

公表文献リスト(チアトキサム(疫学))

資料4-3

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	DOI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 (T1)	専門 委員1 (17)	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暴露と出生児の生後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50%以上であったが、チアトキサム暴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0.05ng/mL、中/後期で0.04ng/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 ・非暴露群は設定されていない。 ・対象者の暴露量は、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。	1.小児期 発達遅延
2 (T2)	募5 (C13) (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.	Huazhong University of Science and Technology	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。 ・妊娠初期のチアトキサムを含むネオニコチノイドの尿中濃度と妊娠糖尿病との関連と、酸化的DNA損傷、RNA損傷及び脂質過酸化の媒介的役割を評価 ・チアトキサムの尿中濃度と妊娠糖尿病との間に正の関連が認められた。 ・尿中濃度（中央値）は対照群で0.05ng/mL, GDM軍の第3四分位で>0.07 ng/mL	○	・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薬濃度から推定（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。	2.妊娠糖 尿病
3 (T3)	募6 (C2)	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歳児の尿中チアトキサム濃度と肥満および腹部肥満との関連を調査 ・チアトキサムの尿中濃度と肥満および腹部肥満との間に正の関連は認められなかった。 ・尿中濃度の中央値は0.044ng/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農薬濃度から推定（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。	3.子供の 肥満
4 (T5)	募10 (C15)	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。 ・尿中チアトキサム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 ・チアトキサムの尿中濃度とアンドロステジオンとの間に正の関連、コルチゾン、デヒドロコルチステロン及びデオキシコルチステロン濃度と負の相関が認められた。 ・尿中濃度の中央値は0.07ng/mL、95%ile値は1.9ng/mL（最高値は75.8ng/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薬濃度から推定（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。	4.ステロ イドホル モンに対 する影 響
5 (T6)	専門 委員 2 (C16) (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大臼歯中の農薬濃度と歯周病との関連を調査 ・チアトキサム暴露と歯周病との間に正の関連は認められなかった。 ・歯中濃度の中央値は0.29ng/mL	○	・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大臼歯中の農薬濃度から推定。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。	5.歯周 病

6 (T12)	第8 (C14) (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			<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・チアメトキサム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。 ・母体血清中のチアメトキサム濃度と血液学的パラメータとの間に関連は認められなかった。母体及び胎帯血清中濃度と新生児の体格についても関連は認められなかった。 ・チアメトキサムの胎盤移行は妨げられておらず、TTEの中央値は0.81であった。 ・胎帯血中濃度の中央値は0.010ng/mL、母体血は<LOQ 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・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中の農薬濃度から推定。 ・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。 	6. 母体の血液学的パラメータ及び新生児への影響
