

【事務局より】

疫学以外の公表文献9報（通しNo.1～10）がリスク管理機関から提出されました。

「No.」～「備考」は、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としています。ただし、誤記と考えられた記載については赤字で修正し、公表文献報告書に記載があった適合性に関する情報や判断理由を青字で追記しています。

「分類の判断の理由」には、論文の概要や評価書案に記載されている同様の試験の概要を記載しています。

各文献の研究結果の分類及び分類の判断理由に記載する内容について、御検討ください。

文献の主な分野ごとに、以下の順に並べています。

[一般毒性]：通しNo.1、2

[神経毒性]：同No.3～6

[発達神経毒性及び生殖発生毒性]：同No.7、8（通しNo.8は通しNo.7の関連文献として追加で提出されたものであり、公表文献報告書等に記載はありません）

[メカニズム]：同No.9、10

【井上専門委員より】

特に加筆はありません。

【佐藤専門委員より】

コメントございません。

【杉山専門委員より】

追加のコメント等はありません。

【中島専門委員より】

特段コメントはありません。

【平林専門委員より】

追加のコメントなどはありません。

【堀本専門委員より】

コメント等はありません。

【本間専門委員より】

特にコメントはありません。

【美谷島専門委員より】

追加コメントや追記などはありません。

【義澤専門委員より】

特にコメントはありません。

【和田専門委員より】

修正等はありません。

【小澤専門参考人より】

特段のコメントはありません。

【栞形専門参考人より】

特に追加コメント等はありません。

【清家専門参考人より】

特段のコメント等ありません。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
1	36	Neonicotinoid insecticides exposure cause amino acid metabolism disorders, lipid accumulation and oxidative stress in ICR mice	Chemosphere, 246	2020	Yan et al.	China Agricultural University, China	<a href="https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.12.5661">https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.12.5661</a>	毒性	原著	×	×	マウス	ジノテフラン 6 mg/kg体重/日	記載なし	記載なし	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>・区分c</li> <li>・<b>半回1用量1回の投与量</b>のみで実施したため、用量と効果の関係が不明。</li> <li>・<b>30日間6 mg/kg体重/日の用量で、検体を含む水溶液を強制経口投与。</b></li> <li>・投与濃度の分析的検証がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・3種類のネオニコチノイド (ジノテフラン、ニテンピラム、アセタミプリド) の毒性酸化ストレスレベル、生化学的パラメータ、遊離脂肪酸含有量、および肝アミノ酸代謝において影響がみられた。</li> <li>(報告書区分C判断理由転記)</li> <li>・標準的なガイドライン試験ではなく、ネオニコチノイドの低用量生化学的影響の可能性を検討。</li> </ul>	<p>【小野専門参考人より】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・評価に使用しない：ジノテフランによる変化は毒性影響ではない。</li> </ul> <p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ADI設定根拠の無毒性量22 mg/kg体重/日より小さい最小毒性量。</li> <li>・ICRマウスに3種類のネオニコチノイド (ジノテフラン、ニテンピラム、アセタミプリド) をLD50の1/200の用量 (ジノテフランは6 mg/kg体重/日) で30日間強制経口投与し、酸化ストレスレベル、生化学的パラメータ、遊離脂肪酸含有量、及び1H NMRベースの肝臓メタボロミクスが分析された。</li> <li>・ジノテフラン投与群で肝臓におけるGSH減少、脂肪変性及び風船様肝細胞、TG及びTCの増加、C16:1の一価不飽和脂肪酸の増加、アミノ酸 (分岐鎖アミノ酸、フェニルアラニン等) の増加が認められた。GSH減少は酸化ストレス、脂質の変化は脂質蓄積を示している。</li> <li>・酸化ストレスはネオニコチノイド曝露の一般的な毒性作用と考えられ、アミノ酸代謝障害によって誘発される脂質蓄積が酸化ストレスの原因である可能性が考えられた。</li> <li>・マウスを用いた90日間亜急性毒性試験及び発がん性試験において、肝臓における病理組織学的所見は認められなかった。</li> </ul>	
2	41	Neonicotinoid insecticides triggers mitochondrial bioenergetic dysfunction via manipulating ROS-calcium influx pathway in the liver	Ecotoxicology and Environmental Safety, 224	2021	Li et al.	Southwest Medical University, China	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112690">https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112690</a>	毒性	原著	×	×	マウス	ジノテフラン 6 mg/kg/day	記載なし	記載なし	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>・区分c</li> <li>・リスク評価のためのエンドポイントを精緻化するための標準的なガイドライン試験ではない</li> <li>・<b>1回の投与1用量</b>のみで実施されているため、用量不明</li> <li>・<b>30日間6 mg/kg体重/日の用量で強制経口投与。</b></li> <li>・<b>飼料中の処理投与</b>濃度の分析的検証がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・3種類のネオニコチノイド (ジノテフラン、ニテンピラム、アセタミプリド) は肝臓のCa<sup>2+</sup>ホメオスタシス異常を引き起こす。</li> <li>(報告書区分C判断理由転記)</li> <li>・ネオニコチノイド系殺虫剤による肝毒性に関するメカニズム検討。</li> </ul>	<p>【小野専門参考人より】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・評価に使用しない：ジノテフランによる変化は毒性影響ではない。さらに、Fig.3以降はニテンピラムのデータのみしか示されていない。</li> </ul> <p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ADI設定根拠の無毒性量22 mg/kg体重/日より小さい最小毒性量。</li> <li>・C57BL/6雄マウスに3種類のネオニコチノイド (ジノテフラン、ニテンピラム、アセタミプリド) を6 mg/kg体重/日で30日間強制経口投与し、肝毒性について検討された。</li> <li>・ジノテフラン投与群で、肝臓における形態学的な変化、ストア作動性Ca<sup>2+</sup>チャネルの発現増加が認められた。</li> <li>・In vitroにてヒト肝培養細胞 (L02) にニテンピラム (2nM) を24時間処理。活性酸素種 (ROS) のスカベンジャーであるn-アセチルシステイン (NAC) を加え1時間処理してから、片方の群にはニテンピラムを加えてさらに24時間処理を行った。その結果、NACはジノテフラン誘発のカルシウムイオン過負荷及びS期停止を軽減した。更に、NACはミトコンドリア膜電位を回復させることで、ジノテフランによるミトコンドリア機能障害を防ぐ作用が認められた。</li> <li>一方、ジノテフラン投与はL02のビルビン酸含有量を有意に増加させ、トリカルボン酸 (TCA) 回路律速酵素の活性を低下させ、アデノシン三リン酸 (ATP) の生成を阻害したが、これらの効果はSerca特異的活性化因子CDN1163の処理によって回復が認められた。</li> <li>・マウスを用いた90日間亜急性毒性試験及び発がん性試験において、肝臓における病理組織学的所見は認められなかった。</li> </ul>	

