マウス｜採取した卵母細胞及び精液	500, 5000 μM	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし 卵母細胞及び精液をそれぞれ採取したマウスの飼育環境及び供試数の情報なし。 用いた試験方法の信頼性、妥当性が検証できていない。

50	M-768999-01-1	Effects of neonicotinoid pesticides on promoter-specific aromatase (CYP19) expression in Hs578t breast cancer cells and the role of the VEGF pathway.	Environmental Health Perspectives, (April 2018) Vol. 126, No. 4. arn. 047014. Refs: 69 ISSN: 0091-6765; E-ISSN: 1552-9924	2018	Caron-Beaudoin, Elyse; Viau, Rachel; Sanderson, J. Thomas	Inrs - Institut Armand-Frappier, Universite Du Quebec, 531 Boule Vard Des Prairies, Laval, Qc, H7v 1b7, Canada. Thomas.Sanderson Iaf.Inrs.Ca; Elyse.Caron-Beaudoin Umontreal.Ca	PMID: 29701941 DOI: 10.1289/EHP2698	in vitro/作用機作	原著	–	–	Hs578t 細胞	0.03, 0.1, 0.3, 3 μM	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 最終的な結論が示されていない。
51	M-766177-01-1	Enhanced cytotoxicity of imidacloprid by biotransformation in isolated hepatocytes and perfused rat liver	Pesticide Biochemistry and Physiology (2020) Ahead of Print	2020	Bizerra, Paulo F. V.; Guimaraes, Anilda R. J. S.; Miranda, Camila A.; Constantin, Rodrigo P.; Utsunomiya, Karina S.; Gilglioni, Eduardo H.; Constantin, Jorgete; Ishii-Iwamoto, Emy L.; Maioli, Marcos A.; Mingatto, Fabio E.	College Of Agricultural And Technological Sciences, Sao Paulo State University (Unesp), Dracena, Brazil	PMID: 32284125 DOI: 10.1016/j.pestbp.2020.01.011	in vitro/作用機作(肝)	原著	–	–	Isolated rat liver mitochondria, hepatocytes, perfused rat liver	150, 200M 1.5～3.0mM 150, 250M	–	–	–	(区分b), 非GLP/準拠した試験テストガイドライン記載なし。 イミダクロプリドの肝に対する影響の作用機作を想定した試験であり、設定された用量の単位は参照値の単位と比較できない。
52	M-448064-01-1	Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats.	PLoS One, Volume 7, Issue 2, Page e32432, Publication Year 2012	2012	Kimura-Kuroda, Junko; Komuta, Yukari; Kuroda, Yoichiro; Hayashi, Masaharu; Kawano, Hitoshi.	Department Of Brain Development And Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute Of Medical Science, Setagaya-City, Tokyo, Japan.	-	in vitro/発達神経毒性	原著	○ EFSA(2014) NTP(2020)	–	Cerebellar cells (eonatal rats)	1μM	–	–	–	(区分c) 別添5参照（M-447866-01-1） EFSA で引用；Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidaclprid (Replaced version, 2014)
53	M-768952-01-1	Neonicotinoid insecticides alter the gene expression proile of neuron-enriched cultures from neonatal rat cerebellum	International Journal of Environmental Research and Public Health (2016), 13(10), 987/1-987/27	2016	Kimura-Kuroda, Junko; Nishito, Yasumasa; Yanagisawa, Hiroko; Kuroda, Yoichiro; Komuta, Yukari; Kawano, Hitoshi; Hayashi, Masaharu	Department Of Brain Development And Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute Of Medical Science, Setagaya-Ku, Tokyo, 156-8506, Japan	PMID: 27782041 DOI: 10.3390/ijerph13100987	in vitro/発達神経毒性	原著	○ NTP(2020)	–	neuron-enriched cultures (neonatal rat cerebellum)	1μM	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし ガイドラインでまだ認められていない方法で行われたin vitro系の試験 ・発達神経毒性の検索に用いたモデルは、脳の発達を調べるモデルとしては適していない。 他の脳領域の細胞培養でデータを確認することができていない。 時間経過の実験を行わず、効果に用量依存性があるかどうか調査していない。 受容体結合アッセイと in vivo 実験において報告されたニコチンとイミダクロプリドの効力の差と、本文献の研究における等モル濃度でのニコチンとイミダクロプリドの非常に似た効果との間に矛盾があるものと考える。 IMIによって引き起こされるトランスクリプトームプロファイルの変化は、nAChRの直接活性化および／または脱感作によって引き起こされる可能性があると示唆しているが、確認データを提示していない。またトランスクリプトーム変化が神経タンパク質発現の変化や機能障害など、神経発達プロファイルの変化と因果関係があるかという事項については、細胞モデルのデータを示していないため、観察された効果の神経細胞発達への関連性は不明と考えられた。

