

【事務局より】

疫学以外の公表文献48報（通しNo.1～7、9～49）がリスク管理機関から提出されました。

また、通しNo.8については、チアトキサムの審議において、「評価に使用する可能性のある文献」と分類された文献であり、クロチアニジンの情報も記載されていることから追記しました。

「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ています。

なお、「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（有効成分名クロチアニジン）」の修正書の内容は反映しています。

「分類の判断の理由」の上段には専門委員等からのコメントを、下段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等を記載しています。

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。

[動物体内動態 (*in vitro*を含む)] : 通しNo.1～8、

[一般毒性等 (生殖発生毒性、腸管免疫毒性を含む)] : 同No.9～18、

[神経毒性] : 同No.19～29、

[発達神経毒性] : 同No.30～34、

[免疫毒性] : 同No.35～37、

[遺伝毒性] : 同No.38～40、

[メカニズム] : 同No.41～46、

[総説] : 同No.47～49

【和田専門委員より】

特に意見はありません。

【栗形専門参考人より】

全体的なコメント：生殖発生毒性、DNT関係の論文の多くはkey events (KEs)の1つとして参考になる。一方でARfD, ADI設定に用いることができるかといえば、現時点では難しい。これらの論文は警告を提示しているのかもしれないが、リスク評価には用いない。

評価書への記載はKEの1つとして記載をしてもよいとは個人的には考えています（イミダクロプリド同様）。

著者らが影響を検出した試験法（手法）に対して、感度、精度が低いとは思わないし、結果を疑うこともないが、この事象を確認するために大規模な動物試験（バリデーションも含む）は必要であろう。

現行のTG試験で用いられている手法より、感度が高くなれば、TG試験への導入にもつながるだろうが、現時点では不明である。

*in vitro*の試験もKEsになりうるが、用量相関性の確認は必須と考える。

また、評価に使用しない理由として1用量だからのみの記載は誤解を招くと懸念する。専門委員は試験条件から複数試験を横並びして考察していることは第三者にわかるような公表の仕方を希望します。

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	26	Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin and dinotefuran in mice	Chemical Research in Toxicology, 19 (11), 1549-1556	2006	Ford, KA; Casida, JE	Environmental Chemistry and Toxicology Laboratory, Department of Environmental Science, Policy and Management, University of California	http://dx.doi.org/10.1021/tx0601859	毒性	原著	×	なし	in vivo(マウス)	20 mg/kg腹腔内投与	-	-	-	・チアメトキサム、クロチアニジン、それぞれの脱メチル体及びジノテフランを、マウスに腹腔内投与し、脳、肝臓、血漿、尿中の代謝物を測定し、HPLC/DAD及びLC/MSDによる薬物動態解析を実施 ・スイス・ウェブスター雄マウス(25-30 g)を用いたクロチアニジン及びその代謝物の代謝に関する非ガイドライン試験で供試動物に関する詳細な情報は欠如 ・被験物質はシンジエンタ社から入手したということ以外の情報は欠如 ・試験項目及び使用された分析用標準物質について、純度、有効期限、分析証明書などの(分析的に検証された)情報は無い ・物質バランスを取るための試験項目なし ・投与方法は腹腔内投与 ・投与液中の被験物質濃度は分析的に検証されていない ・血液及びその他の組織から有効成分、代謝物を抽出し分析したが、抽出手順、抽出条件、抽出物中の分析物の安定性、分析方法の妥当性に関する詳細な情報は欠如 ・区分 c と判断	・チアメトキサム、クロチアニジン、それぞれの脱メチル体及びジノテフランを、マウスに腹腔内投与し、脳、肝臓、血漿、尿中の代謝物を測定し、HPLC/DAD及びLC/MSDによる薬物動態解析を実施	【中島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：腹腔内投与ではあるが、TZNGの体内動態の情報としては参考になるのでは。 【与語専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：(理由) 腹腔内ではあるが代謝物TZNGを投与した事例が評価書にないため。 ・(「研究分野：毒性」について) 雑誌名は毒性だが、内容は代謝のみ。この場合の研究分野は雑誌名に合わせるのか。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用しない文献 ・クロチアニジンの入手先に関する記述が欠如している。 ・腹腔内投与の実験である。評価書の毒性試験結果は通常、経口投与の実験結果であり、本文を評価に使用する意義を見出し難い。 【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・20 mg/kg体重の用量で雄マウスにクロチアニジン及び代謝物TZNGを腹腔内投与し、投与15、30、60、120及び240分後の脳、肝臓、血漿並びに投与24時間後の組織、尿、糞中のクロチアニジン及びその代謝物が分析された。クロチアニジン投与後9～24時間の尿中に、代謝物TZNGがクロチアニジン当量として投与量の17%、TZMUが14%検出された。 ・マウスの代謝試験[評価書案Ⅱ.5.(3)]：単回経口投与群において、尿中に未変化のクロチアニジンのほか、代謝物TZNG、NTG、MNGが検出された。	
2	9	Quantitative elucidation of maternal-to-fetal transfer of neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in mice	Toxicology Letters (2020), Vol. 322, pp. 32-38	2020	Ohno, S; Ikenaka, Y; Onaru, K; Kubo, S; Sakata, N; Hirano, T; Mantani, Y; Yokoyama, T; Takahashi, K; Kato, K; Arizono, K; Ichise, T; Nakayama, SMM; Ishizuka, M; Hoshi, N	Laboratory of Animal Molecular Morphology, Department of Animal Science, Graduate School of Agricultural Science, Kobe University	http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.01.003 doi: 10.1016/j.toxlet.2020.01.003 Epub 2020 Jan 7 PMID: 31923464	毒性	原著	×	なし	in vivo(マウス)	65mg/kg/日のみ 強制経口投与 0.65	-	-	-	・妊娠マウスに1日1回(単回または複数回)クロチアニジン及び代謝物を経口投与し、LC-MS/MSで定量分析して、胎盤関門経由の母子間移行と血中薬物動態での残留性を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・被験物質(95%w/wクロチアニジン)は市販製剤から抽出し、関連情報(有効期限、分析証明書)は不明であり、有効成分以外に含まれている物質についても言及されていない ・投与した試料の被験物質濃度は分析的に確認されていない ・1回の投与量(65mg/kg/日)のみで試験を行ったため、用量相関性、反復数不明 ・クロチアニジン及び代謝物は、投与マウス、胎児の血液中で分析的に測定されたが、分析法、分析法バリデーションデータ及び結果に関する詳細な情報が欠如 ・区分 c と判断	・妊娠マウスに1日1回(単回または複数回)クロチアニジン及び代謝物を経口投与し、LC-MS/MSで定量分析して、胎盤関門経由の母子間移行と血中薬物動態での残留性を評価	【中島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：分析法バリデーションが不明であるが、胎盤関門移行性に関する情報として参考となる。 【与語専門委員より】 ・評価に使用しない文献：(理由) 同様の試験報告が評価書にあるため。 ・(「研究分野：毒性、一般毒性/代謝/次世代」について) 雑誌は異なるが、コメントは同上。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献 ・製剤(Dantotsu®)から純度95%になるように調製されており、問題なし。 【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・妊娠マウスに0.65 mg/kg体重/日の用量で単回経口投与又は4若しくは9日間反復経口投与して、母動物及び胎児の血液中のクロチアニジン及びその代謝物(TZNG、TZG、TMG、TZMU、MNG)が分析された。 ・クロチアニジン及びその代謝物の血中濃度は、母動物と胎児の血中濃度は概ね同等であり、母動物と胎児との間に正の関連が示された。 ・被験物質(クロチアニジン)は製剤から抽出されている。	
	情報 募集 No. 18							一般 毒性/ 代謝/ 次世 代					65.1 (メス) ※事務局注				・無毒性量(NOAEL)濃度での試験 妊娠ラットに無毒性量を経口投与すると、投与後1時間で胎子に移行。胎子血中のクロチアニジン濃度は母ラットとほぼ同じ ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量(雌：65.1 mg/kg体重/日)についての記載と思われる。			

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
3	情報 募集 No. 10	Quantitative elucidation of the transfer of the neonicotinoid pesticide clothianidin to the breast milk in mice.	Toxicology Letters (2023), Vol. 373, pp. 33-40	2023	Shoda et al.	Kobe University	doi: 10.1016/j.toxlet.2022.10.006 Epub 2022 Oct 31 PMID: 36328233	一般毒性/代謝	原著			マウス	0, 65.1 6.51	65.1 (メス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) の影響検証 ・発達神経毒性の発症機序解明	母乳に速やかに移行し濃縮される。母乳中のCLO濃度は血中濃度より高いため、授乳中のCLOの影響が懸念される ※事務局注：クロチアニン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雌：65.1 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【中島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：同じ研究グループのため被験物質は同様と考えれば、乳汁移行性に関する情報として参考となる。 【与語専門委員より】 ・評価に使用しない文献：（理由）同様の試験報告が評価書（家畜代謝（泌乳ヤギ））にあるため。 ・（「研究分野：一般毒性/代謝」について）同上。毒性に関する記載はない。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用しない文献 ・被験物質の入手先の情報が無い。 【薬形専門参考人より】 ・低用量の結果をリスク評価に用いる場合には被験物質情報は必要である。 【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・出産10～11日後の母マウスに6.51mg/kg体重の用量で単回経口投与して、投与1、3、6、9、12及び24時間後の乳汁中及び血中クロチアニン及びその代謝物TZNG濃度が分析された。クロチアニン及び代謝物TZNGは投与後1時間で乳汁中に検出され、その濃度はすべての時点で血中濃度よりも高値であった。投与24時間後の血液及び乳汁では、クロチアニン及び代謝物TZNGはいずれも検出限界未満であった。 ・被験物質に関する情報（由来及び純度）がない。	
4	情報 募集 No. 1	Quantification of the tissue distribution and accumulation of the neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in maternal and fetal mice.	Toxicology and Applied Pharmacology (2024), Vol. 484, p.116847	2024	Hirano & Ohno et al. (co-first author)	Kobe University	doi: 10.1016/j.taap.2024.116847 Epub 2024 Feb 7 PMID: 38336252	代謝/次世代影響	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) の影響検証・妊娠動物への投与および胎児における組織内分布・代謝を調べたもの	クロチアニンとその代謝物の組織特異的な分布パターンが、母獣と胎児の間で異なることが明らかになり、発生毒性の評価に新たな知見もたらされた ※事務局注：クロチアニン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雌：65.1 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【中島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：同じ研究グループのため被験物質は同様と考えれば、母獣と胎児における組織分布に関する情報として参考となる。 【与語専門委員より】 ・評価に使用しない文献：（理由）同様の試験報告が評価書（家畜代謝（泌乳ヤギ））にあるため。 ・（「研究分野：代謝/次世代影響」について）雑誌名は毒性学だが、次世代影響のデータはない。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献 ・製剤（Dantotsu®）から純度95%になるように調製されており、問題なし。 【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・妊娠マウスに0、65 mg/kg体重/日の用量で単回又は9日間反復経口投与して、最終投与6時間後の母動物及び胎児の血液中又は組織中のクロチアニン及びその代謝物（MNG、TMG、TZG、TZMU、TZNG、TZU）が分析された。一部の組織では、胎児における濃度が母動物より高かった（クロチアニン：脳及び腎臓、TZNG：脳、腎臓及び胸腺、TZG：脳、TZU：副腎、MNG：脳、腎臓、副腎、胸腺及び脾臓）。 ・被験物質（クロチアニン）は製剤から抽出されている。	

