

公表文献リスト（クロチアニジン（疫学））

【事務局より】
疫学の公表文献17報（文献No.1～17）です。「No.」～「ドシエで引用の有無」までは、基本的に提出された資料のままの記載としています。
評価書に記載する文献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。

1. 文献情報

| 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 | 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 | 備考 | 評価書に記載する文献 | 分類の判断理由 | 事象 (疾病等) |
|--------|----------------|--|--|------|----------------|--|---|---------|--------------|------------|---|------------|---|-----------|
| 1 | 情報募集3 | Association of Prenatal Exposure to Organophosphate, Pyrethroid, and Neonicotinoid Insecticides with Child Neurodevelopment at 2 Years of Age: A Prospective Cohort Study. | Environmental Health Perspective 2023 Oct;131(10):107011. | 2023 | Wang A, et al | Huazhong University of Science and Technology, | doi: 10.1289/EHP12097. PMID: 37856202 | 原著 | | | ・中国武漢市において、2014～2017年に妊婦5,112人から尿サンプルが採取され、そのうち妊娠第1～第3半期すべてで尿サンプルが得られた妊婦1,041人とその子供を対象に実施されたコホート研究。 ・妊婦尿中のクロチアニジンおよびその代謝物TZNG濃度と、子供の2歳時に実施したベイリー-乳幼児発達検査（MDI、PDI）による発達遅延との関連を評価。 ・クロチアニジン濃度とMDIおよびPDIとの関連は認められなかった。 ・一方、代謝物TZNG濃度については、男児のMDIとの間に正の関連が認められた（調整済み回帰係数：2.47、95%CI：0.67～4.28）。 | ○ | ・サンプルサイズは妊婦1,041人とその子供を対象。 ・暴露量は妊娠中（第1～第3半期）の尿サンプルを用いて評価されている（複数時点の尿中濃度測定）。 ・非暴露群は設定されていない。 ・暴露量は、尿中濃度の数値をそのまま用いて関連を評価している。 ・健康関連の事象として、2歳児のベイリー-乳幼児発達検査（MDI、PDI）により精神発達および精神運動発達の指標が用いられている。 ・複数の交絡因子（母親の属性、生活習慣、出産関連因子、子供の性別や授乳期間など）について調整されている。 | 小児期発達 |
| 2 | 情報募集2 (T3) | Urinary neonicotinoid insecticides and adiposity measures among 7-year-old children in northern China: A cross-sectional study | International Journal of Hygiene and Environmental Health 2023 Jun;251:114188. | 2023 | Lu Z et al | Shanghai Jiao Tong University School of Medicine | doi: 10.1016/j.ijheh.2023.114188. | 原著 | | | ・中国山東省において、2010年～2013年に妊娠773人から生まれた子供（7歳児）380人を対象に実施した横断研究。 ・7歳児の尿中クロチアニジン濃度と肥満および腹部肥満との関連を調査 ・クロチアニジンの尿中濃度と肥満および腹部肥満との間に関連は認められなかった。 ・尿中濃度の中央値は0.258ng/mL | ○ | ・サンプルサイズはn=380 ・非暴露群は設定されていない。 ・対象者の暴露量は、スポット尿サンプルを分析して得られた尿中濃度から推定（1時点のみの測定）。 ・健康関連の事象として肥満指標の測定により肥満および腹部肥満との関連性が検討されている。 ・複数の交絡因子（母親の属性、妊娠前の体格、出産関連因子、子供の属性など）について調整されている。 | 小児の肥満 |
| 3 | 情報募集1 | Urinary neonicotinoid concentrations and obesity: A cross-sectional study among Chinese adolescents | Environmental Pollution . 2024 Mar 15;345:123516 | 2024 | Wu X et al | Chongqing Medical University | doi: 10.1016/j.envpol.2024.123516. | 原著 | | | ・中国重慶市において、2014年に思春期発達に関するコホートが設定され、その後6か月毎の追跡調査が実施された。2019年11月の追跡調査から抽出した男子300人（11.3～16.1歳）、女子224人（12.1～15.8歳）を対象に行われた横断研究。 ・尿中クロチアニジン濃度と、BMIで定義した肥満および腹部肥満との関連が検討された。 ・尿中クロチアニジン濃度の第一四分位を対照群とした比較において、第三および第四四分位で全体（男子+女子）の肥満との間に正の関連が認められた（第三四分位：OR 2.30 [95%CI：1.02-5.19]、第四四分位：OR 2.37 [95%CI：1.07-5.22]）。 ・また、第四四分位では全体および男子の腹部肥満との間に正の関連が認められたが、女子では関連は認められなかった（全体：OR 2.06 [95%CI：1.10-3.88]、男子：OR 2.79 [95%CI：1.05-7.33]）。 | ○ | ・サンプルサイズは男子300人、女子224人の計524人。 ・非暴露群は設定されておらず、尿中クロチアニジン濃度の四分位（第一～第四）により暴露水準を区分して評価している。 ・暴露量は、スポット尿の尿中クロチアニジン濃度から評価している。 ・健康関連の事象として、BMIに基づく肥満および腹囲身長比に基づく腹部肥満との関連が検討されている。 ・複数の交絡因子（年齢、性別、家庭環境、親の社会的経済的要因、食事内容、尿中Creなど）について調整されている。 | 青年期の肥満 |
| 4 | 144 (T7) (I30) | Exposures of children to neonicotinoids in pine wilt disease control areas | Environmental Toxicology and Chemistry, 38 (1), 71-79 | 2019 | Ikenaka et al. | Hokkaido University, Japan | https://doi.org/10.1002/etc.4316 | 原著 | × | × | ・松枯れ病防除のためにチアクロプリドが使用されたコミュニティ(日本/長野)における46人の子供の尿(男性23人、女性23人、3-6歳、2016年5-6月採取)及び空気(二か所)について、7種類のネオニコチノイド農薬を多成分分析(クロチアニジン関連ではクロチアニジンのみ)。 ・クロチアニジンは尿及び気中から検出されているが、農業使用の詳細が不明。気中濃度分析に関して、分析精度、サンプリング法、吸引時間等が不明。 ・毒性の観点からは、疾病の情報が報告されていない。動態の観点からは、被験者が実際に吸入した気中濃度は測定されていないため吸入暴露量、またその他の経路からの暴露量が不明。 | | ・バイオモニタリング試験であり、健康関連の事象（疾病等）の調査はされていない。 ・比較対照群は設定されていない。 ・サンプル数は46名 ・クロチアニジンが検出されているが農業使用との関連は不明。気中濃度分析については分析法詳細が不明。暴露要因と検出量の関係が解析されていない。 ・EFSA信頼性基準スコア：3 | バイオモニタリング |

