

農薬取締法に基づく農薬有効成分の再評価制度に係る公表文献調査報告書

(追補)

有効成分名： ジノテフラン

提出日 2024年3月5日

調査委託者： 三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社

調査機関：



農薬取締法に基づく農薬有効成分の再評価制度に係る公表文献調査報告書
(追補)

目次

1. 目的-----	3
2. 検索対象有効成分及び検索実施日、検索期間 -----	3
2.1. 検索データベース/プラットフォーム -----	3
2.2. 検索条件 -----	3
2.3. 検索に使用したキーワード -----	3
2.3.1. 化合物名 -----	3
2.3.2. 評価対象となる影響 -----	5
2.3.3. 評価対象の生物種等 -----	8
3. 適合性及び信頼性評価方法 -----	9
3.1. 評価目的と適合性評価（第1段階、第2段階）及び信頼性評価で設定した判断基準 ---	9
3.1.1. 第1段階の適合性評価（Rapid Assessment）における判断基準 -----	9
3.1.2. 第2段階の適合性評価（Detailed Assessment）における判断基準 -----	9
3.1.2.1. 除外した文献の選抜条件 -----	9
3.1.2.2. 区分 a、b、c への分類 -----	10
3.1.3. 結果の信頼性に基づく分類 -----	10
4. 検索結果のまとめ -----	13
4.1. 各データベースを検索した結果のまとめ -----	13
4.2. 適合性の確認結果 -----	14
5. 参考文献 -----	99

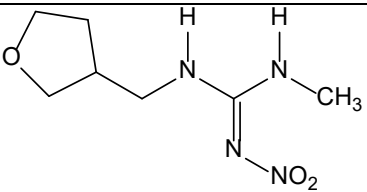
1.目的

本報告書は有効成分ジノテフランに関する公表文献について、2023 年 7 月 27 日に一部改正された公表文献に関するガイドラインに基づき、Web of Science Core Collection の分類フィールド追加分について検索、調査したものである。

検索期間は 2022 年 9 月 22 日付で作成した報告書と同一とした。

2.検索対象有効成分及び検索実施日、検索期間

表 1 検索対象有効成分

一般名	ジノテフラン、dinotefuran
化学構造	
IUPAC/CAS 名	(RS)-1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine N-methyl-N'-nitro-N''-((tetrahydro-3-furanyl)methyl)guanidine
CAS 番号	165252-70-0

2.1.検索データベース/プラットフォーム

文献検索に使用した検索プラットフォームは、Web of Science Core Collection (WOSCC) を用いた。

2.2.検索条件

文献検索に用いた検索プラットフォームの特徴、収載範囲、更新頻度、検索日、検索期間を表 2 に示した。

表 2 文献検索に用いたデータベース（文献データベース）

データベース名	データベースの特徴	収載範囲 (文献検索時の文献数)	更新 頻度	検索日	検索期間
Web of Science Core Collection	科学、社会科学、芸術、人文科学における世界有数の学術雑誌、書籍の検索データベース	1900～現在 (15 億件)	毎日 更新	2023/6/23	2006/7/1 ～ 2021/7/3

2.3.検索に使用したキーワード

2.3.1.化合物名

化合物名のキーワードには、表 3、表 4、表 5、表 6 に示した有効成分、製剤名（商品名）及び代謝物に関連するキーワードを設定した。代謝物のキーワード設定には、表 5 に示した JMPR 及び米国 EPA の評価結果において対象となっている代謝物を網羅するように設定して、遺漏の無い検索を

実施した。

表 3 検索に用いたキーワード：有効成分ジノテフラン（WOSCC）

一般名	dinotefuran
IUPAC/CAS 名	(RS)-1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine N-methyl-N'-nitro-N''-((tetrahydro-3-furanyl)methyl)guanidine
CAS 番号	165252-70-0
EEC Number	605-399-0
その他名称	MTI-446

表 4 検索に用いたキーワード：有効成分ジノテフランを含む製剤（WOSCC）

製剤名	starkle
その他名称	-

表 5 JMPR及び米国EPAにおける評価対象となるジノテフラン及び代謝物

海外機関 (評価年)	評価対象項目		評価対象化合物
JMPR (2012)	作物 MRL 設定上の評価対象		ジノテフラン
	食品経由での残留評価対象		ジノテフラン、UF、DN の合算値
	動物由来食品経由での残留評価対象		ジノテフラン、UF の合算値
海外機関 (評価年)	分析対象項目	規制対象	ばく露評価対象
米国 EPA (2017)	作物	ジノテフラン、DN、UF	ジノテフラン、DN、UF、PHP
	反すう動物	ジノテフラン	ジノテフラン、UF、FNG
	家きん	ジノテフラン	ジノテフラン、FNG
	輪作作物	設定の必要なし	設定の必要なし
	飲料水	適用なし	ジノテフラン、MNG、DN、UF、 DN-2-OH+DN-3-OH

表 6 検索に用いたキーワード：代謝物（WOSCC）

一般名	DN: 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine UF: 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea PHP: 6-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,3-diazinane-2-ylidene-N-nitroamine FNG: 2-nitro-1-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine MNG: 1-methyl-2-nitroguanidine DN-2-OH: 1-(2-hydroxytetrahydro-3-furylmethyl)-3-methylguanidine DN-3-OH: 1-(3-hydroxytetrahydro-3-furylmethyl)-3-methylguanidine
CAS 番号	DN: 457614-32-3 UF: 457614-34-5 MNG: 4245-76-5

2.3.2.評価対象となる影響

評価対象となる影響において、WOSCC の分類フィールドは改正ガイドラインにて追加されたフィールドのみで検索を行った。設定したフィールドは表 7に記載した。改正前ガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日付け）に含まれており、今回の調査にて再検索する必要のないフィールドには取り消し線を引き示した。

表 7 評価対象となる影響に関する分類フィールド（WOSCC）

分野名	分類フィールド名
ヒトに対する毒性	agriculture multidisciplinary allergy biochemistry molecular biology cell biology clinical neurology critical care medicine developmental biology emergency medicine endocrinology metabolism environmental sciences genetics heredity immunology medicine general internal medicine research experimental multidisciplinary sciences neurosciences oncology pediatrics pharmacology pharmacy physiology public environmental occupational health reproductive biology toxicology veterinary sciences
農作物及び畜産物への残留	agriculture multidisciplinary agriculture dairy animal science environmental sciences food science technology multidisciplinary sciences pharmacology pharmacy plant sciences veterinary sciences zoology

分野名	分類フィールド名
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	agriculture multidisciplinary biochemistry molecular biology biodiversity conservation biology cell biology developmental biology ecology endocrinology metabolism entomology environmental sciences environmental studies fisheries marine freshwater biology microbiology multidisciplinary sciences neurosciences ornithology pharmacology pharmacy plant sciences reproductive biology toxicology veterinary sciences zoology
環境動態	agriculture multidisciplinary ecology environmental sciences environmental studies fisheries limnology marine freshwater biology multidisciplinary sciences soil science water resources

2.3.3.評価対象の生物種等

WOSCC での以下の 4 分野に関連する、評価対象の生物種等のキーワード設定において、ワイルドカード（前方一致検索、後方一致検索）を用いたキーワードを設定し、遺漏の無い検索を実施した。

表 8 評価対象となる生物種等に関するキーワード（WOSCC）

分野名	キーワード名
ヒトに対する毒性	rat* OR mouse OR mice OR dog* OR rabbit* OR monkey* OR pig* OR human* OR hen OR <i>typhimurium</i> OR <i>coli</i> OR somatic OR gen* OR public OR health OR epidemi*
農作物及び畜産物への残留	crop* OR plant* OR commodity OR food OR feed* OR livestock OR hen OR cattle* OR cow* OR goat* OR pig* OR ruminant* OR poultry OR honey OR milk OR process*
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	plant* OR avian OR wild OR bird* OR mallard OR duck OR quail OR bobwhite OR vertebrat* OR mammal* OR rat OR mouse OR mice OR rabbit* OR hare OR lemna OR alga* OR fish OR amphib* OR reptil* OR daphni* OR crustace* OR aquatic OR marin* OR estuarine* OR chiron* OR sediment dwell* OR gastropod* OR mollusc* OR bumble OR honey OR solitary OR bee* OR pollinator OR api* OR arthropod* OR beneficial* OR insect* OR collembol* OR earthworm*
環境動態	soil OR water* OR sediment OR air

*： ワイルドカード（前方一致検索、後方一致検索）

3.適合性及び信頼性評価方法

3.1.評価目的と適合性評価（第1段階、第2段階）及び信頼性評価で設定した判断基準

3.1.1.第1段階の適合性評価（Rapid Assessment）における判断基準

文献の表題及び概要に基づき、明らかに評価の目的と適合しない文献の除外を目的として下記の①～⑮の選抜条件を設定して検証し、それに該当したものは以降の検討から除いた。

- ① 当該農薬と関係しない論文（当該農薬の代替剤等）
- ② 政策、社会、経済分析に関する論文
- ③ 農産物等の生産、流通に関する論文
- ④ 薬効、薬害、物理的・化学的性状に関する論文
- ⑤ 分析法やその開発に関する論文
- ⑥ 新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文
- ⑦ 特許関連文献
- ⑧ リスク評価をする上で十分なデータや情報を含まない学会発表等の概要や総説、成書
- ⑨ リスク評価に使用できる新規のデータが提示されていない意見書
- ⑩ 科学論文や規制についての総説を含む二次情報において、当該文献が参照する一次資料（原著）の確認ができないもの
- ⑪ 一般的な農薬の暴露に関する論文（当該農薬に限定せず、広範囲の農薬について記載されたもの）
- ⑫ 異なる有効成分に由来する混合製剤の毒性に関する論文
- ⑬ 2.3.2の4分野に関係しない論文
- ⑭ 日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文
- ⑮ コンピュータシミュレーション等を用いたドライラボのみの論文

3.1.2.第2段階の適合性評価（Detailed Assessment）における判断基準

3.1.2.1.除外した文献の選抜条件

第2段階として、第1段階で除外した以外の公表文献については、文献全文の内容に基づいて評価目的との適合性を検証し、その結果により分類した。3.1.1の①から⑮及び以下の⑯～⑰の選抜条件を設定して検証し、除外理由を明記して以降の検討から除外した。

- ⑯ 試験設計、試験系、試験種、被験物質、暴露経路等が評価に活用する観点で妥当でないもの
 - ⑯-1 試験方法が記載されていないもの
 - ⑯-2 適切に評価できる試験種で実施されていないもの
 - ⑯-3 適切な経路で投与/処理されていないもの
 - ⑯-4 投与又は処理した被験物質量が明記されていないもの
 - ⑯-5 添加に用いた媒体が確認できないもの
 - ⑯-6 分析法が記載されていないもの
- ⑰ 日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に活用できない文献（ほ場条件、土性等）

3.1.2.2.区分a、b、cへの分類

3.1.1及び3.1.2.1で除外した以外の文献については、適合性があると判断した文献とし、分類基準を設定して全文をレビューし、下記3つの区分（表 9）に分類した。その際の分類基準として、以下の①～⑥を設定した。また、ヒトに対する毒性に関して、区分 a に該当するかどうかについては、⑦～⑨を参考とした。

- ① 実施している試験環境がテストガイドライン（TG）で定める条件と合っていること
- ② 投与又は処理した被験物質の純度が明記されていること
- ③ 統計解析が可能な動物数／例数が確保されていること
- ④ 複数の用量で実施されていること（最低3用量で実施）
- ⑤ 無処理区（コントロール区）が設定されており、テストガイドラインに照らしその結果が適正であること
- ⑥ 解析方法及び結果が報告されていること
- ⑦ 公表文献で用いられた用量が、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よりも低いこと
- ⑧ 公表文献の研究結果が、他の試験結果と比較できる単位を用いて報告されていること
- ⑨ 研究の結論、エンドポイント及び用量が正確で、信頼でき、妥当であることを実証するための十分な情報が公表文献中に提供されており、研究結果が再現される可能性があることと判断できること

表 9 評価目的への適合性がある文献の分類

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、水産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

3.1.3.結果の信頼性に基づく分類

評価目的への適合性評価において「区分 a」に分類した文献については、論文の信頼性を評価する方法として国際的に広く用いられているKlimisch基準（表 10）における分類を参考として、適切な分類基準を設定し、信頼性を評価した。ヒトに対する毒性以外の3分野については、6278号局長通知で定めるテストガイドラインへの適用状況を中心に分類基準を設定し、Klimisch基準のどの分類に該当するかを判断した。

表 10 Klimisch基準の概要

分類	信頼性	判断基準
1	信頼性あり (制限なし)	以下のいずれかの試験/データに該当する場合。 ・有効性が確認された方法又は国際的に認められたテストガイドラインに基づいて実施されている（GLP適合が望ましい）。 ・試験項目（評価パラメーター）が特定（国レベル）のテストガイドラインに基づいている。 ・全ての試験項目がテストガイドラインに示された方法と関連性が強い/同等により報告されている。
2	信頼性あり (制限あり)	以下のいずれかの試験/データに該当する場合（非GLP試験のことが多い）。 ・試験項目は特定の試験ガイドラインに完全には準拠していないが、内容が受け入れ可能である。 ・試験方法がテストガイドラインから逸脱しているものの、詳細な報告に基づき科学的に受け入れ可能な結果が示されている。
3	信頼性なし	試験系、被験物質又は暴露経路の妥当性、記載情報の不十分さ等の観点から、エキスパートジャッジのためには許容できないと考えられる試験/データ
4	評価不能	試験の詳細が不明であり、要約のみの記載又は二次情報（書籍、総論等）として記載された試験/データ

（１）ヒトに対する毒性については、ToxRtool (Toxicological data Reliability assessment Tool)を分類基準として活用した。（<https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxrtool-toxicological-data-reliability-assessment-tool>）

（２）それ以外の3分野については、6278 号局長通知で定めるテストガイドラインへの適用状況を中心に以下のような分類基準を設定し、Klimisch基準のどの分類に該当するかを判断した。

（ア）農作物及び畜産物への残留

- ① 試験した作物がTGで定める代表的な作物か
- ② 試験系の条件が明記されているか（たとえば、作物の生育ステージ、圃場の状況、処理量、処理方法、処理時期、PHI、サンプリング方法）
- ③ サンプリング後の試料保管中の被験物質の安定性が検証されているか
- ④ サンプリング後の試料の保管条件が明記されているか
- ⑤ 栽培条件（密度や仕立て）が適切であるか
- ⑥ 処理量が登録で定めるGAPの範囲内であるか

（イ）生活環境動植物及び家畜に対する毒性

- ① 水生生物試験では、被験物質が水に溶解していること

- ② 供試した生物種の由来、飼育条件、系統、週齢、体重あるいは体長、等が明らかであること
- ③ 試験期間の環境（温度等）がTGに照らし適切であること
- ④ 試験期間を通じて計画した濃度で被験物質に暴露していること
- ⑤ 経時的な観察記録や結果の確認がなされていること

(ウ) 環境動態

- ① 試験系の条件が明記されていること（たとえば、土壌の試験であれば、土質、pH、有機炭素含量、密度、水分含量、微生物活性等）
- ② 試験に使用した土壌等がTGで定める条件を満たしていること
- ③ サンプルング方法がTGで定めた条件をみたしていること
- ④ サンプルング後の試料の保管中の被験物質の安定性が検証されていること
- ⑤ サンプルング後の試料の保管条件が明記されていること

4. 検索結果のまとめ

WOSCC の文献検索において、既提出報告書と同様に予備検索で検索キーワードに代謝物の「DN」及び「UF」を加えると無関係の文献がほとんどを占めたため、「DN」及び「UF」を考慮しない検索式で検索を実施し、その検索結果を表 11 に示した。検索時には検索システムに内蔵されているプログラムを用いて分野内及び分野間での重複を自動的に削除した。重複を除いた文献については、文献間の重複の判別性や追跡性を考慮し、通し番号を付与して表中では「文献番号」と表記した。これらの該当文献において第 1 段階の Rapid Assessment (RA) 及び第 2 段階 Detailed Assessment (DA) の適合性評価を実施し、適合性がある文献を選抜した。第 1 段階、第 2 段階評価を行う段階で、より適切な分野または 4 分野以外への分類が適切である文献については分類を変更し再集計を行った。第 2 段階では「適合しない」と判断した文献、または既提出報告書ですでに評価済みである文献を表 14 に示した。適合性があると判断した文献については、3.1.2.2 に示した基準により区分分けを実施した。その結果、区分 b に分類された文献を表 15、区分 c に分類された文献を表 16、区分 a に分類された文献は Klimisch 基準による信頼性の評価を実施し、表 17 に記載した。

4.1. 各データベースを検索した結果のまとめ

表 11 Web of Science Core Collectionを用いた検索結果

データベース名	Web of Science Core Collection		
検索日	2023/6/23		
検索対象期間	2006/7/1～2021/7/3		
検索に用いたキーワード	A : 表 3、表 4、表 6 B : 表 7 C : 表 8		
検索結果			
検索条件 (キーワード)	A	A AND B	A AND B AND C
対象とする農薬名で検索抽出した総文献数	6,773	NA	NA
①ヒトに対する毒性	NA	*1,687	*1,427
②農作物及び畜産物への残留	NA	*543	*274
③生活環境動植物及び家畜に対する毒性	NA	*1,308	*763
④環境動態	NA	*379	*107

NA : 該当なし

* : 4 分野間での重複あり

分野	文献数
対象とする農薬名で検索抽出した総文献数(全データベースの合計)	6,773
データベース間の重複を除いた総文献数	1,838
①ヒトに対する毒性に関する文献数	*1,427

分野	文献数
②農作物及び畜産物への残留に関する文献数	*274
③生活環境動植物及び家畜に対する毒性に関する文献数	*763
④環境動態に関する文献数	*107

*： 4 分野間での重複あり

4.2.適合性の確認結果

表 12 評価目的との適合性評価（第1段階、第2段階）の結果のまとめ（WOSCC）

分野	該当する 文献数	第1 段階適合性		第2 段階適合性※	
		なし	あり	なし	あり
①ヒトに対する毒性	*1,427	865	20	11	7
②農作物及び畜産物 への残留	*274	70	31	12	17
③生活環境動植物及 び家畜に対する毒性	*763	97	12	9	6
④環境動態	*107	30	9	8	1
⑤上記以外	NA	**628	**76	**77	0
合計	1,838	1690	148	117	31

NA: 該当なし

*： 4 分野間での重複あり

**： タイトル、概要あるいは文献全文の適合性評価を実施した結果、上記 4 分野には該当しなかった文献数

※： 第 2 段階適合性評価において文献全文の適合性評価を実施した結果、分野の変更を行ったため、各分野で第 1 段階適合性ありと判断された文献数と、第 2 段階適合性を実施した結果の文献数は一致しない場合がある。

表 13 適合性評価第2段階で適合性ありとされた文献と分類結果

分野	各区分に該当する文献数		
	a	b	c
①ヒトに対する毒性	1	0	6
②農作物及び畜産物への残留	0	0	17
③生活環境動植物及び家畜に対する毒性	0	1	5
④環境動態	0	0	1
合計	1	1	29