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
5	追補095 (12-2)	Biological Monitoring of Human Exposure to Neonicotinoids Using Urine Samples, and Neonicotinoid Excretion Kinetics	PLOS ONE, 11 (1), e0146335	2016	Harada, KH et al.	Kyoto University Graduate School of Medicine	http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146335	代謝	原著	-	-	ヒト	5 µg/person	-	-	-	・日本人成人を対象としたバイオモニタリング試験 ・用量設定が1用量 ・重水素標識体を用いたヒト薬物動態を把握し、日本人成人を対象とした暴露量調査結果を解析した論文	ヒトへのネオニコチノイド暴露による生物学的モニタリング及び排泄動態について尿サンプルを用いて調査した文献。 微量 (5 µg) の重水素標識ネオニコチノイド 混合物(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)を健康な成人9名に経口投与し、投与後4日間連続して尿サンプル (24時間プール) を採取した。クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリドの排泄動態は1コンパートメントモデル、アセタミプリドは2コンパートメントモデルを用いた。標識ネオニコチノイド投与後、クロチアニジンは3日以内に未変化体のまま回収され、ジノテフランの多くは1日以内に未変化体のまま回収された。イミダクロプリドの約10%が未変化体のまま排泄された。アセタミプリドの大部分は代謝されてデスメチル-アセタミプリドとなった。次に、トキシコキネティックモデリングを行い、日本人成人373人から採取した尿サンプル中のネオニコチノイドを分析した結果から、平均1日摂取量は0.53~3.66 µg/日 (クロチアニジン0.86 µg/日) と推定した。集団におけるネオニコチノイドの最大摂取量はジノテフランの 64.5 µg/日であり、これはADIの1%未満だった。検出濃度と食事及び生活習慣変数との関連については、クロチアニジン、デスメチルアセタミプリド、ジノテフラン及びイミダクロプリドの濃度は、サンプル収集前日の果物摂取量と相関が認められ、参加者の性別、お茶の摂取量、または使用した農薬の量と有意な相関はなかった。野菜を「頻繁に」食べる参加者は、他の参加者 (野菜を「時々」食べる参加者) よりも尿中のネオニコチノイド濃度が高くなる傾向があったが、その差は統計的に有意ではなかった。 日本におけるネオニコチノイド系農薬のヒト薬物動態モデルの確立も含めた生物学的モニタリングに関する結果であり、ヒトの健康影響を評価する補足資料になる可能性があるため、適合性bとする。	【中島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【與語専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：(理由) ヒトに投与した事例が評価書にないため。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【論文の概要等】 ・ヒトの体内動態に関する文献。 ・ヒトに重水素標識したクロチアニジンを5 µg/人の用量で単回経口投与し、投与後24、48、72及び96時間の尿中クロチアニジン濃度が測定された。投与後96時間で未変化のクロチアニジンが63.7% TAR尿中に排泄された。	
6	追補028 (13-2)	Enzymes and Inhibitors in Neonicotinoid Insecticide Metabolism	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 57 (11), 4861-4866	2009	Shi, XY et al.	University of California	http://dx.doi.org/10.1021/jf900250f	代謝	原著	-	-	in vitro	-	-	-	-	・ネオニコチノイド系農薬の肝代謝酵素での代謝に対する有機リン系阻害剤の影響を検証したin vitro 試験 ・被験物質の純度の記載がない。 ・被験物質の投与媒体が確認できない	ネオニコチノイド系殺虫剤の動物代謝について、肝代謝酵素を用いたin vitro 試験結果と2種の有機リン系CYP阻害剤がその代謝に及ぼす影響を検証した文献。 ヒトP450組換え酵素の分子種 (CYP3A4、2C19及び2B6)、ヒト肝臓アルデヒドオキシダーゼ、in vitro マウス肝ミクロソーム、S-アデノシルメチオニンを含むマウス肝臓サイトソームにより、チアトキサム、クロチアニジン、イミダクロプリドが主代謝物へ変換されことを確認した。2種類の有機リンP450阻害剤によりin vivo マウスでイミダクロプリド、チアトキサム及びクロチアニジン代謝は部分的に阻害され、親化合物の脳及び肝臓レベルが上昇した一方で、ヒドロキシル化代謝物レベルは減少した。 被験物質の純度の記載がなく、代謝経路の解明のための定性的な試験であるため、区分cとした。	【中島専門委員より】 ・評価に使用しない文献：P450分子種がわかったとて、評価には使用しない。 【與語専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：(理由) ヒトP450の特性をまとめているため。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献 ・(評価の目的との適合性に関する情報：投与媒体について) 3%メタノール 【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・クロチアニジンと8種類のヒト組み換えP450アイソフォームを混合し、クロチアニジンから代謝物TZNGへの変換に関与するアイソフォームを検討した結果、CYP2A6、CYP2C19及びCYP3A4が関与することが確認された。固有クリアランス (Vmax/Km) は、CYP2A6で2.5×10 ⁻⁴ µL/min/pmol、CYP2C19で2.1×10 ⁻⁴ µL/min/pmol、CYP3A4で19×10 ⁻⁴ µL/min/pmolであった。	

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	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
7	133	Interspecies differences in cytochrome P450-mediated metabolism of neonicotinoids among cats, dogs, rats and humans	Comparative Biochemistry and Physiology C-Toxicology & Pharmacology, 239	2021	Khidkhan, K; Ikenaka, Y; Ichise, T; Nakayama, SMM; Mizukawa, H; Nomiyama, K; Iwata, H; Arizono, K; Takahashi, K; Kato, K; Ishizuka, M	Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University	http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108898	毒性	原著	×	なし	in vitro(ネコ、イヌ、ヒト、ラット)	-	-	-	-	・ペット種 (ネコ、イヌ) およびヒト、ラットにおけるネオニコチノイド (イミダクロプリド、クロチアニジン、アセタミプリド) の代謝物及びシトクロム P450のCYP活性について検証 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLPのin vitro代謝試験 ・被験物質は和光純薬株式会社から購入したが、詳細な情報 (純度、有効期限、分析証明書等) はない ・被験物質は使用前に3%メタノール溶液で溶解、6用量で実施しているが、被験物質濃度は分析的に検証されていない ・溶媒対照がない ・肝細胞における代謝だが、放射性同位元素を使用していない ・分析方法の詳細、使用した分析標準物質の同一性を確認するための詳細が不明 ・区分 c と判断	・ペット種 (ネコ、イヌ) 、ヒト、ラットにおけるネオニコチノイド (イミダクロプリド、クロチアニジン、アセタミプリド) の代謝物及びシトクロムP450のCYP活性について検証	【中島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：代謝の種差に関する有益な情報 【与語専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：(理由) 肝ミクロソームを用いたin vitro試験ではあるものの、ラットとヒトの種間差を調べているため。 ・(「研究分野：毒性」について) 肝ミクロソームを用いた代謝試験である。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献 ・(評価の目的との適合性に関する情報：溶媒対照がないについて) 溶媒対照とは書かれていないが被験物質なしの対照が設けられている。	【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・ラット、イヌ、ネコ及びヒトの肝ミクロソームを用いてクロチアニジンのCYP活性の種差を比較検討したところ、代謝物MNG、TZNGは全ての種で検出された。ラットでは速やかに代謝物MNG及びTZNGに代謝された。ネコ及びヒトでは代謝物TZNGの生成が最も少なかった。
8	チアマトキサム通し No. 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, Toghill 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代謝	原著			in vivo(ラット・マウス)/in vitro	(in vitro 代謝) クロチアニジン：0.05~2.0 mmol/L	-	-	-			【中島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：代謝の種差に関する有益な情報 【与語専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：(理由) 肝ミクロソームを用いたin vitro試験ではあるものの、ラット・マウスとヒトの種間差を調べているため。 ・(「研究分野：毒性/発がんメカニズム試験」について) 肝ミクロソームを用いた代謝試験である。 【事務局より】 チアマトキサムの公表文献リストの情報をそのまま引用して記載していましたが、クロチアニジンに関しての情報はin vitro代謝のみのため、修正しました。 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献	【論文の概要等】 ・動物体内動態に関する文献 ・ラット、マウス及びヒトの肝ミクロソームを用いてクロチアニジンから代謝物TZNGへの代謝効率を検討したところ、マウスの固有クリアランス (Vmax/Km) は2.54であり、ラット (0.14) 及びヒト (0.08) と比較して高かった。

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	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	219	Hepatotoxicity of the pesticides imazalil, thiacloprid and clothianidin - Individual and mixture effects in a 28-day study in female Wistar rats	Food and Chemical Toxicology, 140	2020	Alarcan, J; Waizenegger, J; Solano, MDM; Lichtenstein, D; Luckert, C; Peijnenburg, A; Stoopen, G; Sharma, RP; Kumar, V; Marx-Stoelting, P; Lampen, A; Braeuning, A	Department of Food Safety, German Federal Institute for Risk Assessment	http://dx.doi.org/10.1016/j.foct.2020.111306	毒性	原著	×	なし	in vivo(ラット)	0, 100, 163, 225, 338 288, 350 mg/kg/日強制経口投与	-	-	-	・イマザリル、チアクロプリド、クロチアニジンを5投与量で単独及び2種類の混合物としてWistar雌ラットに28日間連続経口投与し、肝臓に及ぼす影響を評価 ・本試験はOECD TG.407に基づく非GLP試験 ・異なる有効成分による複合影響についての試験結果については、リスク評価には利用できない ・被験物質はBayer AGから受領 (Batch No. EDFL036131, 純度99.4%)したが、詳細情報 (有効期限、分析証明書、純度の分析的確認等) はない ・病理組織学的検査に加えて、トキシコキネティクス相互作用を検討するために肝臓及び腎臓の組織残基を測定し、生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いて結果を検証 ・テストガイドラインでは、各投与量レベルで少なくとも10匹 (雌5匹、雄5匹) で試験することが要求されているが、各処理群につき4匹のラットを試験し、8匹のラットは溶媒対照で試験を実施 ・被験物質は、カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させた後に飼料に混合し、室温条件下で1週間で使用した ・飼料中の有効成分濃度の分析的検証、均一性、安定性に関するデータはない ・補足データと位置付け、区分 b とした	・イマザリル、チアクロプリド、クロチアニジンを5投与量で単独及び2種類の混合物としてWistar雌ラットに28日間連続経口投与し、肝臓に及ぼす影響を評価	【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：特に毒性に関する追加情報なしと判断 【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【與語専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献：(理由) PBPKモデル解析により投与量間差を明らかにしているため。 ・(「研究分野：毒性」について) 代謝試験も多くの部分を占めている。 【小野専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献	【論文の概要等】 ・雌ラットに0, 100, 163, 225, 288, 350 mg/kg/体重/日の用量で28日間強制経口投与した結果、288 mg/kg体重/日以上投与群で体重減少が認められた。そのほか、225 mg/kg体重/日以上投与群で肝重量増加等が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。 ・最終投与の1日後の肝臓及び腎臓においてクロチアニジンが検出され、腎臓においてより高濃度であった。 ・90日間亜急性毒性試験 (ラット) [評価書案Ⅱ.7.(1)]: 3,000 ppm (雄: 202 mg/kg体重/日、雌: 254 mg/kg体重/日) で体重増加抑制等が認められた。
10	194	Biochemical alterations in kidneys of infant and adult male rats due to exposure to the neonicotinoid insecticides imidacloprid and clothianidin	Toxicology Research, 3 (5), 324-330	2014	Ozsahin, AD; Bal, R; Yilmaz, O	Department of Biology, Faculty of Science and Arts, Bitlis Eren University	http://dx.doi.org/10.1039/c4tx00006d	毒性	原著	×	なし	in vivo(ラット)	クロチアニジン 0, 12 mg/kg/日強制経口投与	4mg/kg > 12 mg/kg 体重/日 >	4mg/kg 12 mg/kg 体重/日	-	・イミダクロプリド(IMI)及びクロチアニジン(CTD)を低用量で、対照群、IMI/乳児及びIMI/成人群、CTD/乳児及びCTD/成人の5群の各7匹のラットに90日間連続経口投与し、乳児及び成人雄ラットの腎臓、排泄系及び生化学的パラメーター (脂肪酸、ビタミン、コレステロール) に及ぼす影響を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・被験物質はSigma社から購入し、イミダクロプリド及びクロチアニジンはバイエルクロップサイエンスで合成された (>99%) が詳細情報 (バッチ番号、有効成分含有量測定値、有効期限、分析証明書等) はない ・1濃度での試験であるため用量相関性の検証はできない ・区分 c と判断	・イミダクロプリド(IMI)及びクロチアニジン(CTD)を低用量で、対照群、IMI/乳児及びIMI/成人群、CTD/乳児及びCTD/成人の5群の各7匹のラットに90日間連続経口投与し、乳児および成人雄ラットの腎臓、排泄系及び生化学的パラメーター (脂肪酸、ビタミン、コレステロール) に及ぼす影響を評価	【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：特に毒性に関する追加情報なしと判断 【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献：目的が異なる 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：脂肪酸、ビタミンの増加は毒性影響では無い 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・幼若及び成熟雄ラットに0, 12 mg/kg体重/日の用量で90日間強制経口投与した結果、腎臓における脂肪酸及びビタミンの増加が認められた。 ・幼若及び成熟動物の投与群 (各7匹) はあるが、対照群が1群のみ (ラットの日齢不明) である。	