| 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 | 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 | 備考 | 評価書に記載する文献 | 分類の判断理由 | 事象 (疾病等) |
|--------|--------------------------|--|--|------|-------------------|--|---|---------|--------------|------------|---|------------|--|-----------|
| 5 | 追補095 (12-2) (T14) (I14) | 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 | 原著 | × | × | ・ヒト成人 (9名、性別・年齢・体重不明) に重水素標識したクロチアニジン単回経口投与 (5 µg/人) し、24時間ごとの尿中排泄量の推移から、クロチアニジンについて1コンパートメント排泄動態モデルのパラメータを導出。 ・ヒト成人 (12名) のマイクロドーズ試験でモデルを検証。尿中の代謝物を分析。クロチアニジンの半分程度が未同定の代謝物に変換。 ・トキシコキネティクスモデリングを行い、日本人成人373人から提供された尿試料を分析し、一般日本人集団によるクロチアニジンの食品からの摂取量を評価。 | ○ | ・バイオモニタリング試験であり、健康関連の事象 (疾病等) の調査はされていない。 ・9名で体内動態試験を実施。投与量 (外部暴露量) が既知。 ・ヒトにおける経口摂取と尿中排泄との関係を確認し、トキシコキネティクスモデリングを行い、生物学的モニタリングを可能にしたという点で有用。 ・トキシコキネティクスモデリングを活用して、日本人成人373人の尿中濃度から食品からの摂取量を推定。 ・EFSA信頼性基準スコア : 2 | バイオモニタリング |
| 6 | 383 (T9) (I28) | Temporal levels of urinary neonicotinoid and dialkylphosphate concentrations in Japanese women between 1994 and 2011 | Environmental Science & Technology, 49 (24), 14522-14528 | 2015 | Ueyama et al. | Nagoya University, Japan | http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b03062 | 原著 | × | × | ・ヒト尿サンプル(45~75歳女性、京都在住(住宅地)、1994, 2000, 2003, 2009, 2011年に採取。17~20人/年総95名)について、クロチアニジンを含む7種類のネオニコチノイド農薬と4種類の有機リン代謝物を多成分分析。 ・クロチアニジンは2009年及び2011年に検出された。 ・毒性の観点からは、疾病の情報が報告されていない。動態の観点からは検出はされているものの、外部暴露量は不明。 | ○ | ・バイオモニタリング試験であり、健康関連の事象 (疾病等) の調査はされていない。 ・比較対照群は設定されていない。 ・サンプル数は少ない (95人) ・相関は解析されていないが、農薬の出荷量の年次変動が報告されている。暴露量は推定されていないため定量的な解析はできない。 ・住宅地でのクロチアニジンの経年的な実態を把握するには有用なデータ。 ・EFSA信頼性基準スコア : 2 | バイオモニタリング |
| 7 | 385 (T8) (I29) | Exposure characterization of three major insecticide lines in urine of young children in Japan-neonicotinoids, organophosphates, and pyrethroids | Environmental Research, 147, 89-96 | 2016 | Osaka et al. | Nagoya University, Japan | https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.028 | 原著 | × | × | ・日本の都市郊外在住3歳児223名(男児108人、女児115人)を対象として、健康診断時に夏期(2012)及び冬期(2013)に尿を採取し、クロチアニジンを含むネオニコチノイド農薬有効成分、有機リン農薬代謝物、ピレスロイド農薬代謝物を多成分分析。 ・クロチアニジンが検出され、農薬の暴露要因に関する聞き取りが実施されている。ネオニコチノイド7化合物総濃度と食事からの暴露について解析されているが有意な関係は認められていない。 ・毒性の観点からは疾病の情報が報告されていない。動態の観点からは、クロチアニジンの検出率が低く、暴露要因と検出量の関係が解析されていない。 | ○ | ・バイオモニタリング試験であり、健康関連の事象 (疾病等) の調査はされていない。 ・比較対照群は設定されていない。 ・サンプル数は223名 ・クロチアニジンの検出率が低く、暴露要因と検出量の関係が解析されていないため定量的な解析はできない。 ・住宅地での主に食品からの摂取による小児のクロチアニジンの暴露実態を把握できるデータ。 ・EFSA信頼性基準スコア : 2 | バイオモニタリング |
| 8 | 397 | Contamination by neonicotinoid insecticides and their metabolites in Sri Lankan black tea leaves and Japanese green tea leaves | Toxicology Reports, 5, 744-749 | 2018 | Ikenaka et al. | Hokkaido University, Japan | http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.06.008 | 原著 | × | × | ・日本産緑茶葉・緑茶飲料・スリランカ紅茶葉を対象に、7種ネオニコチノイドと20代謝物の残留状況を包括的に分析した研究である。 ・クロチアニジンは日本産緑茶葉の74%から検出され、最大233 ng/gと複数農薬中で中程度の残留レベルを示し、その代謝物 (クロチアニジン-ウレア等) も高頻度で検出された。 ・クロチアニジンとチアメトキサムの検出量には強い相関が認められ、茶葉中でチアメトキサムが代謝されクロチアニジンへ変換している可能性が示唆された。 ・計算された最大一日摂取量 (MDI) はADIを下回ったが、代謝物の毒性不明点や長期摂取の影響には慎重な評価が必要とされた。 | | ・茶の残留量からそれを食品として摂取した場合のADIとの比を推定したものであり、農薬使用者の健康影響とクロチアニジン暴露との関連を検討した研究ではない。 | その他 |
| 9 | 478 | Neonicotinoid residues in commercial Japanese tea leaves produced by organic and conventional farming methods | Toxicology Reports, 8, 1657-1664 | 2021 | Nimako et al. | Hokkaido University, Japan | http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.09.002 | 原著 | × | × | ・本研究は、日本の市販緑茶葉103検体からネオニコチノイド8種を測定し、有機栽培と慣行栽培で比較評価したものである。 ・クロチアニジンは全体の約70%で検出され、慣行茶での検出頻度 (92%) と中央値濃度が有機茶を上回った。 ・有機JAS茶でもクロチアニジンは検出されたが濃度は低く、土壌・水系の環境残留が寄与している可能性が示唆された。ネオニコチノイド全体の複合検出は慣行茶で顕著で、クロチアニジンはその中でも高濃度群に位置づけられた。 ・緑茶摂取による暴露推定では、クロチアニジンの最大一日摂取量は慣行茶で大きく、有機茶は低水準であった。ADI比は低値であるものの、子どもでは成人より相対的に高い傾向が認められた。 | | ・茶の残留量からそれを食品として摂取した場合のADIとの比を推定したものであり、農薬使用者の健康影響とクロチアニジン暴露との関連を検討した研究ではない。 | その他 |