54	M-644273-01-1	Developmental neurotoxicity of different pesticides in PC-12 cells in vitro	Toxicology and Applied Pharmacology (2017), 325, 25-36	2017	Christen, Verena; Rusconi, Manuel; Crettaz, Pierre; Fent, Karl	University Of Applied Sciences And Arts Northwestern Switzerland, School Of Life Sciences, Muttenz, Ch-4132, Switz.	PMID: 28385489 DOI: 10.1016/j.taap.2017.03.027	in vitro/発達神経毒性	原著	○ NTP(2020)	–	PC12 cells	1, 10, 100 μM	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし。 発達神経毒性を有するのではないかと報告があるいくつかの物質について、PC-12細胞を用いてin vitro系での検索を実施している、その結果、発達神経毒性の検出にはPC-12細胞が適しており、nutrite outgrouwthの抑制とgap-43の表現型の変化が指標として有意義であると結論されているもので、被験物質について、発達神経毒性を有するか否かを最終的に結論しているものではないものと考える。イミダクロプリドはこの上記２つの指標において統計学的な有意差は認められていない。これは、登録取得のための安全性評価に用いられているin vivo発達神経毒性試験(GLP下，US－EPA OPPTS 870.6300に準拠，OECD426にも準拠）の結果で陰性であることと合致している。
55	M-768928-01-1	Structure-Based Investigation on the Binding and Activation of Typical Pesticides With Thyroid Receptor.	Toxicological Sciences, (DEC 2017) Vol. 160, No. 2, pp. 205-216. http://toxsci.oxfordjournals.org/. ISSN: 1096-6080. E-ISSN: 1096-0929.	2017	Xiang, Dandan; Han, Jian; Yao, Tingting; Wang, Qiangwei; Zhou, Bingsheng; Mohamed, Abou Donia; Zhu, Guonian	Zhejiang Univ, Inst Pesticide And Environm Toxicol, 866 Yu Hang Tang Rd, Hangzhou 310058, Zhejiang, Peoples R China Wqiangwei Zju.Edu.Cn	PMID: 28973306 DOI: 10.1093/toxsci/kfx177	in vitro/内分泌系	原著	○ NTP(2020)	–	in vitro : GH3細胞, GH3-TRE細胞, BL21 (DE3) 細胞	5x10-9 - 5x10-5 M - Reporter Assay 0.3125, 0.625, 1.25, 2.5 μM - Binding assay	–	–	–	(区分b) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし in vitro系による甲状腺に対する作用機作をみているが、代謝活性条件下で実施されていない。 登録に用いたin vivo系の安全性試験では、甲状腺の病理組織学的検査においてアゴニスト作用を示唆する所見は認められていない。
56	M-768956-01-1	Molecular Basis for Endocrine Disruption by Pesticides Targeting Aromatase and Estrogen Receptor.	International journal of environmental research and public health, (2020 Aug 05) Vol. 17, No. 16. Electronic Publication Date: 5 Aug 2020	2020	Zhang Chao; Schiliro Tiziana; Gea Marta; Bianchi Silvia; Spinello Angelo; Magistrato Alessandra; Gilardi Gianfranco; Di Nardo Giovanna	Department Of Life Sciences And Systems Biology, University Of Torino, 10123 Torino, Italy.	PMID: 32764486 DOI: 10.3390/ijerph17165664	in vitro/内分泌系関連	原著	–	–	in vitro/MELN細胞	10-8 to 10-3 M	–	–	–	(区分b) Estrone direct competitive ELISA kit MELN細胞によるレポーターアッセイ コンピュータシュミレーション 非GLP/準拠したガイドライン記載なし MELN細胞によるレポーターアッセイにより、エストロゲン作用が認められたと報告されている。 尚、GLP下でOECD ガイドラインに準拠した 短期、長期毒性試験及び繁殖性試験、発生毒性試験において、イミダクロプリドによるエストロゲン作用の証拠は認められていない。
57	M-768180-01-1	Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity in Female C57BL/6J Mice and Enhances Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes via the AMPK.alpha.-Mediated Pathway	Journal of Agricultural and Food Chemistry (2017), 65(31), 6572-6581	2017	Sun, Quancai; Qi, Weipeng; Xiao, Xiao; Yang, Szu-Hao; Kim, Daeyoung; Yoon, Kyong Sup; Clark, John M.; Park, Yeonhwa	Department Of Food Science, Department Of Mathematics And Statistics, And Department Of Veterinary And Animal Sciences, University Of Massachusetts, Amherst, Ma, 01003, USA	PMID: 28704996 DOI: 10.1021/acs.jafc.7b02584	in vivo, in vitro/作用機作	原著	○ NTP(2020)	–	マウス｜3T3-L1 脂肪前駆細胞｜C2C12 細胞	0.06, 0.6. 6 mg/kg/day 10 μM (in vitro)	–	–	–	(区分c) マウス雌にイミダクロプリドを高脂肪飼料と低脂肪食飼料それぞれに添加し、12週間混餌投与 In vitro試験；3T3-L1細胞，C2C12 細胞 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし in vivo；対照群についての情報なし。グループサイズ不明瞭，精巣上体の病理組織学的所見が記載されているが、その頻度及びその他の臓器の組織の記載なし。動物の一般観察などの所見なし。 高脂肪飼料及び低脂肪飼料用いていることから、この試験のNOAEL/LOAELをリスク評価への利用は適していない。 in vitro；溶媒の情報なし, 両細胞ともに細胞数の情報なし,陰性対照群の情報なし。