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
	3	632	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	2018	Yoneda et al.	Kobe University, Japan <a href="http://dx.doi.org/10.1292/jvms.18-0014">http://dx.doi.org/10.1292/jvms.18-0014</a>	毒性	原著	○ (Anonymous, 2020)	×	マウス	ジノテフラン 0, 100, 500, 2500 mg/kg/day	記載なし	記載なし	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>試験項目は特定の試験ガイドラインに準拠していない。</li> <li>複数の投与量を設定しているが、NOAELを求める試験設計とはなっていない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>オープンフィールド試験において、総運動量は用量依存的に増加した。また、DIN曝露マウスでは、大脳黒質におけるチロシン水酸化酵素の免疫反応性が上昇した。これらの結果は、思春期前後の雄マウスがDINに曝露されると多動とドーパミン作動性シグナルの乱れが生じることが示唆された。</li> </ul>	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献と考えます。	
	情報募集 No. 4							認知情動変容											<p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADI設定根拠の無毒性量22 mg/kg体重/日より大きい最小毒性量。</li> <li>雄C57BL/6NCrSlcマウス (1群6匹、3週齢) にジノテフランを、0、100、500、2,500 mg/kg体重/日を6週間飲水投与して、行動と免疫組織学的分析が実施された。</li> <li>投与最終日にオープンフィールド試験及びY迷路試験を実施した。これらの試験翌日に脳を摘出し、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)、ドーパミン受容体D1 (DRD1) 及びドーパミン受容体D2 (DRD2) の免疫反応性について検討された。</li> <li>オープンフィールド試験では、用量依存的な自発運動量の増加が認められたが、フィールド中央部での経過時間に影響はみられず、Y迷路試験では自発的交替行動に影響はみられなかった。免疫染色では、黒質のTH陽性強度が増加したが、線条体のDRD1、DRD2には影響がみられなかった。</li> <li>ラットを用いた急性神経毒性試験[評価書案Ⅱ.9.(1)] : SDラット雌雄各10匹/群に0、325、750、1500 mg/kg体重を強制経口投与したとき、自発運動量に検体投与の影響は認められなかった。</li> <li>ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験[評価書案Ⅱ.9.(2)] : SDラット雌雄各10匹/群に0、500、5000、50000 ppmを混餌投与したとき、自発運動量に検体投与の影響は認められなかった。</li> </ul>	
	4	28 (追補)	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	<a href="https://doi.org/10.1292/jvms.18-0022">https://doi.org/10.1292/jvms.18-0022</a>	毒性	原著	×	×	マウス	ジノテフラン 0, 100, 500, 2500 mg/kg/day	記載なし	記載なし	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>非GLPかつガイドライン非準拠の試験。</li> <li>被験物質として、製剤化されたアルパリン® (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無い。</li> <li>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。</li> <li>被験物質濃度や投与液の分析法検証が欠落している。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ジノテフラン(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。</li> <li>(報告書区分C判断理由転記)</li> <li>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。</li> </ul>	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献と考えます。	
	情報募集 No. 3							認知情動変容				0, 100, 500, 2500	550 ※事務局注1						<p>※事務局注1 : ジノテフラン評価書第6版におけるマウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量 (550 mg/kg体重) についての記載と思われる。</p>	

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