| 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 | 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 | 備考 | 評価書に記載する文献 | 分類の判断理由 | 事象 (疾病等) |
|--------|-------------|--|--|------|---|---|---|---------|--------------|------------|--|------------|--|-----------|
| 10 | 511 | Biological monitoring method for urinary neonicotinoid insecticides using LC-MS/MS and its application to Japanese adults | Journal of Occupational Health, 56 (6), 461-468 | 2014 | Ueyama et al. | Nagoya university, Japan | http://dx.doi.org/10.1539/joh.14-0077-OA | 原著 | × | × | ・ネオニコチノイド7種（クロチアジンを含む）の尿中未変化体を、LC-MS/MSにより高感度で同時定量する手法を開発し、一般成人への適用可能性を検証することで、より正確な曝露実態の把握を目指した研究である。 ・強カチオン交換SPEを用いた抽出と、物質特性に応じた2段階溶出法を確立し、クロチアジンを含む6物質をメタノール溶出、ニテンピラムは別溶出とすることで、10分以内の迅速・高精度測定を実現した。 ・検量線の直線性（ $r \geq 0.998$ ）、LOQ 0.05-0.36 µg/L、高い回収率（64-95%）など、クロチアジンを含め全ての物質で良好な分析性能を確認し、環境曝露レベルの定量に十分な感度を示した。 ・愛知県成人52名の尿を分析した結果、クロチアジンは96%で検出され、中央値0.7 µg/Lを示した。他のネオニコチノイドと同様、クロチアジンが日常環境経路で広く曝露している実態が示唆された。 | ○ | ・尿中ネオニコチノイド類の未変化体のバイオモニタリング手法の開発および応用を目的とした試験であり、健康関連の事象（疾病等）の調査はされていない。 ・比較対照群は設定されていない。 ・サンプル数は52名。 ・クロチアジンの検出率は96%と比較的高い一方、個別の生活環境・食品摂取等の曝露要因との関連は解析されておらず、要因別に定量的な曝露推定を行うことはできない。 ・非職業性の日常生活環境下でクロチアジンが高頻度に検出されており、生活環境由来の曝露が成立することを示すエビデンスを提供している。 ・EFSA信頼性基準スコア：2 | バイオモニタリング |
| 11 | 692 (T11) | Cumulative exposure assessment of neonicotinoids and an investigation into their intake-related factors in young children in Japan | Science of The Total Environment, 750 | 2021 | Oya et al. | Nagoya City University, Japan | https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141630 | 原著 | × | × | ・日本の都市郊外在住小児1036名(16-23か月、男児530人、女児506人)を対象として、18か月健康診断時に募集し、紙おむつ中に蓄尿した尿を採取し、クロチアジンを含むネオニコチノイドを多成分分析した横断研究。 ・クロチアジンが検出され、農薬の曝露要因に関する聞き取りが実施されている。ネオニコチノイド7化合物総濃度と食事からの曝露について解析されている有意な関係は認められていない。 ・毒性の観点からは疾病の情報報告されていない。動態の観点からは、クロチアジンの検出率が低く、曝露要因と検出量の関係が解析されていない。 | ○ | ・バイオモニタリング試験であり、健康関連の事象（疾病等）の調査はされていない。 ・比較対照群は設定されていない。 ・サンプル数は1036名 ・クロチアジンの検出率が低く、曝露要因と検出量の関係が解析されていないため定量的な解析はできない。 ・住宅地での食品からの摂取及び環境からの曝露による小児のクロチアジンの曝露実態を把握できるデータ。 ・EFSA信頼性基準スコア：2 | バイオモニタリング |
| 12 | 153 (13-11) | Relationship between Urinary N-Desmethyl-Acetamiprid and Typical Symptoms including Neurological Findings: A Prevalence Case-Control Study | PLOS ONE, 10 (11), e0142172 | 2015 | Mario, JT et al. | Hokkaido University | http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142172 | 原著 | - | - | ・日本において、2012～2014年に原因不明の神経学的症状（手指の振戦、近時記憶障害など）を呈した患者35人と、性別および年齢をマッチングした症状のないボランティア50人を対照群として、尿中クロチアジン濃度と神経学的症状との関連を検討した症例対照研究。 ・クロチアジンは、定型症状群では検出されず、非定型症状群および対照群でそれぞれ1例ずつのみ検出された（検出率6.3%及び2.0%）。 ・検出例が少なく、神経学的症状との関連を評価することはできなかった。 | ○ | ・サンプルサイズは症例35人（定型症状19人、非定型症状16人）、対照群50人。 ・症例対照研究であり、対照群は性別・年齢でマッチングして設定されている。 ・曝露量は、尿中クロチアジン濃度（スポット尿）から評価している。 ・健康関連の事象として、原因不明の神経学的症状（振戦、記憶障害など）との関連が検討されている。 | 神経学的症状 |
| 13 | 追加1 (T1) | Association between maternal urinary neonicotinoid concentrations and child development in the Japan Environment and Children's Study | Environ Int. 2023 Nov;181:108267. doi: 10.1016/j.envint.2023.108267. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37864904. | 2023 | Nishihama Y, Nakayama SF, Isobe T, Kamijima M | Japan Environment Children's Study Group. | doi: 10.1016/j.envint.2023.108267. | 原著 | | | ・日本において2011年1月～2014年3月の「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に登録された妊婦へのネオニコチノイド系化合物の曝露と出生児の生後6か月～4歳における小児期の発達遅延を調査したコホート研究。 ・妊娠中の母親の尿中ネオニコチノイド濃度とJ-ASQ-III結果の間の関連性をtreed distributed lag mixture model (TDLMM)を用いて分析 ・チアトキサムは尿中検出率が60%以上であったが、クロチアジン曝露と小児期の発達遅延との間に関連は認められなかった。 ・尿中濃度（中央値）は妊娠初期で0.14ng/mL、中/後期で0.12ng/mL ・日本で実施された大規模コホート研究として重要として食品安全委員会追加された論文。 | ○ | ・サンプルサイズはn=8538 ・非曝露群は設定されていない。 ・対象者の曝露量は、妊娠第1期（妊娠22週未満）及び2期または3期（23週以上）のスポット尿中ネオニコチノイド及び代謝物から推定。 ・健康関連の事象として小児期の発達遅延（コミュニケーション、粗大運動技能、微細運動技能、問題解決、および個人-社会的特性における発達遅延）との関連性が検討されている。 ・複数の交絡因子（世帯年収、母親の食品摂取量〔茶、米、豆類、いも類、野菜類、果物類〕）について調整されている。 | 小児期発達 |