表 14 適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した文献とその理由

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
4	-	Tahir, D; Davoust, B; Almeras, L; Berenger, JM; Varloud, M; Parola, P	2017	Anti-feeding and insecticidal efficacy of a topical administration of dinotefuran-pyriproxyfen-permethrin spot-on (Vectra (R) 3D) on mice against <i>Stegomyia albopicta</i> (=Aedes albopictus)	MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, 31(4) 351-357	https://doi.org/10.1111/mve.12243	ヒトスジシマカ (<i>Stegomyia albopicta</i> , = <i>Aedes albopictus</i> ; Diptera, Culicidae) に対する外部寄生虫駆除剤 (ジノテフラン、ベルメトリン、ピリプロキシフェンを含む) をマウスに投与し、摂食阻害効果を確認した。 ⑫⑬⑭ ・リスク評価目的に使用できる文献でない。
13	II5	Yoneda, N; Takada, T; Hirano, T; Yanai, S; Yamamoto, A; Mantani, Y; Yokoyama, T; Kitagawa, H; Tabuchi, Y; Hoshi, N	2018	Peripubertal exposure to the neonicotinoid pesticide dinotefuran affects dopaminergic neurons and causes hyperactivity in male mice	JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, 80(4) 634-637	https://doi.org/10.1292/jvms.18-0014	既提出報告書 文献番号 632 で評価済み。
37	II8.3.1.6	Dively, GP; Kamel, A	2012	Insecticide Residues in Pollen and Nectar of a Cucurbit Crop and Their Potential Exposure to Pollinators	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 60(18) 4449-4456	https://doi.org/10.1021/jf205393x	既提出報告書 文献番号 628 で評価済み。
40	II8.3.1	Huang, MJ; Dong, J; Guo, HK; Xiao, MH; Wang, DQ	2022	Identification of circular RNAs and corresponding regulatory networks reveals potential roles in the brains of honey bee workers exposed to dinotefuran	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 180, 104994	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104994	働きバチ (<i>Apis mellifera</i>) の脳における環状 RNA の発現プロファイルと潜在的な調節ネットワークを、RNA シークエンシングとバイオフィーマティクスを用いて包括的に調査した。 ⑭ ・非標準的かつガイドライン非準拠試験であり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
49	II5.7	Maeda, M; Kitauchi, S; Hirano, T; Ikenaka, Y; Nishi, M; Shoda, A; Murata, M; Mantani, Y; Tabuchi, Y; Yokoyama, T; Hoshi, N	2021	Fetal and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid pesticide clothianidin inhibits neurogenesis and induces different behavioral abnormalities at the developmental stages in male mice	JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, 83(3) 542-548	https://doi.org/10.1292/jvms.20-0721	胎児期および授乳期に、クロチアニジン(CLO)を観察されない無 毒性量(NOEL)の用量でマウスにばく露し、幼若マウスおよび 成体マウスにおける神経行動学的影響を評価した。 不安様行動と運動活性の有意な増加が幼若期と成体でそれぞ れ観察され、海馬歯状回における神経細胞活性と神経新生が 両ステージで影響を受けた。 ① ・ジノテフラン、代謝物及び製剤に関連するものではない。
52	-	Filigenzi, MS; Graves, EE; Tell, LA; Jelks, KA; Poppenga, RH	2019	Quantitation of neonicotinoid insecticides, plus qualitative screening for other xenobiotics, in small-mass avian tissue samples using UHPLC high-resolution mass spectrometry	JOURNAL OF VETERINARY DIAGNOSTIC INVESTIGATION, 31(3) 399-407	https://doi.org/10.1177/1040638719834329	均質化された 1～2 日齢の鶏屠体をテストマトリックスとし、小体 部位の鳥類組織サンプル中の農薬濃度を定量的に測定する LC-HRMS 分析法を決定し検証した。 以下の主要殺虫剤を定量した：スルホキサフル(スルホキシミ ン類)、ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、アセタミプリド、 チアクロプリド、クロチアニジン、イミダクロプリド。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する文献。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
54	II6	Jovanov, P; Guzsvany, V; Lazic, S; Franko, M; Sakac, M; Saric, L; Kos, J	2015	Development of HPLC-DAD method for determination of neonicotinoids in honey	JOURNAL OF FOOD COMPOSITION AND ANALYSIS, 40 106- 113	https://doi.org/10.1016/j.jfca.2014.12.021	この研究の目的は、ハチミツサンプル中の 7 種類のネオニコチノイド(ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアジジン、イミダクロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド)を同時分析するため、分散液液体マイクロ抽出(DLLME)と QuEChERS によるサンプル前処理を用いた HPLC-DAD 分析法を開発し、最適化することである。HPLC 条件は Box-Behnken デザインと Derringer の望ましき応答曲面法によって最適化した。 ヴォイヴォディナ自治州(セルビア)で採取したハチミツサンプル中の選択したネオニコチノイドの存在を分析するため、分析法を検証し使用した。 ⑤⑦ ・分析法やその開発に関する論文。 ・残留物のモニタリングデータは、セルビア、中央ヨーロッパの特定地域における特定の時間枠、場所、条件について代表的なものであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
63	-	Tahir, D; Davoust, B; Varlourd, M; Berenger, JM; Raoult, D; Almeras, L; Parola, P	2017	Assessment of the anti-feeding and insecticidal effects of the combination of dinotefuran, permethrin and pyriproxyfen (Vectra((R)) 3D) against <i>Triatoma infestans</i> on rats	MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, 31(2) 132-139	https://doi.org/10.1111/mve.12206	イヌを宿主とする寄生虫 <i>Trypanosoma cruzi</i> (Trypanosomatida: Trypanosomatidae) のベクターである <i>Triatoma infestans</i> (Hemiptera: Reduviidae) に対する、局所外部寄生虫駆除剤であるジノテフラン、ベルメトリン、ピリプロキシフェン (DPP) 混合剤の摂食阻害および殺虫効果を調べる研究に関するものである。 ⑫⑬ ・この製剤の有効性はラットで研究されている。 ・混合剤の評価であるため、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
74	II6	Jovanov, P; Guzsvany, V; Franko, M; Lazic, S; Sakac, M; Milovanovic, I; Nedeljkovic, N	2014	Development of multiresidue DLLME and QuEChERS based LC-MS/MS method for determination of selected neonicotinoid insecticides in honey liqueur	FOOD RESEARCH INTERNATIONAL, 55 11-19	https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.10.031	本研究の目的は、ハチミツリキュール中の 7 種類のネオニコチノイド（ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジン、イミダクロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド）を分析するために、分散液-液体マイクロ抽出（DLLME）と QuEChERS のサンプル前処理手順を用いて最適化した LC-MS/MS 分析法を開発することである。 セルビアの市場から入手したハチミツリキュール中のネオニコチノイドの存在を分析するため、分析法を検証・使用した。 ⑤ ・分析法やその開発に関する論文。 ・残留試験データは、セルビア、中央ヨーロッパの特定の期間、場所、条件について代表的なものであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
94	II6.4	Wu, CC; Dong, FS; Mei, XD; Ning, J; She, DM	2019	Distribution, Dissipation, and Metabolism of Neonicotinoid Insecticides in the Cotton Ecosystem under Foliar Spray and Root Irrigation	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 67(45) 12374- 12381	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04664	イミダクロプリド(IMI)、アセタミプリド(ACE)、チアメトキサム(THI)の 3 種類のネオニコチノイド系殺虫剤(NI)のワタ植物への取り込み、分布、代謝、分解を圃場条件下で調査した。殺虫剤は葉面散布または根面灌漑で散布した。 ① ・ジノテフラン、その関連代謝物、製剤に関する研究でない。
102	-	Hou, JB; Xie, W; Hong, D; Zhang, WH; Li, F; Qian, Y; Han, C	2019	Simultaneous determination of ten neonicotinoid insecticides and two metabolites in honey and Royal-jelly by solid - phase extraction and liquid chromatography - tandem mass spectrometry	FOOD CHEMISTRY, 270 204-213	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.068	はちみつ及びローヤルゼリーに含まれる 10 種類のネオニコチノイド系殺虫剤及び代謝物を LC-MS/MS にて定量分析する方法を開発した論文。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
127	-	Hamamoto, K; Iwatsuki, K; Akama, R; Koike, R	2017	Rapid multiresidue determination of pesticides in livestock muscle and liver tissue via modified QuEChERS sample preparation and LC-MS/MS	FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS PART A-CHEMISTRY ANALYSIS CONTROL EXPOSURE & RISK ASSESSMENT, 34(7) 1162-1171	https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1319075	この研究では、8 種類の残留農薬（プラレトリン(PR)、レスメトリン(RMT)、イミダクロプリド(IMC)、ジフルベンズロン(DFB)、シロマジン(CYR)、エトフェンブロックス(EFP)、ジノテフラン(DNT)、フタルスリン(PTLT)) を調査するために、改変 QuEChERS 抽出と組み合わせた LC-MS/MS 迅速分析法を開発し検証した。この方法は、水/アセトン系での最初の抽出、塩の添加、その後の抽出/分配ステップ、そして最後に分散固相抽出（SPE）を利用したクリーンアップステップを含む。7 種類の農薬（例外は CYR）の平均回収率は 74.7%～113.5%で、10ng g⁻¹（RMTと DNT は 50ng g⁻¹）および 100ng g⁻¹で添加したウシ、ブタ、ニワトリの筋肉と肝臓組織の CV は 13.8%未満であった。すべての筋肉および肝臓添加試料中の CYR の回収率は 56.9%から 78.3%の範囲であったが、豚肝臓中の RMT の回収率は 120%以上であった。組織サンプル中の調査対象農薬 7 種（豚肝臓は例外）の定量限界（LOQ）は 0.9～15.2ng g⁻¹であった。 ⑤ ・分析法やその開発に関する論文。
136	II5.5.4	Khidkhan, K; Ikenaka, Y; Ichise, T; Nakayama, SMM; Mizukawa, H; Nomiyama, K; Iwata, H; Arizono, K; Takahashi, K; Kato, K; Ishizuka, M	2021	Interspecies differences in cytochrome P450-mediated metabolism of neonicotinoids among cats, dogs, rats, and humans	COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY C-TOXICOLOGY & PHARMACOLOGY, 239, 108898	https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108898	この in vitro 試験では、ネオニコチノイド(イミダクロプリド、クロチアニジン、アセタミプリド)の代謝と、ヒト、ラット、ペット(ネコとイヌ)の肝臓におけるシトクロム P450(CYP)活性の違いを調べた。 ① ・ジノテフランおよびその代謝物とは関連がない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
148	II5	Ohno, I; Tomizawa, M; Durkin, KA; Casida, JE; Kagabu, S	2009	Neonicotinoid Substituents Forming a Water Bridge at the Nicotinic Acetylcholine Receptor	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 57(6) 2436-2440	https://doi.org/10.1021/jf803985r	ネオニコチノイドのクロロピリジニルまたはクロロチアゾリル窒素原子とテトラヒドロフリル酸素原子は、標的部位の水素受容体として機能する。この研究では、水を介したリガンドとタンパク質の相互作用に注目し、標的部位の構造活性相関（SAR）を理解するために、ネオニコチノイドプローブを設計・調製する。水素受容体である $N\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ および $N\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 置換基を持つ 2-ニトロイミダゾリジン類縁体は、水素結合の位置や能力が異なるプローブよりもショウジョウバエメタノガスターニコチン受容体に対して高い結合親和性を示し、適切に配置されたフッ素またはカルボニル酸素が水素結合形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。アセチルコリン結合タンパク質の結晶構造を用いて、これらの結合部位の相互作用を予測した。フッ素またはカルボニル酸素は、クロロピリジニルメチル、クロロチアゾリルメチル、またはテトラヒドロフリルメチル部分を持つネオニコチノイドのそれと一致して、結合ドメインで Ile-118（および／または Ile-106）に水架橋を形成する。したがって、結合部位の相互作用に関する今回の SAR 試験は、新規置換基を持つ強力なネオニコチノイドの設計に役立つ。 ⑬ ・非標準／ガイドライン非準拠の研究であり、評価の目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
163	II8.1.1.1	Xie, YH; Hou, XM	2021	Molecular Assessment of the Toxic Mechanism of the Latest Neonicotinoid Dinotefuran with Glutathione Peroxidase 6 from <i>Arabidopsis thaliana</i>	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 69(2) 638-645	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05948	AtGPX6 に対するジノテフランの有害作用を分子レベルで検討した。ジノテフランとの結合により、AtGPX6 の蛍光強度は静的消光機構を用いて消光した。さらに、ジノテフランに対する AtGPX6 の結合部位は単一であることが予測され、複合体形成は水素結合またはファンデルワールス力によるものと推定され、分子ドッキングの結果と一致した。また、AtGPX6 とジノテフランとの結合は、生体層干渉法により中程度の親和性を示した。 ⑬⑯ ・ジノテフランの作用機序とシロイヌナズナの根の伸長に対する毒性について検討しているが作用機序も植物毒性データも一致していない。
168	II8.1.1.1	Ford, KA; Gulevich, AG; Swenson, TL; Casida, JE	2011	Neonicotinoid insecticides: Oxidative Stress in Planta and Metallo-oxidase Inhibition	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 59(9) 4860-4867	https://doi.org/10.1021/jf200485k	イミダクロプリド、チアクロプリド、アセタミプリド、チアメトキサム、クロチアニジンは葉面病変を引き起こし、ダイズ(<i>Glycine max</i>)の苗に過酸化ダメージを与えるが、ニテンピラムとジノテフランは引き起こさないことを 3,3'-ジアミノベンジジン染色で調べた。クロロピリジニルカルボン酸(COOH)代謝物は過酸化損傷を引き起こすが、-カルボキサルデヒド(CHO)代謝物は引き起こさないが、パターンは異なる。クロロチアソリル-CHO および-COOH 代謝物はクロロシスを誘導するが、明確な重畳的過酸化損傷や細胞死は誘導しない。活性酸素種を調節することで知られる 4 種類のメタロキシダーゼは、in vitro では親ネオニコチノイドそのものには感受性がなかったが、いくつかの CHO および COOH 代謝物や関連化合物には感受性があり、CHO>COOH およびチロシナーゼ>キサンチンオキシダーゼおよびアルデヒドオキシダーゼ>カタラーゼの順で感受性が高かった。 ④ ・ダイズ(<i>Glycine max</i>)の苗に対するジノテフランの作用様式と毒性効果を調査しているが、作用機序も植物毒性データも一致していない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
174	-	Lu, ZB; Dong, S; Li, C; Li, LL; Yu, Y; Men, XY; Yin, SY	2020	Sublethal and transgenerational effects of dinotefuran on biological parameters and behavioural traits of the mirid bug <i>Apolygus lucorum</i>	SCIENTIFIC REPORTS, 10(1), 226	https://doi.org/10.1038/s41598-019-57098-z	カスミカメムシ (<i>Apolygus lucorum</i>) は、中国北部で Bt 綿が普及して以来、多くの作物や果樹の主要害虫となっている。この害虫を駆除するために使用されるジノテフランなどのネオニコチノイド系殺虫剤は亜致死効果を示す可能性があるが、そのような効果を示す証拠は不足している。ここでは、ジノテフランの生物学的パラメーターに対する亜致死影響および世代を超えた影響を調査し、カスミカメムシの摂食行動形質について、それぞれ年齢段階、二性生命表および電気浸透グラフ (EPG) を用いて検討した。カスミカメムシの 3 齢若虫に対するジノテフランの LC10 および LC30 は、それぞれ 14.72 および 62.95mgL⁻¹ であった。 ④⑬ ・有効性に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。
184	-	Vieira, VPD; Leal, TT; Correia, TR; Fernandes, JI; Ribeiro, FD; Scott, FB	2010	ANTI-FEEDING EFFECT OF DIFFERENT INSECTICIDES FOR <i>Ctenocephalides felis felis</i> (BOUCHE, 1835) (SIPHONAPTERA: PULICIDAE) IN DOGS	REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA VETERINARIA, 32 11-16	https://www.researchgate.net/publication/297279566_ANTI-FEEDING_EFFECT_OF_DIFFERENT_INSECTICIDES_FOR_Ctenocephalides_felis_felis_BOUCHE_1835_SIPHONAPTERA_PULICIDAE_IN_DOGS	本研究の目的は、フィプロニル、ジノテフランおよび d-フェノトリンによるネコノミ (<i>Ctenocephalides felis</i>) に対する摂食阻害効果を評価することである。 ・ポルトガル語で記載された文献

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
188	II6	Watanabe, E; Miyake, S; Yogo, Y	2013	Review of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) for Analyses of Neonicotinoid Insecticides in Agro-environments	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 61(51) 12459- 12472	https://doi.org/10.1021/jf403801h	イムノアッセイは、農産物、土壌、水などの農業環境中に微量に残留する農薬の迅速かつ簡便な分析に適した有望な方法である。特に酵素免疫測定法（ELISA）は、試料中の残留農薬を高感度かつ高精度に測定できることから、残留農薬の分析法開発に広く応用されている。この文献では、基本的な分析性能のレビュー、測定前の試料前処理法の工夫、食品や環境マトリックス中のネオニコチノイド系殺虫剤の検出用に開発された ELISA 法について、さまざまな試料への適用例を紹介する。 ⑧ ・総説
189	II8.3	Zhang, XL; Liao, X; Mao, KK; Zhang, KX; Wan, H; Li, JH	2016	Insecticide resistance monitoring and correlation analysis of insecticides in field populations of the brown planthopper <i>Nilaparvata lugens</i> (stal) in China 2012-2014	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 132 13-20	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.10.003	本研究は、2012 年から 2014 年にかけて中国 8 省で行われた稲茎浸漬法によるトビイロウンカ (<i>Nilaparvata lugens</i>) の 21 個体群の 11 種類の殺虫剤に対する感受性を判定したものである。 ④ ・有効性に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。
190	-	Lopez-Garcia, M; Romero-Gonzalez, R; Lacasana, M; Frenich, AG	2017	Semiautomated determination of neonicotinoids and characteristic metabolite in urine samples using TurboFlow (TM) coupled to ultra high performance liquid chromatography coupled to Orbitrap analyzer	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, 146 378- 386	https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.08.026	尿サンプル中のネオニコチノイド（イミダクロプリド、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、ニテンピラム、チアクロプリド、チアメトキサム）および代謝物 acetamiprid-n-desmethyl の定量用に、UPLC と OrbitrapHR-MS を組み合わせた半自動分析法を開発した。2 種類の自動メソッド（固相抽出 SPE と乱流クロマトグラフィ TurboFlow(TM)）をテストし、TurboFlow(TM)を適用した場合に最良の結果が得られた。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
196	-	Zhang, ZQ; Zhang, XF; Wang, Y; Zhao, YH; Lin, J; Liu, F; Mu, W	2016	Nitenpyram, Dinotefuran, and Thiamethoxam Used as Seed Treatments Act as Efficient Controls against <i>Aphis gossypii</i> via High Residues in Cotton Leaves	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 64(49) 9276-9285	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03430	Bt 綿圃場におけるワタアブラムシ (<i>Aphis gossypii</i>) とその天敵に対して 8 種のネオニコチノイド種子処理の効果を評価し、綿の葉と土壌中のこれらネオニコチノイドの濃度も調査した。 ④⑬ ・有効性に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。
205	-	Franc, M; Genchi, C; Bouhsira, E; Warin, S; Kaltsatos, V; Baduel, L; Genchi, M	2012	Efficacy of dinotefuran, permethrin and pyriproxyfen combination spot- on against <i>Aedes aegypti</i> mosquitoes on dogs	VETERINARY PARASITOLOGY, 189(2-4) 333-337	https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.04.026	ベルメトリン、ジノテフラン、ピリプロキシフェンを配合したイヌ用スポットオン製剤 (Vectra 3D (TM) -10~25kg ビベット 1 個にジノテフラン 196mg、ベルメトリン 1429mg、ピリプロキシフェン 17mg を含有) を用い、ネコノミ駆除効果 (摂食阻害効果と死亡率効果) を測定することを目的とした試験で、ビーグル成犬を用いて評価した。 ④⑫⑬ ・有効性に関するデータであるため、評価の目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
211	-	Khoa, DB; Thong, BX; Liem, NV; Hoist, N; Kristensen, M	2018	Variation in susceptibility of eight insecticides in the brown planthopper <i>Nilaparvata lugens</i> in three regions of Vietnam 2015-2017	PLOS ONE, 13(10)	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204962	紅河デルタ、中部沿岸地域、メコン河デルタの 9 省におけるウンカ (BPH) <i>Nilaparvata lugens</i> 個体群の 2015~17 年における 8 種類の殺虫剤感受性を評価した。ベトナムの BPH 野生個体群は、ネオニコチノイド系のジノテフラン、ニテンピラム、イミダクロプリド、ピレスロイド系のエトフェンブロックス、抗コリンエステラーゼ系のフェノプカルブ、さらにフィプロニル、ピメトロジン、IGR 剤のブプロフェジンに対して、低~中程度の抵抗性を発達させていた。フィプロニル、ジノテフラン、エトフェンブロックス、ブプロフェジンの毒性には相関関係があり、これは 4 つの異なる作用様式を表している。ネオニコチノイド系のニテンピラム、ピメトロジン、フェノプカルブは、調査したどの殺虫剤とも毒性学的相関を示さなかった。ほとんどの殺虫剤について、北部の紅河デルタから中部沿岸地域を経て南部のメコン河デルタに至るまで、感受性の勾配が認められた。 ④⑬ ・有効性（抵抗性）データに関するものであり、リスク評価の目的には使用できない。
215	-	Vo, DT; Hsu, WH; Abu-Basha, EA; Martin, RJ	2010	Insect nicotinic acetylcholine receptor agonists as flea adulticides in small animals	JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 33(4) 315-322	https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01160.x	イスおよびネコにおいてノミの成虫駆除剤として使用される 3 種類のネオニコチノイド(イミダクロプリド、ニテンピラム、ジノテフラン)および大環状ラクトン(スピノサド)を含む 4 種類の昆虫ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)アゴニストの薬理学的特徴について考察する。昆虫 nAChR アゴニストは殺虫剤の最も重要なクラスの 1 つであり、植物と動物の両方の吸汁昆虫を制御するために使用される。これらの新規化合物はノミ成虫を安全かつ効果的に駆除するための新しいアプローチを実践者に提供する。 ⑧⑫⑬ ・総説

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
217	II6	Bai, AJ; Chen, A; Chen, WY; Luo, XW; Liu, SW; Zhang, M; Liu, Y; Zhang, DY	2021	Study on degradation behaviour, residue distribution, and dietary risk assessment of propiconazole in celery and onion under field application	JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE, 101(5) 1998-2005	https://doi.org/10.1002/jsfa.10817	プロピコナゾールは、セロリやタマネギを含む畑作物の真菌性病 害の防除に広く使用されている。環境とヒトの健康に対する潜在 的なリスクは、多くの社会的関心を呼んでいる。したがって、セロリ とタマネギにおけるプロピコナゾールの分解挙動、残留分布、食 餌リスク評価を調査することは重要である。 ① ・ジノテフラン、その代謝物、製剤とは関連性がない。
218	II7	Wang, WH; Aregahegn, KZ; Andersen, ST; Ni, AZ; Rohrbacher, AF; Nielsen, OJ; Finlayson-Pitts, BJ	2019	Quantum Yields and N ₂ O Formation from Photolysis of Solid Films of Neonicotinoids	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 67(6) 1638-1646	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05417	1991 年に初めて導入されたネオニコチノイド (NN) は、環境 表面で光分解を受ける。(1)透過型 FTIR では NN の固体膜と 気相生成物を同時に分析し、(2)減衰全反射 FTIR と透過型 FTIR の組み合わせでは、NN の固体膜と気相生成物を同時に ではなく、同じ実験でプローブした。 ⑩ ・非標準かつガイドライン非準拠の試験であるため、リスク評価の 目的には使用できない。
224	-	Sun, XQ; Gong, YH; Ali, S; Hou, ML	2018	Mechanisms of resistance to thiamethoxam and dinotefuran compared to imidacloprid in the brown planthopper: Roles of cytochrome P450 monooxygenase and a P450 gene CYP6ER1	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 150 17-26	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.06.014	チアメトキサム耐性およびジノテフラン耐性のヒメトビウンカ (Nilaparvata lugens)とイミダクロプリド耐性のヒメトビウンカ (Nilaparvata lugens)を比較し、シトクロム P450 モノオキシ ゲナーゼを介した解毒作用を調べた。 ④⑬ ・薬効薬害に関する文献

