

資料2

【事務局より】
疫学以外の公表文献18報がリスク管理機関から提出されました。
(当初提出：13報、ガイドライン改正に伴う追加収集：2報 (No.追1、追2・募2)、農林水産省の情報募集により追加：4報 (No.募1、3、4、追2・募2))
また、専門委員等から1報について情報提供いただき、追記しました。(No.専門委員4)

「No.」～「備考」は、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としています。ただし、誤記と考えられた記載については赤字で修正しています。
事前にいただいた御意見を踏まえ、各文献の「研究結果の分類」及び「分類の判断理由」の案を記載しました。御検討をお願いします。

文献の主な分野ごとに、以下の順に並べております。
[動物体内動態]：左端の通しNo.1、[動物体内動態/一般毒性]：同No.2～4、[動物体内動態/神経毒性/生殖発生毒性]：同No.5、[動物体内動態/メカニズム]：同No.6、[一般毒性]：同No.7～9、
[一般毒性/生殖発生毒性]：同No.10、[神経毒性]：同No.11、12、[神経毒性/メカニズム]：同No.13、[発達神経毒性]：同No.14、[生殖発生毒性]：同No.15、16、[遺伝毒性]：同No.17、18、[メカニズム]：同No.19

通しNo.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	トピクでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
1	1331	Unique and Common Metabolites of Thiamethoxam, Clothianidin, and Dinotefuran in Mice	Chem. Res. Toxicol., 19, 1549-1556	2006	Ford K and Casida J	University of California	https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx0601859	毒性/代謝物分析	原著	ECHA(2019)P. 36	—	in vivo (マウス)	20 mg/kgでマウスに腹腔内投与 チアメトキサム、クロチアニジン、代謝物D及びM	—	—	—	・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・活性化及び解毒経路に寄与する可能性がある37種類の代謝物を提案	評価に使用する可能性のある文献	・雄マウスに20 mg/kg体重のチアメトキサム、クロチアニジン、代謝物D及びMを腹腔内投与し、15、30、60、120及び240分後の脳、肝臓、血漿、24時間後の組織・尿・糞中のレベルを比較した。チアメトキサム投与マウスの9-24時間後の尿中にクロチアニジン(代謝物B)が1.1%、代謝物Dが5%検出された。代謝物Mの検出率は0.1%未満であった。(代謝物Mを投与した際の結果は記載されていない。) ・投与経路は腹腔内 ・評価書記載のマウスの代謝試験[5.(3)]では、単回経口投与群では、尿中に未変化のチアメトキサムのほか、代謝物B、D、M、MO10、MO11及びMO12が検出された。混餌投与+標識体投与群では、未変化のチアメトキサムのほか、尿及び糞中で代謝物B、M及びGが、胆汁中でB、M及びMO4、血漿中でB及びM、肝臓中でB、C、M、MO4、MO5、MO6、MO7、MO8及びMO9が検出された。14日間反復経口投与群では、尿中に未変化のチアメトキサムのほか、代謝物B、C、E、H、L、M、N、P、MO1、MO2、MO3、MO4及びMO13が検出された。 ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.80～86に記載あり ・ECHA(2019)では、ADMEの項目でマウスのデータとして引用されている。
2	1334	Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 2: Species Differences in Response	Toxicol. Sciences, 86(1), 48-55	2005	Green T, Toghiani A, Lee R, Waechter F, Weber E, Peffer R, Noakes J, Robinson M	Syngenta Central Toxicology Laboratory	https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi125	毒性/発がんメカニズム試験	原著	ECHA(2019)P.72	5.1.1 .09. 5.5.4 .09	in vivo(ラット・マウス)/in vitro	(50週試験) 0、1,000、3,000 ppm(50 week-dietary-feeding study) (in vivo 代謝) 100 mg/kg (in vitro 代謝) チアメトキサム:0.05～10 mmol/L、クロチアニジン:0.05～20 mmol/L、代謝物D:0.05～5 mmol/L	—	—	—	・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験	・肝障害に関連すると考えられる代謝物の血中濃度はマウスよりラットの方が低かった。 ・肝ミクロソームによる代謝試験において、ヒト肝におけるチアメトキサムの代謝速度はラット肝より遅く、ばく露レベルが低ければ、チアメトキサムのヒトに対する有害性の懸念は低いと思われる。	評価に使用する可能性のある文献	・50週混餌投与：ラットに対しチアメトキサムを0、1,000又は3,000 ppmの濃度で1、10、20、30、40又は50週間混餌投与した結果、いずれの投与量においても摂餌量、体重、臓器重量及び臨床徴候にチアメトキサム投与による毒性影響はなく、血液又は尿の臨床化学パラメータに毒性学的に有意な変化はなかった。 ・in vivo 代謝：マウス及びラットにチアメトキサム100 mg/kg体重を単回経口投与し、0.5、1、2、4、6、8及び24時間後に放射能含有量が測定された。両種間のチアメトキサム濃度は比較的類似していたが、代謝物の濃度は、ラットよりもマウスの方が著しく大きかった。 ・in vitro 代謝：チアメトキサム(0.05～10 mmol/L)、クロチアニジン(0.05～20 mmol/L)又は代謝物D(0.05～5 mmol/L)をヒト、ラット又はマウスの肝ミクロソームに添加して15分間インキュベートし、チアメトキサム、クロチアニジン、代謝物D及びMをHPLC分析した。マウス肝臓の代謝率はヒト及びラットよりも高かった。 ・ラット50週試験は、チアメトキサム評価書 [13.(1)⑨]、in vitro 代謝比較(肝ミクロソーム)は[5.(4)]に記載済 ・in vivo 代謝試験については、チアメトキサム評価書 [5.(4)①]とは異なる試験 [本文献では単回経口投与、[5.(4)①]では10週までの混餌投与、また投与量も異なる(本文献-100 mg/kg、[5.(4)①]-ラット:3,000 ppm、マウス:2,500 ppm)]。[5.(4)①]の記載は論文中には存在するものの、方法が書かれておらず、引用と思われる。 ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.498、499に記載あり ・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。 ・マウスの肝発癌がヒトへの外挿性が低い結論となっている。
3	1335	Case Study: Weight of Evidence Evaluation of the Human Health Relevance of Thiamethoxam-Related Mouse Liver Tumors	Toxicological Sciences 86(1), 56-60	2005	Pastoor T, Rose P, Lloyd S, Peffer R, Green T	Syngenta Crop Protection, Inc.	https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi126	毒性/発がんメカニズム試験	総説	ECHA(2019)P.72	5.5.4 .20	in vivo (マウス)	—	—	—	—	・肝発がんメカニズムを考察した報告	・マウス発がんメカニズムはマウス特異的な代謝によるものであり、ヒトへ外挿されない可能性が示唆された	評価に使用しない文献	・チアメトキサム投与によるマウス腫瘍に関する総説であり、代謝物MのiNOS阻害によるマウス肝毒性増強等に関する内容はチアメトキサム評価書 [13.(1)⑩]に記載済 ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.499に記載あり ・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。