| 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 | 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 | 備考 | 評価書に記載する文献 | 分類の判断理由 | 事象 (疾病等) |
|--------|------------------|---|--|------|--|--|---|---------|--------------|------------|--|------------|---|----------------------|
| 14 | 追加 2 (T2) (I12) | Exposure to multiple neonicotinoid insecticides, oxidative stress, and gestational diabetes mellitus: Association and potential mediation analyses | Environment International 2023 Sep;179:108173. | 2023 | Gaga Mahai et al. | Hainan University | doi: 10.1016/j.envint.2023.108173. | 原著 | | | ・中国武漢市において、2013年～2017年に妊娠糖尿病と診断された母親と、年齢と子供の性別をマッチした正常妊娠者（対照群）を対象に実施された症例対照研究。 ・妊娠初期に採取した妊婦尿中のクロチアニンおよび代謝物TZNG濃度と妊娠糖尿病との関連を検討。 ・クロチアニン濃度および代謝物TZNG濃度と妊娠糖尿病との間に正の関連が認められた（クロチアニン：OR 1.49 [95%CI：1.30-1.72]、TZNG：OR 1.13 [95%CI：1.03-1.25]）。 | ○ | ・サンプルサイズは症例群/対照群で519/519 ・対照群として非暴露群を設定して比較が行われている。 ・対象者の暴露量は、妊娠初期（16週未満での最初の妊婦健診）にスポット尿サンプルを分析して得られた尿中農業濃度から推定（1時点のみの測定）。 ・健康関連の事象として妊娠週齢24～28週での血糖値測定により妊娠糖尿病との関連性が検討されている。 ・複数の交絡因子（母親の年齢、出産経歴、学歴、妊娠前BMI、妊娠中の雇用状況及び受動喫煙、子供の性別）について調整されている。 | 妊娠糖尿病 |
| 15 | 追加 3 (T12) (I13) | Neonicotinoid Insecticides and Their Metabolites Can Pass through the Human Placenta Unimpeded | Environmental Science & Technology 2022 Dec 6;56(23):17143-17152. | 2022 | Zhang H et al. | Sun Yat-Sen University | doi: 10.1021/acs.est.2c06091. | 原著 | | | ・中国広州市において、2017年に職業上ネオニコチノイド系農薬に暴露したことがない妊婦を対象に実施されたコホート研究。 ・クロチアニンの母体及び胎帯血清中濃度と母体の血球、肝機能、腎機能との関連、並びに新生児の体格との関連を調査。胎盤経由移行効率（TTE）を算出し、化学構造との比較を考察。 ・母体血清中のクロチアニン濃度と血液学的パラメータとの関連では、Cre濃度との間に負の関連が認められた（調整済み回帰係数：-0.04 μmol/L, 95%CI：-0.071～-0.008 μmol/L）。 ・一方、母体血清および胎帯血清中のクロチアニン濃度と新生児体格との間には関連は認められなかった。 ・クロチアニンの胎盤移行は妨げられておらず、TTEの中央値は0.96であった。 | ○ | ・サンプルサイズはn=95 ・非暴露群は設定されていない。 ・対象者の暴露量は出産時の母体血清及び胎帯血清中の農業濃度から推定。 ・健康関連の事象として母体の血液学的パラメータ測定により、血球、肝機能、腎機能との関連性、並びに新生児の体格が検討されている。 ・複数の交絡因子（母親の年齢、居住地、出産方法、子供の性別、在胎週数）について調整されている。 | 母体の血液学的パラメータ、新生児への影響 |
| 16 | 追加 4 (T5) | Exposure to Organophosphate and Neonicotinoid Insecticides and Its Association with Steroid Hormones among Male Reproductive-Age Farmworkers in Northern Thailand | International Journal of Environmental Research and Public Health 2021 May 24;18(11):5599. | 2021 | Suwannarin N et al. | Chiang Mai University | doi: 10.3390/ijerph18115599. | 原著 | | | ・タイ北部のチェンマイ県において、週3日以上農業に従事する男性143人を対象に実施した横断研究。 ・尿中クロチアニン濃度と血清中のステロイドホルモン濃度との関連を調査 ・クロチアニンの尿中濃度とアンドロステンジオンとの間に正の関連（調整済み回帰係数：0.26, 95%CI：0.08～0.45）、コルチゾン濃度との間には負の関連が認められた。 ・尿中濃度の幾何平均（GM）は7.4ng/mL | ○ | ・サンプルサイズはn=143 ・非暴露群は設定されていない。 ・対象者の暴露量は、スポット尿サンプルを分析して得られた尿中農業濃度から推定（1時点のみの測定）。 ・健康関連の事象として血清ステロイドホルモン濃度との関連性が検討されている。 ・複数の交絡因子（年齢、BMI、喫煙状況、アルコール摂取量、人種、学歴、個人所得、農業従事年数、職業上の地位、労働日数・時間、最後の農業使用からの期間、血液学的状態）について調整されている。 | ステロイドホルモンに対する影響 |
| 17 | 追加 5 (T6) (I10) | Occurrence of neonicotinoid insecticides and their metabolites in tooth samples collected from south China: Associations with periodontitis. | Chemosphere, (2020 Oct 01) Vol. 264, No. Pt 1, pp. 128498. Electronic Publication Date: 1 Oct 2020 | 2020 | Zhang Nan; Wang Bata; Zhang Zhanpeng; Chen Xufeng; Huang Yue; Liu Qihui; Zhang Hua | Department Of Stomatology, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou, 510632, Pr China. | PMID: 33032210 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128498 | 原著 | | | ・中国において、2019年5～10月に虫歯でない第3大臼歯が収集された歯周病患者及び歯周病のない対照群を対象に実施された症例対照研究。 ・第3大臼歯中の農業濃度と歯周病との関連を調査。 ・クロチアニン濃度は歯周病との間に有意な正の関連が認められた（粗オッズ比：5.71 [95%CI：2.05～15.9]）。 ・一方、年齢および性別で調整した解析では、調整後オッズ比は3.45 (95%CI：1.05～12.8)であったが、trend p値が有意ではなく、オッズ比と統計的有意性が矛盾していたため、関連を明確に評価することができなかった。 | ○ | ・サンプルサイズは症例群/対照群で71/56と小さい ・対照群として非暴露群を設定して比較が行われている。 ・対象者の暴露は、第3大臼歯中の農業濃度から推定。比較対照群は測定されていないため暴露の有無は不明。 ・健康関連の事象として歯周病との関連性が検討されている。 ・複数の交絡因子（年齢、性別）について調整されている。 | 歯周病 |