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
254	-	Li, M; Sheng, EZ; Cong, LJ; Wang, MH	2013	Development of Immunoassays for Detecting Clothianidin Residue in Agricultural Products	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 61(15) 3619-3623	https://doi.org/10.1021/jf400055s	クロチアニジンのポリクローナル抗体（PcAbs）に基づく 2 種類の酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）について述べる。クロチアニジンハプテンを合成し、ウシ血清アルブミン（BSA）とオバルブミン（OVA）に結合させて免疫原とコーティング抗原を作製した。 抗クロチアニジン PcAbs は免疫したニュージーランドホワイト種（NZW）ウサギから得た。最適条件下で、クロチアニジンの半数阻害濃度（IC50）および検出限界（LOD、IC20）は、ELISA でそれぞれ 0.046 および 0.0028mg/L、CLEIA でそれぞれ 0.015 および 0.0014mg/L であった。ジノテフランを除き、クロチアニジンの類似物質との交差反応性は認められなかった。イムノアッセイの回収率は 76.4-116.4% であった。スパイク検体および真正検体のイムノアッセイの結果はガスクロマトグラフィーとほぼ一致した。したがって、提案されているイムノアッセイは、農産物中のクロチアニジンをモニタリングするための簡便かつ十分な分析法であろう。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する文献。
255	-	Mu, XC; Zhang, W; Wang, LX; Zhang, S; Zhang, K; Gao, CF; Wu, SF	2016	Resistance monitoring and cross-resistance patterns of three rice planthoppers, Nilaparvata lugens, Sogatella furcifera and Laodelphax striatellus to dinotefuran in China	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 134 8-13	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.05.004	本研究では、2013 年から 2015 年にかけて、中国の主要なイネ生産地域の圃場個体群に対するジノテフランの感受性を測定した。 ④⑬ ・有効性（抵抗性）に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
258	-	Meng, XQ; Zhu, CC; Feng, Y; Li, WH; Shao, XS; Xu, ZP; Cheng, JG; Li, Z	2016	Computational Insights into the Different Resistance Mechanism of Imidacloprid versus Dinotefuran in <i>Bemisia tabaci</i>	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 64(6) 1231-1238	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b05181	殺虫剤抵抗性は害虫防除・管理において重大な問題である。タバコナジラミ (<i>Bemisia tabaci</i>) に対しては、イミダクロプリド(IMI)および他のほとんどのネオニコチノイド系殺虫剤に顕著な高代謝抵抗性(一般に CYP6CM1 による)が認められた。しかし、ジノテフラン(DIN)は非常に低い抵抗性を示し、代謝特性が異なることが示唆された。ここでは分子モデリング法を用いて、CYP6CM1 の Q 型における IMI と DIN の耐性特性の違いを調べた。 ④⑬ ・有効性 (耐性) に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。
264	-	Wakita, T	2011	Molecular Design of Dinotefuran with Unique Insecticidal Properties	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 59(7) 2938-2942	https://doi.org/10.1021/jf1030778	ジノテフランは、三井化学アグロが開発したネオニコチノイド系殺虫剤である。ジノテフランは、他のネオニコチノイドとは異なるテトラヒドロフラン(THF)部分にクロロピリジンまたはクロロチアゾール環を持ち、これはネオニコチノイドの作用に不可欠な構造要素であると考えられている。 ⑧⑬ ・総説
265	-	Watanabe, E; Kobara, Y; Baba, K; Eun, H	2013	Reduction of Hazardous Organic Solvent in Sample Preparation for Hydrophilic Pesticide Residues in Agricultural Products with Conventional Liquid Chromatography	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 61(20) 4792-4798	https://doi.org/10.1021/jf400543v	農業サンプル中の親水性農薬(アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、フロニカミド、イミダクロプリド、メソミル、ビメトロジン、チアクロプリド、チアメトキサム)について、従来の HPLC を用いた環境に優しいサンプル前処理法として、水を抽出媒体とする独自の抽出法を確立した。2 つの固相抽出カートリッジによる水ベースの抽出とクリーンアップにより、標的の親水性農薬を定量的に回収することができる。ここで開発した提案方法に対する試験サンプルのマトリックス効果は無視できるほど小さかった。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
266	-	Ahmed, MAI; Matsumura, F	2012	Synergistic Actions of Formamidine Insecticides on the Activity of Pyrethroids and Neonicotinoids Against <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae)	JOURNAL OF MEDICAL ENTOMOLOGY, 49(6) 1405-1410	https://doi.org/10.1603/ME12030	既提出報告書 文献番号 363 で評価済み。
268	-	Dryden, MW; Payne, PA; Vicki, S; Kobuszewski, D	2011	Efficacy of Topically Applied Dinotefuran Formulations and Orally Administered Spinosad Tablets Against the KS1 Flea Strain Infesting Dogs.	INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RESEARCH IN VETERINARY MEDICINE, 9(2) 124-129	http://www.jarvm.com/articles/Vol9Iss2/Vol9%20Iss2-Dryden.pdf	イヌに寄生する KS1 株ノミに対する 2 種類のジノテフラン外用剤およびスピノサド経口投与剤の有効性を評価・比較するため、2 つの試験を実施した。試験 I では、投与群は無処置の対照群、ジノテフラン-ピリプロキシフェン-ベルメトリン局所スポットオン (DPP) およびスピノサドチュアブル錠とした。試験 2 では、投与群は無処置対照群、ジノテフラン-ピリプロキシフェン (DP) スポットオン剤およびスピノサドチュアブル錠であった。 ④⑬ ・有効性に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。
274	-	Chen, AQ; Zhang, HH; Shan, TS; Shi, XY; Gao, XW	2020	The overexpression of three cytochrome P450 genes CYP6CY14, CYP6CY22 and CYP6UN1 contributed to metabolic resistance to dinotefuran in melon/cotton aphid, <i>Aphis gossypii</i> Glover	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 167, 104601	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104601	ワタアブラムシ (<i>A.gossypii</i>) におけるジノテフランの耐性化リスク、交差耐性パターンおよび潜在的な耐性作用機序を検討した。その結果、CYP6CY14、CYP6CY22、CYP6UN1 が過剰発現しており、ワタアブラムシのジノテフラン耐性が確認された。 ④⑬ ・有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
281	-	Bongiorno, G; Bosco, A; Bianchi, R; Rinaldi, L; Manzillo, VF; Gizzarelli, M; Maurelli, MP; Giaquinto, D; Ben Fayala, NE; Varloud, M; Crippa, A; Oliva, G; Gradoni, L; Cringoli, G	2022	Laboratory evidence that dinotefuran, pyriproxyfen and permethrin combination abrogates <i>Leishmania infantum</i> transmissibility by sick dogs	MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, 36(1) 81-87	https://doi.org/10.1111/mve.12553	飼育されたサシチョウバエ類（<i>Phlebotomus perniciosus</i>）を介した自然感染したイヌによるリーシュマニア感染性に対するジノテフラン、ピリプロキシフェンおよびベルメトリンのスポットオン製剤（VectraR 3D、Ceva Sante Animale、Libourne、フランス）の効果を評価した。リーシュマニア症に罹患したイヌを異所診断に供し、10%以上の昆虫に感染した6頭を0日目に局所処理した。投与前の各パラメーターを対照として、1日目、7日目、28日目に実施した異所診断により、抗給餌、殺虫、抗伝染効果を評価した。摂食率および死亡率は24時間後に評価し、プロマスティゴート感染、成熟および負荷は血液食後96時間まで評価した（潜在的感染率）。1日目の摂食阻害効果は4頭で95%以上、殺虫効果は4頭で100%、感染阻害効果は6頭で100%であった。7日目の有効率は1日目とほぼ同じであった。28日目では、摂食阻害効果および殺虫効果はそれぞれ32.6～100%および7.7～94.4%と、より広い範囲に及んだ。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
290	II6.4	Valverde, S; Ares, AM; Arribas, M; Bernal, JL; Nozal, MJ; Bernal, J	2018	Development and validation of UHPLC MS/MS methods for determination of neonicotinoid insecticides in royal jelly-based products	JOURNAL OF FOOD COMPOSITION AND ANALYSIS, 70 105-113	https://doi.org/10.1016/j.jfca.2018.05.002	この研究では、ローヤルゼリー製品中の 7 種類のネオニコチノイド系殺虫剤(ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジン、イミダクロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド)を、四重極 ToF-MS 検出器を用いた UHPLC で測定する新しい方法を提案した。固相抽出(高分子吸着剤、Strata.X)と分散液液マイクロ抽出を含む効率的なサンプル投与(平均分析物回収率は 83~109%)により、凍結乾燥ローヤルゼリーと生ローヤルゼリーをそれぞれ含む液体栄養補助食品中のこれらのネオニコチノイドを測定し、スペインのさまざまな地域で生産されたローヤルゼリー製品の分析も行った。 ⑤ ・分析法やその開発に関する論文。 ・モニタリングデータは、スペインの特定の期間、場所、条件について代表的なものであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
299	II5	Cartereau, A; Houchat, JN; Mannai, S; Varloud, M; Karembe, H; Graton, J; Le Questel, JY; Thany, SH	2018	Permethrin enhances the agonist activity of dinotefuran on insect cholinergic synaptic transmission and isolated neurons	NEUROTOXICOLOGY, 67 206-214	https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.003	この研究では、ベルメトリンとジノテフランという 2 種類の殺虫剤の組み合わせが、ゴキブリのコリン作動性シナプス伝達および分離細胞体に及ぼす影響を評価した。 ⑫ ・混合剤は評価の目的とは適合しない。
301	II7.2	Yen, JH; Liao, CS; Kuo, YW; Chen, WC; Huang, WT	2019	Effect of Growing Groundcover Plants in a Vineyard on Dissipation of Two Neonicotinoid Insecticides	SUSTAINABILITY, 11(3), 798	https://doi.org/10.3390/su11030798	この研究では、台湾のブドウ畑に異なる地被植物を植え、ネオニコチノイドの散逸の違いを 3 区画(対照区、ピーナッツ畑、ミント畑)で調査した。 ⑰ ・結果は日本の使用条件には適合しない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
319	-	Borges, DA; Moraes, PD; Cardoso, JD; de Oliveira, PC; Yasui, AM; Fernandes, IMP; Lambert, MM; Correia, TR; Scott, FB	2018	Efficacy of a dinotefuran, pyriproxyfen and permethrin combination product against <i>Ctenocephalides felis felis</i> (Bouche, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae) on artificially infested rabbits	VETERINARY PARASITOLOGY, 259 74-79	https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.07.006	本研究の目的は、ネオニコチノイド系ジノテフランとピレスロイド系ベルメトリンに IGR 剤ピリプロキシフェンを加えた殺虫剤の効果をウサギで評価することであった。ニュージーランド産の成獣（n=12）に対し、-7、-2、+5、+12、+19 日目にネコノミ（ <i>Ctenocephalides felis felis</i> ）（1 匹につきオス 50 匹、メス 50 匹）を蔓延させた。対照群（n=6）には投与を行わず、投与群（n=6）にはイヌ用として市販されている製剤を 0 日目に局所投与した。 ④⑫⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。
330	-	Uechi, N; Katoh, H; Iwanami, T; Fujikawa, T; Miyata, S; Yasuda, K; Ooishi, T; Kawano, S; Uesato, T	2019	Management of Huanglongbing (HLB) by an Intensive Vector and Disease Control in the Surroundings of the Orchard, in Addition to Planting HLB-free Trees in Okinawa, Japan	JARQ-JAPAN AGRICULTURAL RESEARCH QUARTERLY, 53(2) 103-108	https://doi.org/10.6090/jarq.53.103	カンキツグリーニング病（HLB）は、世界的に最も破壊的な柑橘類の病気の一つである。原因菌である <i>Candidatus Liberibacter asiaticus</i> (Las)は、アジア柑橘類のキジラミである <i>Diaphorina citri</i> (Hemiptera:Liviidae)によって媒介される。沖縄では 2000 年の初めに HLB が蔓延した。現地防除と HLB フリー樹の植栽は、HLB を管理するために必要な対策と考えられた。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価の目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
337	-	Hamada, A; Stam, L; Nakao, T; Kawashima, M; Banba, S	2020	Differential metabolism of neonicotinoids by brown planthopper, <i>Nilaparvata lugens</i> , CYP6ER1 variants	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 165, 104538	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.02.004	この研究はイミダクロプリド抵抗性のトビイロウンカ類（ <i>N. lugens</i> ）に関するもので、他のネオニコチノイドに対して交差耐性を示した。バキュロウイルス/Sf9 発現系を用い、トビイロウンカ類（ <i>N. lugens</i> ）にイミダクロプリド耐性を与える A375de1 + A376G (del3)変異を持つ CYP6ER1 変異体を、T318S 変異の有無にかかわらず発現させ、さらなる耐性と交差耐性の作用機序を調べた。 ④⑬ ・有効性／抵抗性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。
338	-	Silva, CF; Guimaraes, L; Borges, KB; Nascimento, CS	2020	Development and validation of an experimental and theoretical method for the chiral discrimination of dinotefuran	CHIRALITY, 32(1) 53-63	https://doi.org/10.1002/chir.23136	ジノテフランは、毒性が強いとされる低コスト農薬である。そのため、生物多様性や生態系の保全はもとより、人体への利用を確保するために、環境・生物・食品面での恒常的な管理が求められている。本研究では、ジノテフランのキラル識別のための実験的および理論的方法を開発した。主な結果によると、ジノテフランのエナンチオ選択的分離は HPLC によって効率的に最適化され、クロマトグラムのピークの分解能を向上させるために移動相中の異なる割合組成の影響を評価した。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
372	-	Dryden, MW; Payne, PA; Vicki, S; Riggs, B; Davenport, J; Kobuszewski, D	2011	Efficacy of dinotefuran-pyriproxyfen, dinotefuran-pyriproxyfen-permethrin and fipronil-(S)-methoprene topical spot-on formulations to control flea populations in naturally infested pets and private residences in Tampa, FL	VETERINARY PARASITOLOGY, 182(2-4) 281-286	https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.054	14 軒の家で飼われているネコ 13 匹とイヌ 7 匹に、それぞれジノテフラン（22%、w/w）/ピリプロキシフェン（3.00%、w/w）（DP）またはジノテフラン（4.95%、w/w）/ピリプロキシフェン（0.44 %、w/w）/ベルメトリン（36.08 %、w/w）（DPP）をスポット投与した。16 軒の家で飼われているネコ 20 匹とイヌ 7 匹に、それぞれフィプロニル（9.8%、w/w）/5-メトブレン（11.8%、w/w）またはフィプロニル（9.8%、w/w）/(S)-メトブレン（8.8%、w/w）スポット（FM）投与した。いずれの製品も、試験責任医師がラベルの指示に従って 0 日目に、そして 28 日目と 30 日目の間に再度散布した。ペットのノミ個体数は目視による面積計数で評価し、ノミの寄生は 0 日目、7 日目、14 日目、21 日目、28～30 日目、40～45 日目、54～60 日目に間欠光式ノミ捕獲器で評価した。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。
373	-	Snyder, D; Cernicchiaro, N; Allan, SA; Cohnstaedt, LW	2016	Insecticidal sugar baits for adult biting midges	MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, 30(2) 209-217	https://doi.org/10.1111/mve.12158	殺虫剤と糖液を混合すると、成虫の個体数を減少させるのに有用な経口毒素または殺虫性糖餌（ISB）ができる。青舌ウイルス、類人猿出血病、水疱性口内炎ウイルスの媒介虫である刺咬性ヌカカ <i>Culicoides sonorensis</i> Wirth and Jones(Diptera: Ceratopogonidae)を殺す ISB の能力を試験した。ピフェントリン、シフルトリン、デルタメトリン、ベルメトリン、ジノテフラン、イミダクロプリド、チアメトキサム、スピノサドといった市販の殺虫剤(有効成分割合)を用いた。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
411	-	Romero, A; Anderson, TD	2016	High Levels of Resistance in the Common Bed Bug, <i>Cimex lectularius</i> (Hemiptera: Cimicidae), to Neonicotinoid Insecticides	JOURNAL OF MEDICAL ENTOMOLOGY, 53(3) 727-731	https://doi.org/10.1093/jme/tjv253	トコジラミの感受性個体群とピレスロイド耐性個体群に対する 4 種のネオニコチノイドの局所適用による毒性を、臨床検査で測定した。全株のエステラーゼ、グルタチオン S-トランスフェラーゼ、シトクロム P450 の活性も評価した。アセタミプリド、イミダクロプリド、ジノテフラン、チアメトキサムという 4 種類のネオニコチノイドに対し、感受性の高いフォートディックス個体群と比較して高レベルの耐性が、米国シンシナティとミシガン州の人家から採集した個体群から検出された。これら 2 個体群では解毒酵素の活性が上昇していたことから、これらの酵素がネオニコチノイド抵抗性に多少関与していることが示唆されたが、他の抵抗性作用機構も関与している可能性がある。ネオニコチノイドに対する高レベルの耐性が検出されたことで、トコジラミの化学的防除の選択肢はさらに狭まった。 ④⑬ ・有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。
415	-	Correia, TR; Da Cruz, VP; Ribeiro, FD; Melo, RMPS; Fernandes, JI; Verocai, GG; Scott, FB	2008	Residual activity in vitro of treated dog's hair coat with dinotefuran on larvae and adults of <i>Ctenocephalides felis felis</i> (Bouche, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae)	REVISTA BRASILEIRA DE PARASITOLOGIA VETERINARIA, 17(4) 195-199	https://doi.org/10.1590/S1984-29612008000400005	ネコノミ (<i>Ctenocephalides felis felis</i>) の幼虫および成虫に対するジノテフランで処理したイヌ被毛の残存活性を評価した。雌ビーグル 3 頭を用い、1 頭には 0.834% のジノテフラン・スプレー剤を、2 頭目には 30% のジノテフランストリップオンを、3 頭目には無処置とした。投与後 2 日目、9 日目、16 日目、23 日目、30 日目、37 日目および 44 日目にイヌの被毛の一部を刈り取った。殺成虫・殺幼虫活性の評価には、実験室のコロニーから得たノミ成虫と幼虫を用いた。 ・ポルトガル語で記載された文献