4	第1	Differential effects of thiamethoxam and clothianidin exposure on their tissue distribution and chronic toxicity in mice	Chemico-Biological Interactions. 2022 Oct 1:366	2022	Li L et al.	Shanxi Agricultural University	PMID: 36084723 DOI: 10.1016/j.cb.2022.110149	エネルギー吸収と脂質代謝異常	原著			<i>in vivo</i> (マウス)	ADI同等とADIの5倍 0.1, 0.5 mg/kg体重			用量設定が2群だが、ADILレベルでの影響を調べ、さらにクロチアニジンとの比較もしているため、リスク評価に重要	多様な組織に検出され、エネルギー吸収と脂質代謝に異常	<p>・マウスに0.1、0.5 mg/kg体重のチアメトキサム及びクロチアニジンを4週間混餌投与して、生体蓄積性、生化学指標、メタボロミクス、腸内細菌叢への影響の比較が行われた。各組織中濃度を比較したところ、肝臓中濃度が最も低かった。また、肝臓のトリグリセリド(TG)量は上昇した。腸内微生物α多様性に有意な変化は認められなかったが、特定の微生物種が群間で異なっていた。病理組織学的検査において、肝臓では顕著な炎症細胞浸潤が認められ、腎臓では、腎間質出血等が、結腸では、炎症細胞浸潤と絨毛構造の損傷が認められ、クロチアニジン投与の方がチアメトキサム投与よりも強い影響が認められた。</p> <p>・供試動物に関する情報(飼育環境、飼料等の情報)が示されていない。</p> <p>・評価書記載のマウスの代謝試験[5.(3)]では、単回投与群及び混餌投与群においていずれの用量においても肝臓での残留放射能濃度が最も高いという結果が得られており、本試験結果と矛盾する。</p> <p>・評価書記載のマウスの90日試験[7.(3)]では以下の所見が確認されている。 雄－ 体重増加抑制(投与1週以降)、MCV増加、肝細胞壊死、異常呼吸音、MCH増加、肝クッパー細胞色素沈着、肝リンパ球浸潤、肝細胞肥大 雌－ 異常呼吸音、体重増加抑制(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与2週以降)、心絶対及び比重量減少、Hb減少、肝絶対及び比重量増加、卵巣絶対及び比重量減少、肝細胞壊死、肝クッパー細胞色素沈着、卵巣萎縮、肝リンパ球浸潤、肝細胞肥大、PLT増加</p> <p>・日本における現在のADIは以下のとおり。 チアメトキサム: 0.018 mg/kg体重/日、クロチアニジン: 0.097 mg/kg体重/日</p> <p>・二用量で試験が行われているが、用量相関性が明確でない。</p> <p>・掲載されている肝臓、腎臓及び結腸の組織写真からは著者らの言及する組織学的変化を確認できない。 (下線部) 佐藤専門委員追記</p> <p>・チアメトキサム及び類縁の剤との影響の強さの順位が両剤の評価書の順位と合致していない。 (下線部) 小澤専門参考人追記</p>
---	----	--	---	------	-------------	--------------------------------	---	----------------	----	--	--	----------------------	---	--	--	---	----------------------------	---