2.研究結果詳細

| 通し No. | 文献番号 | 著者名 | 国名 | 研究デザイン | | | | | | | 健康関連の事象の情報 | | | | | | | 備考(他の文献との関連等) | 事象(疾病等) | | | |
|--------|--------------------|----------------------|-------|--------------------------------|--|---|--|---|--|--|-------------------|---|-------------------------------------|--|---|---------------------------------|---------------------------|---|-----------|---|--|--------|
| | | | | 試験設計 | 調査時期 | 対象者・年齢 | アウトカムの定義 | アウトカムの確認方法 | ばく露指標の定義 | ばく露の確認方法 | 試験全体のN数(症例/対照) | アウトカムのN数(症例) | 分析カテゴリー | ばく露に係るN数(症例/対照) | 相対リスク/オッズ比 | 95%信頼区間 | P値 | | | 交絡因子の考慮 | | |
| 1 | 情報募集3 | Wang A, et al (2023) | 中国 | Prospective Cohort Study | 2014~2017 | 2歳 | | | | 妊婦の尿中ネオニコチノイドとその代謝物の濃度 | | | 1041 | | | | | | | | 中国の疫学研究。2歳児の脳発達への殺虫剤の影響を調べた研究。クロチアジンの代謝物は子どもの脳発達に影響を及ぼすことが示されている。 | 小児期発達 |
| 2 | 情報募集2 (T3) | Lu Z et al (2023) | 中国 | 横断的研究 Laizhou Wan Birth Cohort | | 7歳 | | | | 尿中のネオニコチノイドとその代謝物の濃度 | | | 380 | | | | | | | | 中国の疫学研究。クロチアジンと肥満に相関関係有り。日本でも肥満は増えており、リスク評価に必要な文献 | 小児の肥満 |
| 3 | 情報募集1 | Wu X et al (2024) | 中国 | バイオモニタリング調査 | | 300人の男児(11.3~16.1歳)と224人の女児(12.1~15.8歳)から合計524件 | | | | 尿中のクロチアジンなどネオニコチノイドの濃度 | | | 524 | | | | | | | | 中国の疫学研究。クロチアジンと肥満に相関関係有り(男女差確認) 日本でも肥満は増えており、リスク評価に必要な文献。 https://www3.nhk.or.jp/news/html/20231128/k10014271221000.html | 青年期の肥満 |
| 4 | 144 (T7) (I30) | Ikenaka et al. | 日本、長野 | バイオモニタリング調査 | 農業散布前 2016.5.26 農業散布期間 2016.6.23 農業散布後 2016.7.21 | 小児(3歳~6歳) 46人(男性23人、女性23人) 本州中部の松枯れ病防除に定期的に農業を使用している地域に在住 | ・尿中の残留濃度・ネオニコチノイド農薬のEDI ・大気中からのネオニコチノイド農薬取込(ng/day) | ・朝起床時の尿分析 ・尿中クレアチン及びネオニコチノイド農薬の濃度からの算出 ・大気中のネオニコチノイド農薬濃度からの算出 | ・LC-MS/MS分析 ・尿中クレアチン検出キット ・大気試料分析 | 46 | - | ・尿中濃度(散布前、散布期間中、散布後) ・EDI (μg/day) (尿中ネオニコチノイド濃度(μg/g・クレアチン) × 0.3(μg/g・クレアチン) × 1/r(尿中からの排泄係数: r = 0.05)(散布前・散布中・散布後)) ・算出方法: 大気中からのネオニコチノイド取込(ng/日) = 大気中のネオニコチノイド濃度(pg/m3) × 小児1日あたりの呼吸量(8.7m3/日) | 41 % 52 % 49 % | Site A : <26.1 / <LOQ / LOQ Site B : 50.2/<LOQ /5.1 Control : <LOQ pg/m3 | μg/L / 5.13 μg/L / 1.54 μg/L 3.18 / 3.24 / 1.98 μg/day | - | 年齢、ばく露経路、代替有効成分、物化性、% ADI | Pfeil et al., 2006 Osaka et al., 2016 Ueyama et al., 2015 Takenochi et al., 2016 | バイオモニタリング | | | |
| 5 | 追補095 (12-2) (I14) | Harada et al. | 日本 | バイオモニタリング調査 | 2009~2014年 | 日本 成人ボランティア | ・尿中のネオニコチノイドの濃度 | ・LC-MS-MS | ①既知の暴露量により、薬物動態パラメータを算出。 ②既知の暴露量により、ネオニコチノイド摂取量を推計。 ③実際の食事内容との相関関係を調査。 | ①9 ②12 ③373 | ①9 ②12 ③373 | | | | | | | | | 区分 a) 信頼性あり(制限あり) 過去、将来の推定はできないが、このヒトで実施されたこのバイオモニタリング研究/横断研究は、ヒトでのトキシコキネティクスに関する情報を提供する可能性はあるものと考えられる。 | バイオモニタリング | |
| 6 | 383 (T9) (I28) | Ueyama et al. | 日本、愛知 | バイオモニタリング調査 | 2009, 2011 | 女性 (1994;53.3 ±5.7歳、2000 ; 52.6±5.0歳、2003 ; 62.6±4.3歳、2009;64.0±8.1歳 2011; 68.1±5.2歳) | ・尿中の残留濃度 | ・健康診断で採取した尿 | ・尿中残留濃度 | LC-MS/MS ・尿中クレアチン分析 ・ LOD:0.3 ug/L ・ LOQ:0.9 ug/L | 女性(17-20) | - | ・尿中濃度: 1回/年 ・クレアチン濃度(μg/g・クレアチン) | No control | - | 90 percentile : 2.50, 0.55 μg/g | - | 年齢 | - | | バイオモニタリング | |