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
11	212	Transcriptomics analysis of hepatotoxicity induced by the pesticides imazalil, thiadoprid and clothianidin alone or in binary mixtures in a 28-day study in female Wistar rats	Archives of Toxicology, 95 (3), 1039-1053	2021	Alarcan, J; Sprenger, H; Waizenegger, J; Lichtenstein, D; Luckert, C; Marx-Stoelting, P; Lampen, A; Braeuning, A	Department of Food Safety, German Federal Institute for Risk Assessment	http://dx.doi.org/10.1007/s00204-020-02969-y	毒性	原著	×	なし	in vivo (ラット)	クロチアニジン 0、100、163、225、288、350 mg/kg/日	-	-	-	・イマザリル、チアクロプリド、クロチアニジンの単独及び混合物をWistar雌ラットに28日間投与し、肝臓のtotal RNA sequencing (RNA-Seq) によるトランスクリプトーム解析を実施し、パイオインフォマティクスによるデータ解析では Ingenuity Pathway Analysis (IPA) を用いて肝毒性関連経路のメカニズムを評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・本研究では、雌ラットの肝細胞に対する異なる有効成分の分子機構と混合毒性を検討することを目的とし、クロチアニジンでは2986個の遺伝子に影響を及ぼしていると結論づけたが、規制関連のエンドポイントには利用できない ・異なる有効成分による複合影響についての試験結果については、リスク評価には利用できない ・被験物質クロチアニジン (Batch no. EDFL036131) はBayer AGから受領したが、詳細な情報 (純度、有効期限等) はない ・試験方法の詳細情報 (試験項目データの欠如、ラット飼料中の被験物質濃度の分析的検証等) がない ・区分 c と判断	・イマザリル、チアクロプリド、クロチアニジンの単独及び混合物をWistar雌ラットに28日間投与し、肝臓のトランスクリプトーム解析をトータルRNAシーケンス (RNA-Seq) を測定し、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) を用いて、パイオインフォマティクスによるデータ解析による肝毒性関連経路のメカニズムを評価	【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：肝毒性は問題になっておらず、特に毒性に関する追加情報なしと判断 【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：No.9の肝臓のトランスクリプトーム解析であるが明確な結論は得られていない。 【論文の概要等】 ・雌ラットに288 mg/kg/体重/日の用量で28日間強制経口投与して、採取した肝臓を用いてトランスクリプトーム解析を実施した結果、1,444遺伝子の発現減少、1,542遺伝子の発現増加が認められた。 ・Ingenuity pathway analysis (IPA) により、クロチアニジンはエストロゲン受容体 (ESR1)、細胞周期・細胞増殖関連因子 (E2F1-3等) 及びNFR2を活性化すると考えられた。	
12	169	Effects of clothianidin exposure on sperm quality, testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats	Cell Biology and Toxicology, 28 (3), 187-200	2012	Bal, R; Turk, G; Yilmaz, O; Etem, E; Kuloglu, T; Baydas, G; Naziroglu, M	Department of Physiology, Faculty of Medicine, Firat University	http://dx.doi.org/10.1007/s10565-012-9215-0	毒性	原著	×	なし	in vivo (マウスラット)	0、2、8、32 mg/kg強制経口投与	-	-	-	・クロチアニジンを低用量で90日間連続経口投与し、発育期の雄ラットの生殖機能 (精子の質、精巣のアポトーシス、脂肪酸組成) への影響を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・被験物質 (Dantotsu@、住友化学から受領) の詳細情報 (純度表示、分析証明書) はない ・被験物質濃度は、分析的に検証されていない ・区分 c と判断	・クロチアニジンを低用量で90日間連続経口投与し、発育期の雄ラットの生殖機能 (精子の質、精巣のアポトーシス、脂肪酸組成) への影響を評価	【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：特に毒性に関する追加情報なしと判断 【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【堀本専門委員より】 ・評価に使用しない文献：7日齢からの幼若動物への強制経口投与というばく露条件でのデータについては当該リスク評価へ外挿することはできないと考えるため 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献：ラット3M試験でも関連する変化なし 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：製剤投与のため添加剤の影響を排除出来ない。 【論文の概要等】 ・雄の幼若ラット (7日齢) に0、2、8、32 mg/kg体重/日の用量で90日間強制経口投与した結果、2 mg/kg体重/日以上投与群で精巣GSHの減少等、8 mg/kg体重/日以上投与群で異常精子率の増加等、32 mg/kg体重/日投与群で血清テストステロン減少、最終体重の減少、右精巣上体尾部及び精囊の絶対重量減少、精子濃度減少、精巣のアポトーシス及びDNA断片化の増加が認められた。 ・被験物質が製剤である。 ・2世代繁殖試験 (ラット) [評価書案 II.10.(1)] の記載「2,500 ppm (P雄：163 mg/kg体重/日、F1雄：196 mg/kg体重/日) 投与群において、精子前進性低下が認められたが、精子運動性に世代間に共通した大きな変化はなく、精子細胞数、精子数、精子形態及び生殖器の病理組織学的所見に変化はみられず、繁殖能にも変化が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいものと考えられた。」	

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	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
13	189	Effects of the neonicotinoid insecticide, clothianidin, on the reproductive organ system in adult male rats	Cell Biology and Toxicology, 28 (3), 187-200	2012	Bal, R; Turk, G; Yilmaz, O; Etem, E; Kuloglu, T; Baydas, G; Naziroglu, M	Department of Physiology, Faculty of Medicine, Firat University	http://dx.doi.org/10.1007/s10565-012-9215-0	毒性	原著	×	なし	in vivo(ラット)	0, 2, 8, 24 mg/kg強制経口投与	2mg/kg	2mg/kg	-	<ul style="list-style-type: none"> ・低用量クロチアニジンの90日間経口投与ばく露による雄成体ラットにおける生殖系への影響を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・被験物質 (ダントツ®) は住友化学株式会社から入手しているが、詳細情報 (組成、バッチ番号、有効成分含有量測定値、有効期限、分析証明書等) はない ・被験物質は水に溶解して投与されたが投与方法は不明 ・被験物質濃度が分析的に確認されていない ・被験物質の吸収に関するデータ (血清中の測定値等) はない ・実際に被験物質と (決定されていない) 共配合体の複合毒性影響が測定されている ・区分 c と判断 	<ul style="list-style-type: none"> ・低用量のクロチアニジンの90日間経口投与ばく露による雄成体ラットにおける生殖系への影響を評価 		<ul style="list-style-type: none"> 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：特に毒性に関する追加情報なしと判断 【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：製剤投与のため添加剤の影響を排除出来ない。 【論文の概要等】 ・雄ラットに0, 2, 8, 24 mg/kg体重/日の用量で90日間強制経口投与した結果、2 mg/kg体重/日以上投与群で精巣上体比重量減少、8 mg/kg体重/日以上群で精巣上体絶対重量減少が認められた。 ・そのほか、血液生化学的検査において2 mg/kg体重/日以上投与群でコレステロール増加等が認められた。精子形態等に異常は認められなかった。 ・被験物質が製剤である。 ・2世代繁殖試験 (ラット) [評価書案Ⅱ.10.(1)] の記載「2,500 ppm (P雄：163 mg/kg体重/日、F1雄：196 mg/kg体重/日) 投与群において、精子前進性低下が認められたが、精子運動性に世代間に共通した大きな変化はなく、精子細胞数、精子数、精子形態及び生殖器の病理組織学的所見に変化はみられず、繁殖能にも変化が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいものと考えられた。」

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	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
14	情報 募集 No. 14	Effects of in utero and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid clothianidin on the reproductive organs of female mice.	Journal of Veterinary Medical Science (2021), Vol. 83, pp. 746-753	2021	Kitauchi et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.21-0014 Epub 2021 Feb 9 PMID: 33563863 PMCID: PMC8111362	生殖発生/次世代影響	原著			マウス	0, 65.1 65	65.1 (メス) ※事務局注				・無毒性量(NOAEL)濃度での試験 母獣への無毒性量投与により、胎子・授乳期曝露でも、次世代以降の雌マウスのエビゲノム毒性により、高率な育子放棄と食殺が起こる ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雌：65.1 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献（原著ではなくNOTE） 【堀本専門委員より】 ・評価に使用しない文献：世代繁殖試験でこのような影響を示唆するような所見はなく、検体投与の関連が明確ではないため 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考える：判断は、ご担当の先生方にお任せします。 【柴形専門参考人より】 ・DNTのみならずエビゲノム毒性による生殖発生毒性発現の可能性は一因として考えられる。ただ、リスク評価に用いるには現時点では情報が少ない。製剤から抽出していることも注意。 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・妊娠期/哺育期マウスの胎齢1.5日～哺育21日に0、65 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取させた結果、児動物の雌で卵巣絶対重量及び大きさの減少（3週齢時）、卵巣においてグルタチオンペルオキシダーゼ4（GPx4）の免疫染色陽性反応の低下（3、10週齢時）並びに血漿中17βドロキシ-プロゲステロン及びコルチコステロンレベル低下（10週齢時）が認められた。 ・児動物では3/9例で子殺し又は育児放棄が認められた（対照群：0/4例）。 ・児動物の卵巣から抽出したRNAを用いたトランスクリプトーム解析の結果、生殖腺細胞数等に関連すると考えられる62遺伝子の増加が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。	

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
15	追補002 (13-17)	Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice	JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, 79 (7), 1196-1203	2017	Yanai, S et al.	Kobe University	http://dx.doi.org/10.1292/jvms.17-0154 doi: 10.1292/jvms.17-0154 Epub 2017 Jun 3 PMID: 28579575 PMCID: PMC5559363	生殖毒	原著	-	-	マウス	0, 10, 50	10	50	-	・投与方法等もテストガイドラインで定める条件と合致していない ・被験物質の純度が低い (>90%) ・試験に供した動物数が少ない	出生前及び出生後早期における NOAEL相当量のクロチアニジン暴露が幼齢雄マウスの生殖細胞の減少を引き起こすことを検証した文献。妊娠マウスに、妊娠1日目から産後14日目までクロチアニジン (0, 10, または 50 mg/kg/日) を経口投与し、生後14日目の幼齢雄マウスの精巣を検査した。50 mg/kg/日投与群では精巣重量と精細管あたりの生殖細胞の数が減少し、生殖細胞を含まない異常な尿管が出現した。アポトーシス細胞数と増殖活性は、対照群とクロチアニジン投与群との間で有意な差はなかった。精巣あたりのライディヒ細胞体積、セルトリ細胞数、尿管管直径などのアンドロゲン関連パラメーターには有意差はなかった。NOAEL付近の影響を検証した結果であるが、試験に供した動物数が少なく、投与方法等もテストガイドラインで定める条件と合致していないため、区分とした。	【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【堀本専門委員より】 ・評価に使用しない文献：世代繁殖試験でこのような影響を示唆するような所見はなく、検体投与の関連が明確ではないため 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：50 mg/kg体重/日投与群の雄児動物における精細管当たりの精細胞の減少は、1匹異常動物がいたためと思われるが、一群の匹数が少なく明確な結論は出来ない。 【薬形専門参考人より】 ・key events (KEs)の1つとして参考になる。一方でARFD, ADI設定に用いることができるかといえ、現時点では難しい。これらの論文は警告を提示しているのかもしれないが、リスク評価には用いない。評価書への記載はKEの1つとして記載をしてもよいとは個人的には考えています (イミダクロプリド同様)。	【論文の概要等】 ・妊娠期/哺育期マウスに胎齢0.5日～哺育14日に0, 10, 50 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取させた結果、50 mg/kg体重/日投与群の児動物の雄で精細管当たりの精細胞の減少が認められた。精細管における単位面積当たりのカスペーゼ3陽性細胞数等に変化は認められなかった。 ・被験物質 (クロチアニジン) は製剤から抽出されている。
	情報募集 No. 21							生殖発生/次世代影響					65.1 (メス) ※事務局注				・無毒性量 (NOAEL) 濃度でも生殖器系への次世代影響が認められた	母マウスに無毒性量を胎子・授乳期に投与すると、生まれた雄マウスの生殖細胞が顕著に減少 (次世代影響)。 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量 (雌：65.1 mg/kg体重/日) についての記載と思われる。		
16	情報募集 No. 24	Effects of exposure to clothianidin on the reproductive system of male quails.	Journal of Veterinary Medical Science (2013), Vol. 75 pp. 755-760	2013	Tokumoto et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.12-0544 Epub 2013 Jan 29 PMID: 23358514	生殖発生	原著			ウズラ	0, 0.02, 1, 50				・無毒性量 (NOAEL) 濃度以下	・鳥類でのクロチアニジンの生殖毒性を初めて報告したもの	【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 (50 mg/kg体重/日投与群の所見は有意と考えられますが、NOAELを1mgと判断することには、用量設定に問題があると思います) 【堀本専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：ウズラの試験 【薬形専門参考人より】 ・ウズラの発生毒性試験評価は現在注目され、将来的にリスク評価に用いられる可能性も低くないが、現時点では評価に使用しない。	【論文の概要等】 ・雄ウズラに0, 0.02, 1, 50 mg/kg体重/日の用量で30日間強制経口投与し、投与26日から雌ウズラと5日間交配して、卵の重量、受精率、正常な発生並びに精巣、肝臓及び脾臓の病理組織学的検査への影響について検討された。 ・50 mg/kg体重/日群で痙攣等認められ、1/7例が投与8日に死亡したほか、精細管上皮においてDNA断片を有する生殖細胞数の増加が認められた。また、肝細胞において、用量依存的に脂肪滴の数及び大きさの増加が認められた。 ・被験物質が製剤である。

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
17	情報 募集 No. 4	Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on α -defensin secretion and gut microbiota in mice.	Journal of Veterinary Medical Science (2024), Vol. 86, pp. 277-284	2024	Yonoichi et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0514 Epub 2024 Jan 23 PMID: 38267031 PMID: 38267031 PMCID: PMC10963084	腸管免疫毒性	原著			マウス	0, 50, 150	47.2 (オス) ※事務局注			腸管免疫毒性の発症機序解明	無毒性量CLO曝露によりdysbiosisが起こるメカニズムの一端として、パネート細胞の α ディフェンシン放出が著しく抑制され、細胞内に α ディフェンシンが滞留することを初めて明らかにした。 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献（原著ではなくNOTE） 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：エンドポイントは毒性影響ではない 【論文の概要等】 ・雄マウスに0、50、150 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与し、腸内細菌叢に与える影響について検討した結果、50 mg/kg体重/日投与群で短鎖脂肪酸を生成する細菌の減少と、糞及び盲腸内容物中のCrp1の減少が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。	
18	情報 募集 No. 5	Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on mouse intestinal microbiota under unpredictable environmental stress.	Toxicology and Applied Pharmacology (2024), Vol. 482, p.116795	2024	Yonoichi et al.	Kobe University	doi: 10.1016/j.taap.2023.116795 Epub 2023 Dec 29 PMID: 38160895	腸管免疫毒性	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス) ※事務局注			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・腸管免疫毒性の発症機序解明	B6雄マウス（9週齢）に無毒性量のCLOを投与。CLO単独で短鎖脂肪酸産生菌が変化し、それがストレスによって増幅される。CLOとストレスの複合作用は、それぞれの作用の単なる増強ではなく、複合的&多面的な毒性を呈する。 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：特に毒性に関する追加情報なしと判断 【平林専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：エンドポイントは毒性影響ではない。 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・雄マウスにストレス存在下又は非存在下で0、47.2 mg/kg体重/日の用量で29日間水ゲル摂取させた結果、ストレス非存在下において体重増加抑制が認められた。また、盲腸内容物中の腸内細菌叢を分析した結果、上位30属の細菌のうち13属で相対量の変動が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。	