58	M-769046-01-1	Imidacloprid affects rat liver mitochondrial bioenergetics by inhibiting FoF1-ATP synthase activity	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues (2018), 81(8), 229-239	2018	Bizerra, Paulo F. V.; Guimaraes, Anilda R. J. S.; Maioli, Marcos A.; Mingatto, Fabio E.	College Of Agricultural And Technological Sciences, Sao Paulo State University (Unesp), Dracena, Brazil	PMID: 29437547 DOI: 10.1080/15287394.2018.1437581	in vitro/作用機作	原著	○ NTP(2020)	–	ミトコンドリア(ラット肝由来)	50, 100, 150, 200μM	–	–	–	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 肝ミトコンドリア生体内エネルギーに対するイミダクロプリドの影響をin vitro系で検索しているが、研究内容と同等である安全性試験で用いられた最低用量との比較ができない。また、他の試験結果と比較できる単位を用いて報告されていない。
59	M-760066-01-1	Evaluation of neonicotinoid insecticides for oestrogenic, thyroidogenic and adipogenic activity reveals imidacloprid causes lipid accumulation	Journal of Applied Toxicology (2018) Ahead of Print	2018	Mesnage, Robin; Biserni, Martina; Genkova, Dilyana; Wesolowski, Ludovic; Antoniou, Michael N.	Kings Coll London, Fac Life Sci & Med, Dept Med & Mol Genet,	PMID: 29952068 DOI: 10.1002/jat.3651	in vitro/作用機作	原著	–	–	MCF-7cells GH3cells 3T3-L1 cells	1-300mg/L	–	–	–	(区分c) ToxCast high-thoughput screening assayの結果であり、この結果のみをリスク評価に利用することができない。

60	M-766368-01-1	Disposition and acute toxicity of imidacloprid in female rats after single exposure	Food and Chemical Toxicology (2014), 68, 190-195	2014	Kapoor, Upasana; Srivastava, M. K.; Trivedi, Purushottam; Garg, Veena; Srivastava, L. P.	Pesticide Toxicology Laboratory, Csir-Indian Institute Of Toxicology Research, Lucknow, 226 001, India	PMID: 24662525 DOI: 10.1016/j.fct.2014.03.019	動物代謝 神経毒性	原著	○ EPA(2021) NTP(2020)	–	ラット	20 mg/kg	–	–	–	(区分b) 別紙5参照
61	M-769038-01-1	Evaluating in vitro-in vivo extrapolation of toxic	Toxicological Sciences (2018), 163(1), 152-169	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.; Simmo	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) 雄SDラットにイミダクロプリド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。 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 被験物質に関する情報不足(購入先、純度) 対照群の設定なし、供試動物数が不明、投与量の設定が不適切(poとivで投与量が異なる)、供試動物が雄のみ(メスは使用していない)
62	M-769063-01-1	Interspecies differences in cytochrome P450-mediated metabolism of neonicotinoids among cats, dogs, rats, and humans	Comparative biochemistry and physiology. Toxicology and pharmacology : CBP, (2020 Oct 03) Vol. 239, pp. 108898. Electronic Publication Date: 3 Oct 2020	2020	Khidkhan Kraisiri; Ikenaka Yoshinori; Ichise Takahiro; Nakayama Shouta M M; Mizukawa Hazuki; Nomiyama Kei; Iwata Hisato; Arizono Koji; Takahashi Keisuke; Kato Keisuke; Ishizuka Mayumi	Faculty Of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Kita 18, Nishi 9, Kita-Ku, Sapporo, Hokkaido 060-0818, Japan.	PMID: 32979584 DOI: 10.1016/j.cbpc.2020.108898	動物代謝	原著	–	–	in vitro(ネコ、イヌ、ラット、ヒト)	10, 25, 50, 100, 200, 及び400 μM	–	–	–	(適合性あり：区分c) ネオニコチノイド系農薬（イミダクロプリド、クロチアニジン、アセタミプリド）に対するCYP活性（シトクロムP450）の種差（ネコ、イヌ、ヒト、ラット）を調査。 ・非GLP、準拠したテストガイドラインなし。 ・投与した被験物質の純度が明記されていない。 ・ヒト以外の動物種について、片性。 試験種各々のCYPの誘導により生成した代謝物を、被験物質・試験種毎に同定しているのみであり、リスク評価パラメータを設定する際の補足データとなるような情報は含まれていない。
63	-	Evaluation of subacute immunotoxicity of imidaclopridwith the ameliorating potential of aqueous extract of Asparagus racemosus on BALB/c mice .	Indian Journal of Environment and Toxicology (2008),Volume 18, Number 2, pp. 56-60, 7 refs. ISSN: 0971-2127 Published by: Jai Research Foundation, Gujarat	2008	Kavani, H. J.; Thaker, A. M.; Bhavsar, S. K.; Muchhara,J.A.; Bhadja, N. D.; Bhanderi, B. B.	Department Of Pharmacology And Toxicology, College Of Veterinary Science, Ananad Agricultural University, Anand - 396 108, Gujarat, India.	–		○ EPA(2021)	–						海外評価書に引用されているが、文献全文の入手が不可能