| 通し No. | 文献番号 | 著者名 | 国名 | 研究デザイン | | | | | | | 健康関連の事象の情報 | | | | | | | 備考(他の文献との関連等) | 事象(疾病等) | | | | | |
|--------|----------------|---|------------------------------|----------------|--|--------------------------------|--|---|---|---|------------------------------------|--------------------|---|--------------------|------------|---|----|---------------------------------|--|---------|---|--------------------------------------|-----------|-----------|
| | | | | 試験設計 | 調査時期 | 対象者・年齢 | アウトカムの定義 | アウトカムの確認方法 | ばく露指標の定義 | ばく露の確認方法 | 試験全体のN数(症例/対照) | アウトカムのN数(症例) | 分析カテゴリー | ばく露に係るN数(症例/対照) | 相対リスク/オッズ比 | 95%信頼区間 | P値 | | | 交絡因子の考慮 | | | | |
| 7 | 385 (T8) (I29) | Osaka et al. | 日本、愛知 | バイオモニタリング調査 | 2012.8-2012.9 2013.2 | 小児(3歳) | ・尿中の残留濃度 | ・朝起床時の尿分析 | ・尿中残留濃度 | ・LC-MS/MS ・LOD:0.31 ug/L ・尿中クレアチン分析 | 223(108男子、115女子) | - | ・尿中濃度：2回/年 ・クレアチン濃度(μg/g・クレアチン) | No control | - | 1.87μg/L 1.55μg/g 検出率(>LOD): 15.2% (最大値: 2.82, 95%ile: 0.54 pg/gクレアチン) | - | - | - | - | - | - | - | バイオモニタリング |
| 8 | 397 | Ikenaka et al. | 日本 | モニタリング調査 | 2016年1~5月 | - | ・茶葉中の残留濃度 | - | ・茶葉中の残留濃度 | ・LC-MS/MS分析 | 39(日本産茶葉), 30(スリランカ産茶葉), 9(ペットボトル) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | その他 | |
| 9 | 478 | Nimako et al. | 日本 | モニタリング調査 | 2018~2021年 | - | ・茶葉中の残留濃度 | - | ・茶葉中の残留濃度 | ・LC-MS/MS分析 | 41(有機JAS), 61(通常) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | その他 | |
| 10 | 511 | Ueyama et al. | 日本、愛知 | バイオモニタリング調査分析法 | 不明 | 男女(40.9±10.5歳) | ・尿中の残留濃度 | ・朝採取尿 | ・尿中残留濃度 | ・LC-MS/MS分析 | 52(男性41、女性11) | - | ・尿中濃度 | No control | - | - | - | - | - | - | - | - | バイオモニタリング | |
| 11 | 692 (T11) | Oya et al. | 日本、愛知 | バイオモニタリング調査 | 2015.6.8-2016.8.19 | 小児(1歳4か月~1歳11か月) | ・尿中の残留濃度 | ・紙おむつに付着した尿の分析 | ・尿中残留濃度 | ・LC-MS/MS分析 ・尿中クレアチン分析 | 1036(530男子、506女子) | - | ・評価期間中の尿中濃度 ・クレアチン濃度(μg/g・クレアチン) | No control | - | 2.2μg/L 4.1μg/g | - | - | - | - | - | Oya et al., 2017 Oya et al., 2020 | バイオモニタリング | |
| 12 | 153 (13-11) | Marió, JT et al. (2015) | 日本 | 症例対照研究 | 2012.11~2014.3 | 群馬 ①5~69歳、19人 ②5~78歳、16人 | ①近時記憶障害、指の震え、及び6つの症状(頭痛、全身倦怠感、動悸/胸痛、腹痛、筋肉痛/脱力感/けいれん、咳)のうち5つ以上を有する ②6つの症状(頭痛、全身倦怠感、動悸/胸痛、腹痛、筋肉痛/脱力感/けいれん、咳)のうち1~4つを有する | - | ヒト尿中のクロチアニン濃度 | LC-MS/MS分析 | 85 (35/50) | ①19人 ②16人 | - | 尿: 1 | - | - | - | 年齢、生活習慣、他の農業使用 | 神経学的所見を含むいくつかの典型的な症状を示した患者の尿中のN-デスマチル-アセタミプリドと6種類のネオニコチノイドを測定した症例対照研究に関する文献。原因不明の症状のある患者35名と無症状のボランティア50名(無症状グループ、NSG、4~87歳)からスポット尿サンプルを収集した。近時記憶障害、指の震え、及び6つの症状(頭痛、全身倦怠感、動悸/胸痛、腹痛、筋肉痛/脱力感/けいれん、咳)のうち5つ以上を有する患者は、典型的なネオニコチノイド症状群(TSG、n=19歳、5~69歳)、残りは非定型症状群(ASG、n=16、5~78歳)であった。尿中のN-デスマチル-アセタミプリドと6種類のネオニコチノイドは、LC-MS/MSにより定量した。N-デスマチル-アセタミプリドの検出は、TSG群(47.4%、6.0ppb(最大))で最も頻繁に検出され、次いでASG群(12.5%、4.4ppb)、NSG群(6.0%、2.2ppb)であった。アセタミプリドは検出されなかった。チアトキサムは、TSG群(31.6%、1.4ppb)、ASG群(6.3%、1.9ppb)で検出されたが、NSG群では検出されなかった。ニテンピラムは、TSG群(10.5%、1.2ppb)、ASG群(6.3%、トレース)、NSG群(2.0%、トレース)で検出された。クロチアニンはASG群(6.3%、トレース)とNSG群(2.0%、1.6ppb)でのみ検出された。ASG群尿中にチアクロプリドが検出された(6.3%、0.1ppb)。N-デスマチル-アセタミプリドの検出は、症状の有病率の増加と関連していた(オッズ比: 14、95%信頼区間: 3.5-57)。クロチアニンの尿中濃度も測定されているが、尿中N-デスマチル-アセタミプリドと症状との関連による有病率の症例対照研究であり、区分した。 | 神経学的症状 | | | | |
| 13 | 追加1 (T1) | Nishihama Y, Nakayama SF, Isobe T, Kamijima M | 日本「子どもの健康と環境に関する全国調査-エコチル調査」 | 出生コホート研究 | 2011年1月から2014年3月までbaseline調査、その後4歳まで追跡 | 出生コホート(ベースライン時0日) | 生後6、12、18、24、30、36、42、48ヶ月時の発達遅延: コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会の5項目 | 月齢別の発達に関する質問票の日本語訳(日本語版ASQ第3版: J-ASQ-3)のスコア(生後6か月~4歳) | 妊娠第1期(妊娠22週未満)及び2期又は3期(23週以上)の母体尿中ネオニコチノイド及び代謝物 | LC-MS-MS | 8538 | 6か月時コミュニケーション48、ほか | Treed distributed lag mixture model、ベイズ統計 | 6か月時コミュニケーション48、ほか | - | - | - | 世帯年収及び食品摂取量(茶、米、豆類、いも類、野菜類、果物類) | - | - | - | 小児期発達遅延 | | |