7 (-)	クロチアニジン ン公表 文献 (C1 1) 153 (13 - 11)	Relationship between Urinary N-Desmethyl-Acetamidiprid 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	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・日本において、2012年～2014年原因不明の神経学的症状（手指の振戦、近時記憶障害、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛等）を呈した患者（症例群）と、症状のないボランティア（対照群）を対象に実施された症例対照研究。 ・尿中のチアメトキサム濃度と神経学的症状との関連を評価 ・神経学的症状を呈する症例群のうち定型症状群（19人）では対照群に比べ、チアメトキサムの検出率が有意に高かった（検出率31.6%、検出濃度0.26-1.9ng/mL）。 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプルサイズは症例群/対照群で35（定型19,非定型16)/50と小さい。 ・対照群として症状のないボランティア群を設定して比較が行われている。 ・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薬濃度から推定（1時点のみの測定）。 ・健康関連の事象として手指の振戦、近時記憶障害、頭痛、全身倦怠感、動悸/胸痛、腹痛、筋肉痛、咳などの神経学的症状との関連性が検討されている。 	7. 神経学的症状
8 (T4)	第7	Thiamethoxam intoxication due to occupational inhalational exposure	BMJ case Report 2022 Nov 29;15(11):e251110.	2022	Nishizawa T et al.	St. Luke's International Hospital	doi: 10.1136/bcr-2022-251110.	原著			<ul style="list-style-type: none"> ・日本における職業防除業者（1名）のチアメトキサム散布後の中毒症例。30年前から防除業者として勤務。チアメトキサムを10年以上使用。 ・30日間の微熱と7日間の頭痛と腹痛が主訴。5年間毎年夏に微熱と顕著な発汗を認める。発症の一年前に口腔粘膜（主に舌と口唇）の灼熱痛があり、熱い食べ物を食べると悪化。 ・発熱、頭痛、腹痛は30日後には消失。チアメトキサムの血中濃度。尿中濃度は使用を注視した150日後から現象、270日後に検出限界未満となった。 ・使用直後の血中および尿中チアメトキサム濃度はそれぞれ0.42 ng/mLおよび5.43 ng/mL。 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・自殺目的でチアメトキサム製剤（N-メチルピロリドン含有）を経口摂取した症例報告 ・摂取量が推定されている。 ・ヒトでの情報であること、症状、意識レベル、バイタルサイン測定、血液生化学検査等を実施され、予後等の情報も記載されていることから、今後の治療の際参考になる可能性はある。 ・1例での報告であり、薬歴などの情報もなく、チアメトキサムの尿中、血中濃度の情報がないことなどの点から、リスク評価への利用性は低い。 	8. 症例報告
9 (T7)	115 (C4) (I30)	Exposures of children to neonicotinoids in pine wilt disease control areas	Environmental Toxicology and Chemistry, 38 (1), 71-79	2018	Ikenaka et al.	Hokkaido University, Japan	https://doi.org/10.1002/etc.4316	原著	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・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(二カ所)について、7種類のネオニコチノイド農薬を多成分分析(チアメトキサム関連ではチアメトキサムのみ)。 ・チアメトキサムは尿及び気中から検出されているが、農薬使用の詳細が不明。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。 	-	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・チアメトキサムが検出されているが農薬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 	9. バイオモニタリング
10 (T8)	396 (C6) (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	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・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、チアメトキサム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。 ・チアメトキサムが検出され、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報告されていない。動態の観点からは、チアメトキサムの検出率が低く、暴露要因と検出量の関係が解析されていない。 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・チアメトキサムの検出率が低く、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チアメトキサムの暴露実態を把握できるデータ。 ・EFSA信頼性基準スコア：2 	9. バイオモニタリング