64	M-034702-01-1	The fate of Nitroguanidin in the rat	Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology, (1988 Apr) Vol. 10, No. 3, pp. 453-8.	1988	B. Ho, J.A. Tillotson †, L.C. Kincannon, P.B. Simboli, D.W. Korte Jr.	Division of Toxicology, Letterman Army Institute of Research, Presidio of San Francisco, California 94129-6800	–		EFSA(2005)	–						海外評価書に引用されている文献
65	M-544437-01-1	Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro - A screening for chemical carcinogens	Mutation Research, Genetic Toxicology Testing (1977), 48(3-4), 337-53	1977	Ishidate, M.; Odashima, S.	Department of Chemical Pathology, National Institute of Hygienic Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158 (Japan)	–		EFSA(2005)	–						海外評価書に引用されている文献

66	M-278374-01-1	Decomposition of Nitroguanidin	Environmental Science and Technology (1982), 16(8), 488-92	1982	Kaplan, D. L.; Cornell, J. H.; Kaplan, A. M.	U.S. Army Natick Research and Development Laboratories, Environmental Protection Group, Natick, Massachusetts 01760	–		EFSA(2005)	–		海外評価書に引用されている文献
67	M-278481-01-1	Acute toxicological evaluation of nitroguanidine	Journal of the American College of Toxicology (1994), 12(6), 565-6	1994	Korte, D. W.; Morgan, E. W.; Hiatt, G. F. S.; Lewis, C.; Reddy, G.	Letterman Army Institute of Research, San Francisco, CA 94129 and ^U.S. Army Biomedical Research and Development Laboratory, Fort Detrick, Frederick, MD 21702	–		EFSA(2005)	–		海外評価書に引用されている文献
68	M-278484-01-1	Acute oral toxicity of nitroguanidine in rats and mice	Journal of the American College of Toxicology (1994), 12(6), 567-8	1994	Korte, D. W.; Brown, L. D.; Hiatt, G. F. S.; Wheeler, C. R.; Reddy, G.	Letterman Army Institute of Research, San Francisco, CA 94129 and (^U.S. Army Biomedical Research and Development Laboratory, Fort JJetrick, Frederick, MD 21702	–		EFSA(2005)	–		海外評価書に引用されている文献
69	M-278411-01-1	Genotoxic activity in microorganisms of Tetryl, 1,3-Dinitrobenzene and 1,3,5-Trinitrobenzene	Environmental Mutagenesis (1980), 2(4), 531-41	1980	McGregor, D. B.; Riach, C. G.; Hastwell, R. M.; Dacre, J. C.	Inveresk Research International Limited, Inveresk Gate, Edinburgh, Scotland (D.B.M., C.G.R., R.M.H.) and Environmental Protection Research Division, US Army Medical Bioengineering Research, FortDetrick, Indiana (J.C.D.)	–		EFSA(2005)	–		海外評価書に引用されている文献

（別添6-2）検討対象となる公表文献（疫学研究に関するもの）の一覧

1.文献情報

No.	Edition 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	原著/ﾚﾋﾞｭｰ	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	備考
1	M-552403-01-1	Biological Monitoring of Human Exposure to Neonicotinoids Using Urine Samples, and Neonicotinoid Excretion Kinetics.	PloS one, (2016) Vol. 11, No. 1, pp. e0146335. Electronic Publication Date: 5 Jan 2016	2016	Harada Kouji H; Tanaka Keiko; Sakamoto Hiroko; Imanaka Mie; Niisoe Tamon; Hitomi Toshiaki; Kobayashi Hatasu; Okuda Hiroko; Inoue Sumiko; Kusakawa Koichi; Oshima Masayo; Watanabe Kiyohiko; Yasojima Makoto; Takasuga Takumi; Koizumi Akio	Department Of Health And Environmental Sciences, Kyoto University Graduate School Of Medicine, Kyoto, 6068501, Japan.	PMID: 26731104 DOI: 10.1371/journal.pone.0146335	原著	—	—	—