5	8 (追補)	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	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	<a href="https://doi.org/10.1292/ivms.19-0635">https://doi.org/10.1292/ivms.19-0635</a>	毒性	原著	×	×	マウス	ジノテフラン 0, 500, 2500 mg/kg/day	記載なし	記載なし	-	<p>・非GLPかつガイドライン非準拠の試験。</p> <p>・被験物質として、製剤化されたアルパリン® (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無い。</p> <p>・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情報が無い。</p> <p>・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。</p> <p>・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。</p> <p>・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。</p> <p>・臨床観察、体重、摂餌量、尿・血液・血液生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査等のデータはない。</p> <p>・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)トリプトファン水酸化酵素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。</p>	<p>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。</p> <p>(報告書区分C判断理由転記) 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。</p> <p>・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。</p>	<p>【論文の概要等】</p> <p>・ADI設定根拠の無毒性量22 mg/kg体重/日より大きい最小影響量。</p> <p>・C57BL/6NCrSlc雄マウス(1群6匹、4週令)にジノテフランを0、500、2,500 mg/kg体重/日で4週間投与し、慢性的な予測不能軽度のストレス(CUMS)条件下における影響について検討された。</p> <p>・ジノテフラン投与又はCUMS条件下で、オープンフィールド試験における総移動距離が増加(投与33日後)、尾懸垂試験の不動時間が減少(投与34日後)、強制水泳試験の不動時間が増加(投与35日後)した。さらに、投与36日後に摘出した脳の背側被蓋核(DRN)及び正中被蓋核(MRN)のセロトニン(5-HT)及びトリプトファン水酸化酵素2 (TPH2)、並びに黒質(SN)のチロシン水酸化酵素(TH)の陽性強度が増加した。これらの変化はDINとCUMSの併用条件下では抑制されたが、血中コルチコステロン値は血中DIN値及びCUMSの存在に依存して上昇した。</p>	<p>【久米専門委員より】</p> <p>・評価に使用しない文献と考えます。</p>
	情報募集 No. 2							認知情動変容/複合影響					550 ※事務局注1			GLP試験には認知情動変容試験(行動試験)は含まれていない。ジノテフラン(無毒性量)と慢性軽度ストレスの複合曝露は、コルチコステロンの上昇にもかかわらず、いずれかの曝露単独で誘発される情動およびモアミン作動性神経細胞活動の変化を打ち消す	※事務局注1: ジノテフラン評価書第6版におけるマウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量(550 mg/kg体重)についての記載と思われる。			
6	416 (追補)	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, 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	Yonsei University, Korea Red de Estudios Avanzados, Clúster Científico y Tecnológico, BioMimic, Mexico	<a href="https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05997">https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05997</a>	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	-	<p>・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。</p> <p>・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り、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。</p> <p>・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。</p>	<p>6種類のネオニコチノイド類縁体を合成し、ジノテフラン(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。</p> <p>(報告書区分C判断理由転記) 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。</p>	<p>【論文の概要等】</p> <p>・ADI設定根拠の無毒性量22 mg/kg体重/日より大きい最小影響量。</p> <p>・エナンチオマー的に純粋なL-プロリン由来の6つのネオニコチノイド類縁体を合成し、特性評価を行い、穿孔虫に対する殺虫効果を評価した。化合物9は将来の開発における主要なキラル殺虫剤として優れた候補であることが示され、更に、受容体(nAChR)と化合物9の分子ドッキングを行ったところ、ジノテフランと比較して高い活性を示した。化合物9の神経毒性評価では、Wistar系雌ラットを用いて、化合物9及び陽性対照としてジノテフランをいずれも1,000mg/kg体重を経口投与後、ローターロッド試験を実施した結果、ジノテフラン投与は、対照群と比較して最初の転倒までの時間が有意に減少、転倒回数が有意に増加し、化合物9よりも神経毒性が強いことが観察された。</p>	<p>【久米専門委員より】</p> <p>・評価に使用しない文献と考えます。</p>