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
421	-	Gao, Y; Kim, K; Kwon, DH; Jeong, IH; Clark, JM; Lee, SH	2018	Transcriptome-based identification and characterization of genes commonly responding to five different insecticides in the diamondback moth, <i>Plutella xylostella</i>	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 144 1-9	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.11.007	コナガ (<i>Plutella xylostella</i>) の 3 齢幼虫を 10%致死濃度 (LC10) で前処理した後、葉面浸漬によりクロラントラニプロール、シベルメトリン、ジノテフラン、インドキサカルブ、スピノサドの半数致死量 (LC50) にばく露したところ、殺虫剤に対する耐性が有意に向上した。対応する遺伝子とその機能が分析された。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。
423	II5	-	2013	Scientific support for preparing an EU position for the 45th Session of the Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR)	EFSA JOURNAL, 11(7), 3312	https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3312	2012 年、JMPR は消費者リスクアセスメントに用いる毒性学的基準値の設定に関して、新規 7 化合物 (アメトクトラジン、クロルフェナビル、ジノテフラン、フラキサピロキサド、MCPA、ピコキシストロビン、セダキサン)、定期的再評価 4 物質 (安息香酸塩、フェンプロパトリン、フェンバレレート、グルホシネートアンモニウム) の計 12 物質の有効成分を評価した。 最大残留基準値 (CXL) の設定に関して、JMPR は 26 成分を評価した (アメトクトラジン、アゾキシストロビン、プロロフェジン、カルボフラン、クロルフェナビル、クロタタロニル、シクロキシジム、シフルトリン、シロマジン、ジクロロボス、ジコホル、ジノテフラン、フェンバレレート、フルジオキシニル、フルオピラム、フラキサピロキサド、グルホシネートアンモニウム、イミダクロプリド、MCPA、メトキシフェノジド、ベンチオピラド、ホレート、ピコキシストロビン、セダキサン、スピネトラム、トリフロキシストロビン)。 EFSA は JMPR の評価に対し、提案されているコーデックス MRLs 案と毒性学的参照値の妥当性についてコメントを出した。 ⑧⑮ ・総説かつドライバ評価であるため、リスク評価の目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
426	-	Wang, WL; Wang, SL; Han, GJ; Du, YZ; Wang, JJ	2017	Lack of cross-resistance between neonicotinoids and sulfoxaflor in field strains of Q-biotype of whitefly, <i>Bemisia tabaci</i> , from eastern China	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 136 46-51	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.08.005	中国東部 8 地点で採集したバイオタイプ Q 株のシルバーリーフコナジラミ (<i>Bemisia tabaci</i>) 野圃場株のネオニコチノイドおよびスルホキサフルルに対する抵抗性を調査し、ニコチン性アセチルコリン受容体 $\beta 1$ サブユニット遺伝子 (Bt $\beta 1$) の一塩基多型 (SNP) を検出した。基準株と比較して、野外株はイミダクロプリドおよびニテンピラムに対してそれぞれ 4.07~21.75 倍、3.37~16.14 倍の抵抗性比 (RR) を示し、低レベルから中レベルの抵抗性を示した。Y-Z 株はチアメトキサムに対して高い抵抗性 (RF 40.38) を示した。Y-Z 株はチアメトキサムに対して高い抵抗性 (RF 40.38) を示したが、他の株では低い抵抗性 (RF 3.50~8.58) のみであった。ジノテフラン (RF 0.50-2.55) およびスルホキサフルル (RF 0.40-3.07) には全株が比較的感受性であった。交差耐性がないことから、ジノテフランとスルホキサフルルの両方が、すでに第一世代および第二世代のネオニコチノイドに抵抗性を示すシルバーリーフコナジラミの防除に重要な役割を果たす可能性がある。 ④⑬ ・この研究は有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。
429	-	Rao, Q; Xu, YH; Luo, C; Zhang, HY; Jones, CM; Devine, GJ; Gorman, K; Denholm, I	2012	Characterisation of Neonicotinoid and Pymetrozine Resistance in Strains of <i>Bemisia tabaci</i> (Hemiptera: Aleyrodidae) from China	JOURNAL OF INTEGRATIVE AGRICULTURE, 11(2) 321-326	https://doi.org/10.1016/S2095-3119(12)60016-1	中国で採集したシルバーリーフコナジラミ (<i>Bemisia tabaci</i>) のバイオタイプ Q4 株とバイオタイプ B1 株について、4 種類のネオニコチノイド系殺虫剤とピメトロジンに対する抵抗性を調べた。バイオタイプ Q 株はイミダクロプリド、チアメトキサム、アセタミプリドに中程度から強度の抵抗性を示したが、ジノテフランにはほとんど交差抵抗性を示さなかった。ネオニコチノイドに対する抵抗性は一貫してピメトロジンに対する抵抗性と関連していたが、ピメトロジンの作用機序は(未解決ではあるが)別個のものであった。 ④⑬ ・有効性(抵抗性)に関するもので、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
430	II8.1.1.1	Xie, YH; Hou, XM	2020	Assessments on the molecular toxic mechanisms of fipronil and neonicotinoids with glutathione transferase Phi8	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES, 162 1862-1868	https://doi.org/10.1016/j.jbiomac.2020.08.061	フィプロニルとネオニコチノイドは、主に酸化的損傷を介して、作物を含む多くの生物種に有害な影響を及ぼす。しかし、これらの農薬の植物に対する潜在的な毒性メカニズムは不明なままである。本研究では、グルタチオン S 転移酵素 Phi8 をフィプロニルとネオニコチノイドの酸化的悪影響を評価するバイオマーカーとして用いた。農薬と AtGSTF8 の構造変化と結合特性をマルチスペクトル法で調べたところ、最新世代のネオニコチノイドであるジノテフランが AtGSTF8 の構造に最も顕著な影響を与えた。さらに、ジノテフランは生体層干渉法に基づくと、フィプロニルやクロリアニジンに比べて AtGSTF8 への結合力が弱かった。 ⑬ ・非標準的あるいはガイドライン非標準の試験
437	-	Tang, WM; Sun, SX; Jia, MH; Liu, HJ; Li, TW; Yang, XH; Zhang, MQ	2016	Detection of 10 kind of pesticides multi-residue in fruits and vegetables by LC-MS/MS	PROCEEDINGS OF THE 2016 6TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MACHINERY, MATERIALS, ENVIRONMENT, BIOTECHNOLOGY AND COMPUTER (MMEBC), 88 1208-1214	https://doi.org/10.2991/mebc-16.2016.246	LC-MS/MS を用いて、果物および野菜試料中のアミド、ネオニコチノイド、トリアゾール、複素環、およびその他の農薬の複数残基検出法を確立した。試料の前処理法として QuEChERS を用い、アセトニトリルで抽出した後、分散固相抽出法を用いてグラファイト化カーボンブラックで洗浄した。クロマトグラフィーカラムの分離後、抽出物を LC-MS/MS 多重反応モニタリングモードで分析した。10 種類の農薬の検出は 0.006～0.133 g/kg の間に制限され、定量は 0.018～0.415 g/kg の間に制限される。 ⑤⑬ ・学会論文であるが査読された論文でない。 ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
442	-	Bouhsira, E; Lienard, E; Jacquet, P; Warin, S; Kaltsatos, V; Baduel, L; Franc, M	2012	Efficacy of permethrin, dinotefuran and pyriproxyfen on adult fleas, flea eggs collection, and flea egg development following transplantation of mature female fleas (<i>Ctenocephalides felis felis</i>) from cats to dogs	VETERINARY PARASITOLOGY, 190(3-4) 541-546	https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.07.014	ベルメトリン、ピリプロキシフェンおよびジノテフランを組み合わせたスポットオン製剤（イヌ用 Vectra3D TM）について、ビーグル成犬を対象とした試験で、殺成虫効果、産卵阻害およびネコノミ（<i>Ctenocephalides felis felis</i>）卵の生存率（採取した卵からのノミの発育および出現）を評価した。投与に先立ち、16 頭のイヌがノミの寄生から 24 時間後の飼育能力をチェックされ、投与群に割り振られた：8 頭は未投与の対照となり、8 頭は試験製剤で 1 回投与された。 ④⑫⑬ ・有効性に関するデータであるため、評価の目的には使用できない。
453	-	Zhao, FF; Liu, JK; Luo, JH	2019	Development of a High-Quality ELISA Method for Dinotefuran Based on a Novel and Newly-Designed Antigen	MOLECULES, 24(13), 2426	https://doi.org/10.3390/molecules24132426	ハプテンの構造が抗体の性能と検出法を決定する。ジノテフラン分子の空間的かつ特徴的な構造を露出させるために、新しいタイプの抗原を設計・合成し、一種の高品質抗体を得た。このモノクローナル抗体の IC50 値は 5.30 ng/mL であり、他の構造的に関連する分析対象物と反応した場合の交差反応性（CRs）は 2%以下であった。ハプテンの空間配置が抗体に及ぼす影響を、抗体の品質に応じて適切なソフトウェアを使用しながら視覚的に分析した結果、抗体の特異性はハプテンの露出構造と密接に関連していることが示された。IC50 が 5.66 ng/mL、直線範囲が 1.95~16.29 ng/mL の ELISA 測定法を開発した。ELISA 法と HPLC 法から得られた結果は同等であった。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
468	-	Gao, Y; Kim, JH; Jeong, IH; Clark, JM; Lee, SH	2021	Transcriptomic identification and characterization of genes commonly responding to sublethal concentrations of six different insecticides in the common fruit fly, <i>Drosophila melanogaster</i>	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 175, 104852	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104852	6 種類の殺虫剤（クロラントリニプロール、シベルメトリン、ジノテ フラン、インドキサカルブ、イベルメクチン、スピノサド）の 10% 致 死濃度（LC10）投与は、それぞれの殺虫剤の致死濃度に対 するキロショウジョウバエ（ <i>Drosophila melanogaster</i> ）の 耐性を有意に上昇させる。6 種類の殺虫剤の 10% 致死濃度 投与に対して共通に応答する遺伝子を、選択基準として、フォー ルド変化 1.5 または <-1.5 、 $p<0.05$ を用い、トランスクリプトー ム解析により同定した。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できな い。
470	II6.4	Watanabe, E; Kobara, Y; Miyake, S	2013	Rapid and simple immunochemical screening combined with hand- shaking extraction for thiamethoxam residue in agricultural products	JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE, 93(8) 1839-1844	https://doi.org/10.1002/jsf.a.5976	ネオニコチノイド系殺虫剤チアメトキサムのキットを用いた酵素免 疫測定法（ELISA 法）の適用拡大を目的として、新たに 3 種 類の農産物試料（ピーマン、なす、ほうれんそう）に ELISA 法 を適用した。残留チアメトキサムのスクリーニング分析として ELISA 法を提供するために、ハンドシェイクによる迅速かつ簡便 な抽出法を用い、ELISA 分析前の試料投与の迅速化・簡便 化を検討した。最後に、提案した抽出法と組み合わせた ELISA の有効性を、実際の農業サンプルを用いて、基準となる HPLC 法と比較検証した。 ① ・ジノテフラン、その関連代謝物および製剤に関するものではな い。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
475	II6.6	Watanabe, M; Ueyama, J; Ueno, E; Ueda, Y; Oda, M; Umemura, Y; Tanahashi, T; Ikai, Y; Saito, I	2018	Effects of processing and cooking on the reduction of dinotefuran concentration in Japanese rice samples	FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS PART A-CHEMISTRY ANALYSIS CONTROL EXPOSURE & RISK ASSESSMENT, 35(7) 1316-1323	https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1451659	既提出報告書 文献番号 150 で評価済み。
477	-	Gao, CF; Ma, SZ; Shan, CH; Wu, SF	2014	Thiamethoxam resistance selected in the western flower thrips <i>Frankliniella occidentalis</i> (Thysanoptera: Thripidae): Cross-resistance patterns, possible biochemical mechanisms and fitness costs analysis	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 114 90-96	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.06.009	ミカンキイロアザミウマ (WFT、学名 <i>Frankliniella occidentalis</i> (Pergande)(Thysanoptera: Thripidae)の チアメトキサムに対するリスクを理解し、抵抗性作用機序の可能 性を明らかにするため、実験室条件下で抵抗性株を選抜した。 ④⑬ ・有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使 用できない。
484	-	Perry, T; Chan, JQ; Batterham, P; Watson, GB; Geng, CX; Sparks, TC	2012	Effects of mutations in <i>Drosophila</i> nicotinic acetylcholine receptor subunits on sensitivity to insecticides targeting nicotinic acetylcholine receptors	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 102(1) 56-60	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.10.010	キイロショウジョウバエ (<i>Drosophila melanogaster</i>) のいくつ かの系統は、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) サブユ ニットの変異対立遺伝子、イミダクロプリドやネテンピラムのような ネオニコチノイドに対する抵抗性を付与する Da1 と Dβ2、および スピノシンに対する抵抗性を付与する Da6 を持っている。これら の変異株を、ネオニコチノイド、スピノサド、新規スルホキシミン殺 虫剤であるスルホキサフロルを含む、厳選された nAChR 活性殺 虫剤でバイオアッセイした。 ④⑬ ・この研究は有効性/抵抗性データに関するものであり、リスク 評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
508	-	Gao, Y; Kim, MJ; Kim, JH; Jeong, IH; Clark, JM; Lee, SH	2020	Transcriptomic identification and characterization of genes responding to sublethal doses of three different insecticides in the western flower thrips, <i>Frankliniella occidentalis</i>	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 167, 104596	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104596	3 種類の殺虫剤（クロルフェナピル、ジノテフラン、スピノサド）を 10%致死濃度（LC10）で前処理することにより、ミカンキロ アザミウマ（ <i>Frankliniella occidentalis</i> ）のそれぞれの殺虫 剤の致死量に対する耐性が増強された。殺虫剤による亜致死 量投与にตอบสนองする遺伝子を同定するため、3 種の殺虫剤の LC10 で処理したアザミウマについてトランスクリプトーム解析を行 った。 ④⑬ ・有効性に関するデータであるため、リスク評価の目的には使用 できない。
515	-	Varloud, M; Fourie, JJ	2015	Onset of efficacy and residual speed of kill over one month of a topical dinotefuran-permethrin-pyriproxyfen combination (Vectra (R) 3D) against the adult cat flea (<i>Ctenocephalides felis felis</i>) on dogs	VETERINARY PARASITOLOGY, 211(1-2) 89-92	https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.05.005	本研究は、ネコノミ（ <i>Ctenocephalides felis felis</i> ）に対する スポットオン製剤（VectreR3D、DPP 社製）の投与および残 留殺虫効果の発現を 1 ヶ月にわたリイヌで評価することを目的と した。成獣（n=32、11.0～18.7kg）に-6、-2、7、14、21 および 28 日目に 100 匹のノミ成虫を駆除した。ノミの定着率に 基づいてイヌを 2 群に分け、0 日目に対照液（CS）またはスポ ットオン製剤で局所処理した。各群を 2 つのサブグループに分け、 投与 2 時間後または 6 時間後と寄生のたびにイヌをコーミングし 生きたノミを数えた。殺虫効力は各時点での算術平均および幾 何平均を用いて算出した。 ④⑫⑬ ・有効性に関するデータであるため、評価の目的には使用できな い。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
523	-	Sheng, EZ; Shi, HY; Zhou, LL; Hua, XD; Feng, L; Yu, T; Wang, MH	2016	Dual-labeled time-resolved fluoroimmunoassay for simultaneous detection of clothianidin and diniconazole in agricultural samples	FOOD CHEMISTRY, 192 525-530	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.023	食品試料中のクロチアニジンとジニコナゾールを検出するための高感度二重標識時間分解蛍光免疫測定法（TRFIA）を開発するために、ユーロピウム（Eu3+）とサマリウム（Sm3+）を蛍光標識として用いた。最適化した測定条件下で、クロチアニジンの 50%阻害濃度（IC50）および検出限界（LOD, IC10）は 5.08μg/L および 0.021μg/L, ジニコナゾールは 13.14μg/L および 0.029μg/L であった。交差反応性（CR）はジノテフラン（9.4%）とウニコナゾール（4.28%）を除き無視できる程度であった。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文
538	-	Kim, DH; Seo, HE; Lee, SC; Lee, KY	2008	Effects of wood vinegar mixed with insecticides on the mortalities of <i>Nilaparvata lugens</i> and <i>Laodelphax striatellus</i> (Homoptera : Delphacidae)	ANIMAL CELLS AND SYSTEMS, 12(1) 47-52	https://doi.org/10.1080/19768354.2008.9647153	ウンカ類 2 種（ <i>Nilaparvata lugens</i> と <i>Laodelphax striatellus</i> ）の死亡率を測定することにより、各種殺虫剤の活性に対する木酢液の影響を調べた。木酢液そのものはオオヨコバイに対して殺虫活性を示さなかった。木酢液に BPMC、ジノテフラン、イミダクロプリド、カルボスルファン、昆虫成長調整剤などの殺虫剤を混ぜて投与した場合、カルボスルファンによるオオヨコバイの死滅率は、木酢液単独投与に比べ、混合時に投与することで大きく増加した。木酢液は他の殺虫剤には効果を示さなかった。さらに、木酢液とカルボスルファンの混合物は、カルボスルファンの標的分子であるオオヨコバイの AChE 活性を有意に低下させた。 ④⑬ ・有効性に関するデータであるため、評価の目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
540	II5	Leboffe, L; di Masi, A; Trezza, V; Pasquadibisceglie, A; Macari, G; Polticelli, F; Ascenzi, P	2020	Neonicotinoid trapping by the FA1 site of human serum albumin	IUBMB LIFE, 72(4) 716-723	https://doi.org/10.1002/iub.2173	ネオニコチノイドは疎水性であるため、体液中に分布させるためには特定の担体が必要である。ヒト血清アルブミン（HSA）は最も豊富な血漿タンパク質であり、内因性・外因性化合物の主要な担体である。ここでは、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリド、チアメトキサムの HSA に対する in silico ドッキングとリガンド結合特性について報告する。ネオニコチノイドの HSA に対する親和性が高いことから、この血漿タンパク質がネオニコチノイドの組織や臓器、特に代謝される肝臓への輸送と分布の重要な決定要因である可能性が示唆される。 ④ ・有効性に関するデータ。 ・in vitro かつガイドライン非準拠試験であり評価の目的には使用できない。
542	-	Ahmed, MAI; Vogel, CFA; Matsumura, F	2015	Unique biochemical and molecular biological mechanism of synergistic actions of formamidine compounds on selected pyrethroid and neonicotinoid insecticides on the fourth instar larvae of <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae)	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 120 57-63	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.01.008	アミトラズやクロルジメホルムのようなホルムアミジン系殺虫剤は、ネッタイシマカの 4 齢幼虫に対するある種のピレスロイド系殺虫剤とネオニコチノイド系殺虫剤の毒性作用を、いくつかの昆虫種で効果的に相乗させる。この研究は、ジノテフランやチアメトキサム、デルタメトリンやフェンバレート系ピレスロイドといったネオニコチノイド系殺虫剤やピレスロイド系殺虫剤の毒性を増幅させるホルムアミジン類の相乗作用の生化学的基盤に関するものである。これらの結果は、相乗作用の主な様式がオクトパミン受容体を活性化する能力に基づくという結論を支持するもので、特に過興奮によるグルコース放出を引き起こす殺虫剤に有効であり、その結果、エネルギーの迅速な消耗につながる。 ④⑬ ・この研究は有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
546	-	Hubbard, CB; Gerry, AC	2021	Genetic evaluation and characterization of behavioral resistance to imidacloprid in the house fly	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 171, 104741	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104741	いくつかのアプローチを用いて、イエバエ(Musca domestica L.)のイミダクロプリドに対する行動抵抗性の遺伝学的特性と遺伝を明らかにした。行動観察分析、嗜好性アッセイ、遺伝学的手法によるイエバエ染色体の同定などである。行動抵抗性は常染色体 1 と 4 にマッピングされた。抵抗性の遺伝は完全優性でも劣性でもないことが示された。常染色体 1 と 4 の因子はそれぞれ独立に、イミダクロプリドに対する接触依存的回避性と、砂糖単独またはジノテフランを添加した砂糖に対する摂食嗜好性を付与した。 ④⑬ ・有効性／抵抗性データ（主にイミダクロプリドに関するもの）に関わるもので、リスク評価目的には使用できない。
555	II6.2	Rahman, MM; Abd El-Aty, AM; Kabir, MH; Chung, HS; Lee, HS; Hacimuftuoglu, F; Jeong, JH; Chang, BJ; Shin, HC; Shim, JH	2018	A quick and effective methodology for analyzing dinotefuran and its highly polar metabolites in plum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry	FOOD CHEMISTRY, 239 1235-1243	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.073	LC-MS/MS を用いて、ジノテフランと 3 つの代謝物（MNG、UF、DN）を分析するための簡便で効果的な方法を開発した。極性と高い水和性のため、ジノテフランとその代謝物の一部（特に DN）は、QuEChERS サンプル調製方法に従ってアセトニトリルと塩で抽出するにはいくつかの制限がある。 ⑤ ・分析法やその開発に関する論文。 ・残留農薬試験は、大韓民国全羅南道長城市のスモモ果樹園で実施されており韓国の特定の時間枠、場所、条件について代表的なものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
556	II6.4	Rahman, MM; Abd El-Aty, AM; Choi, JH; Kim, SW; Shin, SC; Shim, JH	2015	Consequences of the matrix effect on recovery of dinotefuran and its metabolites in green tea during tandem mass spectrometry analysis	FOOD CHEMISTRY, 168 445-453	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.095	ジノテフランとその代謝物（MNG、UF、DN）の残留量の測定は、その極性特性のために非常に問題がある。さらに、茶には残留分析を妨害する多くの化合物が含まれている。そこで、本研究の目的は、ジノテフランとその代謝物の良好な回収率を保証し、LC-MS/MS を用いて緑茶中のマトリックス成分の大部分を除去する抽出法を改良することであった。この方法は、現場で発生した緑茶サンプル中のジノテフランとその代謝物の残留量を測定するために適用され成功した。 ⑩ ・分析法はガイドライン非準拠 ・圃場残留物試験は、大韓民国全南道宝城地域の緑茶圃場で実施されたものであり、これらは韓国の特定期間、場所、条件について代表的なものであるが、日本については代表的なものではない。
561	-	Kavi, LAK; Kaufman, PE; Scott, JG	2014	Genetics and mechanisms of imidacloprid resistance in house flies	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 109 64-69	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.01.006	フロリダで採集されたイエバエの 3 系統は抵抗性を示した。イミダクロプリド抵抗性はピペロニルブトキシド(PBO)では克服できなかった。これは抵抗性がシトクロム P450 による解毒によるものではないことを示唆している。抵抗性は常染色体 3 と 4 にマップされた。アセタミプリドとジノテフランには 100 倍以上の交差耐性が見られたが、スピノサドには交差耐性は見られなかった。 ④⑬ ・有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
571	-	Dryden, MW; Smith, V; Hodgkins, E; Varloud, M	2015	Residual Adulticidal Activity of a Dinotefuran-pyriproxyfen Topical Spot-on Formulation Applied to Dogs Against Weekly Infestations with the KS1 Flea Strain	INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RESEARCH IN VETERINARY MEDICINE, 13(2) 117-121	http://www.jarvm.com/articles/Vol13Issues2/Vol13%20Issues2Dryden.pdf	ジノテフラン（22%w/w）、ピリプロキシフェン（3%w/w）スポットオン製剤のイヌに寄生する KS1 ノミ株に対する残存効力を測定した。イヌを 2 つの投与群に割り付けた。投与群 1 では 8 頭のイヌをラベルの指示に従ってジノテフラン-ピリプロキシフェン製剤で投与し、投与群 2 では 8 頭のイヌを無処置対照とした。 ④⑫⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。
593	-	Jin, RH; Mao, KK; Liao, X; Xu, PF; Li, Z; Ali, E; Wan, H; Li, JH	2019	Overexpression of CYP6ER1 associated with clothianidin resistance in <i>Nilaparvata lugens</i> (Stal)	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 154 39-45	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.12.008	本研究では、ヒメトビウンカ <i>Nilaparvata lugens</i> (Stal) のクロチアニジン耐性株(CLR)と感受性株(CLS)を樹立し、クロチアニジンに対するヒメトビウンカの潜在的な抵抗性機序を解明した。交差抵抗性試験の結果、クロチアニジン耐性株はほとんどのネオニコチノイド系殺虫剤、特にニテンピラム（99.19 倍）とジノテフラン（77.68 倍）に交差抵抗性を示したが、クローリピリホス（1.79 倍）には交差抵抗性を示さなかった。また、相乗作用試験および解毒酵素活性測定を行い、クロチアニジン抵抗性に関連するシトクロム P450 を見出した。 ④⑬ ・有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
605	-	Mao, KK; Zhang, XL; Ali, E; Liao, X; Jin, RH; Ren, ZJ; Wan, H; Li, JH	2019	Characterization of nitenpyram resistance in <i>Nilaparvata lugens</i> (Stal)	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 157 26-32	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.03.001	本研究では、ニテンピラム抵抗性トビイロウンカ BPH の抵抗性と 交差抵抗性の作用機序を調査した。ニテンピラムに対する高い 抵抗性（164.18 倍）を有する抵抗性系統（NR）は、実験 室での感受性系統（NS）から 42 世代にわたる連続選抜によ って進化させた。バイオアッセイの結果、NR はイミダクロプリド （37.46 倍）、チアメトキサム（71.66 倍）、クロチアニジン （149.17 倍）、ジノテフラン（98.13 倍）、スルホキサフロル （47.24 倍）、シクロキサプリド（9.33 倍）、エトフェンプロックス （10.51 倍）、イソプロカルブ（9.97 倍）であったが、トリフルメゾピ リム、クロルピリホス、プロフェジンには反応しなかった。 ④⑬ ・有効性／抵抗性データに関するものであり、リスク評価目的に は使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
614	-	Tian, FJ; Rizvi, SAH; Liu, JL; Zeng, XN	2020	Differences in susceptibility to insecticides among color morphs of the Asian citrus psyllid	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 163 193-199	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.11.015	9 種類の殺虫剤に対する感受性をミカンキジラミ（<i>Diaphorina citri</i>）成虫のオレンジ/黄色、灰色/褐色、青/緑色形態で比較した。イミダクロプリドおよびラムダシハロトリンでは、オレンジ/黄色形態の死亡率が青/緑形態よりも高かった。アセタミプリド、ピフエントリン、クロルフェナピルに対しては、オレンジ/黄色形態は青/緑、灰色/茶色形態よりも有意に感受性が高かった。クロチアニジンとクロルピリホスに対しては、オレンジ/黄色形態は灰色/茶色形態よりも有意に感受性が高かった。ジノテフランとチアメトキサムに対する感受性は 3 色の形態間で有意差はなかった。生化学的酵素試験では、エステラーゼ活性、グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性、シトクロム P450 活性は灰色/褐色および青色/緑色形態で橙色/黄色形態よりも有意に高かったが、3 つの解毒酵素活性は灰色/褐色形態と青色/緑色形態で有意差はなかった。殺虫剤抵抗性に関与する 6 つの解毒遺伝子の色彩形態間での相対発現は、GSTS1、EST-6、CYP4g15、CYP303A1、CYP4C62、CYP6BD5 からなる。 ④⑬ ・この研究は有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。
659	-	Tian, FJ; Mo, XF; Rizvi, SAH; Li, CF; Zeng, XN	2018	Detection and biochemical characterization of insecticide resistance in field populations of Asian citrus psyllid in Guangdong of China	SCIENTIFIC REPORTS, 8, 12587	https://doi.org/10.1038/s41598-018-30674-5	ミカンキジラミ（<i>Diaphorina citri</i> Kuwayama）は、世界中の柑橘類生産地で最も被害が大きい害虫のひとつである。殺虫剤の使用はキジラミを防除するための主要な戦略であり、年々増加している。本研究では、ミカンキジラミの 4 つの圃場個体群について、葉浸漬法を用いて 9 種類の殺虫剤に対する抵抗性を評価した。 ④⑬ ・本論文は有効性（抵抗性）データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
661	II5	Tan, J; Galligan, JJ; Hollingworth, RM	2007	Agonist actions of neonicotinoids on nicotinic acetylcholine receptors expressed by cockroach neurons	NEUROTOXICOLOGY, 28(4) 829-842	https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.04.002	7 種類の市販ネオニコチノイド系殺虫剤とニコチンのアゴニスト作用が、ワモンゴキブリ（<i>Periplaneta americana</i>）の 3 つの胸神経節から単離した神経細胞に発現するニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）に及ぼす影響を調べた。単電極電圧クランプ記録を用いて、アゴニスト誘導性内向き電流を測定した。アセチルコリン、ニコチン、そしてチアメトキサムを除くすべてのネオニコチノイドが内向き電流を引き起こしたが、これは nAChR アンタゴニストであるメチルリカコニチンによって可逆的にブロックされた。この結果は次のことを示している： (1)アゴニスト親和性と効力は、ネオニコチノイドの構造によって独立に変化する。 (2)高いアゴニスト効力は、非環式電気陰性ファーマコフォア基の存在に依存している。 (3)ネオニコチノイドのゴキブリに対する殺虫活性には、アゴニストの有効性が重要な因子である。 (4)低有効性化合物は興奮症状(A 型)を、高有効性化合物は抑鬱・麻痺症状(B 型)を引き起こす。 ⑬ ・非標準的かつガイドライン非準拠の試験。 ・潜在的な神経毒性作用は哺乳類では得られていない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
677	II8.1.1.1	Rahaman, MM; Stout, MJ	2019	Comparative Efficacies of Next-Generation Insecticides Against Yellow Stem Borer and Their Effects on Natural Enemies in Rice Ecosystem	RICE SCIENCE, 26(3) 157-166	https://doi.org/10.1016/j.rsci.2019.04.002	バングラデシュのマイメンシンにおいて、2014 年と 2015 年に灌漑イネを用いた圃場実験で、yellow stem borer (YSB) <i>Scirpophaga incertulas</i> (Walk.) に対する殺虫剤の効力と天敵との相性を調査した。殺虫剤のクロラントラニプロール 0.4%G、ジノテフラン 20%SG、メトキシフェノジド 24%SC、カルブフラン 5G およびキナルホス 25EC について、YSB に対する効力および天敵に対する非標的影響を評価した。 ④ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。 ・非標的生物への副作用を圃場でモニタリングした。 ・モニタリングデータはバングラデシュの特定の条件と時間枠を代表するものであり、日本のものではないと考えられる。
734	II6.6	Bai, AJ; Liu, SW; Chen, A; Chen, WY; Luo, XW; Liu, Y; Zhang, DY	2021	Residue changes and processing factors of eighteen field-applied pesticides during the production of Chinese Baijiu from rice	FOOD CHEMISTRY, 359, 129983	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129983	中国産白酒の生産過程で圃場採取された米試料中の 18 種類の農薬の動態を系統的に研究した。その結果、フロニカミドは水溶性が高く、オクタノール／水分分配係数が低いため、蒸すことで残留農薬が 73.2%減少することが示された。 ① ・ジノテフラン、その関連代謝物および製剤に関するものではない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
738	I6.8	Geneteau, A; Varloud, M; Ameller, T; Kaltsatos, V	2015	In-vitro assessment of dinotefuran, pyriproxyfen and permethrin diffusion through human and dog skin after topical application of Vectra (R) 3D	JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 38 (Suppl. 1) 143	https://www.researchgate.net/publication/280533349_In-vitro_assessment_of_dinotefuran_pyriproxyfen_and_permethrin_diffusion_through_human_and_dog_skin_after_topical_application_of_Vectra_R3D	本研究は、3 つの有効成分を含有する DPP（ジノテフラン、ピリプロキシフェン、ベルメトリン）製剤（Vectra 3D）投与後のヒトおよびイヌの皮膚における in vitro 経皮吸収を評価することを目的とした。材料と方法 5 人のヒトドナーおよび 2 頭のビーグルから皮膚を採取した。フランツセルデバイスを動的拡散セルとして使用し、32.0℃のウォーターバスで 24 時間拡散を維持した。 ⑧⑬ ・学会ポスターであり科学的な査読を経た論文でない。
758	-	Watanabe, E; Kobara, Y; Miyake, S	2012	Validation of a commercial ELISA for the analysis of the insecticide dinotefuran in a variety of analytically challenging vegetables	FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS PART A-CHEMISTRY ANALYSIS CONTROL EXPOSURE & RISK ASSESSMENT, 29(7) 1067-1073	https://doi.org/10.1080/19440049.2012.681400	本論文の主な目的は、ニンジン、キャベツ、ピーマン、ネギ、小松菜、ホウレンソウなど、さまざまな野菜試料中のネオニコチノイド系殺虫剤ジノテフラン残留量を検出するための、迅速かつ簡便なスクリーニング法としての酵素免疫測定法（ELISA）の適合性を評価することである。 ⑬⑬ ・分析法やその開発に関する論文
781	-	Liu, LQ; Suryoprabowo, S; Zheng, QK; Song, SS; Kuang, H	2017	Development of an immunochromatographic strip for detection of acetamiprid in cucumber and apple samples	FOOD AND AGRICULTURAL IMMUNOLOGY, 28(5) 767-778	https://doi.org/10.1080/09540105.2017.1312294	きゅうりとりんごサンプル中のアセタミプリド(AC)およびチアクロプリド(TC)との交差反応性を検出するためのイムノクロマトストリップを開発した。この検出システムは高感度で特異的なモノクローナル抗体に基づいて開発された。 ④⑤⑬ ・この研究は分析方法および/または有効性データに関するもので、今回の調査とは適合しない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
822	II6.4	Sun, CY; Zeng, LR; Xu, J; Zhong, L; Han, XW; Chen, LZ; Zhang, YP; Hu, DY	2018	Residual level of dimethachlon in rice- paddy field system and cooked rice determined by gas chromatography with electron capture detector	BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY, 32(7), e4226	https://doi.org/10.1002/bmc.4226	水田土壌、粳穀、稲わら、玄米および炊飯米中のジメタクロン 残留量を測定するために、ECD 検出器付きガスクロマトグラフィ ーを用いて、QuEChERS 法を確立した。中国の一般家庭で日 常的に行われている炊飯工程を考慮し、加工を含めた残留試 験を中国で行った。 ① ・ジノテフラン、その関連代謝物および製剤に関するものではな い。
831	II5.2.2	Bizikova, P; Moriello, KA; Linder, KE; Sauber, L	2015	Dinotefuran/pyriproxyfen/permethrin pemphigus-like drug reaction in three dogs	VETERINARY DERMATOLOGY, 26(3) 206-e46	https://doi.org/10.1111/vde.12202	落葉状天疱瘡(PF)は自然発症することあれば、皮膚薬物有 害反応に伴う反応パターンとして発症することもある。ジノテフラ ン、ピリプロキシフェン、ペルメトリンを含むノミ・マダニ駆除外用 剤の塗布後に皮膚副作用を発症したイヌ 3 頭の臨床的、組織 学的、免疫学的評価を行う。 観察対象はイヌで、スポットオン製剤の Vectra 3D（有効成分 ジノテフラン、ピリプロキシフェン、ペルメトリン含有）であった。 ⑤⑫ ・混合剤の影響のみを調査したものであるため、評価の目的には 使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
849	II7	Salazar, S; Yutronic, N; Jara, P	2020	Magnetic beta-Cyclodextrin Nanosponges for Potential Application in the Removal of the Neonicotinoid Dinotefuran from Wastewater	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, 21(11), 4079	https://doi.org/10.3390/ijms21114079	超常磁性 Fe ₃ O ₄ ナノ粒子で装飾された β-シクロデキストリンベースのナノスポンジ (NS) を用いて、廃水からジノテフラン (DTF) を除去する可能性を研究調査した。NS-DTF 包接化合物の特性は、透過型電子顕微鏡(TEM)、エネルギー分散型分光法(EDS)、紫外可視分光法(UV-VIS)、走査型電子顕微鏡(SEM)、熱重量分析(TGA)、粉末 X 線回折法(XRPD)、プロトン核磁気共鳴法(H-1-NMR)により評価した。NS の吸着効率は、異なる接触時間の関数として評価した。 ⑩ ・非標準的かつガイドライン非準拠の試験であり、リスク評価の目的には使用できない。
884	-	Coyne, MJ	2009	Efficacy of a Topical Ectoparasiticide Containing Dinotefuran, Pyriproxyfen, and Permethrin against <i>Amblyomma americanum</i> (Lone Star Tick) and <i>Amblyomma maculatum</i> (Gulf Coast Tick) on Dogs	VETERINARY THERAPEUTICS, 10(1-2) 17-23	http://assets.prod.vetlearn.com.s3.amazonaws.com/mmah/6f/ea/b7d9df7c4ea39c55129e03729421/fileVTX_10_02_17.pdf	ローンスターマダニ (<i>Amblyomma americanum</i>) とガルフコーストマダニ (<i>Amblyomma maculatum</i>) はイヌとヒトの双方にとって重要な疾病媒介動物である。 この論文は、ジノテフラン、ペルメトリン、ピリプロキシフェンを含む新しいスポットオン剤 (Vectra 3D, Summit VetPharm 社) のイヌのガルフコーストマダニとローンスターマダニに対する有効性を評価するために実施された 2 つの研究について述べたものである。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、評価の目的には使用できない。
893	-	Roy, D; Bhattacharjee, T; Biswas, A; Ghosh, A; Sarkar, S; Mondal, D; Sarkar, PK	2019	Resistance monitoring for conventional and new chemistry insecticides on Bemisia tabaci genetic group Asia-I in major vegetable crops from India	PHYTOPARASITICA, 47(1) 55-66	https://doi.org/10.1007/s12600-018-00707-w	本研究の目的は、インドにおける従来の有機リン系殺虫剤およびその他の化学殺虫剤 (ジノテフランなど) に対するシルバーリーフコナジラミ (<i>B. tabaci</i>) の抵抗性を異なる野外系統で調査することであった。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
895	-	Basanth, YS; Sannaveerappanavar, VT; Gowda, DKS	2013	Susceptibility of Different Populations of Nilaparvata lugens from Major Rice Growing Areas of Karnataka, India to Different Groups of Insecticides	RICE SCIENCE, 20(5) 371-378	https://doi.org/10.1016/S1672-6308(13)60147-X	インド・カルナータカ州南部の様々な場所（Gangavati、Kathalagere、Kollegala、Soraba、Mandya）からヒメトビウカの野外個体群を採集し、殺虫剤に対する感受性を調査した。すべての野外個体群は殺虫剤に対する感受性が異なっていた。一般に、Gangavati および Kathalagere 個体群に比べ、Soraba および Mandya 個体群は殺虫剤に対して感受性が高かった。抵抗性比は個体群間で大きく異なり、クロルピリホス (1.13～16.82 倍)、イミダクロプリド (0.53～13.50 倍)、アセフェート (1.34～5.32 倍)、フィプロニル (1.13～4.06 倍)、チアメトキサム (1.01～2.19 倍)、クロチアニジン (1.92～4.86 倍)、ジノテフラン (0.82～2.22 倍)、プロロフェジン (1.06～5.43 倍)、カルボフラン (0.41～2.17 倍) であった。 ④⑬ ・この研究は有効性／抵抗性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。
905	II8.1.1	Emmerich, IU	2015	New drugs for small animals in 2014	TIERÄRZTLICHE PRAXIS AUSGABE KLEINTIERE HEIMTIERE, 43(3) 170-180	https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.15654/TPK-150260	2014 年、ドイツ小動物市場で 6 つの医薬品としてイソキサゾリン系外寄生虫のアフォキサラー（NexGardR）とフルララナー（BravectoR）、ネオニコチノイド系のジノテフラン（Vectra3D, VectraFells）、ヒト由来の抗糖尿病薬のプロタミン亜鉛インスリン（ProZincR）、抗真菌薬のケトコナゾール（FugazidR）、細胞賦活薬のオクラシニブ（ApoqueR）が発売された。さらに 2 つの成分が追加承認された。寄生虫駆除剤であるエプリノメクチンと抗生物質であるクリンダマイシンも猫への使用が許可された。さらに、2014 年にヒト用医薬品として承認され、動物用医薬品として潜在的な関心がある 2 つの医薬品有効成分について説明する。降圧剤のリオシグアトと泌尿器科用物質のミラベグロンである。 ・ドイツ語の文献

