

クロチアニジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和8年2月12日～令和8年3月13日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 3通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
【意見1】 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) 9.7mg/kg/日を、ADI設定の根拠とされた点は評価できます。 ただしクロチアニジンは、ヒトの血漿蛋白との結合率が50%と高く（Scientific Reports (2025) 15:13155）、ADIの定義である毎日一生涯の暴露により、血漿蛋白と結合し保持され、血中濃度は長期間一定レベル以上を維持するようになると考えられます。 ラットの血漿蛋白とクロチアニジンの結合率が、ヒトと比べて低ければ、それだけ血中濃度が上がりにくいということですから、9.7mg/kg/日の1%をそのままADIとするのは不適切です。実験に用いたラットの血漿蛋白とクロチアニジンの結合率について、至急追試を行い、しかるべき査読付き学術雑誌に投稿され受理されるまで、暫定的に9.7mg/kg/日の0.1%以下をADIとすべきと考えます。	【回答1】 本剤の評価においては、動物のほぼ一生涯に当たる期間被験物質を投与して影響を把握する試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験も含めた各試験で得られた無毒性量を基に、ヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数100で除して許容一日摂取量（ADI）を設定しております。
【意見2】 評価書案では、クロチアニジンのADIはこれまでと同じ0.097mg/kg/dayの値に設定されている。これはラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で得た無毒性量9.7mg/kg/dayを元にしたものとしている。 一方、農薬専門調査会で使われた公表文献の内容を調べてみると、疫学以外で49報の論文があり、そのなかに無毒性以下で異常が出る報告が以下のように4報ある。	【回答2】 公表文献リストは、文献概要のほか、評価の目的との適合性及び結果の信頼性、評価書への記載に係る論点等を整理した評価の途中段階の資料であり、その後、調査会において公表文献以外の安全性試験成績によって得られている知見とあわせて検討され、必要に応じ、公表文献の内容を評価書に記載しています。 1の公表文献（Balら（2012））については、製剤投与のため添加剤の影響を排除で

1. Bal et al. Cell Biol Toxicol. (2012) 28 (3), 187-: 幼若ラットに 90 日間、0,2,8,24mg/kg 経口投与。2mg/kg で雄生殖系の異常が生じている。この論文では、農薬製剤投与のため不採用としているが、実際に人間が曝露するのは製剤であり、製剤を理由に論文を使用しないのは、不適切ではないだろうか。 2. Hirano et al. Toxicology Letters (2021), 342, 95-: 雄成熟マウス (12 週) 及び加齢マウス (90 週) に 0、5、50mg/kg で 2 週間間隔で 4 回経口投与。5mg/kg 投与で加齢マウスで行動異常を起こし、脳で原体や代謝物が多く検出した。 3. Kubo et al. Toxicol Appl Pharmacol (2022),456: 116283: 雌雄成熟マウスに 0、5、50 mg/kg、単回経口投与後に行動実験。5mg/kg 投与の雄マウスで行動異常。 4. Hirano et al. Toxicol Lett. (2018) 282:57-63: 雄成熟マウスに 0、5、50mg/kg、単回経口投与後に行動実験。5mg/kg 投与の雄マウスで行動異常。 この 2-4 の 3 報の論文では、5mg/kg/day 投与で行動異常が起こっており、濃度も 2 用量を用いており、内容も信頼できる論文と考える。 1~4 までの公表文献を考慮するならば、少なくとも無毒性量は 2~5mg/kg/day となり、ADI は 0.02~0.05mg/kg/day にすることが適切と考える。 これらは GLP 試験ではないが、GLP 試験にはない新しい行動試験を用いた貴重な情報が含まれている。さらに 2 用量を用いた実験で、動物匹数は GLP 試験より少ないが、現在の動物実験では 3R が推奨されており、適切な実験と考える。 評価案では、これらの論文に「用量相関性が明らかではなかったことから・・・検体投与による影響ではないと判断した」(評価案 59 頁)と記載されているが、内分泌攪乱作用や高次脳機能に対する影響は、用量相関性が明白でないケースがあることは、多くの研究で指摘されている。このような実験内容は、再評価で重要な論文として評価するべきと考える。 また 2025/6/16 第 38 回農薬第一専門調査会において公開されている資料、公表文献リスト [クロチアニジン (疫学以外)] を見	きないことのほか、7 日齢 (摂食前) 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食品健康影響評価へ外挿することはできないこと、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において関連した変化が認められないこと等の複数の理由から、「評価に使用しない文献」としました。 2,3 及び 4 の公表文献(Hirano ら (2021)、Kubo ら (2022) 及び Hirano ら (2018)) については、提出されたほかの神経毒性に係る公表文献も含めて横断的に精査し、以下のとおり評価書案の<神経行動学的影響及び c-fos 陽性細胞数の増加について>に記載し、評価の参考としています。 <神経行動学的影響及び c-fos 陽性細胞数の増加について> 神経行動学的影響の検討 (マウス) ①及び② [9. (3) 及び (4)] において、5 mg/kg 体重以上投与群で一部の行動試験の検査項目の変化及び c-fos 陽性細胞数の増加が認められた。 クロチアニジンの神経毒性に関しては、神経行動学的影響の検討 (マウス) ①及び②のほかに、in vivo 研究では Nishi ら (2022、参照 232)、Hirano ら (2021、参照 233)、Hirano ら (2015、参照 234)、Kimura ら (2023、参照 235)、Hara ら (2024、参照 236)、Özdemir ら (2014、参照 237) 等が収集され、一部の行動試験の検査項目等の変化が報告されたことから、これらの論文を横断的に精査した。 その結果、5 mg/kg 体重投与群で認められた一部の行動試験の検査項目の変化については、用量相関性が明らかではなかったことから、食品安全委員会は検体投与による影響ではないと判断した。一方、50 mg/kg 体重投与群で認められた変化については、神経行動学的影響の検討 (マウス) ①及び②における再現性並びにマウスを用いた一般薬理試験 (一般状態) [6. (2)] において、50 mg/kg 体重投与群で自発運動低下等が認められていることを踏まえると、検体投与による影響の
---	---