【小野専門参考人より】
統計学的有意差が認められた変化はTG増加のみであり、TG増加はチアメトキサム、クロチアニジン全投与群で同程度の値で用量相関性が認められないことから偶発的な有意差と考えられる。病理変化については頻度やグレードが示されておらず被験物質投与の影響であるかどうかは判断出来ない。

5	第4	Evaluation of the risk of human exposure to thiamethoxam by extrapolation from a toxicokinetic experiment in rats and literature data	Environment International 2023 Mar;173:107823.	2023	Lijin Yi et al.	Peking University	doi: 10.1016/j.envint.2023.107823.	原著				<i>in vivo</i> (ラット)	1 mg/kg			処理後1、2、4、8、24時間、肝臓、腎臓、血液、脳、筋肉、子宮、尿中のチアメトキサムと代謝物の濃度を、LC-MSを用いて異なる時点で測定。	濃度は一用量だが、低濃度でラットの体内のtoxicokineticな動態を調べ、さらにヒトへの外挿も実施している。リスク評価に使用できる内容	<p>・ラットにチアメトキサム(1 mg/kg体重)を単回経口投与して、肝臓、腎臓、血液、脳、筋肉、子宮、尿、糞中の濃度を測定した。得られた値から臓器-血漿間の分配係数を算出し、文献データからラットの動態の結果をヒトに外挿し、ヒトにおける肝臓、腎臓、脳、子宮、筋肉中のチアメトキサム量を推定したところ、それぞれ 0.038~0.58、0.061~0.92、0.019~0.28、0.024~0.36、0.044~0.66 ng/gであった。また、それぞれの臓器において最大253.44、403.92、124.08、158.40、290.40 ng/gとなる可能性があると推定された。ヒトの脳及び子宮中の推定チアメトキサム濃度と文献に記載されたNOAELの比から算出されるハザード比(HQ)は、神経毒性(DNA damage)において$1.3 \times 10^{-6} \sim 1.9 \times 10^{-5}$、発生毒性(16$\alpha$-hydroxylase)において$8.2 \times 10^{-4} \sim 1.2 \times 10^{-2}$であり、それぞれ、最大$8.5 \times 10^{-3}$と5.4となる可能性が示された。</p> <p>・供試動物に関する情報(飼育環境、飼料等の情報)が示されていない。</p> <p>・評価書記載のラットの代謝試験[5.(1)]では、0.5 mg/kg体重又は100 mg/kg体重のチアメトキサムを単回経口投与したところ、0.5 mg/kg体重では投与168時間後の肝臓における総残留放射能濃度 (0.0033 μg/g) が最高であり、その他の組織では検出限界に近い値であった。100 mg/kg体重では血液に0.149~0.199 μg/g、肝臓に0.240~0.557 μg/g分布した以外は、全ての組織で血液よりも低い値であった。また、0.5 mg/kg体重又は100 mg/kg体重のチアメトキサムをそれぞれ単回経口投与、チアメトキサムを0.5 mg/kg体重で単回静脈内投与又は非標識体を低用量で14日間反復経口投与後、標識体を単回経口投与したところ、排泄は速やかで、投与後24時間で約84% TAR~95% TARが尿中に、約3% TAR~6% TARが糞中に排泄された。投与168時間後には投与された検体のほとんどが排泄された。100 mg/kg体重投与群において呼気中排泄が測定されたが、投与後48時間の呼気中排泄は0.2% TAR以下であった。</p> <p>・評価書記載の急性神経毒性試験(ラット)[9.(1)]のNOAELは雌雄とも100 mg/kg体重/日、90日間亜急性神経毒性試験(ラット)[9.(2)]のNOAELは雄で95.4 mg/kg体重/日、雌で216 mg/kg体重/日</p> <p>・評価書記載の生殖発生毒性試験[10.]では、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められていない。</p>
---	----	---	--	------	-----------------	-------------------	------------------------------------	----	--	--	--	----------------------	---------	--	--	--	--	--

