

公表文献リスト（アラクロール（疫学））

【事務局より】
疫学の公表文献7報が提出されました。（当初提出：2報、農林水産省の情報募集により追加：1報（No.募4）、食品安全委員会の委員による提供：4報（No.募5、6、7、8））
「No.」～「備考」は、基本的に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修正しています。また、募5～8は事務局で概要を整理して記載しています。
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
18	6-2-10	Alachlor Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study: An Updated Analysis	JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE (2018), 110(9): 950-958	2018	Lerro C. C. et al.	Occupational and Environmental Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute	DOI: 10.1093/jnci/djy005	原著	無	無	アイオワ州及びノースカロライナ州の農薬散布者におけるがん発症率について評価。母集団数は十分であるが、がんの発症例数が限られており、相対リスクの評価に用いるにはサンプルサイズが十分であるといえないことから、食品健康影響評価に使用できるか判断できない	○ 3.2.1④ (資料61)	<ul style="list-style-type: none"> ばく露、疫学、動物発がん、遺伝毒性の4項目について、専門家パネルの評価およびIARC評価との比較をまとめたレビュー。 前向きコホートであり、喉頭がん、骨髄性白血病では症例数は少ないが、全がんやその他の部位別がんについても検討されている。 がん罹患を評価しており、研究デザインも優れている。 定性的データとして利用可能。
19	6-2-11	Pesticide Use and Relative Leukocyte Telomere Length in the Agricultural Health Study	PLOS ONE (2015) 巻: 10 号: 7 記事番号: e0133382	2015	Andreotti G. et al.	Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, United States of America	DOI: 10.1371/journal.pone.0133382	原著	無	無	アイオワ州及びノースカロライナ州の農薬散布者と相対テロメア長との関連について評価。最後の農薬使用から採血までの正確な時期が不明であることに加え、血中における有効成分の定量的ばく露評価が欠如している。さらに健康関連の事象（疾病等）の有無が示されていないことから、食品健康影響評価に使用できるか判断できない	○ 3.2.1⑦ (資料62)	<ul style="list-style-type: none"> 白血球のテロメア長は、健康関連指標であるが、疾患アウトカムとはいえない。 ただし、多数の遺伝毒性試験の報告を広範にレビューしている。OECDテストガイドライン準拠の試験については数値データのまとめが付いている（Supplementary material） 定性的データとして利用可能。
20	募4	Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure	Environmental Health Perspective, 111: 1478-1484	2003	Shanna H Swan et al	University of Missouri-Columbia School of Medicine	DOI: 10.1289/ehp.6417	原著	無	無		○ 3.2.1⑧ (資料63)	<ul style="list-style-type: none"> 横断研究ではあるが、妊孕性に関する重要な知見と考えられる。 評価に利用可能。
21	募5	Evaluation of Ocular Health among Alachlor Manufacturing Workers	American College of Occupational and Environmental Medicine, 1994,36: 738-742.	1994	B.Ireland, J.Acquavella, T. Farrell, M.Anne and T. Fuhreman	Department of Medical and Health Sciences, Monsanto Company, St Louis, Missouri 63167	https://europepmc.org/article/MED/7931738	原著	無	無		○ 3.2.1① (資料65)	<ul style="list-style-type: none"> 申請者より提出されているコホート研究（5.10.1/02）の追跡調査の結果を含むものであり、調査対象期間が長く、より情報が多い。 米国アイオワ州のアラクロール製造工場に勤務経験のある人を対象とした眼に対する影響とアラクロールばく露に関する研究。 評価に利用可能。