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
927	-	Rust, MK; Hemsarh, WLH	2016	Synergism of the IGRs Methoprene and Pyriproxyfen Against Larval Cat Fleas (Siphonaptera: Pulicidae)	JOURNAL OF MEDICAL ENTOMOLOGY, 53(3) 629-633	https://doi.org/10.1093/jme/tjw010	昆虫成長制御剤（IGR）であるメトブレンとピリプロキシフェンは、ネコノミ <i>Ctenocephalides felis</i> (Bouche) を駆除するために、ペットへの局所投与や室内環境への散布として広く用いられている。本研究では、メトブレン、ピリプロキシフェン、および両 IGR の組み合わせのネコノミ幼虫に対する毒性を明らかにした。 ①⑬ ・この論文はジノテフランとその代謝物に関するものではないため、評価の目的とは相容れない。
943	I6.8	Geneteau, A; Varloud, M; Ameller, T; Kaltsatos, V	2015	In-vitro assessment of dinotefuran and pyriproxyfen diffusion through human skin after topical administration of Vectra (R) Felis	JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 38 (Suppl. 1) 142	https://www.researchgate.net/publication/280533338_In-vitro_assessment_of_dinotefuran_and_pyriproxyfen_diffusion_through_human_skin_after_topical_administration_of_VectraR_Felis	本研究は、ジノテフランとピリプロキシフェンのヒト皮膚からの拡散速度を in vitro で評価することを目的とした。ヒトの皮膚（腹部皮膚）を 5 人の異なるドナーから採取した。動的拡散セルとしてフラッツセルデバイスを使用した。細胞の拡散は、約 32℃のウォーターバス中、非閉鎖系で 24 時間維持され、連続的な磁気攪拌が行われた。この研究から、Vectra® Felis を 24 時間接触させた後、ヒトの皮膚から拡散したジノテフランは 3.5%未満、ピリプロキシフェンは 1.5%未満であることが実証された。 ⑧⑬ ・学会ポスターであり科学的な査読を経た論文ではない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
946	-	Murphy, M; Ball, CA; Gross, S	2009	Comparative in vivo Adulticidal Activity of a Topical Dinotefuran versus an Imidacloprid-Based Formulation against Cat Fleas (Ctenocephalides felis) on Cats	VETERINARY THERAPEUTICS: Research in Applied Veterinary Medicine, 10(1-2) 9-16	https://www.researchgate.net/publication/26800765_Comparative_in_vivo_adulticidal_activity_of_a_topical_Dinotefuran_versus_an_Iimidacloprid-Based_formulation_against_Cat_Fleas_Ctenocephalides_felis_on_Cats	ノミはペットの猫に大きな不快感を与えるだけでなく、飼い主にも苦痛を与えるうえに病気の媒介者でもある。重篤な感染症は貧血やノミアレルギー性皮膚炎を引き起こし、瓜実条虫（Dipylidium caninum）とねこひっかき病（Bartonella henselae）の感染症につながる可能性がある。迅速なノミの駆除はノミ予防薬の重要な特徴である。ネコノミ（Ctenocephalides felis）に対し、0 日目に 1 回局所投与した場合のジノテフラン (Vectra for Cats & Kittens, Summit VetPharm) の有効性をイミダクロプリド (Advantage, Bayer Animal Health) と比較した。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、評価の目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
973	II7.1	Kurwadkar, S; Wheat, R; McGahan, DG; Mitchell, F	2014	Evaluation of leaching potential of three systemic neonicotinoid insecticides in vineyard soil	JOURNAL OF CONTAMINANT HYDROLOGY, 170 86-94	https://doi.org/10.1016/j.conhyd.2014.09.009	AgriLife Research Extension Center (AREC、米国 Stephenville) のブドウ園から採取した土壌を用いて、ジノテフラン、イミダクロプリド、チアメトキサムの溶出挙動を調査した。一連のカラム実験を実施し、2 つの実験シナリオ (a) 個別パルスモード、(b) 混合パルスモードにおける殺虫剤の溶出可能性を評価した。両シナリオとも、ほとんどが酸性から中性のブドウ園土壌における殺虫剤の破過パターンは、中程度から高い溶出性を示した。ジノテフランは高い溶出性を示したが、イミダクロプリドはより長く保持され、低い溶出性を示した。イミダクロプリド<チアメトキサム<ジノテフランの溶出挙動の相対的な違いは、610mg/L<4100mg/L<39,830mg/L の水溶解度の増加と相関関係を示した。三重カラム試験を実施した。破過曲線の再現性は、ジノテフランとイミダクロプリドの両方が実験間で再現可能であることを示している。 ⑰ ・OECD312 に準拠したカラム溶出実験では、米国スティーブンの Texas A&M AgriLife Research Center で管理されているぶどう畑の土壌を使用した。 ・この結果は日本の使用条件には適合しない。 ・これらのカラム溶出実験は、リスク評価のための新たなデータを示すものではないと考えられる。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
982	-	Hamada, A; Wahl, GD; Nesterov, A; Nakao, T; Kawashima, M; Banba, S	2019	Differential metabolism of imidacloprid and dinotefuran by <i>Bemisia tabaci</i> CYP6CM1 variants	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 159 27-33	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.05.011	シルバーリーフコナジラミ (B. tabaci) は主に CYP6CM1 の過 剰発現によりイミダクロプリド耐性を獲得した。イミダクロプリド抵 抗性の B. tabaci はジノテフランに対して交差耐性を示さない か、あるいは低レベルであった。そこで本研究では、Sf9/バキュロ ウイルスおよび/またはショウジョウバエ S2 細胞を用いて CYP6CM1 変異体を評価し、CYP6CM1 変異体はイミダクロプ リドを代謝するがジノテフランは代謝しないことを示した。これらの 結果から、CYP6CM1 変異体にはジノテフランに対する代謝活 性がないため、交差耐性が生じないか、あっても低レベルであるこ とが示唆された。 ④⑬ ・有効性/耐性に関するデータに関するものであり、リスク評価目 的には使用できない。
1001	-	Darriet, F; Chandre, F	2011	Combining Piperonyl Butoxide and Dinotefuran Restores the Efficacy of Deltamethrin Mosquito Nets Against Resistant Anopheles gambiae (Diptera: Culicidae)	JOURNAL OF MEDICAL ENTOMOLOGY, 48(4) 952-955	https://doi.org/10.1603/M11022	蚊の殺虫剤抵抗性対策として提案されている戦略のひとつは、 ピレスロイド系殺虫剤と作用機序の異なる殺虫剤の併用である。 ピレスロイド抵抗性の Anopheles gambiae Giles 株 (VKPR : homozygous Kdr) に対するデルタメトリン (ピレ スロイド系) の効力を回復させるため、デルタメトリンとネオニコチ ノイド系殺虫剤ジノテフランおよびピペロニルブトキシド (PBO) を併用し、その効果を調べた。その結果、デルタメトリン + PBO + ジノテフランの 3 種混合剤は、デルタメトリン + PBO 混合剤より も高い殺虫効果を示した。 ④⑬ ・有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使 用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1010	-	Liu, XQ; Jiang, HB; Liu, Y; Fan, JY; Ma, YJ; Yuan, CY; Lou, BH; Wang, JJ	2020	Odorant binding protein 2 reduces imidacloprid susceptibility of <i>Diaphorina citri</i>	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 168, 104642	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104642	ミカンキジラミ (<i>Diaphorina citri</i>) の殺虫剤感受性の低下には、臭気物質結合タンパク質 (OBP) のような特異的感覚タンパク質が関与している可能性がある。本研究では、DcitOBP2 が様々な発生段階で発現しており、ミカンキジラミの脚、頭部およびクチクラで高発現していることを見出した。DcitOBP2 のばく露はイミダクロプリドばく露 12~48 時間後に有意に誘導され、1.34~2.44 倍の増加であった。DcitOBP2 の RNAi はミカンキジラミ成虫のイミダクロプリドに対する感受性を高めた。大腸菌で発現させた DcitOBP2 の精製組換えタンパクは、マイクロスケール熱泳動(MST)を用いてイミダクロプリドとの強い結合活性 ($K_d=62.39\text{nM}$) を <i>in vitro</i> で示した。DcitOBP2 はチアメトキサムとジノテフランにも強い結合活性を示したが、アバメクチン、フェンプロパトリン、クロルピリホスには反応しなかった。 ④⑬ ・有効性/耐性データに関するものであり、リスク評価目的には使用できない。
1068	-	Navarro, PD; McMullen, JG; Stock, SP	2014	EFFECT OF DINOTEFURAN, INDOXACARB, AND IMIDACLOPRID ON SURVIVAL AND FITNESS OF TWO ARIZONA-NATIVE ENTOMOPATHOGENIC NEMATODES AGAINST HELICOVERPA ZEA (LEPIDOPTERA: NOCTUIDAE)	NEMATROPICA, 44(1) 64-73	https://journals.flvc.org/nematropica/article/view/83319	アリゾナで一般的に使用されている 3 種類の殺虫剤、ジノテフラン、インドキサカルブ、イミダクロプリドについて、アリゾナ在来の 2 種類の昆虫病原性線虫 (EPN) <i>Heterorhabditis sonorensis</i> (Caborca strain) および <i>Steinernema riobrave</i> (SR-5 strain) を宿主とするアメリカタバコガ (<i>Lepidoptera: Noctuidae</i>) を用いて評価を行った。具体的には、EPN の生存と適性 (病原性と繁殖) に及ぼす影響を評価した。 ④⑬ ・有効性に関するデータであるため、評価の目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1100	-	Baker, CJ; Kovalskaya, NY; Mock, NM; Owens, RA; Deahl, KL; Whitaker, BD; Roberts, DP; Hammond, RW; Aver'yanov, AA	2012	An internal standard technique for improved quantitative analysis of apoplastic metabolites in tomato leaves	PHYSIOLOGICAL AND MOLECULAR PLANT PATHOLOGY, 78 31-37	https://doi.org/10.1016/j. pmpp.2012.0 1.001	植物の葉のアポプラストは、多くの葉面病原体に対する防御の 第一線の一つである。葉の内側の空隙を覆う水層は、二次代 謝産物で満たされており、生物的、生物外的な環境危険からの 保護など、多くの役割を果たす。これらの成分や濃度は、葉が成 熟したりストレスを受けたりすると変化する。病原体ストレス時の これらの代謝物の変化をモニターし定量化するために、浸潤遠心 分離法を用いた。ジノテフランはアポプラストの酸化還元環境に 耐性があり、化学的性質も類似しているため、他のフェノール代 謝物と同じ UPLC 条件で分析できることがわかった。葉の表面に 付着した水溶性代謝物が主な汚染源であることがわかったが、こ れは浸透前に葉を水ですすぐことで回避できる。この技術によって 改善されたサンプル効率と精度、および内部標準物質としてジノ テフランを使用することで、病原菌ストレス時のアポプラスト代謝 物のモニタリングに必要な感度が得られた。 ⑬ ・結果はリスクアセスメントとは無関係。
1126	-	Lu, Z; Fang, N; Zhang, ZB; Wang, B; Hou, ZG; Lu, ZB; Li, YR	2018	Simultaneous Determination of Five Neonicotinoid Insecticides in Edible Fungi Using Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (UHPLC-MS/MS)	FOOD ANALYTICAL METHODS, 11(4) 1086-1094	https://doi.org/10.1007/s1 2161-017-10 80-2	本 研 究 で は 、 一 般 的 に 食 用 と さ れ て い る 菌 類 (Agaricusbisporus, Flammulinavelutipes, Hypsizygusmarmoreus, Lentinusedodes, Pleurotuseryngii)に含まれる 5 種類のネオニコチノイド系殺虫 剤(クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、チアクロプリド、チ アメトキサム)を同時に測定するための堅牢な分析法を提供し た。 試料は、UPLC-MS/MSによりネオニコチノイドを検出する、改変 QuEChERS 法を用いて前処理した。サンプルの前処理と検出 条件について、多くの最適化が行われた。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1164	-	Nomura, K; Kawase, A; Ozoe, Y; Banba, S	2020	Further characterization of distinct high-affinity binding sites for dinotefuran in the abdominal nerve cord of the American cockroach <i>Periplaneta americana</i> (Blattodea)	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, 165, 104554	https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104554	ジノテフラン（DTF）は、テトラヒドロフラン環を特徴とする全身 性ネオニコチノイド系殺虫剤である。本研究では、放射性リガン ド結合法を用いて、ワモンゴキブリ（ <i>Periplaneta americana</i> ）に発現させたネイティブのニコチン性アセチルコリン 受容体（nAChR）に対する DTF の結合特性を調べた。[³ H] イミダクロプリド(IMI)を用いた Scatchard 解析では、IMI はワ モンゴキブリの神経索に単一クラスの高親和性結合部位を持つ ことが示された。一方、[³ H]DTF を用いた Scatchard 解析で は、DTF には 2 種類の異なる結合部位があることが示された。 ④⑬ ・有効性に関するデータであるため、リスク評価目的には使用で きない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1173	II7.6.5	Iancu, VI; Radu, GL	2018	Occurrence of neonicotinoids in waste water from the Bucharest treatment plant	ANALYTICAL METHODS, 10(23) 2691-2700	https://doi.org/10.1039/c8ay00510a	廃水中のネオニコチノイド（ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジン、アセタミプリド、ジノテフラン、イミダクロプリド）を検出する高感度かつ選択的な SPE-LC-MS/MS 分析を開発した。このクロマトグラフ法では 6 種類のネオニコチノイド化合物を良好に分離でき、定量限界は 0.3-0.9ng/l の範囲であった。開発した分析法は検証され、全パラメーターに対応する結果が得られた。ブカレスト WWTP におけるこれらのネオニコチノイドの発生と除去について調査した。イミダクロプリド、チアメトキサム、ジノテフラン、アセタミプリドの存在は、流入水(それぞれ 60.8-80.2ng/l、16.4-23.6ng/l、4.4-6ng/l、0.97-2.4ng/l)と流出水(平均濃度それぞれ 53.3ng/l、14.6ng/l、3.7ng/l、1.95ng/l)で観察された。流入水から除去されたネオニコチノイドは、流出水と同程度の低い割合であった。したがって、ジノテフランとアセタミプリドは排水中の 23.2%の割合で除去され、イミダクロプリドは平均 22.4%、チアメトキサムは平均 20.3%で除去された。 ⑬ ・非標準的かつガイドライン非準拠の試験。 ・モニタリングデータはルーマニアのブカレスト(ヨーロッパ)における特定の期間、場所、条件での代表的なものであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
1197	-	Jones, TJ; Nita, M	2016	Spatio-temporal association of GLRaV-3-infected grapevines, and effect of insecticidal treatments on mealybug populations in Virginia vineyards	EUROPEAN JOURNAL OF PLANT PATHOLOGY, 145(4) 885-900	https://doi.org/10.1007/s10658-016-0878-x	米国バージニア州の環境条件下で、ブドウリーフロール病病関連ウイルス複合体の一種である GLRaV-3 とカイガラムシの時空間的パターンを理解し、カイガラムシの管理戦略を検討するために、一連の調査が実施された。 ④⑬ ・有効性に関するデータであり、リスク評価目的には使用できない。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1205	-	Morrison, LM; Renaud, JB; Sabourin, L; Sumarah, MW; Yeung, KKC; Lapen, DR	2018	High-Throughput Quantitation of Neonicotinoids in Lyophilized Surface Water by LC-APCI-MS/MS	JOURNAL OF AOAC INTERNATIONAL, 101(6) 1940-1947	https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0486	ネオニコチノイドは最も広く使用されている殺虫剤のひとつである。近年、PPT レベルの低濃度において、ミツバチや水生無脊椎動物への意図しない悪影響が懸念されている。最も広く使用されているネオニコチノイドを、表流水中の環境関連濃度でハイスループットに測定できる LC-MS/MS 分析法が必要とされている。この分析法では表流水中のアセタミプリド、クロチアニジン、イミダクロプリド、ジノテフラン、ニテンピラム、チアクロプリド、チアメトキサムを定量できる。重水素化内部標準物質を 20mL の環境サンプルに加え、凍結乾燥により濃縮し、メタノール、アセトニトリルで再構成する。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1208	II5.5.4	Ueyama, J; Aoi, A; Ueda, Y; Oya, N; Sugiura, Y; Ito, Y; Ebara, T; Kamijima, M	2020	Biomonitoring method for neonicotinoid insecticides in urine of non-toilet-trained children using LC- MS/MS	FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS PART A-CHEMISTRY ANALYSIS CONTROL EXPOSURE & RISK ASSESSMENT, 37(2) 304-315	https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1696020	トイレトレーニングを受けていない子どもの紙おむつから抽出した尿中のネオニコチノイド系殺虫剤 NEO バイオマーカ―(アセタミプリドおよびその代謝物 N-デスメチルアセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、チアクロプリド、チアメトキサム)を同時に測定できる分析法の開発。紙おむつに吸収された尿はアセトンで抽出し（紙おむつ尿）、固相抽出カラムで洗浄後、LC-MS/MS で分析した。NEO バイオマーカ―の絶対回収率は 19～50%であった。マトリックスマッチ検量線の直線性（$r^2 = 0.983-0.996$、濃度範囲 LOQ-20 $\mu\text{g/L}$）および日内分析（相対標準偏差（%RSD）：3.3-12.7%）および日間分析（%RSD：4.3-19.5%）の精度について、良好なメソッドバリデーションの結果が観察された。開発したメソッドの検出下限および上限は、アセタミプリドで 0.07$\mu\text{g/L}$、クロチアニジンで 0.75 $\mu\text{g/L}$ であった。ジノテフランと N-デスメチルアセタミプリドについて、日本で初めて 3 歳児のおむつを着用した 50 名を対象に測定を行った結果、検出率は比較的高く、それぞれ 84%と 78%であった。検出されたジノテフラン尿中濃度の幾何平均値は最高で 2.01$\mu\text{g/L}$ であった。 ⑤⑯ ・分析法やその開発に関する文献。 ・モニタリング結果は日本に関連するものであるが、暫定的なもの（方法をテストするため）とみなし、それ以上の検討は行わなかった。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1255	II7.6.5	Pan, X; Wang, ZJ; Chen, C; Li, H; Li, XX; Zhang, QF; Wang, XF; Zhang, YN	2020	Research on the distribution of neonicotinoid and fipronil pollution in the Yangtze River by high- performance liquid chromatography	ANALYTICAL METHODS, 12(46) 5581-5590	https://doi.org/10.1039/d0ay01558j	本研究では、海水中のネオニコチノイドとフィプロニルを定量する ために、HPLC-MS/MS とディスク型固相抽出 (SPE) 技術に 基づく新しいメソッドを開発した。スチレン-ジピニルベンゼン-逆相 スルホン化 (SDB-RPS) 膜ベースの固相抽出最適化プロセス と HPLC 分離パラメーターが標的化合物の検出結果に及ぼす 影響を調べた。同時に、ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサ ム、イミダクロプリド、チアクロプリド、フィプロニルおよびその代謝物 が長江河口域および隣接海域の海水サンプルから検出された。 ⑤⑩ ・分析方法は互換性がない。 ・モニタリングデータは中国の特定の期間、場所、状態を代表す るものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における 評価に使用できない。
1303	-	Sanchez-Hernandez, L; Higes, M; Martin, MT; Nozal, MJ; Bernal, JL	2016	Simultaneous determination of neonicotinoid insecticides in sunflower-treated seeds (hull and kernel) by LC-MS/MS	FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS PART A-CHEMISTRY ANALYSIS CONTROL EXPOSURE & RISK ASSESSMENT, 33(3) 442-451	https://doi.org/10.1080/19440049.2015.1128565	HPLC とエレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS) を組 み合わせたタンデム質量分析法 (LC-ESI-MS/MS) を用いて、 ヒマワリの種子 (外皮および核) 中の 7 種類のネオニコチノイド (ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジン、イミダ クロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド) を測定する有効な分析 法を紹介する。最後に、コーティング種子から採取したヒマワリ種 子 (外皮) 中にチアメトキサムとクロチアニジンが残留していたこ とから、これらのネオニコチノイドが植物を介して種子まで移行して いることが確認された。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。
1305	-	Dadther-Huaman, H; Machaca-Paccara, A; Quispe-Castro, R	2020	Effectiveness of nine control methods of Oregmomyza peruviana (Granara de Willink & Diaz) (Hemiptera: Coccoidea: Eriococcidae in Vitis vinifera L. 'Negra Criolla' and 'Quebranta'	SCIENTIA AGROPECUARIA, 11(1) 95-103	https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2020.01.11	Oregmomyza peruviana はブドウの木の害虫で、収穫量を 減少させる被害をもたらす。ペルーの海岸沿いに生息する非常に 重要な害虫である。本研究では 9 種類の薬剤について当該外 注に対する有効性を確認する試験を行った。 ・スペイン語で記載された文献