15	追1	Thiamethoxam inhibits blastocyst expansion and hatching via reactive-oxygen species-induced G2 checkpoint activation in pigs	Cellular Signalling, 53, 294-303	2019	Nie, Z. W., Niu, Y. J., Zhou, W., Kim, Y. H., Shin, K. T., Cui, X. S.	Chungbuk National University	10.1016/j.cellsig.2018.08.014	毒性/胚毒性	原著	—	—	in vitro (porcine oocytes)	0.4; 0.8 and 1.6 mmol/L of thiamethoxam	—	—	信頼できない	<ul style="list-style-type: none"> ・チアメトキサムが ROS 依存性 DNA 損傷チェックポイント応答を介してブタの着床前の胚発生に悪影響を誘発するという仮説を確認するための非ガイドラインの in vitro 研究。 ・ブタの初期胚を様々な濃度のチアメトキサムにはく露し、その後 7 日間培養した。胚盤胞の形態、細胞数、ROS 含有量、潜在的な DNA 損傷チェックポイント及び ROS による DNA 損傷のその他の兆候について観察が行われた。研究結果は、チアメトキサムが酸化ストレスを誘発し、ミトコンドリアの機能を破壊することを示唆している。 ・OECD ガイドラインに従っておらず、効果に関連する用量に関する明確な関係が示されていないため、サポートとして使用することはできない。 ・この研究はチアメトキサムの毒性がどのように作用するかを示すものであり、追加データとなる可能性がある [区分c]。 	毒性経路に関する追加データ	<ul style="list-style-type: none"> ・チアメトキサムがROS依存性のDNA損傷チェックポイント応答を介してブタの着床前胚の発生を妨げるという仮説を検証した試験。 ・卵母細胞の単為生殖活性化後、0.4、0.8及び1.6 mmol/Lのチアメトキサムを培地に添加して影響を観察した。抗γH2AX抗体、抗P53抗体、抗BrdU抗体等による免疫蛍光染色、RT-PCR、ROS含有量、ウエスタンブロット分析等を用いて評価した。 ・1.6 mmol/Lのチアメトキサム投与により、胚盤胞率が有意に減少した。また、サイズも減少した。別試験ではROS産生量が増加した。これらの結果は、チアメトキサムが酸化ストレスを誘発し、ミトコンドリアの機能を破壊することを示唆している。 ・被験物質の情報（純度等）の具体的なデータが示されていない。 ・評価書記載の生殖発生毒性試験[10.]では、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められていない。 ・生殖発生毒性のメカニズムには検討には該当しない。
16	専門委員4	The use of a unique co-culture model of fetoplacental steroidogenesis as a screening tool for endocrine disruptors: The effects of neonicotinoids on aromatase activity and hormone production	Toxicol Appl Pharmacol. 2017 Oct 1;332:15-24. doi: 10.1016/j.taap.2017.07.018.	2017	Caron-Beaudoin E et al	Université du Québec à Montréal	doi: 10.1016/j.taap.2017.07.018.	内分泌かく乱作用	原著	NTP(2020)P.25	—	H295Rヒト副腎皮質癌細胞と胎盤由来BeWoヒト絨毛癌細胞	0.1、0.3、3、10 μM	—	—	信頼できない	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト由来細胞で、チアメトキサムが低用量で、女性ホルモン産生に影響を及ぼすことを示した論文。 		<ul style="list-style-type: none"> ・チアメトキサムがアロマトラーゼの触媒活性とステロイドホルモンの生成に及ぼす影響を調べた論文。3 μM以上のチアメトキサムはく露によりH295R細胞でのアロマトラーゼ活性が有意に増加した。また、0.3 μM以上でDHEA、エストロンの産生が有意に増加、10 μM以上でエストロンの産生が有意に増加した。0.1 μM以上でエストロールの産生が有意に減少した。チアメトキサム3 μM投与によりH295R細胞でCYP3A7の発現が誘導され、本誘導はエストロールを5 ng/mL加えると抑制された。 ・NTP評価書(2020)P.25に記載あり ・評価書記載の生殖発生毒性試験[10.]では、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められていない。 ・懸念される繁殖毒性、催奇形性が認められておらず、評価に使用できる情報がない。