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
22	募6	Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99	Occup Environ Med 2004, 61: 680-685.	2004	J F Acquavella, E Delzell, H Cheng, C F Lynch, G Johnson	Monsanto Company, 800 North Lindbergh Blvd, St Louis, MO 63167, USA. john.f.acquavella@monsanto.com	DOI: 10.1136/oem.2003.010934	原著	無	無		○ 3.2.1②③ (資料66)	・申請者より提出されているコホート研究 (5.10.1/02、5.10.1/03) の追跡調査の結果を含むものであり、調査対象期間が長い。 ・米国アイオワ州のアラクロール製造工場に勤務経験のある人を対象とした眼に対する影響とアラクロールばく露に関する研究。死亡率や発がん率について算出されているなど、より情報が多く評価に利用可能。
23	募7	Pesticides and Other Agricultural Risk Factors for Non-Hodgkin's Lymphoma among Men in Iowa and Minnesota	Cancer Res., 1992, 52: 2447-2455.	1992	K.P.Cantor, A.Blair, G.Everett, R.Gibson, L.F.Burmeister, L.M.Brown, L.Schuman and F.R.Dick	Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute,	https://aacrjournals.org/cancerres/article/52/9/2447/498657/Pesticides-and-Other-Agricultural-Risk-Factors-for	原著	無	無		○ 3.2.1⑤ (資料67)	・非ホジキンリンパ腫の男性を対象とした研究。アイオワ州及びミネソタ州において、非ホジキンリンパ腫と診断された男性と、同地域に住む一般人とを比較した研究。 ・アラクロールの使用と非ホジキンリンパ腫との間に関連は認められなかった。 ・なお、農業のばく露については記憶に基づくアンケート回答によるため限界がある。 ・評価に利用可能。
24	募8	Agricultural Herbicide Use and Risk of Lymphoma and Soft-Tissue Sarcoma	JAMA, 1986, 256: 1141-1147.	1986	S.K.Hoar, A.Blair, F.F.Holmes, C.D.Boysen, R.J.Robel, R.Hoover and J.F.Fraumeni, Jr:	Epidemiology and Biostatistics Program, National Cancer Institute, Bethesda, Md ; the Cancer Data Service, University of Kansas Medical Center,	https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/362024#	原著	無	無		○ 3.2.1⑥ (資料68)	・非ホジキンリンパ腫の男性を対象とした研究。カンザス州において、非ホジキンリンパ腫と診断された男性と、同地域に住む一般人とを比較した研究。 ・アラクロールを含む農業の使用と非ホジキンリンパ腫との間に関連が認められたが、複数の農業を含むばく露を根拠としており、アラクロール単独のデータがないため、アラクロールと非ホジキンリンパ腫との関連性を評価することはできない。 ・なお、農業のばく露については記憶に基づくアンケート回答によるため限界がある。 ・評価に利用可能。

2. 研究結果詳細

通し No.	No.	著者名	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）	
			国名（地域名、研究名）	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/オッズ比等	95%信頼区間	p値			交絡因子の考慮
18	6-2-10	Lerro C. C. et al.	米国（アイオワ州、ノースカロライナ州）	前向きコホート研究	AHS**調査：登録時（1993～1997年）、追跡調査（1999～2005年）、登録から2012年（ノースカロライナ）/2013年（アイオワ）までの発がん	農業作業従事者（49,685名）	各種腫瘍	州のがん登録情報	使用年数及び年間使用日数	質問票	49,685（アラクロール使用者/対照者 25,640 / 24,045）	全がん：6571（アラクロール使用者/対照者 3534 / 3037） 喉頭がん：49（アラクロール使用者/対照者 34 / 15） 骨髄性白血病：88（アラクロール使用者/対照者 48 / 40）	推定累積生涯曝露日数 [累積ばく露日数（使用年数×年間使用日数）] 0 ≤560 561-1,762 1,763-5,075 >5,075	0 : 24,045 ≤560 : 6,282 561-1,762 : 6,602 1,763-5,075 : 6,202 >5,075 : 6,554	喉頭がん（カテゴリ：例数）（RR#） 0 : 15 ≤560 : 4 (1.60) 561-1,762 : 11 (4.68) 1,763-5,075 : 10 (6.04) >5,075 : 9 (7.10) 骨髄性白血病（カテゴリ：例数）（RR#） 0 : 40 ≤560 : 11 (1.28) 561-1,762 : 13 (1.42) 1,763-5,075 : 11 (1.46) >5,075 : 13 (1.82)	喉頭がん ≤560 : 0.49-5.24 1,763-5,075 : 2.44-14.99 >5,075 : 2.58-19.53 骨髄性白血病 ≤560 : 0.62-2.66 561-1,762 : 0.72-2.81 1,763-5,075 : 0.69-3.09 >5,075 : 0.85-3.87	喉頭がん 0.001 骨髄性白血病 0.17	年齢、タバコ、アルコール、その他の農薬	全がん及び部位別がんとの関連が検討されていたが、喉頭がんのみで有意な関連を認めた。骨髄性白血病については、Q4で統計学的に有意ではないものの上昇したと記載あり。	喉頭がん及び骨髄性白血病
19	6-2-11	Andreotti G. et al	米国（アイオワ州、ノースカロライナ州）	前向きコホート研究、バイオモニタリング調査	血液サンプル採取時期 2006年～2008年 農業使用状況についてはAHS**調査：登録（1993～1997年）および追跡調査アンケート（1998～2003年、2005～2008年）	31～94歳の発がんのない男性 AHS**参加者 568名	相対テロメア長	白血球DNAを使用したqPCR	使用年数及び年間使用日数	質問票	568	-	推定累積生涯曝露日数 [累積ばく露日数（使用年数×年間使用日数）] low medium high	-	-	-	-	年齢、タバコ、アルコール、BMI	Lerro C. C. et al.(2018) と調査集団の母集団は重複 農薬使用量とテロメア長の関係を研究した文献であり、疾病等との関連については論じられておらず、健康関連の事象の情報については記載なし 近年使用された40の農薬のうち、マラチオンは白血球の相対テロメア長の短縮、アラクロールでは同テロメア長の延長と関連していたという報告	白血球のテロメア長
20	募4	Shanna H Swan et al	USA	症例対照研究	1999～2001年	21～40歳の白人男性（非喫煙者、不妊、性感染症、サンプル採取前3か月の発熱歴のない者）	精液の質の低下（精液濃度、形態、運動精子の割合、正常精子の割合）	精液パラメータ（精液濃度、形態、運動精子の割合、正常精子の割合）	尿中のアラクロール濃度	LC-MS/MS法結果はクレンジンによる濃度補正	ミズーリ州n=25/25 ミネソタ州n=9/27	-	-	ミズーリ州 <0.15(μg/g):3/15 0.15-0.7(μg/g):10/8 >0.7(μg/g):12/2 ミネソタ州 <0.15(μg/g):6/21 ≥0.15(μg/g):3/6	オッズ比 ミズーリ州 <0.15(μg/g):Reference 0.15-0.7(μg/g):6.3 >0.7(μg/g):30.0 ミネソタ州 <0.15(μg/g):Reference >0.15(μg/g):1.8	ミズーリ州 <0.15(μg/g):— Reference 0.15-0.7(μg/g):1.3-29.4 >0.7(μg/g):4.3-210 ミネソタ州 <0.15(μg/g):— Reference ≥0.15(μg/g):0.3-9.2	>0.7(μg/g): <0.0001	他の農薬の曝露	アラクロールの尿中レベルが高いミズーリ州の男性は、レベルが低い男性よりも精子減少になる可能性が有意に高かった[アラクロールのオッズ比(OR)=6.3 (0.15-0.7(μg/g)検出群、30.0 (>0.7(μg/g)検出群)]。	精液の質
21	募5	B.Ireland, et al	USA (Iowa)	後ろ向きコホート研究	1968～1975年	アラクロール製造工場の作業者をコホートとして設定。ばく露されていない同僚や家族を比較対象とした。	色素分散症候群	眼科医の診断	作業量と作業内容を基に、曝露の多い作業員を選択	作業歴、職務分類	曝露群135人 対照群84人	色素分散症候群に適合する者が対照群で1例	発症率の比較	RR : 0.0	95%信頼限界0～24.3	-	年齢	エバンズラットにおける眼の毒性所見から、作業員の眼の疾患について調査。色素分散症の他の白内障、角膜欠陥等のその他の有病率について比較したが、関連性はなかった。	眼に対する影響	

