

公表文献リスト（ジノテフラン（疫学））

【事務局より】
疫学の公表文献11報（文献No.1～11）です。「No.」～「ドシエでの引用の有無」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No. 5 (疫 学以 外)	Neonicotinoid residues in commercial Japanese tea leaves produced by organic and conventional farming methods	Toxicol Rep. 2021 Sep 15;8:1657-1664.	2021	Nimako C et al	Hokkaido University	doi: 10.1016/j.toxrep. 2021.09.002. eCollection 2021.	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。 ・ジノテフランは全体の約75%で検出され、慣行茶での検出頻度（85%）と中央値濃度が有機茶を上回った。 ・有機JAS茶でもジノテフラ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、ジノテフランは最も高濃度で検出された成分であった。 ・緑茶摂取による暴露推定では、ジノテフラ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ジノテフラン暴露との関連を検討した研究ではない。	その他
2	39	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(ジノテフラン関連ではジノテフランのみ)。 ・ジノテフラン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 ・ジノテフラン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信頼性基準スコアー：3	バイオモニタリ ング
3	160	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、ジノテフラ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。 ・ジノテフランは対象としたネオニコチノイドの中で最も高い検出率（58%）を示した。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、ジノテフランの検出率は比較的高いものの、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 ・ジノテフランの検出率が比較的高いものの、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ジノテフランの暴露実態を把握できるデータ。 ・EFSA信頼性基準スコアー：2	バイオモニタリ ング
4	242	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	https://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、ジノテフランを含む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。 ・ジノテフランは調査期間を通じて検出され、対象としたネオニコチノイドの中で比較的高い検出率を示した。 ・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。 ・住宅地でのジノテフランの経年的な実態を把握するには有用なデータ。 ・EFSA信頼性基準スコアー：2	バイオモニタリ ング
5	313	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、ジノテフランを含むネオニコチノイドを多成分分析した横断研究。 ・ジノテフランが検出され、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、食事が主要な暴露要因として示唆された。また、一部の生活環境要因や行動要因についてオッズ比を用いた解析が実施されている。 ・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、ジノテフランは検出されており、暴露要因との関連解析は行われているものの、外部暴露量は評価されていない。	○	・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 ・ジノテフランの検出量と生活環境要因、行動要因との関連についてオッズ比を用いた解析が実施されているが、実際の外部暴露量は評価されておらず、暴露量との定量的な関係は不明である。 ・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ジノテフランの暴露実態を把握できるデータ。 ・EFSA信頼性基準スコアー：2	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)
6	347	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	https://doi.org/10.1539/joh.14-0077-OA	原著	×	×	・ネオニコチノイド7種（ジノテフランを含む）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、より正確な暴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、ジノテフランを含む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、ジノテフランを含め全ての物質で良好な分析性能を確認し、環境暴露レベルの定量に十分な感度を示した。 ・愛知県の成人52名の尿を分析した結果、ジノテフランは100%で検出され、中央値2.3 µg/Lを示した。他のネオニコチノイドと同様、ジノテフランに日常環境経由で広く暴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。 ・ジノテフランの検出率は 100% と高い一方、個別の生活環境・食品摂取等の暴露要因との関連は解析されておらず、要因別に定量的な暴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ジノテフランが高頻度に検出されており、生活環境由来の暴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
7	100 (追補)	Biological monitoring of human exposure to neonicotinoids using urine samples, and neonicotinoid excretion kinetics	Plos One, 11 (1)	2016	Harada et al.	京都大学大学院医学研究科	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146335	原著	-	No	・ヒト成人（9名、性別・年齢・体重不明）に重水素標識したジノテフランを単回経口投与（5 µg/人）し、24時間ごとの尿中排泄量の推移から、ジノテフランについて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。ジノテフランは投与後24時間以内に大部分（92.8%）が未変化体として尿中に排泄されることが確認された。 ・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ジノテフランの食品からの摂取量を評価。推定平均摂取量は3.66µg/日であり、最大値でも許容一日摂取量の1%未満であった。	○	・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
8	242 (追補)	Urinary concentrations of neonicotinoid insecticides were related to renal tubular dysfunction and neuropsychological complaints in Dry-zone of Sri Lanka	SCIENTIFIC REPORTS, 11(1)	2021	Taira et al.	東京女子医科大学	https://doi.org/10.1038/s41598-021-01732-2	原著	-	No	・スリランカ北中部乾燥地帯（Anuradhapura及びWilgamuwa）において、慢性腎臓病（CKD）患者15人、その家族15人及び近隣住民62人（計92人）を対象に実施された横断的記述研究。 ・尿中ネオニコチノイド7種及び代謝物DMAPを測定し、腎尿細管バイオマーカー（尿中シスタチンC、L-FABP）及び神経学的・身体的症状との関連を検討した。 ・ジノテフランは92検体中16検体（17.4%）から検出された。 ・指の振戦（finger tremor）を訴えた13人では、尿中ジノテフラン濃度が有意に高かった。 ・尿中シスタチンC高値群（> 70 µg/gCre）では、正常群と比較して尿中ジノテフラン濃度が有意に高かった。 ・著者らは、尿中ネオニコチノイドが腎尿細管機能障害の潜在的リスク因子の一つである可能性を示唆した。	○	・サンプルサイズはCKD患者/患者家族/近隣住民で15/15/62（計92人） ＜比較対照の群の設定＞ ・CKD患者、患者家族及び近隣住民間で比較が行われた。 ・対照地域は設定されていない。 ＜関連の指標の算定＞ ・暴露指標としてスポット尿中ネオニコチノイド濃度を測定した。 ・健康影響指標として尿中シスタチンC、L-FABP及び自覚症状を評価した。 ＜暴露情報（農業使用情報）＞ ・暴露評価は単回の尿中濃度測定に基づく。 ・個人の農業使用歴や長期ばく露状況は十分に把握されていない。 ＜健康関連の事象（疾病等）の情報＞ ・CKDの有無、腎尿細管バイオマーカー（シスタチンC、L-FABP）及び神経学的・身体的症状との関連が検討された。 ・CKDは現地医療機関の診断に基づくが、腎生検による確定診断は行われていない。 ・交絡因子を調整した多変量解析は実施されていない。	腎尿細管毒性
9	1593 (追補)	Effect of agricultural pesticide on precocious puberty in urban children: an exploratory study	CLINICAL AND EXPERIMENTAL PEDIATRICS, 63(4) 146-150	2020	Suh et al.	Yonsei University College of Medicine, Korea	https://doi.org/10.3345/cep.2019.00416	原著	-	No	・韓国ソウル市のSeverance Children's Hospitalにおいて、2015年12月～2017年1月に中枢性思春期早発症と診断された女児30人及び正常対照女児30人（計60人）を対象に実施された症例対照研究。 ・尿中の農業320成分を測定し、農業ばく露と思春期早発症との関連を検討した。 ・農業が検出された割合は、思春期早発症群1/30人（3.3%）、対照群2/30人（6.7%）であり、有意差は認められなかった（ $P=0.554$ ）。 ・農業が検出された3人全員から、ネオニコチノイド系殺虫剤であるジノテフランが検出された。 ・著者らは、農業ばく露と思春期早発症との明確な関連は認められなかったと結論した。	○	・サンプルサイズは思春期早発症群/対照群で30/30（計60人） ＜比較対照の群の設定＞ ・思春期早発症群と正常対照群との比較が行われた。 ・症例群と対照群の背景因子は必ずしも一致していなかった。 ＜関連の指標の算定＞ ・尿中農業320成分を測定し、思春期早発症との関連を評価した。 ・思春期早発症はGnRH負荷試験により診断された。 ＜暴露情報（農業使用情報）＞ ・暴露評価は単回の尿中農業濃度測定に基づく。 ・個人の農業使用歴や長期暴露状況は把握されていない。 ＜健康関連の事象（疾病等）の情報＞ ・思春期早発症との関連が検討された。 ・交絡因子を調整した多変量解析は実施されていない。 ・症例群と対照群が均質ではないこと及びサンプルサイズが小さいことが研究の限界として挙げられている。	思春期早発症