ると、某専門調査員が、通し番号22,24,25,26,27,28の文献について、「神経毒性は問題になっていない」とこれらの論文を評価に使用しないよう表明している。これは一体どういう意図でこのような発言をしているのか、理解しかねる。クロチアニジンについては、神経毒性や発達神経毒性を起こす論文が複数報告されている。食品安全委員会として、このような委員の私見をどう考えるのか、ご意見を伺いたい。	可能性を否定できないと考えられた。 5 mg/kg 体重以上投与群で認められた <i>c-fos</i> 陽性細胞数の増加については、行動試験で認められた所見との関連が不明であること、用量相関性が認められないこと等から、毒性学的意義は不明と考えられた。 審議の過程については、調査会で使用した公表文献のリストや議事録、評価書案にて、確認することができます。 食品安全委員会の各専門調査会では、調査審議に必要な各専門分野に精通する専門委員及び専門参考人が、最新の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に調査審議を行っています。調査審議の過程において、様々な意見が出され、多角的な視点で調査審議がなされた上で、最終的には、専門委員及び専門参考人の合議により結論が出されます。 また、評価にあたっては、専門調査会で審議後、食品安全委員会でも審議し、重層的な確認を経る仕組みにより評価を行っています。
【意見3】 私は素人ですが科学的な評価がなされたものであるという印象を受けました。一方で、発達神経毒性に関するマウスの試験においては、他の試験結果が無いことなどからリスク評価の対象に用いられなかったと読み取りました。生産者が安心して使用し、消費者が安心して食べられるように、追従する試験などを行うことを要望したいと思います。また、発達神経毒性に限らず、新たな毒性評価方法の検討を続けていただくよう要望します。	【回答3】 本剤の発達神経毒性について、毒性試験成績及び公表文献の多数のデータを用い、海外の評価結果も参考に、慎重かつ丁寧に検討し、評価書案の＜本剤の発達神経毒性について＞において以下のとおりまとめました。 また、食品安全委員会では、最新の科学に基づき、一貫性を持って評価するための指針や考え方を、常にアップデートしています。 ＜本剤の発達神経毒性について＞ クロチアニジンの発達神経毒性に関して、今回文献情報として、<i>in vitro</i> 研究では Loser ら (2021、参照 230)、Hirano ら (2019、参照 231) 等、<i>in vivo</i> 研究では Tanaka (2012a、参照 106) [9.(7)]、Tanaka (2012b、参照 107) [9.(8)]、Maeda ら (2021、参照 227) [9.(9)]、Shoda ら (2023a、参照 228) [9.(10)] 及び Shoda ら (2023b、参照 229) [9.(11)] が収集された。