2	M-768944-01-1	Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California.	Environmental Research, (November 01, 2014) Vol. 135, pp. 133-138. Refs: 30 ISSN: 0013-9351; E-ISSN: 1096-0953	2014	Carmichael, Suzan L. (Correspondence); Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Padula, Amy M.; English, Paul B.; Lammer, Edward J.; Shaw, Gary M.	Department Of Pediatrics, Division Of Neonatology And Developmental Medicine, Stanford University School Of Medicine, Stanford, Ca, United States. Scarmichael Stanford.Edu	PMID: 25262086 DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.030	原著	○ NTP(2020)	—	—
3	M-495856-01-1	Residential Agricultural Pesticide Exposures and Risk of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts Among Offspring in the San Joaquin Valley of California.	American Journal of Epidemiology, (MAR 15 2014) Vol. 179, No. 6, pp. 740-748.	2014	Yang, Wei; Carmichael, Suzan L.; Roberts, Eric M.; Kegley, Susan E.; Padula, Amy M.; English, Paul B.; Shaw, Gary M. [Reprint Author]	Stanford Univ, Dept Pediat, 1265 Welch Rd,Room X159, Stanford, Ca 94305 USA Gmshaw@Stanford.Edu	PMID: 24553680 DOI: 10.1093/aje/kwt324	原著	○ NTP(2020)	—	—
4	M-768951-01-1	Residential agricultural pesticide exposures and risks of selected birth defects among offspring in the San Joaquin Valley of California.	Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, (1 Jan 2016) Vol. 106, No. 1, pp. 27-35	2016	Carmichael, Suzan L. (Correspondence); Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Brown, Timothy J.; English, Paul B.; Lammer, Edward J.; Shaw, Gary M	Department Of Pediatrics, Division Of Neonatology And Developmental Medicine, Stanford University School Of Medicine, Stanford, Ca, United States. Scarmichael Stanford.Edu	PMID: 26689858 DOI: 10.1002/bdra.23459	原著	—	—	—
5	M-769007-01-1	Prenatal Exposure to Ambient Pesticides and Preterm Birth and Term Low Birthweight in Agricultural Regions of California.	Toxics, (2018 Jul 21) Vol. 6, No. 3. Electronic Publication Date: 21 Jul 2018	2018	Ling Chenxiao; Liew Zeyan; Von Ehrenstein Ondine S; Heck Julia E; Park Andrew S; Cui Xin; Cockburn Myles; Wu Jun; Ritz Beate	Department Of Epidemiology, Fielding School Of Public Health, Ucla, Los Angeles, Ca 90095, USA. Lingcx Ucla.Edu; Zeyanliew Ucla.Edu; Ovehren Ucla.Edu; Jeheck Ucla.Edu; Apark1986 Ucla.Edu; Cynthiacui1010 Ucla.Edu; Britz Ucla.Edu	PMID: 30037110 DOI: 10.3390/toxics6030041	原著	—	—	—
6	M-769049-01-1	Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: Population based case-control study.	BMJ (Online), (2019) Vol. 364. arn. l962. Refs: 80 ISSN: 0959-8146; E-ISSN: 1756-1833	2019	Von Ehrenstein, Ondine S.; Ling, Chenxiao; Cui, Xin; Cockburn, Myles; Park, Andrew S.; Yu, Fei; Wu, Jun; Ritz, Beate	Department Of Community Health Sciences, Fielding School Of Public Health, University Of California, Po Box 951772, Los Angeles, Ca, 90095-1772, United States. Ovehren@Ucla.Edu	PMID: 30894343 DOI: 10.1136/bmj.l962	原著	—	—	—
7	M-769039-01-1	Multiple pesticides in mothers hair samples and childrens measurements at birth: Results from the French national birth cohort (ELFE)	International Journal of Hygiene and Environmental Health (2020), 223(1), 22-33	2020	Beranger, Remi; Hardy, Emilie M.; Binter, Anne-Claire; Charles, Marie-Aline; Zaros, Cecile; Appenzeller, Brice M. R.; Chevrier, Cecile	Chu Rennes, Inserm, Ehesp, Irset (Institut De Recherche En Sante, Environnement Et Travail), Umrs 1085, Univ Rennes, Rennes, F-35000, Fr.	PMID: 31708466 DOI: 10.1016/j.ijheh.2019.10.010	原著	—	—	—