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
19	216	Effects of the neonicotinoids thiamethoxam and clothianidin on in vivo dopamine release in rat striatum	Toxicology Letters, 192 (3), 294-297	2010	de Oliveira, IM; Nunes, BVF; Barbosa, DR; Pallares, AM; Faro, LRF	Department of Functional Biology and Health Sciences, Faculty of Biology, University of Vigo	http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.11.005	毒性	原著	×	なし	in vivo(ラット)	1, 2, 3.5, 5 mM (脳内プローブ灌流投与)	1-nM 1 mM	2-nM 2 mM	-	・チオメトキサムチアメトキサム、クロチアニジンを直接ラット線条体に局所処理し、in vivo脳マイクロダイアリスとHPLC-ECを用いて、脳内のドーバミン作動系に及ぼす影響を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・本試験の投与方法は、ラット能の左線条体への局所投与で、投与量が明確でない ・被験物質 (99.9%) は、Sigma Aldrich社から購入したが詳細情報 (純度測定、有効期限、分析証明書等) はない ・溶媒対照なし ・被験物質濃度が分析的に検証されていない ・区分 c と判断	・チオメトキサムチアメトキサム、クロチアニジンを直接ラット線条体に局所処理し、in vivo脳マイクロダイアリスとHPLC-ECを用いて、脳内のドーバミン作動系に及ぼす影響を評価		【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：脳内への高濃度の直接投与 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：リスク評価とは関係のない研究と判断 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・どちらかという評価に使用しない文献と考える：脳内への投与であり経口摂取の毒性評価には使用できない。メカニズムの解釈に有用であれば使用しても良い。判断はご担当の先生にお任せします。 【柴形専門参考人より】 脳マイクロダイアリスは研究手法としては確立しているが、本論文ではばく露条件 (被験物質情報、濃度分析が不足) が不十分なのでリスク評価には用いることは難しいと考える。 DA増加による生体における表現型を考察することが難しい。多動にこの用量でなるのか。 【論文の概要等】 ・雌ラットの脳の線条体に 1、2、3.5、5 mMの濃度でマイクロダイアリス用プローブを介して投与した結果、2 mM以上投与群で細胞外ドーバミンの増加が認められた。
20	299	In vivo neurochemical characterization of clothianidin induced striatal dopamine release	Toxicology, 302 (2-3), 197-202	2012	Faro, LRF; Oliveira, IM; Duran, R; Alfonso, M	Department of Functional Biology and Health Sciences, University of Vigo	http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.07.017	毒性	原著	×	なし	in vivo(ラット)	3.5-nM 3.5 mM	-	-	-	・クロチアニジンを直接ラット線条体に局所処理し、マイクロダイアリス法を用いて、脳内のドーバミン作動系に及ぼす影響を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・本試験の投与方法は、ラット脳線条体への局所投与であり経口投与ではない ・1濃度のみでの試験 ・被験物質はシグマ・アルドリッチ社から入手したが、詳細情報 (純度測定、有効期限、分析証明書等) はない ・区分 c と判断	・クロチアニジンを直接ラット線条体に局所処理し、マイクロダイアリス法を用いて、脳内のドーバミン作動系に及ぼす影響を評価		【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：脳内への高濃度の直接投与、1用量 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：リスク評価とは関係のない研究と判断 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・どちらかという評価に使用しない文献と考える：脳内への投与であり経口摂取の毒性評価には使用できない。メカニズムの解釈に有用であれば使用しても良い。判断はご担当の先生にお任せします。 【柴形専門参考人より】 ・同上 (No.19に同じ) 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・雌ラットの脳の線条体に3.5 mMの濃度でマイクロダイアリス用プローブを介して投与した結果、細胞外ドーバミンの増加が認められた。 ・そのほか、細胞外ドーバミン増加は、①Ca ²⁺ フリーのリンゲル液の使用、②レセルピンによる前処理及び③テトロドトキシン存在下で減弱すること、④ノミフェンシンの同時投与では増強することが認められた。

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	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	
21	167	Clothianidin, a neonicotinoid insecticide, activates alpha 4 beta 2, alpha 7 and muscarinic receptors to induce in vivo dopamine release from rat striatum	Toxicology. 2019;426:152285.	2019	Faro, LRF; Tak-Kim, H; Alfonso, M; Duran, R	Department of Functional Biology and Health Sciences, Faculty of Biology, University of Vigo	http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2019.152285 doi: 10.1016/j.tox.2019.152285.	毒性	原著	×	なし	in vivo(ラット)	150, 300 µmol/L 脳内プローブ灌流投与	-	-	-	・成熟したSDラットにおける脳の線条体にクロチアジンを投与し、α4β2ヘテロマー、β2サブユニット、α7nAChRの選択的拮抗薬、及びmAChRの広域拮抗薬のCLO誘発ドーパミン放出を測定し、特定のnAChRとムスカリン性コリン作動性受容体の線条体ドーパミン放出に及ぼす影響を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・被験物質 (Sigma-Aldrich社製) に関する情報 (純度、有効期限、分析証明書) はない ・被験物質は経口投与ではなく、リンゲル液に溶解し、透析用プローブを通して線条体に投与 ・被験物質濃度は分析的に検証されていない ・区分 c と判断	・成熟したSDラットの脳の線条体にクロチアジンを投与し、α4β2ヘテロマー、β2サブユニット、α7nAChRの選択的拮抗薬及びmAChRの広域拮抗薬のCLO誘発ドーパミン放出を測定し、特定のnAChRとムスカリン性コリン作動性受容体の線条体ドーパミン放出に及ぼす影響を評価		【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：実際の投与量が不明（本文中には150, 300 µmolと記載されている）、どのくらいのCLOが脳に移行しているのかも不明。 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：リスク評価とは関係しない研究と判断 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用しない文献と考える：脳内への投与であり経口摂取の毒性評価には使用できない。メカニズムの解釈に有用であれば使用しても良い。判断はご担当の先生にお任せします。 【薬形専門参考人より】 ・同上 (No.19に同じ)	
	情報募集 No. 27							神経毒性									クロチアジンがラットの線条体に直接興奮作用を起こすことを示した論文。		【論文の概要等】 ・雌ラットの脳の線条体に150、300 µMの濃度でマイクロダイアリス用プローブを介して投与した結果、150 µM以上で細胞外ドーパミンの増加が認められた。 ・そのほか、細胞外ドーパミン増加は、N-n-decilonicotinium iodide (NDNI)、メチルカコニチン (MLA) 又はアトロピンの前処理により減弱することが認められた。dihydro-β-erythroidine (DHβE) の前処理では細胞外ドーパミン増加に変化は認められなかった。		

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	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
22	情報 募集 No. 12	Elucidation of the neurological effects of clothianidin exposure at the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) using two-photon microscopy in vivo imaging.	Journal of Veterinary Medical Science (2022), Vol. 84, pp. 585-592	2022	Nishi et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.22-0013 Epub 2022 Mar 10 PMID: 35264496 PMCID: PMC9096047	神経毒性	原著			マウス	0, 47.2 50	47.2 (オス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) 濃度での試験 ・二光子顕微鏡を用いた直接脳細胞の活動評価	二光子顕微鏡を用いた in vivo イメージングによる無毒性量でのニューロン過活動を観察 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：投与が1用量、変化が軽微であり、時間依存性も見られない。 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：リスク評価とは関係しない研究と判断 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・報告されているようなニューロンの活性化は、どのような影響に繋がるのかご専門の先生の意見をお伺いしたい。 【柴形専門参考人より】 ・key events (KEs) の1つとして参考になる。一方でARFD, ADI設定に用いることができるかといえば、現時点では難しい。これらの論文は警告を提示しているのかもしれないが、リスク評価には用いない。評価書への記載はKEの1つとして記載をしてもよいとは個人的には考えています（イミダクロプリド同様）。 ・なぜリスク評価には用いることが難しいと考えるか：1つのラボから複数年度にわたって論文がだされ、研究者らも神経発生には精通しているグループである。彼らの結果には再現性があると考えられる。一方で同じグループのみからの論文であるようである。他ラボからも同様の論文があればさらに確度はあがる。 マウスとラットの感受性の違いも慎重にならざるを得ない。著者が影響を検出した試験法（手法）に対して、感度、精度が低いとは思わないし、結果を疑うこともないが、この事象を確認するために大規模な動物試験（バリデーションも含む）は必要であろう。 現行のTG試験で用いられている手法より、感度が高いとなれば、TG試験への導入にもつながるだろうが、現時点では不明である。 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・生体内蛍光Ca2+イメージングのための脳手術を実施した雄マウスに0、50 mg/kg体重の用量で、2週間水ゲル摂取させ、左脳の一次体性感覚野 (S1) のL2/3層におけるCa2+イメージングを2光子顕微鏡にて観察、定量化した。S1 L2/3層のニューロンにCa2+が持続的に流入し、ニューロンの過剰活性化が示された。 ・脳から抽出したRNAを用いたマイクロアレイ解析の結果、677遺伝子の発現増加、838遺伝子の発現減少が認められた。また、バイオインフォマティクス解析の結果から、これらの遺伝子には中枢神経系の炎症、大脳皮質の細胞死等に関する遺伝子が含まれていた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。	

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
23	48	Aging-related changes in the sensitivity of behavioural effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin in male mice	Toxicology Letters (2021), Vol. 342, pp. 95-103	2021	Hirano, T; Miyata, Y; Kubo, S; Ohno, S; Onaru, K; Maeda, M; Kitauchi, S; Nishi, M; Tabuchi, Y; Ikenaka, Y; Ichise, T; Nakayama, SMM; Ishizuka, M; Arizono, K; Takahashi, K; Kato, K; Mantani, Y; Yokoyama, T; Hoshi, N	Life Science Research Center, University of Toyama	http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.02.010 doi: 10.1016/j.toxlet.2021.02.010 Epub 2021 Feb 17 PMID: 33609686	毒性	原著	×	なし	in vivo(マウス)	0, 5, 50 mg/kg 単回強制経口投与	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> 成体マウス（12週齢）と（90週齢）クロチアニジンをNOAELレベルで経口投与し、情動行動に関する4つの行動試験を実施し、血液、脳、尿中のクロチアニジン及び代謝物の濃度を測定 本試験は標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 被験物質は市販製剤から抽出し、関連情報（有効期限、分析証明書）は不明であり、有効成分以外に含まれている物質についても言及されていない 投与量は2段階であり、明確な用量相関性を評価することはできない。また、供試動物数について、図中では1群あたり5～6匹の範囲で記載されており、それぞれの群で具体的に何匹に投与したかが不明 投与した試料の被験物質濃度は分析的に確認されていない 分析法バリデーション、検出された物質の同一性を確認するための情報がない 行動学的影響とクロチアニジン及び代謝物の組織内濃度のみを測定し、他の試験エンドポイント（例：食餌量、体重、死亡率など）はない 区分cと判断 	<ul style="list-style-type: none"> 成体マウス（12週齢）と（90週齢）クロチアニジンをNOAELレベルで経口投与し、情動行動に関する4つの行動試験を実施し、血液、脳、尿中のクロチアニジン及び代謝物の濃度を測定 	<ul style="list-style-type: none"> 【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：1用量のみ、同じマウスを2週間の間隔を開けて、複数回投与しており、その影響は不明、動態のデータが重要かは判断できない。 ・実際にデータが有るのは5 mg/kgの1用量、50 mg/kgではオープンフィールドテストにて深刻な影響が見られているため。 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：行動学的変化に加齢の差がみられているが、再現性などを担保するデータが必要と思われる。神経毒性は問題になっていないので、リスク評価に関係しないと判断。 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：老齢マウスでは代謝能が落ちて影響が出やすい。 【柴形専門参考人より】 ・同上（No.22に同じ） 	<ul style="list-style-type: none"> 【論文の概要等】 ・雄の成熟マウス（12週齢）及び加齢マウス（90週齢）に0, 5, 50 mg/kg体重の用量で2週間間隔で4回強制経口投与して、1回目投与後にオープンフィールド試験、2回目投与後に高架式オープンプラットフォーム試験、3回目投与後に明暗選択試験、4回目投与後に高架式十字迷路試験が実施された。50 mg/kg体重投与群では両マウスともオープンフィールド試験にて深刻な行動抑制が認められ、ほかの行動試験は実施されなかった。成熟マウスの5 mg/kg体重投与群では、いずれの試験においても有意な変化は認められなかった。加齢マウスの5 mg/kg体重投与群では、オープンフィールド試験で総移動距離の減少、高架式十字迷路試験で総移動距離及び総進入回数の減少が認められた。 ・また、加齢マウスは成熟マウスに比べ、各試験において、総移動距離の有意な低値等が認められた。 ・最終投与3時間後に血液、尿、脳、肝臓及び腎臓を採取し、クロチアニジン及び代謝物（MNG、TMG、TZG、TZMU、TZNG）を分析した結果、血液ではクロチアニジン並びに代謝物MNG、TZMU及びTZNGが、脳ではクロチアニジン並びに代謝物TMG、TZMU及びTZNGが加齢マウスにおいて、成熟マウスより高い濃度で検出された。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。
情報 募集 No. 13								認知 情動 変容/ 加齢 影響					47.2 (オス) ※事務局注				<ul style="list-style-type: none"> 無毒性量(NOAEL)濃度での試験 老齢マウスを用いた加齢の影響解析 	<ul style="list-style-type: none"> 老齢マウスに無毒性量を投与し、原体とその代謝物の濃度が成人群と比較して、血液と脳で有意に高く、運動活性を低下させる 	<ul style="list-style-type: none"> ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。 	