11 (T9)	558 (C5) (I28)	Temporal Levels of Urinary Neonicotinoid and Dialkylphosphate Concentrations in Japanese Women Between 1994 and 2011	Environmental Science & Technology, 49, 14522-14528	2015	Ueyama et al.	Nagoya University, Japan	https://doi.org/10.1021/a.cs.est.5b03062	原著	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、チアマトキサムを含む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。 ・ チアマトキサムはいずれの測定年でも検出された。尿中の検出率が1994年から2011年にかけて上昇。 ・ 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。 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ サンプル数は少なくない(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。 ・ 住宅地でのチアマトキサム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 	9. バイオモニタリング
12 (T10)	661 (I16)	Assessment of imidacloprid related exposure using imidacloprid-olefin and desnitro-imidacloprid: Neonicotinoid insecticides in human urine in Wuhan, China	Environment International, 141, 105785	2020	Wang, A; Mahai, G; Wan, Y; Yang, Z; He, Z; Xu, S; Xia, W	Huazhong University of Science and Technology	https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105785	原著	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中国で2018年の秋から冬にかけて採取したヒト尿サンプル(408 検体)についてチアマトキサムを分析。 ・ 被験者は、年齢層別に農村部(3群)あるいは都市部(2群)に在住している人で構成され、農村部の人についてはチアマトキサムの散布の前後各3日間について毎日朝の尿を採取。農村部及び都市部ともチアマトキサム及びM06が検出。 ・ 毒性の観点では、疾病の情報が報告されていない。動態の観点では、尿中濃度の増加が示されているため暴露を受けたことを示すデータではあるが、各被験者が実際に受けた状況は不明。 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 比較対照群は都市部だが、農村部の農業使用の状況は不明。都市部の方が有意に尿中濃度が高かったことから、食品からの摂取あるいは屋内での使用が要因と推定。 ・ 被験者数は農村部64/都市部65 ・ ヒトin vivo の試験であり、チアマトキサムのヒト体内での動態を把握するには有用なデータ。 ・ EFSA信頼性基準スコア: 2 	9. バイオモニタリング
13 (T11)	1211 (C10)	Cumulative exposure assessment of neonicotinoids and an investigation into their intake-related factors in young children in Japan	Science of the Total Environment, 750, 141630	2021	Oya et al.	Nagoya City University, Japan	https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141630	原著	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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か月健康診断時に収集し、紙おむつ中に蓄尿した尿を採取し、チアマトキサムを含むネオニコチノイドを多成分分析した横断研究。 ・ チアマトキサムが検出され、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、チアマトキサムの検出率が低く、暴露要因と検出量の関係が解析されていない。 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ チアマトキサムの検出率が低く、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。 ・ 住宅地での食品からの摂取及び環境からの暴露による小児のチアマトキサムの暴露実態を把握できるデータ。 ・ EFSA信頼性基準スコア: 2 	9. バイオモニタリング
14 (T13)	第9	Urinary neonicotinoids level among pregnant women in Japan	International Journal of Hygiene and Environmental Health 2021 Jul;236:113797.	2021	Anai A et al.	Kumamoto University	doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113797.	原著	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ 日本の熊本市内の妊婦109名から妊娠初期、中期、後期にスポット尿を収集し(20~40 歳、2014~2016年に採取)、チアマトキサムを含む6種類のネオニコチノイド農薬を多成分分析。季節差、家庭農業使用、食品摂取量との関連を検討。 ・ チアマトキサムは尿中の検出率が83.4%と高頻度で検出(中央値7.40 µg/g creatinine)。 ・ 毒性の観点からは、疾病の情報が報告されていない。動態の観点からは食品摂取量との関連が示唆されているが、食品中の残留分析は行われておらず、外部暴露量は不明。 	○	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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109人と妊婦対象とした研究としては有意だが、サブ分析を行うには十分なサイズではない。 ・ 食品摂取量との関連が示唆されているが、食品中残留濃度が分析されていない。 ・ 住宅地でのチアマトキサム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 	9. バイオモニタリング
15 (T14)	専門 委員 3 (I14)	Biological Monitoring of Human Exposure to Neonicotinoids Using Urine Samples, and Neonicotinoid Excretion Kinetics.	PloS one, (2016) Vol. 11, No. 1, pp. e0146335. Electronic Publication Date: 5 Jan 2016	2016	Harada K et al.	Department Of Health And Environmental Sciences, Kyoto University Graduate School Of Medicine, Kyoto, 6068501, Japan.	PMID: 26731104 DOI: 10.1371/journal.pone.0146335	原著	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本研究は以下のことを目的としているが、チアマトキサムは研究の対象となっていない。 ①ヒト成人(9名、性別・年齢・体重不明)に重水素標識した4種のネオニコチノイドを単回経口投与(5 µg/人)し、摂取後の尿中排泄動態を明らかにする ②トキシコキネティクスモデリングを行い、非標識体を投与した一般成人(12人)でモデルの妥当性を検証 ③一般住民373名のスポット尿を分析し、尿中濃度から食品からのネオニコチノイド摂取量を推定。 	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ EFSA信頼性基準スコアは2であるが、チアマトキサムは研究の対象とされていない。 	9. バイオモニタリング