In vitro 研究では、Loser ら (2021)、Hirano ら (2019) において、ヒト胎児中脳由来細胞株 (LUHMES 細胞) 及びヒト神経芽細胞腫由来細胞株 (SH-SY5Y 細胞) への処理により、ニコチン及びアセチルコリンに対するシグナル伝達反応の低下、細胞内 Ca^{2+} 濃度の一時的な増加等が報告された。

上述の *in vitro* 研究において得られた結果は、本剤の神経系への作用メカニズムの特徴付けにおいて有用であると考えられるものの、発達神経毒性の有害性発現経路における位置付けは明確ではない。

現在、発達神経毒性に関する *in vitro* battery (発達神経毒性を検討するための一連の *in vitro* 試験群) について妥当性確認等の国際的な検討が進められているところであり、更なる知見の集積が必要であると考えられた。

In vivo 研究としては、Tanaka (2012a) [9.(7)] において、本剤を妊娠期及び哺育期の雌のマウスに混餌投与した結果、児動物で一部の行動試験の検査項目の変化が報告された。Tanaka (2012b)

[9.(8)] において、本剤を P 世代の 5 週齢から F_1 世代の 11 週齢の雌雄のマウスに混餌投与した結果、母動物及び児動物で一部の行動試験の検査項目の変化が報告された。Maeda ら (2021) [9.(9)] において、本剤を妊娠期及び哺育期の雌のマウスに水ゲル投与した結果、児動物で一部の行動試験の検査項目の変化が報告された。Shoda ら (2023a) [9.(10)] において、本剤を妊娠期及び哺育期の雌のマウスに水ゲル投与した結果、 F_1 世代で一部の行動試験の検査項目の変化が報告された。Shoda ら (2023b) [9.(11)] において、本剤を妊娠期の雌のマウスに水ゲル投与又は哺育期の雌のマウスに強制経口投与した結果、児動物で一部の行動試験の検査項目等の変化が報告された。

一方、各論文を横断的に精査した結果、これらの研究は限定された行動試験法で実施されており、また、報告されている変化には、一部の行動試験の検査項目に認められ、各論文に共通した行動変化がない場合があること、用量相関性が明確で

ないこと、国内外の複数の研究機関で同じエンドポイントで影響が確認されていないこと等から、発達神経毒性の有無について結論できないと考えられた。また、これらの点に加え、混餌飼料中の被験物質の安定性に係る情報及び投与量を裏付ける情報に不足があること等から、現時点では ADI、ARfD 等のリスク評価指標に用いることは困難であると考えられた。

ラットを用いた発達神経毒性試験 [9.(6)] において、1,750 ppm 投与群の児動物で聴覚驚愕反応の抑制が雌では生後 23 日に認められたが、生後 23 日の雄及び生後 63 日の雌雄では認められなかった。また、同群の雌雄の児動物で自発運動量の減少が生後 22 日に認められたが、生後 14、18 及び 62 日では認められなかった。本試験では、飼育温度に係るテストガイドラインとの相違点が一部認められたものの、評価に用いる上で特段の問題はないと考えられた。

1,750 ppm 投与群の児動物で認められた聴覚驚愕反応の抑制及び自発運動量の減少は、生後 22 又は 23 日のみで認められ、生後 62 又は 63 日では認められなかった。これらの変化について、離乳直前の児動物が母乳のみならず混餌飼料を摂取したことによる直接的な被験物質へのばく露に関連した影響の可能性が考えられること、同用量の児動物では体重増加抑制が認められており、一般状態の悪化に伴う影響とも考えられること、継続して認められない一過性の変化であることから、発達神経毒性を示すものではないと考えられた。

以上より、公表文献において、一部の行動試験の検査項目の変化が認められたものの、テストガイドラインに沿って実施された、ラットを用いた発達神経毒性試験 [9.(6)] の結果も含めて総合的に評価した結果、食品安全委員会は、本剤の発達神経毒性は認められなかったと判断した。

今後、発達神経毒性に関する研究において、*in vitro* 研究で認められた影響の *in vivo* への外挿性や児動物への神経行動学的影響に関する国内外の複数の研究者が公表した科学的知見が集積し、複数の研究機関における再現性や用量相関性が明

	らかになってくれば、再検討する根拠となる可能性はある。このことから、引き続き関連情報の収集に努める必要がある。
--	--

※頂いたものをそのまま掲載しています。