通しNo.	No.	著者名	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）	
			国名（地域名、研究名）	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/オッズ比等	95%信頼区間	p値			交絡因子の考慮
22	募6	J F Acquavella, E Delzell, et al	USA (Iowa)	後ろむきコホート研究	1968～1999年	アラクロール製造工場の作業者をコホートとして設定。アイオワ州の一般人口を比較対象とした。	死亡率、がん発生率	社内記録、死亡診断書、癌登録データベースと個人情報の称号	作業量と作業内容をもとに暴露の有無、暴露強度を定性的に分類。暴露期間は68年～75年勤務を高	作業歴、職務分類	死亡解析：1206人 り患解析：1153人	死亡：48例 がん死亡/り患：16例/36例（全ばく露） 13例/29例（高ばく露）	外部比較型コホート研究（SMR/SIR研究）	－	標準化死亡比（SMR） 標準化り患比（SIR）	全死亡SMR:0.64(95%信頼限界0.46～0.86) がん死亡SMR：0.79(95%信頼限界0.42～1.36)	－	年齢、性別、人種、作業歴	喫煙、飲酒、肥満などは交絡に含まれない。	死亡、発がん
23	募7	K.P.Cantor, et al	USA (Iowa, Minnesota)	症例対照研究	1981～1984年	非ホジキンリンパ腫と診断された30歳以上の男性622人と、同一地域に居住する同程度の年齢の男性1245人を対照群とした。	非ホジキンリンパ腫の発症	調査期間内の診断。インタビュー調査。	農業・非農業の従事とアラクロールを含む複数の農業の使用	インタビュー	622人/1245人	－	オッズ比（OR）の算出。ロジスティック回帰。	－	オッズ比 1.2	95%信頼限界0.8～1.7	－	年齢、家族のがん罹患率、高リスクばく露、喫煙歴	記憶に基づくアンケート調査のため暴露量のご分類の可能性。	非ホジキンリンパ腫
24	募8	S.K.Hoar, et al	USA (Kansas)	症例対照研究	1982～1984年	非ホジキンリンパ腫と診断された21歳以上の男性170人と、同一地域に居住する同程度の年齢の男性948人を対照群とした。	非ホジキンリンパ腫の発症	調査期間内の診断。インタビュー調査。	アラクロールを含むアミド系農業の使用	インタビュー	170人/948人	－	オッズ比（OR）の算出。ロジスティック回帰。	－	オッズ比2.9	95%信頼区間1.1～7.6	－	年齢、他の農業（殺虫剤、除草剤）の使用、ばく露要因、喫煙などの生活習慣、疾病歴、家族の発がん率など。	記憶に基づくアンケート調査のため暴露量のご分類の可能性。	非ホジキンリンパ腫