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimi sch 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
7	情報 募集 No. 1	Reproductive and neurobehavioral effects of dinotefuran in an F1-generation toxicity study in mice	Birth Defects Research 2023 Oct 1;115(16):1534-1555.	2023	Tanaka T et al	Tokyo Metropolitan Institute of Public Health	doi: 10.1002/bdr2.2234.	生殖系、神経行動への影響	原著			マウス	0%, 0.015%, 0.03%, and 0.06% (0.015% : 22~60 mg/kg体重/日相当、0.03% : 約43~120 mg/kg体重/日、0.06% : 約84~240 mg/kg体重/日)				ADI以下の投与で、生殖系や神経行動に異常が起こっており、リスク評価に使用すべき			<p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ADI設定根拠の無毒性量22 mg/kg体重/日と同等の最小影響量。</li> <li>•ICRマウス(一群雌雄各10匹、5週令)にジノテフランを 0%、0.015%、0.03%及び0.06%で混餌投与し(F0世代の5週齢~F1世代の11週齢まで)、生殖及び神経行動学的パラメータについて検討された。</li> <li>•探索行動試験： F0親動物 (8週令) において、0.015%以上投与群の雄で平均立ち上がり時間が有意に減少、0.03%以上投与群の雄で移動時間が有意に増加、立ち上がり時間が有意に減少した。 F1児動物 (3週令) において、雄では0.015%以上投与群で総移動距離、平均移動速度が有意に減少し、平均立ち上がり時間、排便数が有意に増加、0.06%投与群で立ち上がり時間、排尿動物数が有意に増加した。雌では0.015%以上投与群で立ち上がり回数、立ち上がり時間が有意に増加、0.06%投与群で平均立ち上がり時間、排尿動物数が有意に増加した。 F1児動物 (8週令) において、雌雄の0.06%投与群で排便数が有意に減少した。</li> <li>•嗅覚性方向反応：F1児動物 (生後14日) の0.06%投与群雌で経路と時間のスコアが有意に低下した。</li> <li>•自発的行動： F1児動物 (生後9~10週) において、対照群と検体投与群で同じようなパターンがみられ、検体投与群の雄で総移動距離、平行移動回数、移動時間、平均移動速度、平均移動時間、立ち上がり回数、立ち上がり時間、雌で移動時間、平均立ち上がり時間に有意な差がみられた。</li> <li>•F1児動物の 腹あたりの匹数及び出生時体重は0.03%以上投与群で有意に増加、0.015%以上投与群で生後21日の平均体重は雌雄とも有意に増加した。性比(雄/雌)は0.03%以上投与群で有意に低下、平均性比(雄%)は0.015%以上投与群で有意に低下した。</li> <li>•ラットを用いた発達神経毒性試験[評価書案Ⅱ.9.(3)]：雌のSDラット25匹/群に 0、1000、3000、10000 ppmを混餌投与したとき、発達神経毒性は認められなかった(脳重量、自発運動量、聴覚性驚愕反応慣化、受動的回避行動、水迷路、組織病理、等)。</li> <li>•ラットを用いた2世代繁殖試験[評価書案Ⅱ.10.(1)~(3)]：3試験とも繁殖能に対する影響は認められなかった。</li> </ul>