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
24	情報 募集 No. 8	Neurotoxicity and behavioral disorders induced in mice by acute exposure to the diamide insecticide chlorantraniliprole.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 497-506	2023	Kimura et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0041 Epub 2023 Feb 28 PMID: 36858584 PMCID: PMC10139785	神経毒性	原著			マウス	0, 47.2 50	47.2 (オス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) の影響検証 ・認知行動変容の発症機序解明 ・クロラントラニプロールとの比較検証	クロチアニジンを陽性対照として実験 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。		【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：1用量、主題がクロチアニジンではない、23の supplementと同様のデータ 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：神経毒性は問題になっていないので、リスク評価に関係しないと判断 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかという評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【柴形専門参考人より】 ・同上 (No.22に同じ) 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・雄マウスに0、50 mg/kg体重の用量で2週間間隔で2回強制経口投与し、1回目投与後にオープンフィールド試験、2回目投与後に高架式十字迷路試験が実施された。オープンフィールド試験では総移動距離及びセンターゾーン滞在時間の減少、高架式十字迷路試験では総移動距離の減少が認められた。また、試験中にマウスの発声が増加した。 ・また、高架式十字迷路試験後のクロチアニジン投与群において、血漿中ヒスタミン及びコルチコステロンの増加が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。

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
25	情報 募集 No. 11	Sex-specific behavioral effects of acute exposure to the neonicotinoid clothianidin in mice.	Toxicology and Applied Pharmacology (2022), Vol. 456, p.116283	2022	Kubo, Hirano et al. (co-first author)	Kobe University	doi: 10.1016/j.taap.2022.116283 Epub 2022 Oct 14 PMID: 36252886	認知 情動 変容/ 性差	原著			マウス	0, 5, 50	47.2 (オス) ※事務局注				・性差解明	無毒性量以下で、認知記憶・情動行動には明確な性差があり、雄マウスの神経行動学的な脆弱性が明らかになった ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【久米専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献？：用量依存性なし、同じマウスを2週間の間隔を開けて、複数回投与しており、その影響は不明、性差の情報は重要かも。 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：神経毒性は問題になっていないので、リスク評価に関係しないと判断 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【柴形専門参考人より】 ・同上（No.22に同じ） 【論文の概要等】 ・雌雄マウスに0、5、50 mg/kg体重の用量（バーンス迷路試験では0、50 mg/kg体重）で単回強制経口投与し各行動試験が実施された。 ・オープンフィールド試験では、50 mg/kg体重投与群の雄で総移動距離の減少が認められた。 ・高架式十字迷路試験では、5 mg/kg体重以上投与群の雄でオープンアーム滞在率の減少、50 mg/kg体重投与群の雄でアーム進入回数減少、雌でオープンアーム滞在率の減少が認められた。 ・新規物体認識試験では、用量依存적ではないが、5 mg/kg体重以上投与群で新奇物体への探索行動減少が認められた。 ・バーンス迷路試験では、移動距離及び逃避箱に入るまでの時間の増加が認められた。 ・このほか、高架式十字迷路試験後の雌雄の視床室傍核及びバーンス迷路試験後の雄の海馬歯状回でc-fosの増加が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。

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
26	情報 募集 No. 3	No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) clothianidin, a neonicotinoid pesticide, impairs hippocampal memory and motor learning associated with alteration of gene expression in cerebellum.	Journal of Veterinary Medical Science (2024), Vol. 86, pp. 340-348	2024	Hara et al.	Kobe University	doi:10.1292/jvms.23-0516 Epub 2024 Feb 5 PMID: 38311399 PMID: 38311399 PMCID: PMC10963099	発達神経毒性	原著			マウス	0, 47.2 50	47.2 (オス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) の影響検証 ・小脳・海馬への農薬の影響	無毒性量CLOは海馬の記憶を障害し、自発運動量と運動機能を低下させることがわかった。我々は初めて、運動機能障害に関連する小脳の遺伝子発現の複数の変化を報告した。 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：1用量、データ解析に疑義あり 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：神経毒性は問題になっていないので、リスク評価に関係しないと判断 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【柴形専門参考人より】 ・同上（No.22に同じ） 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・雄マウスに0、50 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与した結果、位置認識試験では総移動距離及び移動速度の減少等、ロータロッド試験ではロッド滞在時間の減少等が認められた。 ・位置認識試験後のマウスの海馬歯状回でc-fos発現細胞の減少が認められた。 ・ロータロッド試験後のマウスの小脳から抽出したmRNAを用いたマイクロアレイ解析の結果、510遺伝子の発現増加、430遺伝子の発現減少が認められた。qRT-PCRにより、Cacna1g遺伝子発現の減少、Syne1、Rora遺伝子発現の増加が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。	

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
27	37	NOAEL-dose of a neonicotinoid pesticide, clothianidin, acutely induce anxiety-related behavior with human-audible vocalizations in male mice in a novel environment	Toxicology Letters (2018), Vol. 282, pp. 57-63	2018	Hirano, T; Yanai, S; Takada, T; Yoneda, N; Omotehara, T; Kubota, N; Minami, K; Yamamoto, A; Mantani, Y; Yokoyama, T; Kitagawa, H; Hoshi, N	Laboratory of Animal Molecular Morphology, Department of Animal Science, Graduate School of Agricultural Science, Kobe University	http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.10.010 doi: 10.1016/j.toxlet.2017.10.010 Epub 2017 Oct 10 PMID: 29030271	毒性	原著	×	なし	in vivo(マウス)	0.5または50 mg/kg単回強制経口投与	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・C57BL/6N雄マウスにクロチアニジンを単回投与し、高架式十字迷路試験を実施し、神経行動学的影響について評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・被験物質は市販製剤から抽出し、関連情報(有効期限、分析証明書)は不明であり、有効成分以外に含まれている物質についても言及されていない ・被験物質はゾンデを用いて0.5%カルボキシメチルセルロースに溶解して経口投与、投与量は2段階のみであり、明確な用量相関性を評価することはできない ・投与した試料の被験物質濃度は分析的に確認されていない ・Material and methods において「1 ケージあたり 5~6 匹で飼育し、ケージ毎に分割して投与した」旨の記載がある一方、図中では対照群が n=14 とされている。ケージ毎の飼育頭数と対照群の頭数の整合性が合わず、各投与群の割り付けの記載について正否が不明 ・区分 c と判断 	<ul style="list-style-type: none"> ・C57BL/6N雄マウスにクロチアニジンを単回投与し、高架式十字迷路試験を実施し、神経行動学的影響について評価 	<ul style="list-style-type: none"> 【久米専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献? : ストレス状況下では、影響が見られる。ただし毒性なのかどうかは疑問。 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献: 神経毒性は問題になっていないので、リスク評価に関係しないと判断 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする: 認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【柴形専門参考人より】 ・同上 (No.22に同じ) 	<ul style="list-style-type: none"> 【論文の概要等】 ・雄マウスに0、5、50 mg/kg体重の用量で麻酔下単回経口投与した結果、高架式十字迷路試験において、50 mg/kg体重投与群で総移動距離及びアーム進入回数の減少並びに発声の増加が認められた。5 mg/kg体重以上投与群で、用量相関性はないが、オープンアーム滞在割合及び進入割合の減少が認められた。 ・そのほか、50 mg/kg体重投与群の視床室傍核及び海馬歯状回でc-fos発現細胞の増加が認められた。 ・被験物質(クロチアニジン)は製剤から抽出されている。
情報募集 No. 20								認知情動変容					47.2 (オス) ※事務局注1				<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量(NOAEL)濃度でも認知情動変容が証明された(OECDガイドライン試験では、調べられていない、認定されていない) ・若い雄マウスに無毒性量を1回投与すると、無毒性量以下でも不安行動(ヒト可聴域異常啼鳴)を示し、海馬など脳に異常が確認された 	<ul style="list-style-type: none"> 【農業再評価結果に対する反証】※事務局注2 ①対照群が無い、②動物数が明記されていない、③被験物質情報が無い、対しての回答: ①対照群はあります。査読付国際雑誌で、対照群の無い実験が掲載されるわけがない。②きちんと明記されていますし、詳細は引用して示している。複数論文を公表している場合によくあること ※事務局注1: クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量(雄: 47.2 mg/kg体重/日)についての記載と思われる。 ※事務局注2: リスク管理機関から令和4年12月14日付けで提出された公表文献報告書に記載の内容に対するコメントと思われる。 		

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
28	追補027 (13-8)	Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models	COGNITIVE NEURODYNAMICS, 8 (5), 411-416	2014	Özdemir, HH et al.	Dicle University	http://dx.doi.org/10.1007/s11571-014-9293-1	薬理	原著	-	-	ラット	0, 2, 8, 24	8	24	-	・実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していない ・被験物質の純度の記載がない。 ・ 雄で日齢 投与媒体が異なる。被験物質が十分溶解しているかどうか確認できない	ラットにおけるクロチアニジンの学習及び記憶能力並びに関連遺伝子発現に対する影響を示した文献。 クロチアニジン (2, 8及び24 mg/kg) を幼齢 (各群46匹) 及び成体 (各群6匹) のWistarラットに強制経口投与し、モリス水迷路テストとプローブテストによって認知機能と学習機能を評価した。また海馬から単離した組織のN-メチルD-アスパラギン酸1 (GRIN1)、ムスカリン受容体M1、シナプトフィジン(SYP)及び神経成長関連タンパク質43 (GAP-43)の発現レベルを、リアルタイムPCR法により測定した。モリス水迷路試験では、クロチアニジン投与による成体ラットと幼齢ラットに変化は見られなかったが (p>0.05)、プローブテストでは24 mg/kg投与後の幼齢ラットと対照群の間では有意な変化が認められた (p<0.05)。GRIN1、M1、SYP、GAP-43の発現レベルは、対照と比較しても変化はなかった (p>0.05)。 NOAEL付近の影響を検証した結果であるが、被験物質の純度の記載がなく、実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していないため、区分とした。	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：実験条件に疑問点がある。 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：神経毒性や学習障害は問題になっていないので、リスク評価に関係しないと判断 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【栗形専門参考人より】 ・同上 (No.22に同じ) 【論文の概要等】 ・雄の幼若ラット (7日齢) に90日間、0, 2, 8, 24 mg/kg体重の用量で強制経口投与し、モリス水迷路試験を実施した結果、プローブテストにおいて、24 mg/kg体重/日投与群でプラットフォームの滞在時間割合の減少が認められた。雄の成熟ラットでは、変化は認められなかった。 ・両ラットとも、海馬におけるGRIN1、SYP、GAP-43、M1のmRNA発現レベルに変動は認められなかった。 ・幼若ラットと成熟ラットで溶媒が異なる (幼若ラット：水、成熟ラット：コーン油又はDMSO)。 ・成熟ラットでは、対照群とクロチアニジン投与群で投与期間が異なる (対照群：1か月、クロチアニジン投与群：3か月)。	
29	追補001 (13-12)	The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice	Journal of Veterinary Medical Science (2015), Vol. 77 pp. 1207-1215	2015	Hirano, T et al.	Kobe University	http://dx.doi.org/10.1292/jvms.15-0188 doi: 10.1292/jvms.15-0188 Epub 2015 May 10 PMID: 25960033 PMCID: PMC4638285	生殖毒	原著	-	-	マウス	0, 10, 50, 250	-	-	-	・慢性ストレス下という実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していない ・正確な投与量が確認できない ・用量相関性が不明確	雄マウスの行動機能及び生殖機能に対するクロチアニジンと環境ストレスの複合効果に関する文献。 予測不可能な慢性ストレス下でネオニコチノイドであるクロチアニジン (0, 10, 50及び250 mg/kg/日) を4週間経口投与した雄マウス (各群5匹) の免疫組織化学的及び行動的分析を実施した。クロチアニジン+ストレス負荷マウスの精巣では、精細上皮の空胞化と抗酸化酵素グルタチオンペルオキシダーゼ4の免疫反応性の低下が観察された。オープンフィールド試験では運動活動には影響がなかったものの、クロチアニジン及びストレスによりマウスの不安様行動が上昇した。 NOAEL付近の影響を検証した結果であるが、慢性ストレス下という実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していないため、区分とした。	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：ストレスがない場合は基本的には有意差なし、10, 250 mg/kg体重/日でのオープンフィールドでの減少もばらつきが大きく、用量依存性も見られないため重視できない。 【佐藤専門委員より】 ・評価に使用しない文献：特に毒性に関する追加情報なしと判断 【堀本専門委員より】 ・評価に使用しない文献でいいと思います。 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：ストレス存在下での影響であり、評価には使えない。 【栗形専門参考人より】 ・同上 (No.22に同じ) ・ストレス負荷による変化を確認している。 【論文の概要等】 ・慢性ストレス存在下又は非存在下において、0, 10, 50, 250 mg/kg体重/日の用量で雄マウスに4週間水ゲル摂取させた結果、慢性ストレス非存在下では、250 mg/kg体重/日投与群で体重減少、10及び250 mg/kg体重/日投与群でオープンフィールド試験の中央ゾーン滞在時間の減少が認められた。病理組織学的検査においては、精巣上皮の空胞変性、精子細胞におけるGPx4発現減少等が認められた。 ・被験物質 (クロチアニジン) は製剤から抽出されている。	
	情報募集 No. 22							認知変容/生殖発生/次世代影響					47.2 (オス) ※事務局注				・無毒性量 (NOAEL) 濃度でも認知情動変容及び生殖毒性が証明された - ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量 (雄：47.2 mg/kg体重/日) についての記載と思われる。			