8	M-768948-01-1	Autism spectrum disorder, flea and tick medication, and adjustments for exposure misclassification: the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study.	Environmental Health (2014), Volume 13, Number 3, (23 January 2014) p., 60 refs. ISSN: 1476-069X Published by: BioMed Central Ltd, London	2014	Keil, A. P.; Daniels, J. L.; Hertz-Picciottoa, I.	Department Of Epidemiology, Cb 7435, University Of North Carolina, Chapel Hill, Nc 27599-7435, USA. Email: Akeil Unc.Edu	PMID: 24456651 DOI: 10.1186/1476-069X-13-3	原著	○ NTP(2020)	—	—
9	M-769064-01-1	Occurrence of neonicotinoid insecticides and their metabolites in tooth samples collected from south China: Associations with periodontitis.	Chemosphere, (2020 Oct 01) Vol. 264, No. Pt 1, pp. 128498. Electronic Publication Date: 1 Oct 2020	2020	Zhang Nan; Wang Bata; Zhang Zhanpeng; Chen Xufeng; Huang Yue; Liu Qihui; Zhang Hua	Department Of Stomatology, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou, 510632, Pr China.	PMID: 33032210 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128498	原著	—	—	—
10	M-572460-01-1	Early pregnancy agricultural pesticide exposures and risk of gastroschisis among offspring in the San Joaquin Valley of California	Birth Defects Research, Part A: Clinical and Molecular Teratology (2014), 100(9), 686-694	2014	Shaw, Gary M.; Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Padula, Amy; English, Paul B.; Carmichael, Suzan L.	Department Of Pediatrics, Division Of Neonatology, Stanford University School Of Medicine, Stanford, Ca, USA	Doi: 10.1002/bdra.23263	原著	○ NTP(2020)	—	—

2. 研究結果詳細

			研究デザイン								健康関連の事象の情報								
No.	Edition No.	著者名	国名（地域名、研究名）	試験設計	調査時期	対象者、年齢	アウトカムの定義	ウトカムの確認方	ばく露指標の定義	ばく露の確認方法	試験全体のN数(症例/対照	アウトカムのN数（症例）	分析カテゴリー	ばく露に係るN数(症例/対照	相対リスク/オッズ比等	95%信頼区間	p値	交絡因子の考慮	備考（他の文献との関連等）
1	M-552403-01-1	Harada Kouji H; Tanaka Keiko; Sakamoto Hiroko; Imanaka Mie; Niisoe Tamon; Hitomi Toshiaki; Kobayashi Hatasu; Okuda Hiroko; Inoue Sumiko; Kusakawa Koichi; Oshima Masayo; Watanabe Kiyohiko; Yasojima Makoto; Takasuga Takumi; Koizumi Akio	Japan	Biomonitoring｜ADME｜横断研究	2009 ～ 2014年	日本　成人ボランティア	脳中のネオニコチノイドの濃度	LC-MS	①標識ネオニコチノイド混合物(各5μg)を単回経口投与後24時間蓄尿，4日間採取、薬物動態パラメータを算出。 ②非標識ネオニコチノイド混合物(各2μg)を単回経口投与、168時間(7日間)蓄尿、ネオニコチノイド摂取量を推計。 ③373名尿の横断研究;自己申告による年齢，身長、体重，出産回数、喫煙歴，飲酒歴，食品消費量，採尿前24時間内の摂取した野菜を調査，農薬使用歴	①既知の暴露量により、薬物動態パラメータを算出。 ②既知の暴露量により、ネオニコチノイド摂取量を推計。 ③実際の食事内容との相関関係を調査。	①9 ②12 ③373	①9 ②12 ③373	n/a	n/a	n/q	n/a	n/a	n/a	区分 a) 信頼性あり(制限あり) 過去、将来の推定はできないが、ヒトで実施されたこのバイオモニタリング研究/横断研究は、ヒトでのトキシコキネティクスに関する情報を提供する可能性はあるものと考える。
2	M-768944-01-1	Carmichael, Suzan L. (Correspondence); Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Brown, Timothy J.; English, Paul B.; Lammer, Edward J.; Shaw, Gary M.	USA	集団ベースの［住民を対象とした］症例対照研究	1997 ～ 2006年	カリフォルニア州サンホアキンバレーで出生した先天性肺欠陥と対照児（症例と同じ出生病院で出生した非奇形児）	Congenital heart defects: heterotaxia, tetralogy of Fallot D-transposition of the great arteries, hypoplastic left heart syndrome, coarctation of the aorta, pulmonary valve stenosis, perimembranous ventricular septal defect (VSD), atrial septal defect (ASD) secundum アンダーライン；イミダクロプリドのアウトカム	カリフォルニア州出生時障害モニタリング登録簿	農薬散布から半径500m以内に在住の母体について、自己申告の受胎日の1か月前から2か月後までの間に発生した農薬ドリフトによる推定暴露	カリフォルニア州環境衛生追跡プログラム農薬散布場所の州記録と受胎時の居住地に関するジオコーディングデータを重ね合わせた農薬関連付けツール	1354 (569(症例)/785(対照))	ー	各農薬または農薬群への暴露がある場合とない場合 共変量調整ロジスティック回帰	(暴露あり/暴露なし) Tetralogy of Fallot; 9/31	調整オッズ比 (AOR) Tetralogy of Fallot= 2.4	Tetralogy of Fallot= 1.1-5.4	記載なし	母体の人種/民族性，学歴，出産時の年齢, 葉酸含有サプリメントの使用*, 飲酒* , 喫煙* (交絡因子としてprepregnancy body mass index*, 分娩歴(出産回数), 多胎の記載もあったが、これらはAORの表中には記載なし。） *;妊娠前1か月から妊娠後2か月	区分 b) 被験者の被ばく量は、GIS - 半径500mのジオコード化された地点（被験者の住まい）について割り当てられた被ばく量から算出しており、個人レベルでの推定暴露データを検証するために利用できる測定データに限りがある。したがって、暴露-反応評価の点で、定量的に検証された個人レベルのデータが不足していると考えらる。