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1488	-	Thany, SH	2010	Neonicotinoid Insecticides Historical Evolution and Resistance Mechanisms	INSECT NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS, 683 75-83	https://www.researchgate.net/publication/45950072_Neonicotinoid_Insecticides_Historical_Evolution_and_Resistance_Mechanisms	ネオニコチノイド系殺虫剤は 1990 年代に導入されて以来、その使用量は大幅に増加している。ネオニコチノイド系殺虫剤は農業上重要な作物害虫の防除に広く使用されており、ネコヤイヌのノミ防除にも使われている。イミダクロプリドはニコチアジンの構造および置換基を精巧に最適化し、1990 年に上市された。ネオニコチノイド化合物の昆虫種に対する選択性は、ネオニコチノイド化合物の負電荷を帯びたニトロ基またはシアノ基が昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体内の陽イオン性サブサイトと相互作用し、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合することに起因するとされてきた。 ⑧⑬ ・総説
1500	II7	Pang, SM; Lin, ZQ; Zhang, WP; Mishra, S; Bhatt, P; Chen, SH	2020	Insights Into the Microbial Degradation and Biochemical Mechanisms of Neonicotinoids	FRONTIERS IN MICROBIOLOGY, 11, 868	https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00868	ネオニコチノイドは合成ニコチノイドの誘導体で、イミダクロプリド、ニテンピラム、アセタミプリド、チアクロプリド、チアメトキサム、クロチアニジン、ジノテフランなど、殺虫能力が高い。これらは主に農作物を守るため、有害昆虫の防除に用いられる。主な標的はニコチン性アセチルコリン受容体である。過去 20 年間、大規模な使用により、ネオニコチノイドの環境中残留量は非常に増加している。この総説では、ネオニコチノイドの微生物分解と生化学的メカニズムについてまとめることを目的とした。また、汚染サイトのバイオレメディエーションにおけるネオニコチノイド分解微生物の可能性についても論じた。 ⑧ ・総説

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1503	II8.3.1	Decourtye, A; Devillers, J	2010	Ecotoxicity of Neonicotinoid Insecticides to Bees	INSECT NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS, 683 85-95	https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6445-8_8	本章では、世界的に著名かつ経済的に最も重要な花粉媒介者であるハチに対するネオニコチノイド系殺虫剤の毒性について、入手可能なデータをレビューする。ネオニコチノイド系殺虫剤のハチに対する特性や、さまざまなタイプの影響を検討するために開発された、古典的な方法と新しい方法について説明する。入手可能な毒性結果を批判的に分析した。その結果、ニトロ置換化合物(クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリドおよびその代謝物、チアメトキサム、ニテンピラム)がハチに対して最も有毒であることがわかった。 ⑧ ・本稿は書籍シリーズ『Advances in Experimental Medicine and Biology』(AEMB, Vol.683)の一章
1543	-	Wildermuth, K	2016	The importance of the speed of kill during the management of flea allergic dermatitis	KLEINTIERPRAXIS, 61(7) 366-372	https://doi.org/10.2377/0023-2076-61-366	ノミの寄生を防ぐ最適なアプローチはノミ（成虫）の殺虫と繁殖制御の組み合わせである。イヌとネコのノミアレルギー性皮膚炎を治療する場合殺成虫療法が最も重要である。ノミの殺虫速度（SOK、ノミ成虫駆除剤がノミ成虫を駆除する速さを示す）が速い製品は、ノミの唾液アレルギーの移行を最小限に抑えアレルギー反応を防ぐ。ノミ駆除製品の評価では、初期（治療的）SOKと残留 SOK が検査される。残留 SOK が速い製品は、投与期間が終了しても SOK を維持できるため、ノミの唾液による感染から長期間保護することができる。 本稿では、ドイツで認可されている成虫駆除ノミ駆除剤の SOK を比較した。 ・ドイツ語の文献

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要 求(項目 番号)	著者	出版 年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1550	-	Su, BY; Liao, SY; Zhu, HT; Ge, SX; Liu, Y; Wang, JY; Chen, H; Wang, LD	2021	Fabrication of a 2D metal-organic framework (MOF) nanosheet colloidal system and investigation of its fluorescence response to pesticide molecules	ANALYTICAL METHODS, 13(47) 5700-5710	https://doi.org/10.1039/d1ay01837j	農薬は、長い間広く使用されてきた有毒化学物質の一種であり、環境を汚染するだけでなく、人々の健康に影響を与え、人体、土壌、環境に深刻な害をもたらす。従って、携帯可能で環境に優しく、高感度で農薬を検出する方法を開発することが非常に必要である。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。
1749	-	Li, M; Liu, XF; Hua, XD; Yin, W; Fang, QK; Wang, MH	2014	Fluorescence polarization immunoassay for highly efficient detection of clothianidin in agricultural samples	ANALYTICAL METHODS, 6(16) 6541-6547	https://doi.org/10.1039/c4ay00987h	モノクローナル抗体を用いた均一な蛍光偏光免疫測定法（FPIA）を開発し、農産物試料中のクロチアニジンの定量に応用することに成功した。異なる架橋長（2、4、6-炭素架橋）を有する 3 種類のフルオレセイン標識クロチアニジンを合成し、FPIA に対するトレーサー構造の影響を調べるために採用した。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。
1772	-	Zhang, Y; Xu, J; Dong, FS; Liu, XG; Li, XG; Li, YB; Wu, XH; Liang, XY; Zheng, YQ	2013	Simultaneous determination of four neonicotinoid insecticides residues in cereals, vegetables and fruits using ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	ANALYTICAL METHODS, 5(6) 1449-1455	https://doi.org/10.1039/c3ay26147f	穀類、野菜、果実中の 4 種類のニコチノイド系殺虫剤(チアクロプリド、チアメトキサム、クロチアニジン、ジノテフラン)を、QuEChERS 法と UPLC-MS/MS を用いて定量するための迅速な複数残基分析法を開発した。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求(項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1795	-	Hou, RY; Jiao, WT; Xiao, Y; Guo, JG; Lv, YN; Tan, HR; Hu, JW; Wan, XC	2015	Novel use of PVPP in a modified QuEChERS extraction method for UPLC-MS/MS analysis of neonicotinoid insecticides in tea matrices	ANALYTICAL METHODS, 7(13) 5521-5529	https://doi.org/10.1039/c5ay00957j	精製 QuEChERS 抽出法に基づき、紅茶サンプル中の 8 種類のネオニコチノイド系殺虫剤（ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジン、イミダクロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド、イミダクロチズ）の同時測定のための迅速 UPLC-ESI(+)-MS/MS 分析法を開発し検証した。マトリックス効果を排除し、十分な回収率を得るために、安価で優れた吸着材であるポリビニルポリピロリドン（PVPP）を用いて茶のマトリックスからポリフェノールを除去した。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文。
1835	II7.1	Li, W; Shen, S; Chen, HY; Guo, QY	2020	Dissipation study and dietary risk assessment of dinotefuran, DN, and UF in wolfberry	INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL ANALYTICAL CHEMISTRY, 100(13) 1524-1535	https://doi.org/10.1080/03067319.2019.1655557	クコおよび土壌中のジノテフランおよびその代謝物[1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) guanidine (DN) および 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) urea (UF)] を測定する分析法を確立した。2016 年、青海省、甘粛省、内モンゴル自治区、寧夏省の 4 つの圃場にジノテフランとチアメトキサムを 30%濃縮懸濁液（SC）で含有する市販製剤を散布し、散逸と残留挙動を調査した。クコでのジノテフランの散逸速度は速く、半減期は 1.4～3.1 日であった。土壌中の散逸速度は比較的遅く、半減期は 7.5～17.4 日であった。中国に関連する食事リスク評価の結果によると、ジノテフランの使用はヒトに対して安全である。 ⑤⑬ ・分析法やその開発に関する論文 ・クコと土壌の残留結果は、中国の青海省、甘粛省、内モンゴル自治区、寧夏省の条件下では関連性があると考えられるが、日本では関連性がない。
1836	II5	Song, SM; Zhang, T; Huang, YY; Zhang, B; Guo, YK; He, Y; Huang, XF; Bai, XY; Kannan, K	2020	Urinary Metabolites of Neonicotinoid Insecticides: Levels and Recommendations for Future Biomonitoring Studies in China	ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY, 54(13) 8210-8220	https://doi.org/10.1021/acs.est.0c01227	既提出報告書 文献番号 45 で評価済み。

表 14 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した文献とその理由 続き

表 15 適合性評価の第2段階で「区分b」と判断した文献その理由

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1397	II8.3.1	Mustard, JA; Gott, A; Scott, J; Chavarria, NL; Wright, GA	2020	Honeybees fail to discriminate floral scents in a complex learning task after consuming a neonicotinoid pesticide	JOURNAL OF EXPERIMENTAL BIOLOGY, 223(5), jeb217174	https://doi.org/10.1242/jeb.217174	ネオニコチノイドは農作物を保護するために使用される農薬だが、ミツバチへの垂致死量での二次的影響が知られている。ミツバチはその嗅覚で女王蜂と巣の仲間を識別し、危険を知らせ、採餌中の花を見分ける。これまでの行動研究では、ネオニコチノイド系農薬がハチの嗅覚にどのような影響を与えるかを調べたものはほとんどない。ここでは、差別学習課題を用いて、ネオニコチノイドばく露が採餌期のミツバチの学習、記憶、嗅覚知覚にどのような影響を与えるかを調べた。チアメトキサムを与えたミツバチは差別学習を行うことができず、短期および長期の記憶テスト中に匂いを区別できなかった。このデータから、チアメトキサムは嗅覚の差別学習に必要なワーキングメモリに関わる認知過程に直接影響することがわかる。他のネオニコチノイド(クロチアニジン、イミダクロプリド、ジノテフラン)を与えたミツバチは差別学習課題を行ったが、その速度は対照区よりも遅かった。 ・この試験は非標準かつガイドライン非準拠である。 ・被験物質の情報（有効成分純度、不純物含有量、バッチ番号、製造日、分析証明書など）が欠落している（供給元はシグマ・アルドリッチ社であることのみが記載されている）。 ・ネオニコチノイドはハチへの経口投与用にショ糖シロップに溶解した。 ・被験物質は 1 種類につき 1 濃度のみであり用量反応関係を評価することはできない。 ・対照としてブランクのショ糖も同時に与えているが、陽性対照がない。 ・被験物質濃度の分析法バリデーションが記載されていない。 ・全体の結果から信頼できる ECx または NOAEL 濃度を導き出すことは不可能である。