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
30	追補003 (13-41)	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 (2021), Vol. 83, pp. 542-548	2021	Maeda, M et al.	Kobe University	http://dx.doi.org/10.1292/jvms.20-0721 doi: 10.1292/jvms.20-0721 Epub 2021 Feb 1 PMID: 33518607 ;PMCID PMC8025408	神経毒	原著	-	-	マウス	0, 65	-	65	-	・2用量区である ・投与方法も含め、実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していない	胎児及び授乳期におけるNOAEL相当量のクロチアニジンの暴露が、雄マウスの神経新生を阻害し、発育段階でさまざまな行動異常を誘発することを検証した文献。 妊娠マウスに胎生期1.5日から出生後21日目までクロチアニジン（0または65 mg/kg/日）を経口投与し、幼齢マウス（各群3～5匹）と成体マウス（各群4～6匹）における神経行動学的影響を評価した結果、幼齢マウスで不安様行動が、成体マウスで自発運動活動の有意な増加が観察され、また幼齢マウスと成体マウスで海馬歯状回のニューロン活動とニューロン形成が阻害された。 2用量区であること、投与方法も含め、実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していないため、区分cとした。	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：データの解釈に疑義がある。（c-fos発現量が増えているにも関わらずニューロン活動が抑制されている、海馬DGでのニューロン数の減少は定量的でないなど） 【堀本専門委員より】 ・No.30～34は評価に使用する可能性のある論文でいいと思います。但し、ADIやARfD等のリスク評価には1用量しかないことや用量相関性がみられないこと、限定された行動試験法、投与量を裏付ける情報不足等の問題があると考えます。評価書への反映については、イミダクロプリドの記載に準じた形が良いのではないかと考えます。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【柴形専門参考人より】 ・同上（No.22に同じ）	【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・妊娠期/哺育期マウスの胎齢1.5～哺育21日に0.65 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取させ、雄の児動物について3、10週齢時に行動試験が実施された。 ・オープンフィールド試験では、10週齢時に総移動距離及び移動速度の増加が認められた。 ・高架式十字迷路試験では、3週齢時にオープンアーム進入率の減少が認められた。 ・また、行動試験後の病理組織学的検査において、海馬歯状回におけるc-fos陽性細胞の増加傾向（3及び10週齢時）、ダブルコルチン（DCX）陽性細胞の減少傾向が認められた。 ・被験物質に関する情報（由来）がない。
31	情報募集 No. 6	Transgenerational effects of developmental neurotoxicity induced by exposure to a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of neonicotinoid pesticide clothianidin.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 1023-1029	2023	Shoda et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0101. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37544714 ; PMCID: PMC10539822.	認知情動変容/継世代影響	原著	-	-	マウス	0, 47.2 65	47.2 (オス) ※事務局注	-	-	・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・認知情動変容の継世代影響の発症機序解明	妊娠・授乳期のF0世代に無毒性量のCLOを曝露し、F1, F2, F3世代の神経行動学的な継世代影響を検証し、曾孫世代まで影響が認められることを明らかにした ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献？：F2, F3に関しては、直接の投与ではないため、本当にCLOの影響かは判断できない、一方、F1に関しては、open armへの侵入率は減少しているが、毒性と言えるのかは不明。 【堀本専門委員より】 ・No.30に同じ 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【柴形専門参考人より】 ・同上（No.22に同じ）	【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・妊娠期/哺育期マウスの胎齢1.5～哺育21日に0.65 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取させ、F1, F2, F3世代の雄の児動物について10週齢時に行動試験が実施された。高架式十字迷路試験では、F1世代において総アーム進入回数及びオープンアーム進入率減少が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。

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
32	情報募集 No. 7	Developmental stage-specific exposure and neurotoxicity evaluation of low-dose clothianidin during neuronal circuit formation.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 486-496	2023	Shoda et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.22-0570 Epub 2023 Mar 1 PMID: 36858607 PMCID: PMC10139798	発達神経毒性	原著			マウス	0, 65.1 65	65.1 (メス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) の影響検証 ・発達神経毒性の発症機序解明	妊娠・授乳期のF0世代に無毒性量のCLOを曝露し、F1、 F2 、F3世代の神経行動学的な継世代影響を検証し、曾孫世代まで影響が認められることを明らかにした。 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雌：65.1 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：内容からすると母動物への投与と推測されるが、方法ではメスの子孫への投与となっている、変化は見られるが毒性と言えるのか不明 【堀本専門委員より】 ・No.30に同じ 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生のご意見を伺いたい。 【柴形専門参考人より】 ・同上 (No.22に同じ)	【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・妊娠/哺乳期マウスの胎齢9～12日、胎齢15～18日、生後1～4日又は生後11～14日に0.65 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取（妊娠期）させ又は強制経口投与（授乳期）して、雄の児動物の3、10週齢時に行動試験が実施された。 ・オープンフィールド試験では、胎齢9～12日投与群及び胎齢15～18日投与群において、10週齢時にセンターゾーン滞在率の減少が認められた。 ・高架式十字迷路試験では、生後1～4日投与群において、10週齢時に総移動距離及び総アーム進入回数の増加並びに海馬歯状回におけるDCX陽性細胞の減少が認められた。 ・生後1～4日投与群の3及び10週齢のマウスの海馬から抽出したRNAを用いたマイクロアレイ解析の結果、3週齢では502遺伝子の発現増加、521遺伝子の発現減少、10週齢では365遺伝子の発現増加、527遺伝子の発現減少が認められ、Ingenuity pathway analysis (IPA)により、神経突起の分岐等の関連遺伝子が増加、神経突起伸長等の関連遺伝子が減少すると考えられた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。
33	8	Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet	Birth Defects Research Part B-Developmental and Reproductive Toxicology, 95 (2), 151-159	2012	Tanaka, T	Department of Environmental Health and Toxicology, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health	http://dx.doi.org/10.1002/dr.20349	毒性	原著	×	なし	in vivo(マウス)	0% (コントロール)、0.003, 0.006, 0.012% 混餌投与	-	-	-	・マウスのF0世代の5週齢からF1世代の11週齢まで、クロチアニジンを混餌投与し、繁殖性及び神経行動学的なパラメーターを測定 ・OECD TG.426に準拠した非GLP試験 ・供試生物にマウスを使用 ・被験物質情報は、有効期限、実測した純度の確認、分析証明書等が記載 ・飼料は隔月で調製、飼料中の被験物質濃度は測定されておらず、飼料中の被験物質の均一性と保存安定性は分析的に検証されていない ・1群当たり10匹（ガイドラインでは20） ・無処理対照群あり ・区分と判断	マウスのF0世代の5週齢からF1世代の11週齢まで、クロチアニジンを混餌投与し、繁殖性及び神経行動学的なパラメーターを測定	【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：用量依存性が見られない、変化は見られるが毒性と言えるのか不明。 【堀本専門委員より】 ・No.30に同じ 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：体重増加以外に認められている影響は、用量依存性が無い。 【柴形専門参考人より】 ・同上 (No.22に同じ)	【論文の概要等】 ・F0雌雄マウスの5週齢からF1の11週に0、0.003、0.006、0.012%の濃度 [F0：3.84～4.97、8.40～9.97、17.3～21.3 mg/kg体重/日 (5週齢～妊娠)、15.2、30.6、60.3 mg/kg体重/日 (哺乳期)、F1：4.5～5.45、9.0～11.1、19.1～22.0 mg/kg体重/日] で混餌投与（交配：9週齢、離乳：出生後4週齢）した結果、F0世代の雄で探索行動等に用量依存的な増加（8週齢時）が認められた。F1世代の0.003%以上投与群で用量依存性はないが、体重増加（哺乳4日）が認められたほか、0.003及び0.006%投与群で遊泳発達遅延等が認められたが、0.012%投与群では変化が認められなかった。 ・OECDテストガイドライン426に基づき実施された試験。 ・第6版審議において、参考資料として評価書に記載。[評価書案 II.13.(4)]

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
34	6	Effects of maternal clothianidin exposure on behavioral development in F-1 generation mice	Toxicology and Industrial Health, 28 (8), 697-707	2012	Tanaka, T	Department of Environmental Health and Toxicology, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health	http://dx.doi.org/10.1177/0748233714222726	毒性	原著	×	なし	in vivo(マウス)	0% (対照)、0.002%、0.006%及び0.018% 混餌投与	-	-	-	・雌マウスを妊娠期及び授乳期にクロチアニジンにばく露し、F-1世代において、繁殖性及び神経行動学的パラメーターを測定 ・OECD TG.426に準拠した非GLP試験 ・供試生物にマウスを使用 ・被験物質情報は、有効期限、実測した純度の確認、分析証明書等が記載 ・飼料は隔月で調製。飼料中の被験物質含有量は測定されておらず、飼料中被験物質の均一性と保存安定性は分析的に検証されていない ・1群当たり10匹（ガイドラインでは20） ・無処理対照群あり ・区分と判断	・雌マウスを妊娠期及び授乳期にクロチアニジンにばく露し、F1世代において、繁殖性及び神経行動学的パラメーターを測定		【久米専門委員より】 ・評価に使用しない文献：用量依存性が見られない、変化は見られるが毒性と言えるのか不明。 【堀本専門委員より】 ・No.30に同じ 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：体重増加以外に認められている影響は、用量依存性が無い。 【柴形専門参考人より】 ・同上（No.22に同じ） 【論文の概要等】 ・母動物マウスの妊娠期から哺育4週に0、0.002、0.006、0.018%の濃度（妊娠期：3.00、8.81、28.6 mg/kg体重/日、哺育期：11.7、32.7、99.7 mg/kg体重/日）で混餌投与した結果、児動物の雄で探索行動時の移動速度の用量依存的な増加（3週齢時）が認められたほか、0.002%以上投与群の児動物で用量依存性のない体重増加（雄：哺育4日、雌：哺育4、7、21日）、0.002%投与群の児動物の雌で立ち直り反射の促進（哺育7日）等が認められた。 ・OECDテストガイドライン426に基づき実施された試験。 ・第6版審議において、参考資料として評価書に記載。[評価書案 II.13.(3)]
35	情報 募集 No. 2	Effect of clothianidin exposure at the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in a mouse model of atopic dermatitis.	Journal of Veterinary Medical Science (2024), Vol. 86, pp. 333-339	2024	Ishida et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0515 PMID: 38311400 PMCID: PMC10963095	免疫 毒性/ アト ピー性 皮膚 炎	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) の影響検証 ・アトピー性皮膚炎への農薬の影響 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん試験の無毒性量（雄：47.2 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	アトピー性皮膚炎（AD）モデルマウスにおいて無毒性量CLOは血漿中の総IgE濃度を増加させたが、ADの初期段階における表皮肥厚、肥満細胞数、血漿ヒスタミン濃度を減少させ、ADの初期症状を抑制することを初めて示した。	【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：アトピーの症状を緩和する？ 【黒田専門参考人より】 ・リストに書いてある内容でいいかと思います。 【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・雄のアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に0、47.2 mg/kg体重/日の用量で最長40日間水ゲル摂取させ、投与12日以降にアレルギーを含む軟膏塗布（2回/週、計6回）によりアトピー性皮膚炎を誘発した。初回誘発14、21、28日後に表皮肥厚、肥満細胞数、血漿IgE及びヒスタミン濃度を測定した結果、表皮肥厚の減少傾向（初回誘発14、21日後）並びに肥満細胞数及び血漿ヒスタミン濃度の減少（初回誘発14日後）が認められた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。	