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由	
8	追加1	Reproductive and neurobehavioral effects of maternal exposure to dinotefuran in the F <sub>1</sub> -generation mice	Birth Defects Res.(2022), 114(19):1266-1285	2022	Tanaka T. et al.	Tokyo Metropolitan Institute of Public Health	DOI: 10.1002/bdr2.2080	繁殖毒性/神経毒性	原著	-	-	マウス	0, 18.2-50.6, 44.2-125.8, 111.3-311.0 (0ppm, 120ppm, 300ppm, 750ppm)	-	-	-	<p>評価目的への適合性がある文献の分類：区分c</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・OECDガイドライン（2007年、TG426）を参照したとあるが、ガイドラインとの相違点が複数ある</li> <li>・親動物の1群のn数が少ない（n=10）</li> <li>・性成熟、脳重量測定、神経病理学的検査、同腹児数の調整が実施されていない</li> <li>・弊社が実施したマウスを用いた試験と比べて投与量が低すぎる（13週間投与試験：NOAEL=4442mg/kg体重/日）、そのため、用量相関も明確でない。Offspringの挙動は雌雄で正反対のケースもあり、変動の多くは実験誤差なのかもしれない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同腹児数が多く、同腹児体重が高値であれば妊娠後期の母動物の体重が高値であるはずであるが、分娩前日の体重のみが高値</li> <li>・正向反射の発達が雌児で遅延とあるが用量相関がない</li> <li>・嗅覚性方向反応の経路あるいは時間に用量相関性がない</li> <li>・発達神経毒性の評価項目が行動影響評価のみであり、脳重量評価や神経病理学的検査が実施されておらず不十分である</li> </ul>	<p>【論文の概要等】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ADI設定根拠の無毒性量22 mg/kg体重/日と同等の最小影響量。</li> <li>・ICRマウス(一群雌各10匹、9週令)にジノテフランを0%、0.012%、0.03%及び0.075%で混餌投与し(妊娠1-5日～妊娠15-19日の14日間、及び授乳0日～授乳24-28日)、生殖及び神経行動学的パラメータについて検討された。</li> <li>・生殖影響： 出産時の平均同腹児数と平均同腹児重量は0.075%投与群で有意に増加した。全検体投与群のF1児動物の授乳期における平均体重は、雌雄とも有意に増加した。</li> <li>・F1児動物の授乳期間の行動発達： 出生4日後の平面立ち直り、0.03%以上投与群の児動物の雌で反応が有意に遅れた。出生7日後の断崖回避、投与群の児動物の雌での遅れ(0.075%投与群雌のみ有意)に用量依存的な傾向がみられた。出生14日後の嗅覚性指向反応で、0.075%投与群の児動物の雌で経路スコアが有意に低下した。</li> <li>・3週齢での探査行動： 雄で、排尿個体の割合に用量依存的な増加がみられた（有意差なし）。雌では、立ち上がり関連項目で用量依存的な増加がみられた（立ち上がり回数は0.075%投与群で有意、立ち上がり時間、及び平均立ち上がり時間=垂直体勢1回当たりの平均時間は0.03%以上の投与群で有意）。</li> <li>・8週齢での探査行動： 雄で、平均立ち上がり時間及び排便回数が0.075%投与群で有意に増加した。雌では、立ち上がり時間が0.075%投与群で有意に減少した。</li> <li>・9～10週齢での自発的行動： 対照群と投与群で同じような経時的パターンがみられた。雌で幾つかのパラメータが変化した。[0.075%投与群で、測定30分後の総距離、40分後の水平活動数、10分後～40分後の動作時間に有意な増加がみられた。動作平均時間(水平活動1回当たりの動作時間)は、30分後には0.075%投与群で、110分後には全検体投与群で有意な増加がみられた。0.075%投与群での立ち上がり回数は40分後に有意な増加が、平均立ち上がり時間は20分後と40分後で有意な減少がみられた。]</li> <li>・ラットを用いた発達神経毒性試験[評価書案Ⅱ.9.(3)]：雌のSDラット25匹/群に0、1000、3000、10000 ppmを混餌投与したとき、発達神経毒性は認められなかった（脳重量、自発運動量、聴覚性驚愕反応慣化、受動的回避行動、水迷路、組織病理、等）。</li> <li>・ラットを用いた2世代繁殖試験[評価書案Ⅱ.10.(1)～(3)]：3試験とも繁殖能に対する影響は認められなかった。</li> </ul>		

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	NOAEL /NOEL	LOAEL /LOEL	Klimi sch 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
9	271	Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons	Archives of Toxicology, 95 (6), 2081-2107	2021	Losser et al.	NMI Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tübingen, Germany	<a href="https://doi.org/10.1007/s00204-021-03031-1">https://doi.org/10.1007/s00204-021-03031-1</a>	毒性	原著	×	×	LUHMES神経前駆細胞及びSH-SY5Y神経芽腫細胞	-	-	-	-	・区分c ・リスク評価に使用できるデータを示していない。	・ヒト神経細胞は低濃度のネオニコチノイドによって機能的に影響を受けることが示され、神経系の発達に及ぼす毒物学的影響が懸念された。  (報告書区分C判断理由転記) ・ネオニコチノイドがヒトの神経細胞におけるシグナル伝達を誘発し、ヒトの成体又は発達中の神経系に影響を検討。		【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献 (定性的)  ・ヒト胎児中脳由来細胞 (LUHMES) に0.1~100 µM処理した結果、ジノテフランは細胞内遊離[Ca <sup>2+</sup> ]シグナルを誘発しなかった。 ・LUHMES細胞に0.01~100 µMジノテフラン存在下で3 µMニコチン又は3 µMACh処理した結果、影響は認められなかった。  (参考) ・イミダクロプリドの審議では、評価に使用する可能性のある文献とされ、イミダクロプリド評価書案[ II .10.生殖発生毒性試験(1)拡張1世代繁殖試験 (ラット) に記載の(本剤の発達神経毒性について)]においてin vitro研究の1つとして引用されました。 (参照178) ・チアトキサムの審議では、毒性が発現していないことから、評価に使用しない文献とされました。 ・クロチアニジンの審議では、評価に使用する可能性のある文献とされ、クロチアニジン[評価書案 II .13.その他の試験に記載の(本剤の発達神経毒性について)]においてin vitro研究の1つとして引用されました。(参照230)
10	616 (追補)	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 BioMimicry-Mexico University de Nantes, CEISAM UMR 6230, UFR des Sciences et des Techniques	<a href="https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.019">https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.019</a>	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ジノテフラン、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、ジノテフ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。  (報告書区分C判断理由転記) 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。	【与語専門委員より】 ・評価に使用しない文献：(理由) 昆虫と哺乳類では神経系が大きく異なるため。  【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献 (定性的)  ・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、新規結晶構造の解析、構造データベースの観察、及び密度汎関数理論量子化学計算によって検討された。ゴキブリのシナプス性nAChR及びシナプス外nAChRで電気生理学的分析を行って比較すると、DINは用量依存的に神経節の脱分極と電流振幅を著しく増加させることから、DINはIMIやACEよりも効果的であるように思われた。	