2. 研究結果詳細

通しNo.	文献番号	著者名	国名	試験設計	調査時期	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)
						対象者・年齢	アウトカム/定義	アウトカムの確認方法	暴露指標の定義	暴露の確認方法	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	暴露に係る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 (T1)	専門委員1 (I7)	Nishihama Y, Nakayama SF, Isobe T, Kamijima M	日本	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	6か月時コミュニケーションのオッズ比: 1.00 (妊娠第1期)、1.00 (妊娠第2・3期)、ほか いずれも有意な関連なし	コミュニケーションのオッズ比の信頼区間: 0.94-1.06 (妊娠第1期)、0.89-1.01 (妊娠第2・3期)、ほか	N.S	世帯年収及び食品摂取量 (茶、米、豆類、いも類、野菜類、果物類)	J-SAQ-3スコアはカットオフ値に対して上か下かの2項因子変数、尿中ネオニコチノイド濃度はlog2変換	1.小児発達遅延		
2 (T2)	第5 (C13) (I12)	Gaga Mahai et al.	中国	prospective nested case-control study	October 2013 to October 2017,	妊婦 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	6663 1038	519	共変量調整ロジスティック回帰	519/519	チアマトキサム 第三三分位 (>0.07 µg/L) odds 4.37(crude) 4.19(Adjusted)	チアマトキサム 第三三分位(>0.07 ng/mL) 2.82-6.78(crude) 2.67-6.56(Adjusted)	チアマトキサム <0.001(c rude) <0.001(A djusted)	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	妊娠初期のチアマトキサムを含むネオニコチノイドの尿中濃度と妊娠糖尿病との関連と、酸化了的DNA損傷、RNA損傷及び脂質過酸化の媒介的役割を評価	2.妊娠糖尿病		
3 (T3)	第6 (C2)	Lu Z et al.	中国	cross-sectional study (Laizhou Wan Birth Cohort)	2010~2013年コホート設立、7年目に追跡調査	7歳	子供の肥満	身長、体重、ウエスト周囲径、体脂肪率、体脂肪率、内臓脂肪面積、ホドマス指数(BMI)、ウエスト身長比(WHtR)、脂肪量指数、性別、年齢別の身長Zスコア、体重Zスコア、BMI Zスコア	尿中のネオニコチノイド及び代謝物の濃度	HPLC-MS/MS 尿中クレアチニン分析	380	overweight/obesity (BMI z-score>=8St h) 57 abdominal obesity (weight-to-height ratio>=0.5) 67	多重線形回帰、バイナリロジスティック回帰、媒介分析	overweight/obesity (BMI z-score>=8St h) 57 abdominal obesity (weight-to-height ratio>=0.5) 67	肥満のオッズ比 1.150(男児1.217、女児0.994) 腹部肥満のオッズ比 1.284(男児1.316、女児1.330)	肥満のオッズ比 0.864-1.532(男児0.878-1.687、女児0.529-1.869) 腹部肥満のオッズ比 0.989-1.666(男児0.944-1.835、女児0.854-2.070)	>0.05	性別、小児年齢、母親の教育レベル、世帯月収 (以下は小児肥満に影響を及ぼすため交絡因子) 妊娠前のBMI (連続、kg/m ²)、出産回数、分娩方法 (経産分娩、帝王切開)	尿中チアマトキサムの濃度と肥満、腹部肥満に有意な関連はみられなかったが、腹囲、腹囲身長比との正の関連がみられた	3.子供の肥満		
4 (T5)	第10 (C15)	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	HPLC-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.	チアマトキサムは、テトドロロチコステロン、デオキシロチコステロンレベルと逆相関。チアマトキサムは、アンドロステンジオンレベルと正に相関。チアマトキサムは、コレステロールと逆相関。	4.ステロイドホルモンに対する影響			
5 (T6)	専門委員2 (C16) (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 Department of Stomatology of Jinan University First Affiliated Hospital	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	Thiamethoxam Crude OR = 0.58 Adjusted OR = 0.66	Thiamethoxam Crude 0.43-0.72 Adjusted 0.28-0.89	Thiamethoxam Crude >0.05 Adjusted >0.05	性別、年齢	区分 c) 交絡因子が性別及び年齢のみでなく、適しているか疑念の残る歯の残留物という生体試料を用いており、検証されたアセスメントとはみなされない。	5.歯周病		
6 (T12)	第8 (C14) (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	-	-	-	母体の血液学的パラメータ: 年齢、居住地、出産方法 児の体格: 児の性別、妊娠期間	チアマトキサムを含むネオニコチノイドとその代謝物、母体血と胎盤血で調べた研究。チアマトキサムは、他のネオニコチノイドよりも胎盤移行が低いけれども0.81とほとんどが胎盤を通して、胎児に移行する。リスク評価で使用すべき研究。	6. 母体の血液学的パラメータ及び新生児への影響			
7 (-)	クロリアニン論文 (C11) (I13) (11)	Mario, 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 ② 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1~4つを有する	-	ヒト尿中のクロリアニン濃度	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-デスマテル-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論文。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-デスマテル-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-デスマテル-アセタミプリドの検出は、TSG群(47.4%、6.0 ppb(最大))で最も頻りに検出され、次いでASG群(12.5%、4.4 ppb)、NSG群(6.0%、2.2 ppb)であった。アセタミプリドは検出されなかった。チアマトキサムは、TSG群(31.6%、1.4 ppb)、ASG群(6.3%、1.9 ppb)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%、1.2 ppb)、ASG群(6.3%、トレース)、NSG群(2.0%、トレース)で検出された。クロリアニンはASG群(6.3%、トレース)とNSG群(2.0%、1.6 ppb)でのみ検出された。ASG群尿中にチアマトキサムが検出された(6.3%、0.1 ppb)、N-デスマテル-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)。クロリアニンの尿中濃度も測定されているが、尿中N-デスマテル-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cとした。	7. 神経学的症状			