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
36	追補009 (13-32)	Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats	Journal of Veterinary Medical Science (2020), Vol. 82, pp. 360-372	2020	Onaru, K et al.	Kobe University	http://dx.doi.org/10.1292/jvms.19-0689 doi: 10.1292/jvms.19-0689 Epub 2020 Jan 27 PMID: 31983703 PMCID: PMC7118483.	免疫毒	原著	-	-	ラット	0, 30, 300	30	300	-	・実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していない	Sprague-Dawleyラットにおけるクロチアニジンの亜慢性経口投与による免疫毒性評価に関する文献。 Sprague-Dawleyラット（各群3匹）にクロチアニジン（0, 30及び300 mg/kg/日）を28日間経口投与し、臓器重量と体重、組織病理学、免疫組織化学（TCR アルファ ベータ、CD4、CD8、CD11b、CD68、CD103）によって評価した。さらに、一部の胃腸管内容物について予備的な腸内細菌叢の分析を行った。その結果、300 mg/kg/日群では軟便、体重増加の抑制、臓器重量の顕著な変化（胸腺：減少、肝臓：増加）、腸内細菌叢の変化が見られた。免疫器官に明らかな病理組織学的変化はなかった。30及び300 mg/kg/日群の各1匹のラットで耳介の肉芽腫が観察されたが、耳介の厚さや免疫組織化学に明らかな影響はなかった。 実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していないため、区分cとした。		【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【黒田専門参考人より】 ・リストに書いてある内容でいいかと思います。
	情報募集 No. 17							腸管免疫毒性					27.9 (オス) ※事務局注				ラットに無毒性量を投与すると、胸腺が縮小（30%↓）、腸内細菌叢のdysbiosisが起こり、炎症反応が増強したことを明らかにした初めての報告 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるラットを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量（雄：27.9 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。	【論文の概要等】 ・雄ラットに0, 30, 300 mg/kg体重/日の用量で28日間強制経口投与（投与22日に腹部をDNFBにより感作、投与28日に右耳にDNFB塗布）して免疫系臓器重量、IV型アレルギー反応及び腸内細菌叢への影響が検討された。300 mg/kg体重/日投与群で、体重増加抑制、胸腺比重量減少、肝臓比重量増加が認められたが、耳の肥厚及び免疫系臓器の病理組織学的所見に明らかな変化は認められなかった。300 mg/kg体重/日投与群では、腸内細菌叢の構成が異なっていた。 ・被験物質（クロチアニジン）は製剤から抽出されている。		

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
37	情報 募集 No. 9	Next-generation effects of fetal and lactational exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on the immune system and gut microbiota.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 434-442	2023	Murata et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0038 Epub 2023 Mar 17 PMID: 36806246 PMCID: PMC10139787	腸管免疫毒性/継世代影響	原著			マウス	0, 65.1 65	65.1 (メス) ※事務局注			・無毒性量 (NOAEL) の影響検証 ・腸管免疫毒性の継世代影響解明	妊娠・授乳期のF0世代に無毒性量のCLOを曝露し、F1、F2、F3世代の胸腺・腸管免疫系への継世代影響を検証、増悪することを明らかにした。 ※事務局注：クロチアジンを評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（雌：65.1 mg/kg体重/日）についての記載と思われる。		【小澤専門参考人より】 ・製剤からクロチアジンを抽出した方法に問題なし。 【小野専門参考人より】 ・どちらかというと評価に使用しない文献と考えるが、判断はご担当の先生にお任せする：毒性影響なのか？ 【黒田専門参考人より】 ・「α多様性の増加が認められた」といいと思いますが、文章的には「α多様性における4つの指標のうち3つでは有意差は見られず、α多様性が増加したACEの結果もCLOによる多様性への顕著な影響を示していなかったことから、CLOが腸内細菌叢の多様性に与える影響は小さいことが示唆された」と書かれていますので、「α多様性の増加が認められたが、多様性に与える影響は小さいと考えられた」という感じでいいのかなと思います。その後の文章に「炎症を抑えるような菌の変化は3週齢で見られたものの、10週齢になると消えるので、CLOの効果は一時的なもので、長期的な変化は確認されなかった。」とのことなので、腸内環境への影響はあるけれど、そのうち元に戻るということだと思います。また、「NOAEL量のCLOが腸内細菌に与える影響は有意ではないものの、CLOが次世代の腸内細菌叢の構成を変化させ、免疫系にも影響を与える可能性があることを示唆している。」と書かれていますが、今回のデータからは直接的な弊害は見れていないようです。
																		【論文の概要等】 ・投与は1用量 ・妊娠期/哺育期マウスの胎齢1.5～哺育21日に0、65 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取させ、母動物（哺育21日）及び子動物（3及び10週齢時）の免疫系臓器及び腸内細菌叢への影響について検討された。 ・母動物で副腎重量の減少及び胸腺髄質におけるCD68陽性領域の減少、子動物で胸腺髄質面積当たりのハッサル小体数の増加（10週齢）、腸内細菌叢のα多様性の増加（10週齢）が認められた。 ・被験物質（クロチアジンは）は製剤から抽出されている。		
38	285	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	Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Istanbul University	http://dx.doi.org/10.1177/0748233718762609	毒性	原著	×	なし	in vitro	コメットアッセイ; 0、50、100、200、500µM	200 µM	500 µM	-	・アセタミプリド、クロチアジンを、イミダクロプリド、チアクロプリド、チアメトキサムをヒト神経芽腫 (SH-SY5Y)細胞及びヒト肝細胞癌 (HepG2)細胞に処理し、24時間及び48時間ばく露後のメチルテトラゾリウム及びニュートラルレッド取り込みを測定し、細胞毒性とDNA損傷に与える影響を調査 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・ヒト神経芽細胞腫、ヒト肝細胞癌細胞はLGC Standardsから購入 ・試験溶液中の最終DMSO濃度は示されておらず、1% DMSO溶液を対照とした ・無処理対照なし ・アルカリ性コメットアッセイはOECD TG.489に完全には準拠していない ・研究室の背景値（DMSO影響等）は不明 ・区分cと判断	・アセタミプリド、クロチアジンを、イミダクロプリド、チアクロプリド、チアメトキサムをヒト神経芽腫 (SH-SY5Y)細胞及びヒト肝細胞癌 (HepG2)細胞に処理し、24時間および48時間ばく露後のメチルテトラゾリウム及びニュートラルレッド取り込みを測定し、細胞毒性とDNA損傷に与える影響を調査		【杉山専門参考人より】 ・OECDのテストガイドラインに適合しない試験。 ・評価書内に、同様のエンドポイントとなるGLP試験として陰性のUDS試験結果も複数あり、当該情報の重要性は高いとは言えない。 【論文の概要等】 ・遺伝毒性試験（定性的） ・ヒト肝細胞癌由来細胞（HepG2）及びヒト神経芽細胞腫由来細胞（SHSY-5Y）を用いたコメット試験（0、50、100、200、500 µM 処理）の結果、SHSY-5Y細胞では500 µMで有意なTail intensityの増加が認められた。HepG2 細胞では有意な変化は認められなかった。 ・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[評価書案II.11.]。

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
39	320	Cytotoxicity and genotoxicity of clothianidin in human lymphocytes with or without metabolic activation system	Drug and Chemical Toxicology, 42 (4), 364-370	2019	Sekeroglu, ZA; Sekeroglu, V; Ucgun, E; Yedier, SK; Aydin, B	Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science and Letters, Ordu University	http://dx.doi.org/10.1080/01480545.2018.1438458	毒性	原著	×	なし	in vitro	0, 25, 50, 100 µg/ml	25µg/ml S9 mix非存在下	100µg/ml S9 mix非存在下	-	<ul style="list-style-type: none"> ・S9 mixの存在下（3時間処理）及び非存在下（48時間処理）で、クロチアニジンに曝露したヒトリンパ球を培養し、染色体異常及び小核試験で細胞毒性及び遺伝毒性効果を測定 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・in vitro哺乳類細胞小核試験はOECD TG.487に準拠 ・被験物質（純度99%以上）はシグマ・アルドリッチ社の分析標準品を用いたが、詳細情報（有効期限、分析証明書等）はない ・被験物質濃度の分析的検証はない ・処理に際しては、DMSOで原液を調製したが、試験液の最大DMSO濃度に関する情報はない ・溶媒対照、陽性対照はあるが、比較のための過去の陽性対照に関する情報がない ・補足データとして区分 b と判断 	<ul style="list-style-type: none"> ・S9 mixの存在下（3時間処理）及び非存在下（48時間処理）で、クロチアニジンに曝露したヒトリンパ球を培養し、染色体異常及び小核試験で細胞毒性及び遺伝毒性効果を測定 	<ul style="list-style-type: none"> 【論文の概要等】 ・遺伝毒性試験（定性的） ・ヒト末梢血リンパ球を用いたin vitro染色体異常試験（0、25、50、100 µg/mL処理、+/-S9）の結果、S9非存在下において50 µg/mL以上で、分裂指数（MI）の有意な減少及び染色体異常の有意な増加が認められたが、S9存在下では有意な変化は認められなかった。 ・ヒト末梢血リンパ球を用いたin vitro小核試験（0、25、50、100 µg/mL処理、+/-S9）の結果、S9非存在下において100 µg/mLで小核の有意な増加及び核分裂指数（NDI）の有意な減少が認められたが、S9存在下では有意な変化は認められなかった。 ・OECDテストガイドラインに準拠したin vitro染色体異常試験及びin vivo小核試験（いずれもGLP試験）が提出されている[評価書案 II.11.]。 	<ul style="list-style-type: none"> 【杉山専門参考人より】 ・評価書内に、同様のエンドポイントとなるin vivo GLP試験として陰性の小核試験結果も複数あり、当該情報の重要性は高いとは言えない。
40	403	Clothianidin induces DNA damage and oxidative stress in bronchial epithelial cells	Environmental and Molecular Mutagenesis, 61 (6), 647-655	2020	Sekeroglu, ZA; Sekeroglu, V; Aydin, B; Yedier, SK; Ilkun, E	Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science and Letters, Ordu University	http://dx.doi.org/10.1002/em.22376	毒性	原著	×	なし	in vitro	コメントアッセイ; 0.15, 0.3, 0.6 mM	0.15 mM	0.3 mM	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト気管支上皮細胞（BEAS-2B）をクロチアニジンで24、72及び120時間処理し、ヒト肺細胞における酸化ストレス、DNA一本鎖切断、DNA二本鎖切断に関するp53 binding protein 1（53BP1）及びリン酸化H2AX protein（γH2AX）のフォーク形成と修復を測定し、DNA損傷及び酸化ストレスに対する影響を検討 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLPメカニズム試験 ・ヒト気管支上皮細胞（BEAS-2B）はルイビル大学から入手し、無血清培地（LHG-8）で培養 ・被験物質は「Pestanal®」標準品を使用した。詳細情報（有効成分純度、有効期限、分析証明書等）はない ・溶媒としてアセトンで調製したが、被験物質を完全に溶解することができなかった ・処理液中の被験物質濃度は分析的に検証されていない ・8種類の被験物質濃度で24時間、72時間、120時間経過時に3連試験を行い用量相関性が認められたが、実際の処理濃度の不確かさにより、信頼性は低い ・区分 c と判断 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト気管支上皮細胞（BEAS-2B）をクロチアニジンで24、72および120時間処理し、ヒト肺細胞における酸化ストレス、DNA一本鎖切断、DNA二本鎖切断に関するp53 binding protein 1（53BP1）及びリン酸化H2AX protein（γH2AX）のフォーク形成と修復を測定し、DNA損傷および酸化ストレスに対する影響を検討 	<ul style="list-style-type: none"> 【論文の概要等】 ・遺伝毒性試験（定性的） ・ヒト気管支上皮由来細胞株（BEAS-2B）を用いたコメント試験（0.15、0.3、0.6 mM処理）の結果、0.15 mM以上で%DNA tailの増加等が認められた。 ・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[評価書案 II.11.]。 	<ul style="list-style-type: none"> 【杉山専門参考人より】 ・OECDのテストガイドラインに適合しない試験。 ・評価書内に、同様のエンドポイントとなるGLP試験として陰性のUDS試験結果も複数あり、当該情報の重要性は高いとは言えない。
41	追補055 (13-3)	Activation and Modulation of Human α4β2 Nicotinic Acetylcholine Receptors by the Neonicotinoids Clothianidin and Imidacloprid	JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH, 89 (8), 1295-1301	2011	Li, P et al.	Washington University School of Medicine	http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22644	薬理	原著	-	-	in vitro	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトα4β2ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化と調節に対するクロチアニジン及びイミダクロプリドの影響を検証した文献。 ・被験物質の純度の記載がない。 ・被験物質の投与媒体が確認できない 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトα4β2ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化と調節に対するクロチアニジン及びイミダクロプリドの影響を検証した文献。 ・クロチアニジンとイミダクロプリドは、ヒト神経細胞のα4β2ニコチン性アセチルコリン受容体の弱いアゴニストであることが示され、相対ピーク電流は1 mM アセチルコリン（ACh）による応答の1～4%であった。イミダクロプリドを同時に処理することによりAChによって誘発される電流を強く抑制した。シルドプロット分析から、ヒトα4β2受容体に対するイミダクロプリドの親和性は18 µMと推定された。低濃度のクロチアニジン処理により低濃度AChの応答が増強され、AChとクロチアニジンがそれぞれ1分子結合した受容体は、ACh1分子結合した受容体よりも高いゲート効率を有することを示唆している。クロチアニジンによりα4)2(β2)3受容体は(α4)3(β2)2受容体よりも有意に強く阻害された。用量相関性があり、作用性を解明する上で参考となる可能性はあるが、被験物質の純度の記載がないため、区分cとした。 	<ul style="list-style-type: none"> 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：α4β2 nAChRの活性化は、認知機能の向上や抗うつ作用に有用 【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献（定性的） ・ヒトα4β2ニコチン性ACh受容体発現HEK293細胞に、3～300 µM処理した結果、相対ピーク電流は1 mM AChへの応答の1～4%であり、ヒトα4β2ニコチン性ACh受容体の弱いアゴニストであることが示された。 	<ul style="list-style-type: none"> 【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献