| 通し No. | 文献番号 | 著者名 | 国名 | 研究デザイン | | | | | | | 健康関連の事象の情報 | | | | | | | 備考(他の文献との関連等) | 事象(疾病等) |
|--------|-----------------|--|----|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---|------------------------|----------------|----------------|--------------|--|-----------------|--|---|---|---|---------|
| | | | | 試験設計 | 調査時期 | 対象者・年齢 | アウトカムの定義 | アウトカムの確認方法 | ばく露指標の定義 | ばく露の確認方法 | 試験全体のN数(症例/対照) | アウトカムのN数(症例) | 分析カテゴリー | ばく露に係るN数(症例/対照) | 相対リスク/オッズ比 | 95%信頼区間 | P値 | | |
| 14 | 追加2 (T2) (I12) | Gaga Mahai et al. | 中国 | prospective nested case-control study | October 2013 to October 2017, | pregnant woman age 30.6 ± 4.2 years | 妊娠糖尿病 | 血糖値 | 尿中のネオニコチノイド及び代謝物の濃度 | UPLC-MS/MS 尿比重 | 1038 | 519 | 共変量調整ロジスティック回帰 | 519/519 | イミダクロプリド 387 (214/173) desnitro-imidacloprid 400 (227/173) | イミダクロプリド (> 0.06 ng/mL) odds 1.45 (crude) 1.06-1.97 (crude) 1.37 (Adjusted), desnitro-imidacloprid (>0.15ng/mL) odds 1.96 (crude) 1.80 (Adjusted) | イミダクロプリド (> 0.06 ng/mL) 1.45 (crude) 0.94-2.00 (Adjusted), desnitro-imidacloprid (>0.15ng/mL) 1.40-2.74 (crude) 1.20-2.69 (Adjusted) | 母親の年齢、出産回数、学歴、妊娠前のBMI並びに妊娠中の雇用及び受動喫煙並びに子の性別 | 妊娠糖尿病 |
| 15 | 追加3 (T12) (I13) | Zhang H et al. | 中国 | 胎盤移行の調査 | 2017年 | 妊婦 (18~37歳、平均: 25.8歳) | 母体の臨床パラメータ、出生児の体格 | 母体血清及び胎盤血清中レベルを測定 | 母体の血清と胎盤血清中のネオニコチノイド濃度 | HPLC-MS/MS | 95 (対照群なし) | 95 | 多重線形回帰 | | | | 年齢、居住地、妊娠期間、出産方法、新生児の性別、出生体重、出生時身長、頭囲、後頭前頭囲 | 母体の血液学的パラメータ、新生児への影響 | |
| 16 | 追加4 (T5) | Suwannarin N et al. | タイ | cross-sectional study | - | 18-40歳の男性 農業従事者 | 尿中残留濃度・血清中ステロイドホルモン濃度 | LC-MS/MSで測定 | 尿中のネオニコチノイド濃度 | LC-MS/MS | 143 (対照群なし) | 143 | 線形回帰 | | | | age, body mass index, smoking status, alcohol consumption, ethnicity, education level, monthly income, total number of years spent as a farmworker, status of farmworker, number of days per week and hours per day worked in the field, duration of last pesticide used prior to sample collection and hematological status. | ステロイドホルモンに対する影響 | |
| 17 | 追加5 (T6) (I10) | Zhang Nan; Wang Bata; Zhang Zhanpeng; Chen Xufeng; Huang Yue; Liu Qihui; Zhang Hua | 中国 | 集団ベースの症例対照研究 | 2019年5月から10月 | 2019年5月から10月に以下の病院に来院した歯周炎あり・なしの患者 | Periodontitis | 詳細な記載なし。Questionnaire surveyとなっているので、臨床診断の可能性が高い。 | 歯牙試料中の残留物の有無 | トリプル四重極質量分析計 | 127 (71/56) | - | binary or multivariable-adjusted logistic regression | 記載なし | イミダクロプリド Crude OR = 0.77 Adjusted OR = 0.63 | イミダクロプリド Crude 0.29-1.55 Adjusted 0.16-1.78 | イミダクロプリド Crude >0.05 Adjusted >0.05 | 性別、年齢 | 歯周病 |

3. バイオモニタリングの信頼性評価結果

| 資料7-3 リスト番号 | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 10 | | 11 | |
|------------------------|--|-----|-------------------------|-----|---|-----|---------------------------|-----|---|-----|-------------------------|-----|
| 著者 (出版年) | Ikenaka et al. (2018) | RoB | Harada et al. (2016) | RoB | Ueyama et al. (2015) | RoB | Osaka et al. (2016) | RoB | Ueyama et al. (2014) | RoB | Oya et al. (2021) | RoB |
| 被験者数 | 46人 | 低 | ①9人②12人③373人 | 低 | 95人 | 低 | 223人 | 低 | 52人 | 低 | 1036人 | 低 |
| 分析対象と測定に用いた生体資料 | 尿 (未変化体) 大気 (未変化体) | 中 | 尿 (未変化体) | 低 | 尿 (未変化体) | 中 | 尿 (未変化体) | 中 | 尿 (未変化体) | 中 | 尿 (未変化体) | 中 |
| サンプリング容器によるコンタミや吸着の可能性 | 尿：プラスチック製容器 大気：石英フィルター付サンプラー | 中 | 報告なし | 高 | 報告なし | 高 | 報告なし | 高 | 報告なし | 高 | 紙おむつ (紙おむつへの吸収を補正) | 中 |
| サンプルの保存条件 | 温度報告なし (家庭用冷凍庫) | 中 | (-30° C) | 中 | (-80° C) | 低 | (-80° C) | 低 | (-80° C) | 低 | (-80° C) | 低 |
| 分析法の検証 (validation) | 尿：一部の基準が報告されていない (選択性)。 大気については報告なし | 高 | 選択性、回収率、精度、直線性が報告されている。 | 低 | 一部の基準が報告されていない (直線性、回収率)。 | 中 | 一部の基準が報告されていない (直線性、回収率)。 | 中 | 選択性、回収率、精度、直線性が報告されている。 | 低 | 選択性、回収率、精度、直線性が報告されている。 | 低 |
| QA/QC | 報告なし | 高 | 既知濃度でスパイクしたQCサンプルの分析を実施 | 中 | 既知濃度でスパイクしたQCサンプルの分析を実施 | 中 | 既知濃度でスパイクしたQCサンプルの分析を実施 | 中 | 既知濃度でスパイクしたQCサンプルの分析を実施 | 中 | 既知濃度でスパイクしたQCサンプルの分析を実施 | 中 |
| 分析機器 | LC-ESI/MS/MS | 低 | HPLC-MS/MS | 低 | HPLC-MS/MS | 低 | HPLC-MS/MS | 低 | HPLC-MS/MS | 低 | HPLC-MS/MS | 低 |
| 定量限界 (LOQ)/検出限界 (LOD) | LOQ:0.1 μg/L (=ng/mL) | 中 | LOQ: 0.020(ng/mL) | 低 | LOQ:3.6 μg/L (=ng/mL); LOD:1.1 μg/L (=ng/mL) | 中 | LOD:1.07 μg/L (=ng/mL) | 中 | LOQ:0.34 μg/L (=ng/mL); LOD:0.10 μg/L (=ng/mL) | 中 | LOD:0.13 μg/L (=ng/mL) | 中 |
| EFSAの基準に基づく信頼性スコア | | 3 | | 2 | | 2 | | 2 | | 2 | | 2 |