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	情報募 集No. 1	Maternal exposure to neonicotinoid insecticides and fetal growth restriction: A nested case-control study in the guangxi Zhuang birth cohort	Chemosphere. 2023 Sep;336:139217.	2023	Pan D et al	Guangxi Medical University	doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.139217.	原著	×	×	・中国広西チワン族自治区出生コホート（Guangxi Zhuang Birth Cohort）において、胎児発育制限（FGR）症例387組及び対照1,096組の母子ペアを対象に実施されたネステッド症例対照研究。 ・妊娠第1三半期に採取した母体血清中のネオニコチノイド系殺虫剤9種及び代謝物1種の濃度と、胎児発育制限との関連を検討した。 ・ジノテフラン及びアセタミプリドの血清中濃度上昇は、胎児発育制限リスクの増加と関連した（ジノテフラン：OR=1.93 [95%CI: 1.69-2.20]、アセタミプリド：OR=1.31 [95%CI: 1.07-1.59]）。 ・一方、チアクロプリド、スルホキサフロル及びニテンピラムは胎児発育制限リスクとの負の関連が認められた。 ・混合ばく露解析においても、ジノテフランは胎児発育制限リスク増加への寄与が最も大きかった。 ・著者らは、妊娠中のネオニコチノイドばく露が胎児発育制限と関連する可能性を示唆した。	○	・サンプルサイズは症例群/対照群で387/1,096（計1,483組） ＜比較対照の群の設定＞ ・胎児発育制限（FGR）症例群と非FGR対照群との比較が行われた。 ・対照群は同一出生コホート内から抽出された。 ＜関連の指標の算定＞ ・妊娠初期の母体血清中ネオニコチノイド濃度を測定した。 ・健康影響指標としてFGRの有無を評価した。 ＜暴露情報（農薬使用情報）＞ ・暴露評価は妊娠初期の血清中濃度測定に基づく。 ・個人の農薬使用歴や食事由来の暴露情報は把握されていない。 ＜健康関連の事象（疾病等）の情報＞ ・FGRとの関連が検討された。 ・FGRは出生時情報に基づき判定された。 ・複数の交絡因子（母親の年齢、出生地、妊娠前BMI、職業、受動喫煙、身体活動、経産回数、妊娠合併症、児の性別、採血時期等）について調整されている。	子宮内胎児 発育不全
11	267	Occurrence of neonicotinoid insecticides and their metabolites in tooth samples collected from south China: Associations with periodontitis	Chemosphere, 264	2021	Zhang, N.; Wang, B.T.; Zhang, Z.P.; Chen, X.F.; Huang, Y.; Liu, Q.H.; Zhang, H.	Department Of Stomatology, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou, 510632, Pr China.	https://doi.org/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。 ・ジノテフラン濃度は歯周病患者群で高い傾向がみられたが、歯周病との有意な関連は認められなかった（粗オッズ比：1.06 [95%CI：0.95～1.74]、p-trend>0.05）。 ・年齢および性別で調整した解析でも有意な関連は認められなかった（調整後オッズ比：0.89（95%CI：0.77～1.59）、p-trend>0.05）。	○	・サンプルサイズは症例群/対照群で71/56（計127人）。 ＜比較対照の群の設定＞ ・歯周病症例群と非歯周病対照群との比較が行われた。 ・症例群と対照群の間で年齢及び性別に有意差は認められなかった。 ＜関連の指標の算定＞ ・第3大臼歯試料中のネオニコチノイド及び代謝物濃度を測定した。 ・健康影響指標として歯周病の有無を評価した。 ＜暴露情報（農薬使用情報）＞ ・暴露評価は歯試料中濃度測定に基づく。 ・個人の農薬使用歴や暴露経路は把握されていない。 ＜健康関連の事象（疾病等）の情報＞ ・歯周病との関連が検討された。 ・歯周病は歯科診察に基づき判定された。 ・年齢及び性別について調整した解析が実施されている。	歯周病