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
42	追補328 (13-24)	Neonicotinoid insecticides differently modulate acetylcholine-induced currents on mammalian $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 175 (11), 1987-1998	2018	Cartereau, A et al.	Université d'Orléans	http://dx.doi.org/10.1111/bph.14018	薬理	原著	-	-	in vitro	10 μ M, 100 μ M, 1 mM	-	-	-	・実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合致していない ・被験物質の純度が記載されていない ・1濃度で実施された試験である	クロチアニン、アセタミプリド、チアマトキサムは哺乳動物の $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体におけるアセチルコリン誘導電流をそれぞれ異なる方法で調節することを示した文献。 二電極電圧固定電気生理学を使用して、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたニコチン性 γ 受容体に対する3種類のネオニコチノイド系殺虫剤（クロチアニン、アセタミプリド、チアマトキサム）の単一又は複数組み合わせによる薬理作用を調べた結果、クロチアニンとアセタミプリドは、哺乳動物の神経細胞 γ ニコチン性受容体のパーシャルアゴニストであったが、チアマトキサムは作用しなかった。クロチアニン及びアセタミプリド (10 μ M) を前処理することでACh (100 μ M) によって誘発される電流を大幅に増強したが、チアマトキサム (10 μ M) の前処理はACh誘発電流の振幅を減少させた。3つのネオニコチノイドを組み合わせることでACh誘発電流は減少した。 作用性を解明する上で参考となる可能性はあるが、定量的なデータとしては活用できないため、区分cとした。		【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献： $\alpha 7$ nAChRの活性化は、海馬では記憶の形成を助け、免疫細胞では炎症の抑制に働く。 【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献（定性的） ・ラット $\alpha 7$ ニコチン性ACh受容体発現アフリカツメガエル卵母細胞に、1 mM処理した結果、内向き電流を誘発し、EC50は0.74 mMであった。また、同細胞を10 μ Mのクロチアニンで前処理後に、100 μ MのAChで処理した結果、ACh誘発電流振幅を増大させた。
43	情報募集 No. 26	Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons.	Archives of Toxicology 2021 Jun;95(6):2081-2107	2021	Losser D et al	NMI Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tübingen	doi: 10.1007/s00204-021-03031-1. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33778899	ヒトニコチンアセチルコリン受容体への作用	原著	-	-	-	-	-	-	-	ガイドラインには適合しないが、クロチアニンがヒトのニコチン性アセチルコリン受容体に反応することを初めて示した重要な論文。とくに $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体は、脳神経系以外、免疫系、生殖系、上皮系などで重要な働きをしているので、評価に必要な論文。	クロチアニンなどネオニコチノイドの $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体に作用することを示した重要な論文。 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体は、脳神経系以外にも多様な働きをしており、免疫系、生殖系、上皮系などで重要な機能をしている。すぐに毒性には結びつかないかもしれないが、リスク評価に関わる重要な内容。	【美谷島専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献： $\alpha 7$ nAChRの活性化は、海馬では記憶の形成を助け、免疫細胞では炎症の抑制に働く。 【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 μ M処理した結果、10 μ M以上で細胞内遊離[Ca ²⁺] _i シグナルを誘発し、pEC25は3.85であった。 ・LUHMES細胞に0.1~100 μ Mクロチアニン存在下で3 μ Mニコチン又は3 μ M ACh処理した結果、ニコチン又はAChにより誘発される[Ca ²⁺] _i シグナルは抑制され、ニコチンに対するpIC50は5.41、AChに対するpIC50は5.46であった。	
44	315 情報募集 No. 19	Growth and neurite stimulating effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin on human neuroblastoma SH-SY5Y cells	Toxicology and Applied Pharmacology (2019), Vol. 383, p.114777	2019	Hirano, T; Minagawa, S; Furusawa, Y; Yunoki, T; Ikenaka, Y; Yokoyama, T; Hoshi, N; Tabuchi, Y	Life Science Research Center, University of Toyama	http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2019.114777 doi: 10.1016/j.taap.2019.114777 Epub 2019 Oct 15 PMID: 31626844.	毒性	原著	×	なし	in vitro	0.1、10 μ M又は0.1、10、100 μ M	-	-	-	・クロチアニンを処理したヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞において、細胞増殖、細胞内シグナル伝達活性及び遺伝子発現プロファイルの変化により細胞、機能的影響及び神経突起の伸長を測定して、神経細胞の分化に及ぼす影響を評価 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLP試験 ・試験は2濃度のみで実施したため、明確な用量相関性を評価することができない ・被験物質はDMSOに溶解し、溶液中の最終DMSO濃度は明確ではないが、試験設計に溶媒対照が含まれている ・被験物質クロチアニン（純度>99.8%）はSigma-Aldrichから入手したが、詳細情報（純度測定、有効期限データ、分析証明書等）はない ・区分cと判断	・クロチアニンを処理したヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞において、細胞増殖、細胞内シグナル伝達活性及び遺伝子発現プロファイルの変化により細胞、機能的影響及び神経突起の伸長を測定して、神経細胞の分化に及ぼす影響を評価 ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞に対し、その機能や形態に関わる遺伝子を減少させ、神経分化の過程で神経突起の長さを増加させる	【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：神経の成長を促進？ 【薬形専門参考人より】 ・リスク評価に用いることは難しい。in vitro試験はKEsとして考えられるが、用量相関性の確認は必要。 【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献（定性的） ・ヒト神経芽細胞腫由来細胞（SH-SY5Y）にクロチアニンを1~100 μ Mで処理した結果、1 μ M以上で神経突起の長さが増加し、100 μ Mで細胞数増加が認められた。また、トランスクリプトーム解析の結果、発現が低下した遺伝子の中には、神経機能及び神経形態に係る遺伝子も確認された。	

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	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
45	182	Mining the effect of the neonicotinoids imidacloprid and clothianidin on the chemical homeostasis and energy equilibrium of primary mouse neural stem/progenitor cells using metabolomics	Pesticide Biochemistry and Physiology, 168	2020	Fotopoulou, E; Lykogianni, M; Papadimitriou, E; Mavrikou, S; Machera, K; Kintzios, S; Thomaidou, D; Aliferis, KA	Laboratory of Pesticide Science, Agricultural University of Athens	http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104617	毒性	原著	×	なし	in vitro	-	-	-	-	・マウス神経幹細胞 (NSPC) 及びマウス神経芽細胞腫由来細胞 (N2a) に対するイミダクロプリド、クロチアニジン及びその混合物の毒性ならびにメタボロミクスによる代謝の変化を検討 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない非GLPメカニズム試験 ・被験物質はバイエルクロップサイエンス社から受領したが、詳細な情報 (純度測定、有効期限、分析証明書等) はない ・投与原液はDMSOで調製し、使用時まで-30°Cで保存したが、保存安定性データは欠如 ・溶媒対照あり ・試験システムの感度を確保するため対照として、毒性学的プロファイルと毒性メカニズムが確立されているダイアジノン (96% w/w, Sigma-Aldrich Ltd.) を供試 ・全体として制約あるものの信頼性は確保されているが、リスク評価のためのエンドポイントを提供するものではないため、補足データとして区分bと判断	マウス神経幹細胞 (NSPC) 及びマウス神経芽細胞腫由来細胞 (N2a) に対するイミダクロプリド、クロチアニジン及びその混合物の毒性ならびにメタボロミクスによる代謝の変化を検討	【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：かなり高濃度でのばく露 【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献 (定性的) ・初代マウス神経幹/前駆細胞 (NSPCs) 及びマウス神経芽細胞腫由来細胞 (N2a) にクロチアニジンを処理した結果、細胞増殖に対するIC50は、未分化のNa2細胞で>4,000 µM、分化したN2a細胞で3,550 µM、NSPCで510 µMであった。メタボロミクス解析の結果、クロチアニジン処理により、NSPCs細胞では、D-グルコース、グリセロール、L-乳酸等が高値、リン酸等は低値を示した。	
46	2	Exposure to neonicotinoid insecticides induces embryotoxicity in mice and rabbits	Toxicology, 392, 71-80	2017	Babel'ova, J; Sefcikova, Z; Cikova, S; Spirkova, A; Kovarikova, V; Koppel, J; Makarevich, AV; Chrenek, P; Fabian, D	Institute of Animal Physiology, Slovak Academy of Sciences	http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2017.10.011	毒性	原著	×	なし	in vitro	-	-	-	-	・2細胞期マウス及びウサギの胚盤胞細胞にチアクロプリド、アセトアミプリド、チオメトキサムチアメトキサム、クロチアニジンの有効成分または製剤を添加した培地で胚盤胞形成まで培養し、実態顕微鏡で、胚発生、細胞死等を観察して着床前胚の発達と質を調査 ・標準的なテストガイドラインに準拠していない ・供試化合物 (純度 99.9%, Sigma-Aldrich, Germany) についての情報不足 (分析時の純度、有効期限、分析証明書) ・溶媒対照あり ・被験物質濃度は分析的に検証されていない ・区分cと判断	・ネオニコチノイドに対する胚細胞の感受性を比較した。感受性はチアクロプリド > アセトアミプリド、チオメトキサムチアメトキサム > クロチアニジンの順であった	【美谷島専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：胚細胞への直接ばく露、クロチアニジンの細胞毒性はむしろ弱い 【薬形専門参考人より】 ・被験物質の情報は必要と考える。 【論文の概要等】 ・作用機序に関する文献 (定性的) ・妊娠マウスから分離した2細胞期の胚に0.1~100 µM処理した結果、100 µMで胚盤胞期に達する胚の割合、胚盤胞内の細胞数の減少が認められた。	
47	情報 募集 No. 16	Adverse effects of pesticides on regional biodiversity and their mechanisms . pp. 235-247.	In: Risks and Regulation of New Technologies (Matsuda T, Wolff J, Yanagawa T eds.) pp. 235-247	2020	Hoshi N (単著)	Kobe University	ISBN-10 9811586888 ISBN-13 : 978-9811586880	発達神経毒性/生殖・免疫発生	総説			マウス	0, 5, 50, 150	47.2/65.1 (オス/メス) ※事務局注			・ラットを用いた腸内細菌叢の次世代シーケンサーを用いた初めての解析 ※事務局注：クロチアニジン評価書第6版におけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量 (雄：47.2 mg/kg体重/日、雌：65.1 mg/kg体重/日) についての記載と思われる。	ネオニコチノイド系農薬が起す、発達神経毒性、生殖・免疫毒性に関する総説	【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：総説 【薬形専門参考人より】 ・レビューのため評価書にはこの論文を用いない。 【論文の概要等】 ・ネオニコチノイド系農薬の毒性に関する総説であり、クロチアニジンの神経毒性に係る複数の論文が引用されている。	

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
48	情報 募集 No. 23	Insight into the mechanism of reproductive dysfunction caused by neonicotinoid pesticides.	Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2014, Vol 37 pp.1439-1443	2014	Hoshi N	Kobe University	doi: 10.1248/bpb.b14-00359 PMID: 25177026	発達神経毒性/生殖発生	総説			ウズラ	0, 0.02, 50				・無毒性量(NOAEL)濃度でも認知情動変容が証明された	・クロチアニジンの生殖毒性を初めて報告した総説	【義澤専門委員より】 ・評価に使用する可能性のある文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：ウズラへの影響 【柴形専門参考人より】 ・同上 (No.47に同じ) 【論文の概要等】 ・クロチアニジンによるウズラへの生殖機能メカニズムへの影響に関する総説。	
49	情報 募集 No. 25	Neurotoxic Effects of Neonicotinoids on Mammals: What Is There beyond the Activation of Nicotinic Acetylcholine Receptors?—A Systematic Review	International Journal of Molecular Sciences 2021 Aug; 22(16):8413	2021	Costas-Ferreira C & Faro LRF	Universidade de Vigo	doi: 10.3390/ijms22168413	Systematic Review	総説								『メタアナリシス論文（2020までの神戸大学関連論文6篇が引用）。酸化ストレス、神経炎症、そして最終的には神経細胞死を引き起こす。ネオニコチノイドによるnAChRの機能変化は、様々な研究で観察された影響のほとんどに関与している可能性がある』	・『メタアナリシス論文（2020までの神戸大学関連論文6篇が引用）。酸化ストレス、神経炎症、そして最終的には神経細胞死を引き起こす。ネオニコチノイドによるnAChRの機能変化は、様々な研究で観察された影響のほとんどに関与している可能性がある』	【義澤専門委員より】 ・評価に使用しない文献 【小野専門参考人より】 ・評価に使用しない文献：総説 【柴形専門参考人より】 ・同上 (No.47 に同じ) 【論文の概要等】 ・ネオニコチノイド系農薬と神経毒性について、文献検索を行った総説であり、げっ歯類への影響、神経系発達への影響、行動と認知機能への影響等についてまとめられている。	