3	M-495856-01-1	Yang, Wei; Carmichael, Suzan L.; Roberts, Eric M.; Kegley, Susan E.; Padula, Amy M.; English, Paul B.; Shaw, Gary M. [Reprint Author]	USA	集団ベースの［住民を対象とした］症例対照研究	1997～2006年	幼児あるいは胎児 with neural tube defects(anencephaly or spina bifida), with cleft lip with/without cleft palate (CLP) with cleft palate alone (CP) Control；同じ病院ないの出生児	anencephaly/ spina bifida (SB) (the most common subtypes of NTDs) , cleft lip with/without cleft palate (CLP) cleft palate alone (CP)	臨床遺伝医が臨床報告、外科報告、剖検報告に基づいて診断し、対象者を確認	自己申告による妊娠日の1ヵ月前から2か月後の期間における環境暴露	California Environmental Health Tracking Program (CEHTP) Geocoding Serviceを使用し、暴露時間帯に対応する被験者の住居のジオコーディングを行った。	1375 (ancephaly:73/785 Spina bifida: 123/785 CLP: 277/785 CP: 117/785)	ー	any vs never exposure (logistic regression)	イミダクロプリド Anencephaly 6/31 Spina Bifida 3/31 CLP 15/31 CP 7/31	イミダクロプリド: Anencephaly；2.9 Spina Bifida；NC CLP；1.4 CP；1.8 NC; not calculated	イミダクロプリド Anencephaly；1.0-8.2 Spina Bifida；NC CLP；0.7-2.8 CP；0.8-4.4 NC; not calculated	記載なし	母体/人種，民族性，学歴, 妊娠前body mass index (weight (kg)/height (m)2), 出産回数, サップリメントに含まれる葉酸の接種の有無, 妊娠の前後2か月の喫煙	区分 b) 被験者について個々の暴露量評価はなされていない。
4	M-768951-01-1	Carmichael, Suzan L. (Correspondence); Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Brown, Timothy J.; English, Paul B.; Lammer, Edward J.; Shaw, Gary M.	USA	集団ベースの［住民を対象とした］症例対照研究	1997 ～ 2006年	カリフォルニア州サンホアキンバレーで出生した先天性異常児と対照児（症例と同じ出生病院で出生した非奇形児）	anotia/microtia, anorectal atresia/stenosis, traverse limb deficiency, craniosynostosis, diaphragmatic hernia アンダーライン；イミダクロプリドのアウトカム	カリフォルニア州出生時障害モニタリング登録簿	農薬散布から半径500m以内に在住の母体について、自己申告の受胎日の1か月前から2か月後までの間に発生した農薬ドリフトによる暴露	カリフォルニア州環境衛生追跡プログラム農薬散布場所の州記録と受胎時の居住地に関するジオコーディングデータを重ね合わせた農薬関連付けツール	1152 (367(症例)/785(対照))	ー	各農薬または農薬群への暴露がある場合とない場合 共変量調整ロジスティック回帰	イミダクロプリド anotia; 10/31 traverse limb deficiency; 6/31 craniosynostosis; 8/31 anorectal atresia/stenosis あるいはdiaphragmatic herniaについては報告なし	調整オッズ比 (AOR) イミダクロプリド anotia= 3.0 traverse limb deficiency = 2.9 craniosynostosis = 3.5	イミダクロプリド anotia = 1.4-6.6 traverse limb deficiency = 1.1-7.4 craniosynostosis = 1.5-8.3	記載なし	母体の人種/民族性，学歴，出産時の年齢 (交絡因子としてprepregnancy body mass index, 葉酸含有サプリメントの使用、喫煙、飲酒、 分娩歴(出産回数), 多胎の記載もあったが、これらはAORの表中には記載なし。）	区分 b) 被験者の被ばく量は、GIS - 半径500mのジオコード化された地点（被験者の住まい）について割り当てられた被ばく量から算出しており、個人レベルでの推定暴露データを検証するために利用できる測定データに限りがある。したがって、暴露-反応評価の点で、定量的 で検証された個人レベルのデータが不足していると考えらる。

5	M-769007-01-1	Ling Chenxiao; Liew Zeyan; Von Ehrenstein Ondine S; Heck Julia E; Park Andrew S; Cui Xin; Cockburn Myles; Wu Jun; Ritz Beate	USA	集団ベースの［住民を対象とした］症例対照研究	1998～2010年	1998年から2010年にカリフォルニア（農薬散布場所から2km以内に住む）で生まれた子供と性別及び出生年が合致した対照群	早産(preterm), 出生時低体重(term low birth weight)	California birth records	妊娠期間中の住宅周囲の農薬暴露環境モデル	GISベースのモデル「住宅用農薬環境推定システム」	444,134 (24,693;早産/220,297;満期産/4,412;出生時低体重/194,732;出生時正常体重)	29105; 早産 ;24693 出生時低体重; 4412	ever/never exposed to a pesticide あるいは pesticide group logistic regression	イミダクロプリド 第一妊娠期 6107 /53,105 第二妊娠期 症例；6139/54,444 第三妊娠期　影響なし。 出生時低体重と農薬暴露との関連性は認められない。	調整オッズ比 イミダクロプリド 1st Trimester Exposure = 1.06 2nd Trimester Exposure = 1.04	1st Trimester Exposure = 1.03-1.10 2nd Trimester Exposure = 1.00-1.07	記載なし	出生年, 子供の性別, 母体の出産時の年齢, 母体/学歴，民族性，出産回数, 妊娠第一期の出産前ケアー及びその支払い体系, 出生地, 近隣の社会経済的地位	区分 b) 被験者の被ばく量は、半径2kmのジオコード化された地点（生まれた場所）について割り当てられた被ばく量から算出しており、個人レベルでの推定暴露データを検証するために利用できる測定データに限りがある。したがって、暴露-反応評価の点で、定量的 で検証された個人レベルのデータが不足していると考えられる。