表 16 適合性評価の第2段階で「区分c」と判断した文献とその理由

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
3	II8.3.1	Liu, SH; Liu, YM; He, FM; Zhang, H; Li, XS; Tan, HH	2019	Enantioselective Olfactory Effects of the Neonicotinoid Dinotefuran on Honey Bees (<i>Apis mellifera</i> L.)	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 67(43) 12105-12116	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04851	本研究では、ジノテフランのエナンチオマーのミツバチに対する亜致死嗅覚毒性を評価した。R-ジノテフランと比較して、S-ジノテフランはミツバチに対して高い急性経口毒性、スクロース感受性効果、オクトパミン濃度、低い学習能力、記憶効果を示した。ミツバチの脳のハイスループット環状 RNA 配列決定により、R-ジノテフランは S-ジノテフランよりも多くの遺伝子制御変化を引き起こすことが明らかになった。ジーンオントロジーの濃縮と Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes パスウェイ解析により、SERC A、Kca、Maxik 遺伝子がミツバチの嗅覚に対するジノテフラン異性体のエナンチオ選択的影響に関連している可能性が示された。 この研究では、ジノテフランのラセミ体（純度 95%）を Jiangsu KWINCo.(Ltd.（中国、塩城）より入手し、ジノテフランエナンチオマーは Daicel Chiral Technologies（中国、上海）Co.,Ltd.により調製したことを報告している。さらに、エナンチオマーの純度は Daicel Chiral Technologies(Shanghai,China)Co.,Ltd.によって測定され、ジノテフランエナンチオマーの配置（R および S）、旋光度（+および-）に基づいていた。2 つのエナンチオマーの比旋光は、Guangxi Boce Test Technical Services Co., Ltd で決定された。さらに、標準濃度および/または被験物質濃度は水中で調製された。 ・どの分析標準品、被験物質が使用されたか明らかでない。 ・分析法バリデーションデータおよび分析結果が欠落している。 ・被験物質の化学的純度および光学的純度に関する関連情報が報告されていない。 ・分析証明書がない。 ・被験物質溶液の保存期間および条件、保存安定性の結果が欠落している。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
8	II5.7	Takada, T; Yoneda, N; Hirano, T; Onaru, K; Mantani, Y; Yokoyama, T; Kitagawa, H; Tabuchi, Y; Nimako, C; Ishizuka, M; Ikenaka, Y; Hoshi, N	2020	Combined exposure to dinotefuran and chronic mild stress counteracts the change of the emotional and monoaminergic neuronal activity induced by either exposure singly despite corticosterone elevation in mice	JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, 82(3) 350-359	https://doi.org/10.1292/jvms.19-0635	本研究では、ストレス条件下にばく露したマウスに対するジノテフランの影響を調べた。ジノテフランおよび/または慢性予測不能軽度ストレス(CUMS)をマウスに投与した亜急性試験において、3つの行動試験(すなわち、オープンフィールド試験[OFT]、尾懸垂試験[TST]および強制水泳試験[FST])を実施した。さらに、背側被蓋核(DRN)と正中被蓋核(MRN)のセロトニン(5-HT)とトリプトファン水酸化酵素 2 (TPH2)、腹側被蓋野と黒質のチロシン水酸化酵素 (TH) を免疫組織化学的に評価した。ジノテフランまたは CUMS 単独の NOEL 用量は、それぞれ OFT の総距離を増加させ、TST または FST の不動時間を減少または増加させ、DRN/MRN および SN における 5-HT および TPH2、TH の陽性強度を増加させた。これらの変化はジノテフランと CUMS の併用ばく露条件下では抑制されたが、血中コルチコステロン濃度は血中ジノテフラン値と CUMS の存在によって上昇した。 ・非標準かつガイドライン非準拠の試験。 ・ストレス因子の複合的影響を調査しているため化合物のリスク評価には使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
28	II5	Takada, T; Yoneda, N; Hirano, T; Yanai, S; Yamamoto, A; Mantani, Y; Yokoyama, T; Kitagawa, H; Tabuchi, Y; Hoshi, N	2018	Verification of the causal relationship between subchronic exposures to dinotefuran and depression- related phenotype in juvenile mice	JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, 80(4) 720-724	https://doi.org/10.1292/jvms.18-0022	ジノテフラン（DIN）がうつ病を誘発するかどうかを調べた。雄マウスに DIN を、3 週齢から 8 週齢の間に NOEL を参考に投与した。その後、尾懸垂試験（TST）および強制水泳試験（FST）を行い、脳を解剖してセロトニン（5-HT）の免疫組織化学分析を行った。TST では抗うつ活性が認められ、5-HT 陽性細胞の減少は認められなかった。その結果、若齢マウスをジノテフランに亜慢性的にばく露しても、うつ病の徴候は認められなかった。 ・非 GLP かつガイドライン非準拠の試験。 ・被験物質として、アルパリン®製剤（ジノテフラン 20%含有；三井化学株式会社、東京）を使用しているが、被験物質の有効成分含量、有効成分の純度、不純物、補助成分/製品組成、バッチ番号、製造年月日の情報はない。 ・被験物質は飲料水に 5 週間投与されているが飲料水に関する情報、製品または有効成分の濃度、水中での被験物質の安定性などに関するさらなる情報がない。 ・被験物質濃度や投与液の分析法検証が欠落している。 ・日本 SLC（日本、浜松）から購入した 3 週齢の雄 C57BL/6NcrSlc マウスを使用した。 ・供試生物に関する詳細な情報（試験開始時の体重など）が欠落している。 ・4 群（各群 n=6、DIN-0（媒体対照群）、DIN-100（100mg/kg/日）、DIN-500（500mg/kg/日）、DIN-2500（2500mg/kg/日）を用いているが、試験系の感度を検証するための陽性対照は含まなかった。 ・体重、脳重量および水消費量/日の全体的な平均値と SD 値のみが報告されている。臨床観察、脳重量に関する詳細な情報、脳の長さや幅に関する情報、末梢および中枢神経系に関する病理組織学的検査データはない。 ・TST、FST、免疫組織化学分析などの行動学的検査が実施されているが検証された検査手順と妥当性は欠落している。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
98	II6.4	Bai, AJ; Chen, A; Chen, WY; Liu, SW; Luo, XW; Liu, Y; Zhang, DY	2021	Residue behavior, transfer and risk assessment of tolfenpyrad, dinotefuran and its metabolites during tea growing and tea brewing	JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE, 101(14) 5992-6000	https://doi.org/10.1002/jsfa.11253	茶中のトルフェンピラド、ジノテフランおよびその代謝物（DN および UF）を同時に測定するための効果的な分析法を確立し、検証した。トルフェンピラド、ジノテフラン、DN および UF の平均回収率は 72.1-106.3%の範囲であり、相対標準偏差は 11.8%以下であった。生茶葉中のトルフェンピラドとジノテフランの散逸は一次速度論モデルに従い、半減期はそれぞれ 4.30-7.33 日、4.65-5.50 日であった。散布量 112.5~168.75 g a.i./ha を 1 回または 2 回散布した場合、緑茶中のトルフェンピラドの最終残留量は 19.6 mg/kg 以下、ジノテフランの最終残留量は 7.13 mg/kg 以下であり、それぞれ対応する最高残留基準値以下であった。また、茶抽出中のトルフェンピラドおよび総ジノテフランの溶出率は、それぞれ 1.4-2.3%および 93.7-98.1%の範囲であった。従って、トルフェンピラドとジノテフランの用途を調査することにより、消費者に過度の健康被害を与えることなく茶を摂取することができる。 本研究の目的は、新鮮な茶葉、緑茶、煎じ茶中のトルフェンピラド、ジノテフラン、DN、UF を UPLC-MS/MS で同時に測定する分析法を確立し、中国における食事リスク評価のために茶葉および茶中の残留量を調査・評価することである。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・残留試験は 2017 年に中国の湖南省、安徽省、浙江省で実施されておりモニタリングデータは中国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
132	II8.1.1	Liu, T; Chen, D; Li, YQ; Wang, XG; Wang, FL	2018	Enantioselective Bioaccumulation and Toxicity of the Neonicotinoid Insecticide Dinotefuran in Earthworms (<i>Eisenia fetida</i>)	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 66(17) 4531-4540	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00285	ミズにおけるジノテフランのエナンチオ選択的の生物濃縮性と毒性について検討した。その結果、S-ジノテフランは Rac-ジノテフランや R-ジノテフランよりもミズに対する土壌環境中でのリスクが高いことが示された。 ・ミズは評価対象外の生物種。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
175	II6.4	Chen, ZJ; Song, SM; Mao, LY; Wei, J; Li, YF; Tan, HH; Li, XS	2019	Determinations of dinotefuran and metabolite levels before and after household coffee processing in coffee beans using solid-phase extraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry	JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE, 99(3) 1267-1274	https://doi.org/10.1002/jsfa.9300	2015 年から 2016 年にかけて中国雲南省で GAP(Good Agricultural Practice)条件下で残留農薬試験を実施し、ジノテフランとその代謝物である 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea(UF)および 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine(DN)のコーヒー豆残留農薬に対する家庭でのコーヒー加工の影響を明らかにした。 ・残留性のデータは、中国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
223	II6.4	Xu, F; Du, GM; Xu, D; Chen, LY; Zha, XX; Guo, ZY	2021	Residual behavior and dietary intake risk assessment of flonicamid, dinotefuran and its metabolites on peach trees	JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE, 101(14) 5842-5850	https://doi.org/10.1002/jsfa.11236	フロニカミドとジノテフランは様々な経済作物の病害虫防除に広く使用されており、人体への潜在的リスクについて社会的関心が高まっている。 本研究では、フロニカミドとジノテフランの混合剤のもの木における多剤耐性と残留挙動を調査した。 中国の消費者の長期的な食事摂取による慢性的なリスクを評価した。 ・試験は ZhejiangSegaScienceandTechnologyCo.,Ltd (中国、浙江省) が提供する 30%フロニカミド-ジノテフラン市販 WG 製剤を用いて、実験は 2019 年に中国のもの木がある 8 つの試験地で実施された。 ・本試験では混合製剤の効果を調査している ・日本で登録されている農薬製剤ではない。 ・得られた実地データは、中国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであり、日本について代表的なものではない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
232	II6.4	Chen, X; Dong, FS; Xu, J; Liu, XG; Wang, YH; Zheng, YQ	2015	Enantioselective Degradation of Chiral Insecticide Dinotefuran in Greenhouse Cucumber and Soil	CHIRALITY, 27(2) 137-141	https://doi.org/10.1002/chir.22402	キラル殺虫剤ジノテフランのきゅうりおよび土壌におけるエナンチオ選択的分解挙動を、ChromegaChiral CCA カラム（250 x4.6mm, 5μm, ES Industries）を用いた順相 HPLC を用いて確立した方法に基づき、温室条件下で調査した。 研究の主な目的は、より優れた防虫効果と消費者の安全性を得るために、温室条件下できゅうりおよび土壌中のジノテフランのエナンチオ選択的動態を調べることであった。 ・圃場試験で適用された製剤は 20%ジノテフラン水溶剤（中農麗華農薬、天津、中国）であり、今回評価したスタークル製剤と関連性がない。 ・この試験は日本に適した使用条件（代表的な土壌など）で行われていない。 ・一般的なガイドラインに従って実施されていない。
242	II5	Taira, K; Kawakami, T; Weragoda, SK; Herath, HMAS; Ikenaka, Y; Fujioka, K; Hemachandra, M; Pallewatta, N; Aoyama, Y; Ishizuka, M; Bonmatin, JM; Komori, M	2021	Urinary concentrations of neonicotinoid insecticides were related to renal tubular dysfunction and neuropsychological complaints in Dry-zone of Sri Lanka	SCIENTIFIC REPORTS, 11(1), 22484	https://doi.org/10.1038/s41598-021-01732-2	ネオニコチノイドは 1990 年代から使用されている浸透性殺虫剤で腎尿細管毒性を有する。 我々は、1990 年代から原因不明の慢性腎臓病（CKD）が増加しているスリランカの北中央ドライゾーンで、フィールドベースの記述研究を行った。 ・スリランカの特定の期間、場所、状態を代表するモニタリングデータであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
346	II7	Liang, R; Tang, F; Wang, J; Yue, YD	2019	Photo-degradation dynamics of five neonicotinoids: Bamboo vinegar as a synergistic agent for improved functional duration	PLOS ONE, 14(10), e0223708	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223708	農業生産における農薬の利用に対する光分解の影響を調査した。様々な影響因子を比較した結果、初期農薬濃度、光源、水質、pH がネオニコチノイドの光分解に異なる影響を及ぼすことがわかった。初期濃度と pH が最も重要な影響であることがわかった。 ・基準やガイドラインに沿った研究ではない。 ・混合物の影響評価。 ・被験物質、安定性、試験方法、分析方法などに関する詳細な情報が欠落している。
358	II6.4	Hou, RY; Jiao, WT; Qian, XS; Wang, XH; Xiao, Y; Wan, XC	2013	Effective Extraction Method for Determination of Neonicotinoid Residues in Tea	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 61(51) 12565-12571	https://doi.org/10.1021/jf404100x	ポリフェノール除去用吸着剤と洗浄用固相抽出(SPE)カートリッジを用いたサンプル調製と、それに続く高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による 8 種類のネオニコチノイド系殺虫剤(ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、イミダクロプリド、クロチアニジン、イミダクロチス、アセタミプリド、チアクロプリド)の同時定量について検討した。茶葉サンプルを水に浸し、アセトニトリルで抽出した後、サンプルの抽出液を適量のポリビニルポリピロリドン (PVPP) で処理し、ポリフェノールを効果的に除去した。処理した抽出液を Carb-PSA カートリッジで洗浄した。分析法バリデーションデータが報告され、この分析法はシンプルで効果的かつ正確であり、茶中のネオニコチノイド系殺虫剤のモニタリングメソッドとして使用することが推奨されると記述された。 中国安徽省合肥市にある安徽農業大学茶葉実験農場で実施された実地試験で得られた茶葉サンプル、または中国安徽省合肥市のスーパーマーケットで購入されたサンプルで試験された。 ・フィールド／モニタリングデータは、中国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
416	II5.7	Bonilla-Landa, I; Cuapio- Munoz, U; Luna- Hernandez, A; Reyes-Luna, A; Rodriguez- Hernandez, A; Ibarra-Juarez, A; Suarez- Mendez, G; Barrera- Mendez, F; Caram-Salas, N; Enriquez- Medrano, JF; de Leon, RED; Olivares- Romero, JL	2021	L-Proline as a Valuable Scaffold for the Synthesis of Novel Enantiopure Neonicotinoids Analogues	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 69(5) 1455-1465	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05997	L-プロリンから誘導された 6 種類のネオニコチノイド類縁体を合成しその特性を評価した。ほとんどの標的化合物は、良好もしくは優れた殺虫活性を示した。さらに、受容体との分子ドッキング実験を行った。ジノテフランと比較した本分子の神経毒性を Wistar 系雌ラットを用いた実験で評価した。 ・有効性に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。 ・実施された神経毒性試験は、GLP または標準的な EU、米国、日本のガイドラインに従って実施されておらずメキシコ公式規格（NOM-062-ZOO-1999）のガイドラインに従って実施されている。 ・被験物質であるジノテフランの詳細情報（供給者および純度等の被験物質情報）の記載がない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
422	II8.3.1	Huang, MJ; Dong, J; Guo, HK; Xiao, MH; Wang, DQ	2021	Identification of long noncoding RNAs reveals the effects of dinotefuran on the brain in <i>Apis mellifera</i> (Hymenoptera: Apidae)	BMC GENOMICS, 22(1), 502	https://doi.org/10.1186/s12864-021-07811-y	ネオニコチノイド系殺虫剤であるジノテフランは、無脊椎動物の害虫から様々な作物を守るために使用されてきたが、ミツバチに対する多くの亜致死影響と関連してきた。長鎖型ノンコーディング RNA (lncRNA) は、転写や遺伝子制御に関与し、様々な生物学的・病理学的プロセスを仲介する重要な役割を担っている。ミツバチの脳における lncRNA 発現と lncRNA 機能に対するジノテフランの影響はまだ不明である。本研究では、RNA シークエンシングにより、0.01mg/L ジノテフランを 1、5、10 日間ばく露した後の lncRNA と mRNA の包括的な解析を行った。合計で、312 の lncRNA と 1341 の mRNA、347 の lncRNA と 1458 の mRNA および 345 の lncRNA と 1155 の mRNA が、それぞれ 1、5、10 日目に差別的発現(DE)していることがわかった。遺伝子セット濃縮解析 (GSEA) により、ジノテフラン投与群では、グリシン、セリンおよびスレオニン代謝、ペントースおよびグルクロン酸相互変換、Hippo およびトランスフォーミング成長因子-β (TGF-β) シグナル伝達経路など、糖質およびタンパク質代謝と免疫炎症反応に濃縮が見られた。さらに、DE lncRNA TCONS_00086519 は、Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法により、主に細胞質に分布していることが示され、競合する内在性 RNA として、またジノテフランに対する免疫応答の制御因子として機能している可能性が示唆された。 ・非 GLP かつガイドライン非準拠の試験。 ・公開されている報告書では、0.01mg/L のジノテフランに 1 日、5 日、10 日間ばく露した後、RNA 配列決定によって lncRNA と mRNA の包括的な解析が行われたと記載されている。 ・被験物質の詳細情報（供給者および純度等の被験物質情報）の記載がない ・試験系(ミツバチ)に関する情報もない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
586	II6.4	Rahman, MM; Park, JH; Abd El-Aty, AM; Choi, JH; Yang, A; Park, KH; Al Mahmud, MNU; Im, GJ; Shim, JH	2013	Feasibility and application of an HPLC/UVD to determine dinotefuran and its shorter wavelength metabolites residues in melon with tandem mass confirmation	FOOD CHEMISTRY, 136(2) 1038-1046	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.064	メロン中のジノテフランおよびその代謝物であるMNG、UF、DNについて、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）と紫外線検出器（UVD）を組み合わせた新しい分析法を開発した。一部の代謝物は波長が短く、UV 検出感度が低く、水混和性が高いため、抽出と精製には QuEChERS 酢酸緩衝液を使用した。この方法は実サンプルに適用することに成功し、現場で発生したメロンサンプルからジノテフランとUF 残留物が検出された。 ・分析法やその開発に関する文献。 ・圃場残留試験は、2 種類のジノテフラン製剤（15%wetttable powder、WP、韓国ソウル、Dongbu HiTek 製；10%液体製剤、Yong-II ChemicalCo.Ltd.、ソウル、大韓民国）を用いて実施した。 ・大韓民国光州市の南部に位置する羅州市にある全南大学校農学部の実験圃場にある温室で、さまざまなメロン果実に散布にされており韓国の特定の製剤および特定の場所と条件について代表的なものであるが、日本で登録された農薬製剤ではなく、日本における代表的な栽培条件（土壌も含む）ではない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
616	II5	Le Questel, JY; Graton, J; Ceron-Carrasco, JP; Jacquemin, D; Planchat, A; Thany, SH	2011	New insights on the molecular features and electrophysiological properties of dinotefuran, imidacloprid and acetamiprid neonicotinoid insecticides	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 19(24) 7623-7634	https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.019	ジノテフラン(DIN)、イミダクロプリド(IMI)、アセタミプリド(ACE)の構造的特徴と水素結合相互作用について、新しい結晶構造の解析や構造データベースの観察、密度汎関数理論に基づく量子化学計算により実験的に調べた。固体状態ではいくつかの立体構造が実験的に観測され、これらの化合物の大きな柔軟性が浮き彫りになった。この特徴は気相での理論計算でも確認され、3種のネオニコチノイドの多数の異なるエネルギー極小値は 10 kJ/mol の範囲内に位置している。最後に、ゴキブリのシナプスおよびシナプス外レセプターから得られた電気生理学的研究と比較すると、DIN は IMI や ACE よりも効果的であるように思われる。というのも、DIN は神経節の脱分極と電流の振幅を用量依存的に強く増大させるからである。これらのデータから、DIN、IMI、ACE は昆虫ニコチン受容体のアゴニストとして異なる働きをする 2 つのサブグループに属することが示唆される。 ・非標準的かつガイドライン非準拠の試験。 ・有効性データは適合性がなく、潜在的な神経毒性作用は、哺乳類または哺乳類の神経系の構成要素に由来するものでも確認されたものでもない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
714	II6.2	Watanabe, E; Iwafune, T; Baba, K; Kobara, Y	2016	Organic Solvent-Saving Sample Preparation for Systematic Residue Analysis of Neonicotinoid Insecticides in Agricultural Products Using Liquid Chromatography-Diode Array Detection	FOOD ANALYTICAL METHODS, 9(1) 245-254	https://doi.org/10.1007/s12161-015-0189-4	きゅうり、なす、ほうれんそう試料中の 7 種類のネオニコチノイド系殺虫剤(アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリド、チアメトキサム)について、従来の HPLC-DAD を用いた、より少量の有機溶媒を用いた試料調製法を確立した。QuEChERS で用いた抽出法(アセトニトリルによる抽出、アセトニトリル相の相分離と脱水)の後、粗サンプル抽出物をグラファイトカーボンブラックとエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲルミニカラムで固相抽出し洗浄した。定量に必要な有機溶媒量は、1 試料あたり約 17 mL であった。残留物分析法は、ネオニコチノイド系殺虫剤に起因する野菜試料に適用した。 ・日本の農業環境技術研究所で行われたきゅうり、なす、ほうれんそうの試験試料に分析法を適用したが分析法をテストするために、圃場には数種類のネオニコチノイド系殺虫剤を一度に、あるいは連続して散布した。 ・これらの残留試験はガイドライン非準拠試験である。 ・混合物の影響評価である。
731	II6.4	Li, RJ; Liu, TJ; Cui, SH; Zhang, SC; Yu, JL; Song, GC	2017	Residue behaviors and dietary risk assessment of dinotefuran and its metabolites in <i>Oryza sativa</i> by a new HPLC-MS/MS method	FOOD CHEMISTRY, 235 188-193	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.181	著者らは、HPLC-MS/MS を用いた多重反応モニタリング(MRM)法により、Oryzasativa(Rice)中のジノテフランおよびその代謝物(UF および DN)を検出する新しい方法を開発した。ジノテフラン、UF および DN の回収率はそれぞれ 82.3-85.8%、83.7-89.0%、81.6-90.2%であった。圃場試験は 2014 年と 2015 年に山東省淄博市、広東省湛江市、安徽省合肥市の 3 カ所の研究ステーションで実施された。散逸速度論と残留物測定 of 両方の実験が行われた。その結果、最終散布から 7 日目、14 日目、21 日目にサンプリングされた玄米中のジノテフラン残留量は 0.4131mg/kg で、リスク指数 (RQ) 値は非常に低かった。著者らは収穫前の間隔を 7 日とすることを推奨している。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・圃場/モニタリングデータは、中国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
745	II6.4	Nix, K; Lambdin, P; Grant, J; Coots, C; Merten, P	2013	Concentration Levels of Imidacloprid and Dinotefuran in Five Tissue Types of Black Walnut, <i>Juglans nigra</i>	FORESTS, 4(4) 887- 897	https://doi.org/10.3390/f4040887	成木のクロクルミにイミダクロプリドとジノテフランを散布し、葉、小枝、幹芯、仁、殻など様々な組織への移行と濃度レベルを評価した。作物保護としてイミダクロプリド(コアテクト、バイエル・エンバイロメンタルサイエンス、米国ノースカロライナ州リサーチトライアングルパーク、イミダクロプリド 20%)とジノテフラン(サファリ、バレンタイン U.S.A.コーポレーション、米国カリフォルニア州ウォルナットクリーク、ジノテフラン 20%)を幹に散布した。植物体内でイミダクロプリドが代謝されると、代謝物であるオレフィンイミダクロプリドが生成される。 ・米国テネシー州での特定の期間、場所、条件における代表的な圃場／モニタリングデータであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
856	II6.4	Guo, JG; Tong, MM; Tang, J; Bian, HZ; Wan, XC; He, LL; Hou, RY	2019	Analysis of multiple pesticide residues in polyphenol-rich agricultural products by UPLC- MS/MS using a modified QuEChERS extraction and dilution method	FOOD CHEMISTRY, 274 452-459	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.134	UPLC-MS/MS による分析のために、ポリフェノールを多く含む農産物サンプル（茶、りんご、ブロッコリー、エシャロット）から 20 種類の残留農薬を迅速に抽出し、クリーンアップする効率的な方法を開発した。抽出後、PVPP を用いてポリフェノールを沈殿させ、上清を希釈してマトリックスの影響を最小化した。ルーチン分析における提案方法の有効性と適合性を評価するため、地元のスーパーマーケットから 25 サンプル（紅茶 10 サンプル、りんご 5 サンプル、ブロッコリー 5 サンプル、エシャロット 5 サンプル）を購入した。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・中国国内のスーパーマーケットから購入した植物商品について測定されたものであるため、評価の目的には使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
874	II6.4	Jiao, WT; Xiao, Y; Qian, XS; Tong, MM; Hu, YZ; Hou, RY; Hua, RM	2016	Optimized combination of dilution and refined QuEChERS to overcome matrix effects of six types of tea for determination eight neonicotinoid insecticides by ultra-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry	FOOD CHEMISTRY, 210 26-34	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.097	本研究では、精製した QuEChERS 法と希釈戦略を組み合わせたサンプル調製により、6 種類の茶によるマトリックス効果をほとんど除去し、LC-MS/MS で分析する。推奨される国家標準法（GB/T23205-2008）と比較したメソッドの適用に使用した茶サンプルは、中国安徽省合肥市の地元スーパーマーケットから購入した。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・得られた残留物データは、中国の地元スーパーマーケットから購入した茶試料を対象としたものであり、評価の目的には使用できない。
883	II8.3.1.6	Yanez, KP; Martin, MT; Bernal, JL; Nodal, MJ; Bernal, J	2014	Trace Analysis of Seven Neonicotinoid Insecticides in Bee Pollen by Solid-Liquid Extraction and Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Ionization Mass Spectrometry	FOOD ANALYTICAL METHODS, 7(2) 490-499	https://doi.org/10.1007/s12161-013-9710-9	蜂花粉中の 7 種類のネオニコチノイド系殺虫剤(アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリド、チアメトキサム)を抽出するための、迅速、簡便かつ効率的なサンプル処理法を開発した。この手順では、花粉からジクロロメタンでネオニコチノイドを固液抽出し、蒸発させて再構成した。ネオニコチノイドが抽出されると、HPLCとMS(ESI)を用いて定量した。最後に、この方法をスペインの 2 地域で果樹園の近くにある養蜂場から採取したハチ花粉サンプルに適用したところ、2 つのサンプルから微量のアセタミプリドとイミダクロプリドが検出された。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・スペインの養蜂場で採取されたハチ花粉サンプルのデータであり、日本とは関連性がない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
904	II8.3.1	Yamada, T; Yamada, K	2020	Comparison of long-term changes in size and longevity of bee colonies in mid-west Japan and Maui with and without exposure to pesticide, cold winters, and mites	PEERJ, 8, e9505	https://doi.org/10.7717/peerj.9505	ネオニコチノイドまたは有機リン酸塩にばく露したハチのコロニーの絶滅が可能かどうかを調査するため、日本の中西部(志賀町)で 4 回の長期野外実験を行った。 使用した農薬は、スタークルメイト®(10%ジノテフラン、三井化学アグロ、東京、日本)、ダントツ®(16%クロチアニジン、住友化学、東京、日本)、スミチオン®乳剤(50%フェニトロチオン、住友化学、東京、日本)である。著者らはマウイ島で 271 日間、志賀で使用したのと同じ農薬（ジノテフラン：0.2ppm、クロチアニジン：0.08ppm、フェニトロチオン：1ppm）を用いて、ダニのいないミツバチ <i>Apis mellifera</i> のコロニーで野外実験を行った。シュガーシロップによる被験物質散布後、巣箱の写真および巣の内部で、成虫数、頭数、ダニ数、その他巣のパラメーターを正確に数えた。ネオニコチノイド(ジノテフラン&クロチアニジン)にばく露した 6 匹のコロニーはすべて、実験中に失敗した。有機リン剤(フェニトロチオン)にばく露コロニー 3 個中 1 個と、対照コロニー 3 個中 1 個も失敗した。有機リン酸塩（フェニトロチオン）にばく露コロニーと対照（無農薬）コロニーの巣の死亡率は同程度と考えられた。 ・非標準的かつガイドライン非準拠のハチ野外試験 ・被験物質詳細(有効成分の純度測定、バッチ番号、製造日など)の記載がない ・ハチのコロニーには殺虫剤入りの砂糖シロップと、対照用のブランクシロップを与えているが、通常、ミツバチが活発に採餌している開花作物は、散布によって被験物質にばく露されることから被験物質は適切な方法で適用されておらず、評価の目的には使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
921	II6.4	Wu, CC; Dong, FS; Mei, XD; Ning, J; She, DM	2020	Isotope-labeled internal standards and grouping scheme for determination of neonicotinoid insecticides and their metabolites in fruits, vegetables and cereals - A compensation of matrix effects	FOOD CHEMISTRY, 311, 125871	https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125871	ネオニコチノイド系殺虫剤（NI）は広く使用されている。しかし、ネオニコチノイド系殺虫剤は高レベルの残留物を生成し、非標的生物に対して毒性があり、特にその代謝物が同等の毒性を示すか、あるいは高い毒性を示す。本研究で著者らは、8 種のネオニコチノイド系殺虫剤とその 11 種の主要代謝物、計 20 種の化合物を分析するための多重残留分析法を確立した。QuEChERS 前処理と UHPLC-MS/MS を用いて、果物、野菜、穀物中の残留物を検出した。この方法の適用性と十分な性能をさらに証明するため、残留動態フィールド試験で得られたきゅうりとトマトのサンプルを、サンプル調製法に従って処理した。トマトときゅうりの両方から数種のネオニコチノイド系殺虫剤が検出され、その濃度は残留基準値をはるかに下回った。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・残留データは、中国で実施された試験にて採取されたきゅうり及びトマトのサンプルに対するものであり、日本には関連性がない。
1062	II6.4	Li, PF; Hu, JY	2022	Residual levels and dietary risk assessment of bifenthrin and dinotefuran and its major metabolites in open wheat field conditions	BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY, 36(2), e5267	https://doi.org/10.1002/bmc.5267	ピフェントリンとジノテフランの残留レベルを評価するために、小麦中のピフェントリンとジノテフランおよびその主要代謝物を同時検出するため QuEChERS および LC-MS/MS 分析法を開発し検証した。さらに、12 カ所の小麦畑の残留データ、毒性学的データ、および食事パターンに基づき、食事リスク評価を実施した。小麦の穀物およびわら中の全分析物の回収率は 77～102%で、相対標準偏差は 9.7%未満、定量限界は 0.05mg/kg であった。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・モニタリングデータは、中国で実施された野外試験から採取された小麦穀物及び麦わら試料に対するものであり、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1168	II6.4	Hem, L; Abd El-Aty, AM; Park, JH; Shim, JH	2012	Determination of Dinotefuran in Pepper Using Liquid Chromatography: Contribution to Safety Evaluation	JOURNAL OF THE KOREAN SOCIETY FOR APPLIED BIOLOGICAL CHEMISTRY, 55(6) 765-768	https://doi.org/10.1007/s13765-012-2140-3	とうがらし中のネオニコチノイド（ジノテフラン）を検出・定量するための簡便で感度の高い方法を紹介する。農薬の抽出は洗浄を経てアセトニトリルと水で行った。残留レベルは、UV 検出器および LC-MS/MS によって測定した。分析法は広い濃度範囲で非常に良好で、直線性（r^2）は 1.00 であった。2 つの強化レベルにおける回収率は 91.2～97.5%で、相対標準偏差は 6.0%未満であった。この方法は、2008 年に全南大学校（韓国）の農業生命科学大学の温室条件下で栽培されたとうがらしの分析に適用された。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・残留データは、韓国の温室試験で採取されたとうがらし試料を対象としたものである。 ・これらの残留データは、韓国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであると考えられるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。
1593	II5	Suh, J; Choi, HS; Kwon, A; Chae, HW; Kim, HS	2020	Effect of agricultural pesticide on precocious puberty in urban children: an exploratory study	CLINICAL AND EXPERIMENTAL PEDIATRICS, 63(4) 146-150	https://doi.org/10.3345/cep.2019.00416	思春期早発症の発生率は 20 世紀を通して増加している。思春期早発症と農薬を含む内分泌かく乱化学物質との関連は世界的に研究されているが、ヒトでのデータは不足していることから農薬と思春期早発症との関係を調査した。 2015 年 12 月から 2017 年 1 月までのセブランス小児病院の女性被験者 60 名を登録し、そのうち 30 名は思春期早発症と診断され、残りの 30 名は正常対照として登録した。登録者の臨床的特徴を調査し、320 種類の農薬の尿中濃度を分析した。 ・このモニタリングデータは、韓国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1834	II6.4	Yu, WW; Huang, M; Chen, JJ; Wu, SZ; Zheng, KM; Zeng, S; Zhang, KK; Hu, DY	2017	Risk assessment and monitoring of dinotefuran and its metabolites for Chinese consumption of apples	ENVIRONMENTAL MONITORING AND ASSESSMENT, 189(10), 521	https://doi.org/10.1007/s10661-017-6239-1	ジノテフランとその代謝物である 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea(UF)および 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine(DN)のりんご中の残留量を、QuEChERS 前処理および LC-MS/MS を用いて調査した。りんご中のジノテフラン、UF および DN の検出限界 (LOD) および定量限界 (LOQ) は、それぞれ 0.011-0.960 および 0.037-3.200 µg/kg であった。りんご中のジノテフラン、UF および DN の平均回収率は 70.0-83.6%で、相対標準偏差は 13%未満であった。20%水分散性ジノテフラン粒剤をりんごの樹に推奨用量の 1-1.5 倍で 3-4 回散布した。りんご中のジノテフランの総末端残留量は 2 mg/kg 未満であり、これは日本が定めた最大残留基準値 (MRL) であった。従って、ジノテフランの意図的な散布パターンは、中国の人々に重大な健康上の懸念をもたらす可能性は低い。 本研究では、QuEChERS HPLC-MS/MS 分析法と、中国のりんご園で 20%水分散性顆粒 (WDG) ジノテフラン製剤を用いた試験から得られたりんご中のジノテフラン、UF、DN の残留値を報告する。 ・圃場残留データは、中国における特定の期間、場所、条件について代表的なものとみなされるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1837	II6	Song, SM; He, Y; Zhang, B; Gui, MW; Ouyang, JP; Zhang, T	2019	A novel extraction method for simultaneous determination of neonicotinoid insecticides and their metabolites in human urine	ANALYTICAL METHODS, 11(19) 2571-2578	https://doi.org/10.1039/c9ay00288j	6 種類のネオニコチノイド系殺虫剤の尿中濃度を同時に測定するための、液液マイクロ抽出法と LC-MS を組み合わせた新しい方法を提案する。 6 種類のネオニコチノイド系殺虫剤(NEOs)であるイミダクロプリド、クロチアニジン、アセタミプリド、チアクロプリド、チアメトキサム、ジノテフランおよび 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) guanidine、1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) urea、5-hydroxy-imidacloprid、<i>N</i>-demethyl-acetamiprid の 4 種類の代謝物の分析法を開発し、妥当性を確認した。すべての標的分析物の定量限界と検出限界は、それぞれ 0.01-0.1 ng/mL および 0.003-0.03 ng/mL であった。ヒトの尿検体からは、微量のネオニコチノイド系殺虫剤およびその代謝物が検出された（平均 0.06-1.99 ng/mL）。 ・尿サンプルは、2016 年 7 月に中国の孫文大学の学生 10 人から採取された ・このモニタリングデータは、中国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 16 適合性評価の第 2 段階で「区分 c」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	判断理由
1838	II6.4	Zhang, Y; Wu, XH; Duan, TT; Xu, J; Dong, FS; Liu, XG; Li, XG; Du, PQ; Zheng, YQ	2018	Ultra high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry method for determining dinotefuran and its main metabolites in samples of plants, animal-derived foods, soil, and water	JOURNAL OF SEPARATION SCIENCE, 41(14), 2913-2923	https://doi.org/10.1002/jssc.201701551	すいか中のジノテフランとその代謝物 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea および 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine の定量および同定のために、トリプル四重極 MS/MS を用いた UHPLC 残留分析法を開発し、検証した、野菜（きゅうり）、穀類（米）、動物由来食品（牛乳、卵、豚肉）、土壌、水中の 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) guanidin を分析した。開発した方法の適用性は、植物、動物由来食品および環境からの様々な試料中のジノテフラン、1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) guanidin および 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) urea の発生を測定することによって実証された。80 検体中、70 検体でジノテフラン（0.8-11.7 µg/kg）が検出され、うち 6 検体で 1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl) urea（水と米、0.5-0.9 µg/kg）も検出された。 ・分析法やその開発に関する論文。 ・80 試験サンプルは、2017 年の 1 年間に貴州省から採取されたものであり、モニタリングデータは中国の特定の期間、場所、条件について代表的なものであるが、日本の代表的な使用方法/使用条件における評価に使用できない。