8 (T4)	第7 Nishizawa T et al.	日本	農業散布後の中毒症例	-	60代男性	慢性中毒症状	外来診療	血中及び尿中のチアマトキサム並びにクロチアニン濃度を調査	分析方法の記載なし	1	1	症例報告	1	-	-	-	-	散布後に発熱と頭痛、殺虫剤の使用を中止した後、患者は無症候性のままでしたが、チアマトキサムとクロチアニンが検出されないレベルでも、持続的な口腔感覚異常と姿勢指の震え	8. 症例報告
9 (T7)	115 (C4) (I30) Ikenaka et al.	日本、長野県	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 (3~6歳)	・尿中残留濃度 ・推定一日摂取量(EDI) ・大気中からの摂取量 (ng/日)	・朝起床時の尿分析 ・尿中クリ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	・尿中残留濃度 ・推定一日摂取量(EDI)	・LC-ESI/MS/MS分析 ・尿中クリアチン検出キット ・大気試料分析	46	-	・尿中濃度(散布前、散布期間中、散布後) ・EDI ($\mu\text{g}/\text{day}$) (尿中ネオニコチノイド濃度($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{クリアチン}/\text{日}$) $\times 1/r$ (尿中からの排泄係数: $r = 0.60\text{--}0.95$)(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($\text{ng}/\text{日}$) = 大気中のネオニコチノイド濃度(pg/m^3) \times 小児1日あたりの呼吸量($8.7\text{m}^3/\text{日}$)	28%/37%/47% Site A : 64.2/54.2/44.7 Site B : <LOQ/<LOQ/44.2 Control : <LOQ pg/m^3 チアマトキサム	尿中チアマトキサム : 0.26 $\mu\text{g}/\text{L}$ /0.67 $\mu\text{g}/\text{L}$ /0.47 $\mu\text{g}/\text{L}$ チアマトキサム(EDI) : 0.201 $\mu\text{g}/\text{L}$ /0.408 $\mu\text{g}/\text{L}$ /0.376 $\mu\text{g}/\text{L}$	-	年齢、ばく露経路、代謝有効成分、物化性、%ADI	Pfeil et al., 2006 Osaka et al., 2016 Ueyama et al., 2015 Takenochi et al., 2016	9. バイオモニタリング	
10 (T8)	396 (C6) (I29) Osaka et al.	日本、愛知県	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分析 ・尿中クリアチン分析	223(108男子、115女子)	-	・尿中濃度: 2回/年 ・クリアチン濃度($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{クリアチン}$)	No control	-	チアマトキサム : 0.92 $\mu\text{g}/\text{L}$ チアマトキサム : 1.04 $\mu\text{g}/\text{g}$	p < 0.05	あま季節、性別	-	9. バイオモニタリング
11 (T9)	558 (C5) (I28) Ueyama et al.	日本、京都府及び周辺地域	バイオモニタリング調査	1994, 2000, 2003, 2009, 2011	45-75 (59.8 \pm 8.3) 歳女性	尿中の残留濃度	尿分析	尿中残留濃度	・LC-MS/MS分析 ・尿中クリアチン分析	95 (17~20人/年)	-	・評価期間中の尿中濃度 ・クリアチン濃度($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{クリアチン}$)	No control	-	90 percentile チアマトキサム : 0.50, 1.35, 2.42, 4.64 $\mu\text{g}/\text{g}$	p < 0.05	年齢	-	9. バイオモニタリング
12 (T10)	661 (I16) Wang, A; Mahai, G; Wan, Y; Yang, Z; He, Z; Xu, S; Xia, W	中国、武漢	バイオモニタリング調査	2018年	成人	尿中の残留濃度	朝起床時の尿分析	尿中残留濃度	高速液体クロマトグラフィー	129	-	・尿中濃度 (Unadjusted/ Specific gravity adjusted ng/ml)	No control	-	Unadjusted 1.77 ng/ml Specific gravity adjusted 2.14 ng/ml	-	都市と地方、季節、性別、年齢	-	9. バイオモニタリング
13 (T11)	1211 (C10) Oya et al.	日本、愛知県	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 ・尿中クリアチン分析	1036(530男子、506女子)	-	・評価期間中の尿中濃度 ・クリアチン濃度($\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{クリアチン}$)	No control	41.1% 例	チアマトキサム : 1.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ チアマトキサム : 2.9 $\mu\text{g}/\text{g}$	-	食品の選択、調理の方法、調査日に摂取された各食品の量、蚊取り線香、虫除けスプレー、網戸用防虫ネットの使用、芝生での遊び	Oya et al., 2017 Oya et al., 2020	9. バイオモニタリング
14 (T13)	第9 Anai A et al.	日本、熊本県	日本の熊本市の産婦人科クリニックで乳児を出産した109人の妊婦から、妊娠初期、第2期、第3期にスポット尿サンプルを採取	2014年から2016年	妊婦	尿中の残留濃度	-	妊婦の尿中ネオニコチノイド濃度(妊娠第一期、第二期、第三期)	LC-MS/MS	314(第一期109、第二期105、第三期100) ・対照群なし	109	・フリードマン検定 ・マンホイットニーU検定 ・多重ロジスティック回帰	-	-	-	季節、妊娠期の農業使用、妊娠中の食物摂取量	チアマトキサムとクロチアニンは、ほとんどの参加者(それぞれ83.4%と80.9%)で検出スポット尿のみを使用、食事摂取情報が採尿直前の食事内容を反映していない、LODが既存の研究より高い、サンプルサイズが十分でないなどの限界がある。	9. バイオモニタリング	
15 (T14)	専門委員3 (I14) Harada K et al.	日本	Biomonitoring ADME 横断研究	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	373名尿の横断研究;自己申告による年齢、身長、体重、出産回数、喫煙歴、飲酒歴、食品消費量、採尿前24時間内の摂取した野菜を調査、農業使用歴	実際の食事内容との相関関係を調査。	373	373	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	トキシコキネティクスモデルによる尿中濃度から体内摂取量を解析する有用な論文だが、チアマトキサムは、研究の対象とされていない。	9. バイオモニタリング