6	M-769049-01-1	Von Ehrenstein, Ondine S.; Ling, Chenxiao; Cui, Xin; Cockburn, Myles; Park, Andrew S.; Yu, Fei; Wu, Jun; Ritz, Beate	USA	集団ベースの［住民を対象とした］症例対照研究	1998～2010年	ASDと診断された子供と性別及び出生年が合致した対照群	ASD (知的障害を伴うあるいは伴わない)	California Department of Developmental Servicesによる臨床診断に基づくRecords	妊娠前3ヵ月から妊娠期間を通じて生まれてから１年までの農薬の環境暴露（2km内）	出生地と農薬散布場所・量を重ね合わせたGISシステムによる被ばくモデル	38331 2961/35370	—	ever vs. never (unconditional logistic regression)	イミダクロプリド ASD (all) Pregnancy 1123/14490 First year of life 1323/16771	イミダクロプリド ASD (all) exposure during Pregnancy； OR = 0.81 exposure during First year of life； OR = 0.86	イミダクロプリド ASD (all) Pregnancy 0.74 to 0.89 First year of life 0.78 to 0.95	記載なし	出生年,性別,母体/人種，民族性, 年齢，学歴 NOx (CALINE4)；交通に関連した大気汚染の指標，妊娠期間中の農薬暴露の有無	区分 b) 被験者について個々のレベルでの暴露量評価はなされていない。
7	M-769039-01-1	Beranger, Remi; Hardy, Emilie M.; Binter, Anne-Claire; Charles, Marie-Aline; Zaros, Cecile; Appenzeller, Brice M. R.; Chevrier, Cecile	France (ELFE cohot)	横断研究	2011	妊婦及び新生児	新生児: 体重, 体長,頭囲	病院内の記録	髪中の濃度	ultraperformance liquid chromatography tandem-mass spectrometry（UPLC-MS/MS）	311	n/a	Multivariable linear regression (not categorical)	記載なし	イミダクロプリド；新生児体重及び頭囲が減少（統計処理未実施）	記載なし	記載なし	n/a	区分 b) ヒト集団における直接的なサンプリングによる横断研究である。しかし、サンプル数が少なく、評価された生物学的エンドポイントとして疑問が残る。
8	M-768948-01-1	Keil, A. P.; Daniels, J. L.; Hertz-Picciottoa, I.	USA (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment (CHARGE))	症例対照研究	2003 ～2011年	ASDと診断された子供	ASD	ASDと診断された子供；an administrative database of the California Department of Developmental Services 一般集団の対照；State Birth records	妊娠前3ヵ月から授乳までの間に行った家庭のペットに対するノミ・マダニ駆除	電話による取材	943 (587/356)	—	ノミ・マダニ駆除剤の使用頻度（定期的にあるいは時々あるいは妊娠中に使用せず）、あるいはNever/Ever カテゴリカル分析 （Bayesian methods for logistic regression）	症例；115/75	Frequentist Consistent users vs. unexposed OR = 2.0 Bayesian OR = 1.3	Frequentist Consistent users vs. unexposed= 1.0-3.9 Bayesian= 0.78-2.2	記載なし	母体の学歴, 人種/民族性, 出産回数, 妊娠中にペットの保有の有無, インタビュー時の子供の性別および年齢, 出生地	区分 c) 著者らは症例対照研究デザインにおけるバイアスに対処するための明確な試みを行っているが、ペットへの使用の有無の報告だけではイミダクロプリドへの暴露を理解することは不可能である。
9	M-769064-01-1	Zhang Nan; Wang Bata; Zhang Zhanpeng; Chen Xufeng; Huang Yue; Liu Qihui; Zhang Hua	China	集団ベースの症例対照研究	2019年5月から10月	2019年5月から10月に以下の病因に来院した歯周炎あり・なしの患者 Department of Stomatology of Jinan University First Affiliated Hospital	Periodontitis	詳細な記載なし。 Questionnarire surveyとなっているので、臨床診断の可能性が高い。	歯牙試料中の残留物の有無	トリプル四重極質量分析計	127 （71/56）	—	binary or multivariable-adjusted logistic regression	記載なし	Imidacloprid Crude OR = 0.77 Adjusted OR = 0.63	Imidacloprid Crude 0.29-1.55 Adjusted 0.16-1.78	Imidacloprid Crude >0.05 Adjusted >0.05	性別，年齢	区分 c) 交絡因子が性別及び年齢のみで少なく、適しているか疑念の残る歯の残留物という生体試料を用いており、検証されたアセスメントとはみなされない。
10	M-572460-01-1	Shaw, Gary M.; Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Padula, Amy; English, Paul B.; Carmichael, Suzan L.	California	集団ベースの症例対照研究	1997年9月から2006年12月	1997年以来、カリフォルニア州サンホアキンバレーに住む、推定出産予定日が1997年10月から2006年12月まで女性	胃壁破裂	胃壁破裂の有無	報告された受胎日の1カ月前から2カ月後までの曝露時間枠を設定し、対象者のジオコーディングされた住所から半径500m以内の暴露	母体への聞き取り調査	941 （156/785）	—	共変量調整ロジスティック回帰	（8/31）	Imidacloprid Crude OR = 1.3 Adjusted OR = 1.4	Imidacloprid Crude 0.6-2.9 Adjusted 0.6-3.2	記載なし	母体の人種/民族性，出産時の年齢，教育年数，出産回数，BMI，マルチビタミン使用、喫煙、飲酒，単胎/多胎、子供の性別	区分 b) 被験者の被ばく量は、GIS - 半径500mのジオコード化された地点（被験者の住まい）について割り当てられた被ばく量から算出しており、個人レベルでの推定暴露データを検証するために利用できる測定データに限りがある。したがって、暴露-反応評価の点で、定量的 に検証された個人レベルのデータが不足していると考えらる。