表 17 適合性評価の第2段階で「区分a」と判断した文献とその理由

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	Klimisch 分類	判断理由
100	II5	Harada, KH; Tanaka, K; Sakamoto, H; Imanaka, M; Niisoe, T; Hitomi, T; Kobayashi, H; Okuda, H; Inoue, S; Kusakawa, K; Oshima, M; Watanabe, K; Yasojima, M; Takasuga, T; Koizumi, A	2016	Biological Monitoring of Human Exposure to Neonicotinoids Using Urine Samples, and Neonicotinoid Excretion Kinetics	PLOS ONE, 11(1), e0146335	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146335	2	本研究の目的は、ヒトにおけるネオニコチノイドの経口摂取量と尿中排泄量の関係を明らかにし、生物学的モニタリングを容易にすること、および日本人成人の食事からのネオニコチノイド摂取量を推定することである。 取り込みと排泄の動態を評価するため、重水素標識したネオニコチノイドの微量投与量（ジノテフラン）を9人の健康成人に経口摂取させ、投与後4日間連続で24時間プール尿サンプルを採取した。排泄動態は1コンパートメントモデルおよび2コンパートメントモデルを用いてモデル化し、12人の健康成人を対象とした非重水素標識ネオニコチノイド微量投与試験で検証した。その結果、ジノテフランの大部分は1日以内に尿中に未変化のまま排泄された。 主要研究では、宇治市と京都市に住む日本人成人373人のスポット尿サンプルを、2009年1月から2014年12月の間にネオニコチノイドについて分析した。ジノテフランの1日摂取量は64.5 µg/日と推定され、これは1日許容摂取量の1%未満であった。 ・日本に関連した条件下で実施されたモニタリング研究（公衆環境衛生研究）である。許容されるn数（373人の日本人成人、男性45人、女性328人、18歳から87歳）。ただし、男性に比べ女性が有意に多く、代表性がないと考えられる。 ・薬物動態の評価および分析法の検証のため、ジノテフランは和光純薬工業（日本、大阪）から、ジノテフラン-d3は@rtMolecule（フランス、ボワ

表 17 適合性評価の第 2 段階で「区分 a」と判断した文献とその理由 続き

文献 番号	データ要求 (項目番号)	著者	出版年	文献表題	掲載誌名、号、ページ等	URL	Klimisch 分類	判断理由
								チエ) から入手した。 ・被験物質の純度やバッチに関する詳細な情報が欠落している。 ・内部標準検量線を使用した LC-MS/MS 法について、「検出限界」=0.010 ng/mL と報告されているが、マトリックス効果、検量線、クロマトグラム、イオン積スペクトルの写真など、分析法バリデーションの詳細が欠落し、ジノテフランの回収率は 64% と低い。 ・尿サンプル中の分析物の冷凍保存期間および冷凍保存安定性に関する情報はない。 ・ばく露状況との関係を確認するため、重水素標識および非標識ジノテフランの取り込みおよび排泄動態を限られた被検者で検討しモデル化した。しかし、トキシコキネティクスは被験物質の単回摂取後に調査されたものであり、その結果を用いてより長期にわたる 1 日摂取量に外挿することは不適切であると考えられる。 ・バイアスがかかる要因として尿サンプルがすべて都市部で採取されている。 ・尿中の残留物および（有害）物質に関する副作用については言及されていない。

表 18 検討対象となる公表文献（疫学研究に関するもの以外：ヒトに対する毒性における検討対象）の一覧

文献番号	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	トシエでの引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種)/ <i>in vitro</i>	用量(mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考
8	Combined exposure to dinotefuran and chronic mild stress counteracts the change of the emotional and monoaminergic neuronal activity induced by either exposure singly despite corticosterone elevation in mice	Journal of Veterinary Medical Science 62(3), 350-359	2020	Takada, T; Yoneda, N; Hirano, T; Onaru, K; Mantani, Y; Yokoyama, T; Kitagawa, H; Tabuchi, Y; Nimako, C; Ishizuka, M; Ikenaka, Y; Hoshi, N	Laboratory of Animal Molecular Morphology, Department of Animal Science, Graduate School of Agricultural Science, Kobe University	https://doi.org/10.1292/jvms.19-0635	毒性	原著	×	×	マウス	ジメチフラン 500, 2500 mg/kg/day	記載なし	記載なし	-	・非 GLP かつガイドライン非準拠の試験。 ・被験物質として、製剤化されたアルバリン®（ジメチフラン 20%含有；三井化学株式会社、東京）を使用しているが、被験物質の有効成分含量、有効成分の純度、不純物、補助成分/製品組成、バッチ番号、製造年月日の情報は無い。 ・被験物質は飲料水に 4 週間投与されているが飲料水に関する情報、製品または有効成分の濃度、水中での被験物質の安定性などに関するさらなる情報が無い。 ・日本 SLC（日本、浜松）から購入した 3 週齢の雄 C57BL/6NCrSlc マウスを使用した。 ・供試生物に関する詳細な情報（試験開始時の体重など）が欠落している。 ・4 群（各群 n=6、DIN-0（媒体対照群）、DIN-500（500mg/kg/日）、DIN-2500（2500mg/kg/日））を用いているが、試験系の感度を検証するための陽性対照は含まなかった。 ・臨床観察、体重、摂餌量、尿・血液・体液生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査等のデータはない。 ・機能検査(オープンフィールド試験、尾懸垂試験、強制水泳試験、セロトニン(5-HT) トリアファン水酸化酵素 2 (TPH2) とチロシン水酸化酵素 (TH) の免疫組織化学的評価、および血液サンプル中の DIN とコルチコステロンのレベルの分析 TST、FST、免疫組織化学分析などの行動学的検査が実施されているが検証された検査手順と妥当性は欠落している。	DIN または CUMS 単独の NOEL 用量は、それぞれ OFT の総距離を増加させ、TST または FST の不動時間を減少または増加させ、DRN/MRN および SN における 5-HT および TPH2、TH の陽性強度を増加させた。これらの変化は DIN と CUMS を併用した条件下では抑制されたが、血中コルチコステロン濃度は血中 DIN 値と CUMS の存在によって上昇した。
28	Verification of the causal relationship between subchronic exposures to dinotefuran and depression-related phenotype in juvenile mice	JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, 80(4) 720-724	2018	Takada, T; Yoneda, N; Hirano, T; Yanai, S; Yamamoto, A; Mantani, Y; Yokoyama, T; Kitagawa, H; Tabuchi, Y; Hoshi, N	Kobe University, Japan	https://doi.org/10.1292/jvms.18-0022	毒性	原著	×	×	マウス	ジメチフラン 100, 500, 2500 mg/kg/day	記載なし	記載なし	-	・非 GLP かつガイドライン非準拠の試験。 ・被験物質として、製剤化されたアルバリン®（ジメチフラン 20%含有；三井化学株式会社、東京）を使用しているが、被験物質の有効成分含量、有効成分の純度、不純物、補助成分/製品組成、バッチ番号、製造年月日の情報は無い。 ・被験物質は飲料水に 5 週間投与されているが飲料水に関する情報、製品または有効成分の濃度、水中での被験物質の安定性などに関するさらなる情報が無い。 ・被験物質濃度や投与液の分析法検証が欠落している。 ・日本 SLC（日本、浜松）から購入した 3 週齢の雄 C57BL/6NCrSlc マウスを使用した。 ・供試生物に関する詳細な情報（試験開始時の体重など）が欠落している。 ・4 群（各群 n=6、DIN-0（媒体対照群）、DIN-100（100mg/kg/日）、DIN-500（500mg/kg/日）、DIN-2500（2500mg/kg/日））を用いているが、試験系の感度を検証するための陽性対照は含まなかった。 ・体重、脳重量および水消費量/日の全体的な平均値と SD 値のみが報告されている。臨床観察、脳重量に関する詳細な情報、脳の長さや幅に関する情報、末梢および中枢神経系に関する病理組織学的検査データはない。 ・TST、FST、免疫組織化学分析などの行動学的検査が実施されているが検証された検査手順と妥当性は欠落している。	ジメチフラン(DIN)を雄マウスに投与し、尾懸垂試験(TST)と強制水泳試験(FST)を行った。脳のセロトニン(5-HT)の免疫組織化学的解析を行ったが、いずれの検査でもうつ病様徴候の発症を示唆するような明確な結果は観察されなかった。

表 18 検討対象となる公表文献（疫学研究に関するもの以外：ヒトに対する毒性における検討対象）の一覧 続き

文献番号	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	トシエでの引用の有無	in vivo(動物種)/in vitro	用量(mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimisch コード	評価の目的との適合性に関する情報	備考
416	L-Proline as a Valuable Scaffold for the Synthesis of Novel Enantiopure Neonicotinoids Analogs	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 69(5) 1455-1465	2021	Bonilla-Landa, J; Cuapio-Munoz, U; Luna-Hernandez, A; Reyes-Luna, A; Rodriguez-Hernandez, A; Ibarra-Juarez, A; Suarez-Mendez, G; Barrera-Mendez, F; Caram-Salas, N; Enriquez-Medrano, JF; de Leon, RED; Olivares-Romero, JL	Yonsei University, Korea	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05997	毒性	原著	×	×	ラット、Xyleborus affinis(穿孔虫)。	ラット 神経毒性試験：1000 mg/kg 穿孔虫 殺虫活性試験：0.05M 穿孔虫 nAChR 結合試験：濃度記載なし	記載なし	記載なし	-	・有効性に関するデータであるため、リスク評価目的には使用できない。 ・実施された神経毒性試験は、GLPまたは標準的な EU、米国、日本のガイドラインに従って実施されておらずメキシコ公式規格（NOM-062-ZOO-1999）のガイドラインに従って実施されている。 ・被験物質であるシネプランの詳細情報（供給者および純度等の被験物質情報）の記載がない。	6 種類のネオニコチノイド類似体を合成し、シネプラン(DIN)と殺虫活性比較試験、nAChR 結合試験及びラットの神経毒性を比較した。その結果、化合物 9 は DIN に比べ優れた殺虫活性と高い nAChR 結合能を示した。ラットでも化合物 9 は DIN よりも低い神経毒性を示した。
616	New insights on the molecular features and electrophysiological properties of dinotefuran, imidacloprid and acetamiprid neonicotinoid insecticides	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 19(24) 7623-7634	2011	Le Questel, JY; Graton, J; Ceron-Carrasco, JP; Jacquemin, D; Planchat, A; Thany, SH	Red de Estudios Moleculares Avanzados, Clúster Científico y Tecnológico BioMimic, Mexico	https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.019	毒性	原著	×	×	ゴキブリ(脊髄神経)	記載なし	記載なし	記載なし	-	・非標準的かつガイドライン非準拠の試験。 ・有効性データは適合性がなく、潜在的な神経毒性作用は、哺乳類または哺乳類の神経系の構成要素に由来するものでも確認されたものでもない。	ゴキブリの脊髄神経を用いた in vitro の電気生理学的試験によりシネプラン、イミダクロプリド、アセタミプリドの反応を比較した結果、シネプランが有効であった。さらに構造解析・水素結合特性測定も実施された。

表 19 検討対象となる公表文献（疫学研究に関するもの）の一覧

文献 番号	文献名	ジャーナル名等	公表 年	著者名	著者の 所属機関	原著/ 総説	海外評価書 での引用の 有無	トシエでの 引用の有無	備考
100	Biological monitoring of human exposure to neonicotinoids using urine samples, and neonicotinoid excretion kinetics	Plos One, 11 (1), e0146335 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146335	2016	Harada et al.	京 都 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科	原著	-	No	食品安全委員会、ジノテフラン評価書。 https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20160713077
242	Urinary concentrations of neonicotinoid insecticides were related to renal tubular dysfunction and neuropsychological complaints in Dry-zone of Sri Lanka	SCIENTIFIC REPORTS, 11(1) https://doi.org/10.1038/s41598-021-01732-2	2021	Taira et al.	東京女子 医科大学	原著	-	No	-
1593	Effect of agricultural pesticide on precocious puberty in urban children: an exploratory study	CLINICAL AND EXPERIMENTAL PEDIATRICS, 63(4) 146-+ https://doi.org/10.3345/cep.2019.00416	2020	Suh et al.	Université de Nantes, France	原著	-	No	-

表 20 研究結果詳細

		研究デザイン								健康関連の事象の情報										
文献番号	著者名	国名	試験設計	調査時期	対象者・年齢	アウトカムの定義	アウトカムの確認方法	暴露指標の定義	暴露の確認方法	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	暴露に係る N 数(症例/対照)	相対リスク/オッズ比	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)		
100	Harada et al. (2016)	日本、京都宇治市	バイオモニタリング調査	2009 年 1 月 – 2014 年 12 月 (大部分のサンプルは 2014 年に採取)	成人 (18-87 歳)	尿中の残留濃度、取り込み濃度	尿サンプルの分析、摂取量のモデル化	ADI (0.22 mg/kg bw/日)	アンケート	373 (45 名 男性 & 328 名 女性)	N > LOD: 348 (93%)	尿中分析値 (µg/日) 推定摂取量 (µg/日)	対照なし	-	尿中分析値 (µg/日) 平均値 3.29±5.80 最大値 57.9 µg/日 推定摂取量 (µg/日) 平均値 3.66±6.45 最大値 64.5 µg/日	-	年齢、性別、身長、体重、出産回数、食物の種類と消費量、殺虫剤の使用、飲酒、喫煙	日本の食品安全委員会は、成人 1 人当たり最大 713 µg/日のジノテフランを摂取ししていると推定している http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20130820288		
242	Taira et al. (2021)	スリランカ、ドライゾーン	バイオモニタリング調査	2015 年 12 月 – 2017 年 1 月	CKD 患者、非 CKD 患者	尿中の残留濃度	尿サンプルの分析	記載なし	記載なし	バイオマーカー試験 : 92 (シスタチン C), 66 (L-FABP) アンケート 76 (非 CKD 患者)	ジノテフラン尿中濃度 N > LOQ: 17.4%	尿中分析値 (µg/L)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	慢性腎臓病 (CKD)、L-FABP (脂肪結合蛋白質)、クレアチニン、シスタチン C、N-Desmethyl acetamidiprid (DMAP),	スリランカにおける慢性腎臓病と尿中ネオニコチノイドとの関係を調査した結果、ネオニコチノイドは腎臓細管機能障害の潜在的危険因子の一つである可能性が示された。		
1593	Suh et al. (2020)	韓国、ソウル市	バイオモニタリング調査	2015 年 12 月 – 2017 年 1 月	女児 (思春期早発症患者、正常対照群)	尿中の残留濃度	尿サンプルの分析	記載なし	記載なし	60 女児 (30 名思春期早発症患者、30 名正常対照群)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	思春期早発症患者 30 名中 1 名、正常対照群 30 名中 2 名	3.3%対 6.7%、P=0.554	年齢、身長、体重、BMI、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール、骨年齢	思春期早発症患者 30 名中 1 名、正常対照群 30 名中 2 名。農業と思春期早発症との間に密接な関係は見出せなかった。		

5.参考文献

- ✓ 公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和3年9月22日農業資材審議会農薬分科会決定）最終改正：令和5年7月27日
- ✓ 公表文献収集、選択等のためのガイドラインの見直しについて 令和5年5月18日農業資材審議会農薬分科会（第36回）資料
- ✓ 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日農薬第一専門調査会決定）最終改正：令和3年9月13日
- ✓ AGES (2013): Case studies for the application of the guidance of EFSA on submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009, using substances for which dossiers are submitted under Regulation (EU) No 1141/2010. EFSA supporting publication 2013: EN-511
- ✓ EFSA (2011): Guidance of EFSA: Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009. EFSA Journal 2011; 9(2): 2092
- ✓ EPA (2012a): Guidance for considering and using open literature toxicity studies to support human health risk assessment. Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency
- ✓ EPA (2016): Office of pesticide programs' framework for incorporating human epidemiologic & incident data in risk assessments for pesticides. Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency
- ✓ FSC (2021): Handling of published documents in food health impact assessment of residual pesticides, decision by the first special investigation committee for agricultural chemicals on March 18, 2021, R30913
- ✓ J-MAFF (2021): Draft guideline for collecting and selecting published literature, dated 28 June 2021
- ✓ Klimisch H-J, Andreae M and Tillmann U (1997): A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 1-5
- ✓ Kreusel L, Mendel-Kreusel R (2022): Scientific peer-review of publicly available literature on dinotefuran related to side effects on human health and the environment, report no. MIT0322-1
- ✓ OECD (2005): OECD guidance for industry data submissions on plant protection products and their active substances (dossier guidance), rev.2, May 2005
- ✓ Schneider K, Schwarz M, Burkholder I, Kopp-Schneider A, Edler L, Kinsner-Ovaskainen A, Hartung T, Hoffmann S (2009): ToxRTool, a new tool to assess

the reliability of toxicological data. Toxicology Letters 189, pp. 138-144

- ✓ FAO/WHO (2012): Summary report from the 2012 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR)