

【事務局より】

「No.」～「評価の目的との適合性に関する情報」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、「評価の目的との適合性に関する情報」の記載のうち、文献の分類に影響を及ぼしうる誤りと考えられた内容については、「分類の判断理由」に食品安全委員会側で確認したことを記載（該当部分にアスタリスク（*））しています。

・「No.」が「疫学以外1～13」の文献は、公表文献に関する情報募集により追加されたものです。

・「No.」が「①～⑩」の文献は、専門委員等から情報提供いただき、追加されたものです。

事前にいただいた御意見を踏まえ、「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。

[体内動態]：左端の通りNo.1～8、 [一般毒性]：同No.9～43、 [生殖発生毒性]：同No.44～52、 [メカニズム]：同No.53～70、 [遺伝毒性]：同No.71～82、 [その他]：同No.83～89

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	研究結果の分類	分類の判断理由
1	M-769038-01-1	Evaluating in vitro-in vivo extrapolation of toxicokinetics	Toxicological Sciences (2018), 163(1), 152-169	2018	Wambaugh, John F.; Hughes, Michael F.; Ring, Caroline L.; Macmillan, Denise K.; Ford, Jermaine; Fennell, Timothy R.; Black, Sherry R.; Snyder, Rodney W.; Sipes, Nisha S.; Wetmore, Barbara A.; Westerhout, Joost; Setzer, R. Woodrow; Pearce, Robert G.; Simmon	National Center For Computational Toxicology, National Health And Environmental Effects Research Laboratory, Office Of Research And Development, United States Environmental Protection Agency, Nc, 27711, USA	PMID: 29385628 DOI: 10.1093/toxsci/kfy020	動物代謝	原著	-	-	ラット	経口投与:5 mg/kg体重 静脈内投与:1 mg/kg体重	-	-	-	(区分c) 雄SDラットにイミダクロプリドを含む化学物質を経口または静脈内投与し、薬物動態データ(TKデータ)を新たに取得し、既取得のTKデータと系統的解析を行う。非GLP/準拠したガイドライン記載なし 被験物質に関する情報不足(購入先、純度)* 対照群の設定なし、供試動物数が不明*、投与量の設定が不適切(poとivで投与量が異なる)、供試動物が雄のみ(メスは使用していない)	評価に使用しない文献	・簡便なTK予測方法の開発のため、イミダクロプリドを含む多数の物質のTK予測を行い、既存のTKデータと比較解析した文献。 ・評価に有用な新たな知見が得られていない。 *被験物質イミダクロプリドに関する情報としてChem Service社、純度97%以上、また供試動物数は3~4匹/群と文献に記載されている。
2	M-766368-01-1	Disposition and acute toxicity of imidacloprid in female rats after single exposure	Food and Chemical Toxicology (2014), 68, 190-195	2014	Kapoor, Upasana; Srivastava, M. K.; Trivedi, Purushottam; Garg, Veena; Srivastava, L. P.	Pesticide Toxicology Laboratory, Csir-Indian Institute Of Toxicology Research, Lucknow, 226001, India	PMID: 24662525 DOI: 10.1016/j.fct.2014.03.019	動物代謝 神経毒性	原著	-	-	ラット	20 mg/kg	-	-	-	(区分b) 公表文献調査報告書の別添5参照	評価に使用可能な文献	・投与は1用量のみ。動物体内におけるイミダクロプリド及び一部の代謝物を分析。(定性的) ・0、20 mg/kg体重の用量で雌ラットに単回強制経口投与した結果、投与48時間後のGOT、GPT、ビリルビン、BUN等の有意な増加が認められた。また、各組織、血液及び尿中のイミダクロプリド、代謝物06及び代謝物08が分析された。 ・ラットを用いた動物体内動態試験 [評価書案 II.5.] において、代謝物M06は尿、腎臓及び肝臓等で認められた。 ・ラット及びヒト肝S9画分における代謝の比較 (in vitro) [評価書案 II.5.(4)]では、代謝物M01~M11がラット及びヒトで認められた。 ・JECFA (2023) では、動物体内動態に係る知見として引用されている。
3	①	Simultaneous quantification of imidacloprid and its metabolites in tissues of mice upon chronic low-dose administration of imidacloprid.	J Chromatogr A . 2021 Aug 30;1652:462350.	2021	Nimako, Collins; Ikenaka, Yoshinori; Akoto, Osei; Fujioka, Kazutoshi; Taira, Kumiko; Arizono, Koji; Kato, Keisuke; Takahashi, Keisuke; Nakayama, Shouta M. M.; Ichise, Takahiro; Ishizuka, Mayumi	Laboratory of Toxicology, Department of Environmental Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan.	doi: 10.1016/j.chroma.2021.462350. Epub 2021 Jun 15.	動物代謝	原著	JECFA (2023)	なし	マウス	0.6 mg/kg 体重/日	-	-	-	評価に使用可能な文献	・動物体内動態に関する文献 (定性的)。 ・0.6 mg/kg体重/日の用量でマウスに非標識のイミダクロプリドを24週間混餌投与後、脳、肝臓、腎臓、血液等中のイミダクロプリド及びその代謝物が分析された。 ・未変化のイミダクロプリド並びに代謝物M01、M02、M03、M24が検出された。代謝物M06及びM10は検出されなかった。 ・ラットを用いた動物体内動態試験 [評価書案 II.5.] において、代謝物M01は肝臓等で、M02及びM03は腎臓等で認められた。 ・代謝物M24はラットを用いた動物体内動態試験で認められていないが、植物代謝試験及び家畜代謝試験 [評価書案 II.4.(1)及び(3)] においても認められておらず、農作物及び畜産物における残留は確認されていない。 ・JECFA (2023) では、生体内変換の項目でマウスのデータとして引用されている。	
4	疫学以外5	An integrated approach, based on mass spectrometry, for the assessment of imidacloprid metabolism and penetration into mouse brain and fetus after oral treatment.	Toxicology. 2021 Oct;462:152935.doi: 10.1016/j.tox.2021.152935.	2021	Passoni A et al.	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	doi: 10.1016/j.tox.2021.152935.	神経毒性	原著	-	-	マウス	0.118 ~ 41 mg/kg day	-	-	-	妊娠マウス6~9日にイミダクロプリドを0.118 ~41 mg/kg day経口投与した後、仔マウスへの移行を原体と代謝物について調べた研究。 イミダクロプリドは胎盤、血液脳関門を通過し、毒性の高い代謝物デスニトロ体も検出。	評価に使用可能な文献	・動物体内動態に関する文献 (定性的)。 ・0、0.118、1.18、4.1、11.8、41 mg/kg体重/日の用量で妊娠マウスに妊娠6~9日に経口投与し、母動物の血漿及び胎盤並びに胎児及び新生児全体 (4.1及び41 mg/kg体重/日投与群のみ) のイミダクロプリド及びその代謝物が定量された。イミダクロプリドは母動物、胎児及び新生児において用量依存的に検出され、イミダクロプリドが血液脳関門及び胎盤関門を通過することが示された。代謝物では、M01、M02、M03、M04及びM15が母動物、胎児及び新生児において検出された。

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	研究結果の分類	分類の判断理由
	5②	Human metabolism and urinary excretion of seven neonicotinoids and neonicotinoid-like compounds after controlled oral dosages.	Archives of Toxicology(2022) 96:121-134	2022	Sonja A. Wrobel; Daniel Bury; Heiko Hayen; Holger M. Koch; Thomas Brüning; Heiko U. Käfferlein	Institute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance (IPA), Ruhr-University Bochum, Bkle.de.la.Camp.Platz 1, 44789 Bochum, Germany	DOI: 10.1007/s00204-021-03159-0	動物代謝	原著	JECFA (2023)	なし	ヒト	0.06 mg/kg/体重	-	-	-		評価に使用する可能性のある文献	<ul style="list-style-type: none"> 動物体内動態に関する文献（定性的）。 0.06 mg/kg 体重の用量でヒト1人に非標識のイミダクロプリドを単回経口投与し、投与後48時間後までの尿を採取して尿中のイミダクロプリド及びその代謝物が分析された。 尿中から、イミダクロプリド、代謝物M02、M03及び代謝物M06のグリシン抱合体が検出された。 尿中に検出される代謝物から、ラットとヒトにおける代謝が類似していることが示された文献。 ラットを用いた動物体内動態試験 [評価書案Ⅱ.5.] において、代謝物M02、M03及びM06は尿中で認められた。 JECFA（2023）では、生体内変換vivoの項目でヒトのデータとして引用されている。
	6	M-769063-01-1 Interspecies differences in cytochrome P450-mediated metabolism of neonicotinoids among cats, dogs, rats, and humans	Comparative biochemistry and physiology. Toxicology and pharmacology : CBP, (2020 Oct 03) Vol. 239, pp. 108898. Electronic Publication Date: 3 Oct 2020	2020	Khidkhan Kraisiri; Ikenaka Yoshinori; Ichise Takahiro; Nakayama Shouta M M; Mizukawa Hazuki; Nomiya Kei; Iwata Hisato; Arizono Koji; Takahashi Keisuke; Kato Keisuke; Ishizuka Mayumi	Faculty Of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Kita 18, Nishi 9, Kita-Ku, Sapporo, Hokkaido 060-0818, Japan.	PMID: 32979584 DOI: 10.1016/j.cbpc.2020.108898	動物代謝	原著	-	-	in vitro(ネコ、イヌ、ラット、ヒト)	10, 25, 50, 100, 200, 及び 400 µM	-	-	-	(適合性あり：区分c) ネオニコチノイド系農薬（イミダクロプリド、クロチアニジン、アセタミプリド）に対するCYP活性（シトクロムP450）の種差（ネコ、イヌ、ヒト、ラット）を調査。 ・非GLP、準拠したテストガイドラインなし。 ・投与した被験物質の純度が明記されていない。 ・ヒト以外の動物種について、片性。 試験種各々のCYPの誘導により生成した代謝物を、被験物質・試験種毎に同定しているのみであり、リスク評価パラメータを設定する際の補足データとなるような情報は含まれていない。	評価に使用する可能性のある文献	<ul style="list-style-type: none"> 動物体内動態に関する文献（定性的）。 ネコ、イヌ、ラット及びヒトの肝ミクロソームを用いてイミダクロプリドのCYP活性の種差を比較検討した文献。代謝物M01、M02、M03及びM24が全ての種で検出された。 ラット及びヒト肝S9画分における代謝の比較 (in vitro) [評価書案Ⅱ.5.(4)]では、代謝物M01～M11がラット及びヒトで認められ、肝臓における代謝に両種間で顕著な差はないと考えられた。 JECFA（2023）では、動物体内動態に係る知見として引用されている。
	7③	Imidacloprid insecticide metabolism: human cytochrome P450 isozymes differ in selectivity for imidazolidine oxidation versus nitroimine reduction.	Toxicology Letters 132 (2002) 65-70	2002	Daniel A. Schulz-Jander; John E. Casida	Environmental Chemistry and Toxicology Laboratory, Department of Environmental Science, Policy and Management, University of California, Berkeley, CA 94720 - 3112, USA	DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00068-1	動物代謝	原著	JECFA (2023)	なし	in vitro	-	-	-	-		評価に使用する可能性のある文献	<ul style="list-style-type: none"> 動物体内動態に関する文献（定性的）。 イミダクロプリドとヒト肝組み換えCYP450アイソザイムを混合し、各アイソザイムから生成する代謝物が確認された。 CYP3A4等はイミダゾリジン環の酸化によるM02及びM03の生成に選択的であり、CYP1A2等はニトロ基の還元によるM01、M04、M05の生成に選択的であった。 ラット及びヒト肝S9画分における代謝の比較 (in vitro) [評価書案Ⅱ.5.(4)]では、代謝物M01～M11がラット及びヒトで認められ、肝臓における代謝に両種間で顕著な差はないと考えられた。 JECFA（2023）では、生体内変換の項目でin vitroのデータとして引用され、ラットにおける代謝との類似性が示されたとして引用されている。
	8④	Mechanism of Neonicotinoid Toxicity: Impact on Oxidative Stress and Metabolism	Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2018. 58:471-507	2018	Xu Wang; Arturo Anadón; Qinghua Wu; Fang Qiao; Irma Ares; María-Rosa; Martínez-Larrañaga; Zonghui Yuan; María-Aránzazu Martínez	Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain	DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052429	動物代謝/酸化ストレス	総説	JECFA (2023)	なし	in vivo (マウス、ラット、アカアシイワシヤコ、ウズラ、ゼブラフィッシュ、ミミズ、カタツムリ、ミツバチ、ワラジムシ、シラトドリブガイ) in vitro	-	-	-	-		評価に使用しない文献	<ul style="list-style-type: none"> イミダクロプリドを含むネオニコチノイド系農薬投与による活性酸素種、活性窒素種、酸化ストレスの産生についての過去10年間に行われた研究に基づいた総説。 JECFA（2023）では、生体内変換の項目で推定代謝経路図が引用されているが、同様の知見は動物体内動態試験及びほかの原著文献から得られている。 評価に有用な新たな知見が得られていない。

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	研究結果の分類	分類の判断理由
9	M-547417-01-1	Preliminary acute toxicity study on imidacloprid in Swiss albino mice .	Veterinary World (2013), Volume 6, Number 12, pp. 955-959, 25 refs. ISSN: 0972-8988 DOI: 10.14202/vetworld.2013.955-959 Published by: Veterinary World, Rajkot URL (Availability) : http://www.veterinaryworld.org/Vol.6/Dec-2012/2.pdf	2013	Preeti Bagri; Vinod Kumar; Sikka, A. K.; Punia, J. S.; Bagri, P.; Kumar, V.	Department Of Veterinary Pharmacology And Toxicology, College Of Veterinary Sciences, Llr University Of Veterinary And Animal Sciences, Hisar, Haryana 125 004, India. Email: Preetisuhag.Vets Gmail.Com	doi: 10.14202/vetworld.2013.955-959	急性毒性	原著	-	-	マウス	110mg/kg	110 mg/kg	-	-	(区分b) 非GLP/準拠したガイドラインの記載なし 不純物の情報なし 片性(雄)のみの実施 飼育環境条件の情報が不十分(湿度, 餌, 飲水, 単/群飼育等) 調製溶媒が不明, 対照群の詳細が不明 用量段階; 一用量(最大耐量として110mg/kg体重が設定されている。) 体重に統計学的分析結果が記載されていない。	評価に使用しない文献	<ul style="list-style-type: none"> ・100~260 mg/kg体重の用量で雄マウスに単回強制経口投与し、最大耐量として110 mg/kg体重が設定された。 ・試験設計に関する情報(投与溶媒)が欠如。 ・急性経口毒性試験(マウス)[評価書案Ⅱ.6.(1)]において、46~220 mg/kg体重又は10~250 mg/kg体重投与による影響が調べられている。 ・急性最大耐量を求めた試験。食品健康影響評価のエンドポイントではない。 ・評価に有用な新たな知見が得られていない。
10	M-768994-01-1	The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid.	Food Chem. Toxicol., Volume 48, Issue 1, Page 215-221, Publication Year 2010	2009	El-Gendy, Kawther S.; Aly, Nagat M.; Mahmoud, Fatma H.; Kenawy, Anter; El-Sebae, Abdel Khalek H.	Dept. Of Pesticide Chemistry, Faculty Of Agriculture, Alexandria, Egypt.	PMID: 19833166 DOI: 10.1016/j.fox.2009.10.003	急性毒性/酸化的ストレス	原著	○ EPA (2021)	-	マウス	14.976 mg/kg	-	-	-	(区分c) 非GLP/準拠したガイドライン記載なし 不純物の情報なし 投与容量の記載なし*, 試験液の調製時期の記載なし 動物; 雄のみ, 順化期間, 供試時の週齢及び体重の情報, 投与後一般症状等の記載なし イミダクロプリドの単独での投与は1用量のみ 陽性対照が設定されていない。背景データも記載なし。 EPAで引用; draft Biological Evaluation, 2021, Appendix 2-3, p 36	評価に使用しない文献	<ul style="list-style-type: none"> ・イミダクロプリドによる影響に対するビタミンCによる保護作用に関する研究であり、目的が異なり、またイミダクロプリド単独の投与群は1用量。 ・供試動物に関する情報(試験開始時の週齢及び体重)が欠如。 ・EPA(2021)では、LD50決定のための予備試験の方法と結果が記載されているが、投与濃度、動物数等の情報が欠如していることからInvalidと評価されている。 ・試験の目的が評価の目的と異なる。 *対照群(コーン油)の投与容量は5 mL/kg体重と文献に記載されている。
11	M-767090-01-1	Effect of imidacloprid on the biochemical contents of kidneys in male Swiss albino mice	Bioscan (2013), 8(3, Suppl.), 1069-1074	2013	Prasanna, M. Naga; Vardhani, V. Viveka	Department Of Zoology And Aquaculture, Acharya Nagarjuna University, Nagarjunanagar, 522 510, India	-	急性毒性 蛋白,DNA, RNA量(腎)	原著	-	-	マウス	0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 4.0, 8.0 mg/kg	-	-	-	(区分c) 非GLP/準拠している試験ガイドラインが記載されていない。 統計解析が可能な動物数が確保されていない(2例/各6時点での測定)。 被験物質の純度及び供給源なし	評価に使用しない文献	<ul style="list-style-type: none"> ・被験物質に関する情報(由来及び純度)が欠如。 ・腎臓のタンパク質、核酸量の測定-毒性との関係は不明。 ・エンドポイントの毒性学的意義が不明。
12	M-513337-01-1	A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: Morphological, biochemical and histopathological evaluations.	Food Chem. Toxicol., Volume 48, Issue 5, Page 1185-1190, Publication Year 2010	2010	Bhardwaj, Shipra; Srivastava, M. K.; Kapoor, Upasana; Srivastava, L. P.	Pesticide Toxicology Division, Indian Institute Of Toxicology Research, Council Of Scientific And Industrial Research, Lucknow, India.	PMID: 20146932 DOI: 10.1016/j.fox.2010.02.009	反復投与/一般毒性	原著	○ EPA (2021)	-	ラット	5, 10, 20 mg/kg/day	10mg /kg/day	20mg /kg/day	-	(区分b) 適合性あり 公表文献調査報告書の別添5参照 EPAで参照 draft Biological Evaluation, 2021 Chapter 2, p 2-33 (Figure 2-15)	評価に使用可能な文献	<ul style="list-style-type: none"> ・0, 5, 10, 20 mg/kg体重/日の用量で雌ラットに90日間反復強制経口投与した結果、20 mg/kg体重/日投与群において、摂餌量減少、体重増加抑制、自発運動量減少等が認められた。 ・投与液の調製時期、均一性及び安定性、投与容量、観察頻度、背景データ等の情報が不足。 ・98日間亜急性毒性試験(ラット)[評価書案Ⅱ.7.(2)]において、11.0~14.6 mg/kg体重/日の混餌投与では体重増加抑制は認められなかった。90日間急性神経毒性試験(ラット)[評価書案Ⅱ.9.(2)]において、9.3~213 mg/kg体重/日の混餌投与では運動能低下は認められなかった。 ・1年間慢性毒性試験(ラット)[評価書案Ⅱ.8.(1)]のNOAELは6.7 mg/kg体重/日、LOAELは19.5 mg/kg体重/日(体重増加抑制)。 ・EPA(2021)では、ほ乳類の成長及び生殖への影響に関する毒性データが列挙されたグラフ上の1データとして記載されている。 ・JECFA(2023)では、NOAELは10 mg/kg体重/日、LOAELは20 mg/kg体重/日(脳、肝臓及び/又は腎臓の形態学的、生化学的、血液学的及び神経病理学的変化)と記載されている。