3. バイオモニタリングの信頼性評価結果

資料5-3 リスト番号	9(T7)		10(T8)		11(T9)		12(T10)		13(T11)		14(T13)		15(T14)	
著者 (出版年)	Ikenaka et al. (2018)	RoB	Osaka et al. (2016)	RoB	Ueyama et al. (2015)	RoB	Wang A et al. (2020)	RoB	Oya et al. (2021)	RoB	Anai et al. (2021)	RoB	Harada et al. (2016)	RoB
被験者数	46人	低	223人	低	95人	低	129人	低	1036人	低	109人	低	①9人②12人③373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)	中	尿 (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)	低
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ル	中	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	中	報告なし	高	報告なし	高
サンプルの保存条件	温度報告なし (家庭用冷凍庫)	中	(-80° C)	低	(-80° C)	低	温度報告なし	高	(-80° C)	低	(-40° C)	中	(-30° C)	中
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	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	一部の基準が報告されていない(選択性、精度、直線性)。	中	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	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	HPLC-MS/MS	低
定量限界 (LOQ)/検出限界 (LOD)	LOQ:0.1 µg/L (=ng/mL)	中	LOD:0.22 µg/L (=ng/mL)	中	LOQ:0.7 µg/L (=ng/mL); LOD:0.2 µg/L (=ng/mL)	中	LOQ:0.02 µg/L (=ng/mL);	中	LOD:0.06 µg/L (=ng/mL)	中	LOQ:1.42 µg/L (=ng/mL); LOD:0.43 µg/L (=ng/mL)	中	LOQ(イミダクロプリド) : 0.010(ng/mL)	低
EFSAの基準に基づく信頼性スコア		3		2		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

Appendix 9. Updated CAT human biomonitoring studies
Table 1. Criteria for assessing study quality (reliability).

	Low RoB	Medium RoB	High RoB
Number of	> 30 exposed	10-30 exposed	< 10 exposed
Analyte measured and biological sample used	Parent compound AND specific metabolite(s) in <i>blood, CSF</i> or <i>urine</i>	Parent compound OR specific metabolite(s) in <i>blood</i> OR <i>urine</i> (single sample, first	Non-specific metabolite(s) in <i>blood</i> OR <i>urine</i> OR not reported
Potential for contamination OR non-specific binding of	Sterile plastic containers with screw cap AND indications on how to collect urine samples AND not suspicion of	Plastic/glass containers OR few indications on how to collect urine samples AND suspicion of binding to collection	Not reported
Biological sample storage (temperature, length of storage, <i>blowing</i>)	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	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	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 interferants (e.g., HPLC- Fluorescence detector, Multiplexed analysis,
LOQ reported	$\leq 0.15 \mu\text{g/L}$	$0.15-1.0 \mu\text{g/L}$	$> 1.0 \mu\text{g/L}$

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.