試験の信頼性を評価するために提案されたカテゴリー:

- **Tier 1:**すべての主要基準 (緑色) が低RoBと判定され、かつ、いずれの基準も高RoBと判定されない場合
- **Tier 2:**Tier 1またはTier 3が満たされない場合
- **Tier 3:**主要基準 (緑色)のいずれかが高RoBと判定される場合

RoB : Risk of Bias

参考：バイオモニタリングの信頼性評価基準（EFSA）

Appendix 9. Updated CAT human biomonitoring studies

Table 1. Criteria for assessing study quality (reliability).

| | Low RoB | Medium RoB | High RoB |
|---|---|---|--|
| Number of participants | > 30 exposed | 10-30 exposed | < 10 exposed |
| Analyte measured and biological sample used | Parent compound AND specific metabolite(s) in <i>blood</i> , <i>CSF</i> or <i>urine</i> | Parent compound OR specific metabolite(s) in <i>blood</i> OR <i>urine</i> (single sample, first morning void) | Non-specific metabolite(s) in <i>blood</i> OR <i>urine</i> OR not reported |
| Potential for contamination OR non-specific binding of target chemicals to collection tube | Sterile plastic containers with screw cap AND indications on how to collect urine samples AND not suspicion of binding to collection tube | Plastic/glass containers OR few indications on how to collect urine samples AND suspicion of binding to collection tube | Not reported |
| Biological sample storage (temperature, length of storage, thawing, manipulation) | Fully reported (at least –80°C) regardless of the length of storage | Partially reported (or below –40°C) and analysed within one month | Not reported |
| Method validation * (validity/reliability of measurement) | Fully reported or referred to a previous paper published in a Journal included in JCR** OR Method performance according to SANCO, SANTE or FDA guidelines | Partially reported or referred to a previous paper published in a Journal not included in JCR** | Not reported |
| Quality assurance (QA) / Quality control (QC) | Lab participation in external QA with certified reference materials or inter-lab calibration exercise | Analysis of QC samples (matrix spike with known concentrations) and procedural blanks (non-detected) | No QA/QC |
| Analytical instrumentation | Unambiguous identification and quantitation of the biomarker at the required sensitivity (e.g., LC-MS/MS, GC-MS/MS, GC- HRMS) | Identification of the biomarker with a high degree of confidence and an acceptable sensitivity (e.g., GC-MS, LC-MS). | Possible quantification of the biomarker but the method may pose interferences (e.g., HPLC-Fluorescence detector, Multiplexed analysis, ELISA Plate Kits). |
| LOQ reported | ≤ 0.15 µg/L | 0.15–1.0 µg/L | > 1.0 µg/L |

Based on: [RPA, HSL, IEH \(2017\)](#) and [EFSA PPR Panel et al., 2017](#)

* Based on criteria set out in Annex III of Reg. (EU) No. 2017/625: accuracy, applicability (matrix and concentration range), LOD, LOQ, precision (intra- and inter assay coefficient of variation), repeatability, reproducibility, recovery, selectivity, sensitivity, linearity, measurement uncertainty (an estimate of the analytical result that characterizes the range of values within which the true value is claimed to lie).

** Journal included in the Journal Citation Reports - Web of Science Group – [Clarivate](#) analytics.

LC-MS/MS: Liquid Chromatography coupled to tandem mass spectrometry (triple quadrupole)

Proposed categories for rating the reliability of the studies:

- Tier 1: all key criteria (green colour) scored as Low RoB AND none criteria scored as High RoB
- Tier 2: when Tier 1 or Tier 3 are not met
- Tier 3: any key criteria (green colour) scored as High RoB

References

EFSA PPR Panel (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues), Ockleford C, Adriaanse P, Berny P, Brock T, Duquesne S, Grilli S, Hougaard S, Klein M, Kuhl T, Laskowski R, Machera K, Pelkonen O, Pieper S, Smith R, Stemmer M, Sundh I, Teodorovic I, Tiktak A, Topping CJ, Wolterink G, Bottai M, Halldorsson T, Hamey P, Rambourg M-O, Tzoulaki I, Court Marques D, Crivellente F, Deluyker H and Hernandez-Jerez AF, 2017. Scientific Opinion of the PPR Panel on the follow-up of the findings of the External Scientific Report 'Literature review of epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects'. EFSA Journal 15(10), 5007, 101 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5007>

RPA, HSL, IEH, 2017. Human biomonitoring data collection from occupational exposure to pesticides – Final Report, EFSA supporting publication 2017:EN-1185. 207pp

1 Regulation (EU) 2017/625 of the European Parliament and of the Council of 15 March 2017 on official controls and other official activities performed to ensure the application of food and feed law, rules on animal health and welfare, plant health and plant protection products, amending Regulations (EC) No 999/2001, (EC) No 396/2005, (EC) No 1069/2009, (EC) No 1107/2009, (EU) No 1151/2012, (EU) No 652/2014, (EU) 2016/429 and (EU) 2016/2031 of the European Parliament and of the Council, Council Regulations (EC) No 1/2005 and (EC) No 1099/2009 and Council Directives 98/58/EC, 1999/74/EC, 2007/43/EC, 2008/119/EC and 2008/120/EC, and repealing Regulations (EC) No 854/2004 and (EC) No 882/2004 of the European Parliament and of the Council, Council Directives 89/608/EEC, 89/662/EEC, 90/425/EEC, 91/496/EEC, 96/23/EC, 96/93/EC and 97/78/ EC and Council Decision 92/438/EEC (Official Controls Regulation). OJ L 95, 7.4.2017, p. 95–142.