17	301	Investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of widely used neonicotinoid insecticides in HepG2 and SH-SY5Y cells	Toxicology and Industrial Health, 34 (6), 375-383	2018	Senyildiz, M; Kilinc, A; Ozden, S	Istanbul University, Turkey.	https://doi.org/10.1177/0748233718762609	毒性/遺伝毒性	原著	—	—	in vitro ヒト神経芽腫 (SH-SY5Y) 及びヒト肝細胞がん (HepG2) 細胞	(細胞毒性アッセイ) 0.125、0.25、0.5、1、2、4 mmol/L (アルカリコメットアッセイ) 50、100、200、500 μmol/L	—	—	信頼できない	<ul style="list-style-type: none"> 区分c ・ネオニコチノイド系殺虫剤がヒト神経芽腫 (SH-SY5Y) 細胞及びヒト肝細胞がん (HepG2) 細胞の細胞毒性とDNA障害に及ぼす可能性のある影響について調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ネオニコチノイド系殺虫剤の in vitro 細胞に対する細胞毒性とDNA損傷に及ぼす可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト神経芽細胞腫 (SH-SY5Y) 及びヒト肝細胞がん (HepG2) 細胞を96ウェルプレートに播種し、チアメトキサムを0.125、0.25、0.5、1、2及び4 mMの濃度で24時間及び48時間ばく露した後、MTTアッセイ又はNRUテストが実施された。SH-SY5Y細胞は100 μM以上、HepG2細胞は500 μMでtail intensities増加が認められた。 ・OECDテストガイドラインに準拠した遺伝毒性に関する一連のGLP試験が提出されている。
18	1332	Evaluation of high-throughput genotoxicity assays used in profiling the US EPA ToxCast™ chemicals	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 55, 188-199	2009	Knight A, Little S, Houck K, Dix D, Judson R, Richard A, McCarroll N, Akerman G, Yang C, Birrell L and Walmsley R	Gentronix Ltd, EPA等	https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.07.004	毒性/遺伝毒性	総説	ECHA (2019) P.62	—	—	—	—	信頼できない	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング法の評価を試みた試験であり、個々の被験物質に関する結果を示していない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・3つのハイスループット遺伝毒性アッセイのスクリーニング法にはさらなる検討が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング法 (GreenScreen HC GADD45a-GFP (Gentronix Ltd.), CellCiphr p53 (Cellumen Inc.)及びCellSensor p53RE-bla (Invitrogen Corp.))の評価に関する総説 ・いずれのハイスループットスクリーニングアッセイにおいてもチアメトキサムに遺伝毒性は認められず、従来の評価を変更するものではなかった。 ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.196~198に記載あり ・ECHA(2019)ではin vitro 遺伝毒性として引用されている。 ・スクリーニング系が遺伝子発現をみるものであり、遺伝毒性の評価には利用できない。 	
19	1337	Using Nuclear Receptor Activity to Stratify Hepatocarcinogenesis	PLoS ONE, 6 (2), e14584	2011	Shah I, Houck K, Judson R, Kavlock R, Martin M, Reif D, Wambaugh J, Dix D	EPA	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014584	毒性/発がんメカニズム試験	原著	ECHA (2019) P.72	—	in vitro	0.004~40 mmol/L	—	—	信頼できない	<ul style="list-style-type: none"> ・核受容体の役割を基にげっ歯類における肝臓がん発生のメカニズムについて考察した報告 ・標準的な試験ガイドラインに準拠していない試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・核受容体の試験を行うことは、げっ歯類にて認められた肝毒性の人への外挿性の判断に有用である 	<ul style="list-style-type: none"> ・ToxCastプロジェクトから選定された309化学物質について、in vitro ハイスループットスクリーニングによるヒト核内受容体活性を取得し、ToxRefDBから取得したげっ歯類における肝臓がんとの関連を調査した。すべてDin vitro データはToxCast公開データが使用された。げっ歯類の発がん物質はヒト核内受容体に対する効力が高く、同様の核内受容体活性を持つ化学物質はげっ歯類の肝臓がんの進行度と強く関連していた。 ・ToxCast等の利用可能なリソースを用いて、肝臓がんと核内受容体活性などの有害な結果につながるイベントの変動に基づいて、何千もの環境化学物質を効率的に階層化するためのツールを開発することを旨とした文献。 ・被験物質の情報（純度等）の具体的なデータが示されていない。 ・ECHA評価書(2019)付録(Vol.3-B.6)のP.504~507に記載あり ・ECHA(2019)ではその他の試験として引用されている。 ・スクリーニング系に関する文献であり、リスク評価には利用できない。