2.研究結果詳細

			研究デザイン								健康関連の事象の情報									
通し No.	文献番号	著者名	国名	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	95%信頼区間	P値	交絡因子の考慮	備考(他の文献との関連等)	事象(疾病等)
1	情報募集No. 5 (疫学以外)	Nimako C 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	42(有機JAS), 61(通常)	-	-	-	-	-	-	-	-	該当なし
2	39	Ikenaka et al.	日本、長野県	バイオモニタリング調査	農薬散布前 2016.5.26 農薬散布期間 2016.6.23 農薬散布後 2016.7.21	小児(3～6歳)	・尿中の残留濃度	・朝起床時の尿分析	・尿中残留濃度 ・ネオニコチノイド農薬のEDI(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) ・大気中からのネオニコチノイド農薬取込(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=0.899)《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)	43 % 54 % 49 % 大気試料(散布前・散布期間中・散布後)	記載なし	10.25 μg/L / 5.13 μg/L / 1.54 μg/L 9.22 / 1.80 / 0.611 μg/day		なし	Pfeil et al., 2006 Osaka et al., 2016 Ueyama et al., 2015 Takenochi et al., 2016	該当なし
3	160	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分析 ・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		11.99 μg/L 25.66 μg/g・クレアチン	0.015	性別、季節	-	該当なし
4	242	Ueyama et al.	日本、京都及びその近郊	バイオモニタリング調査	1994、2000、2003、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分析 ・尿中クレアチン分析	女性(95)	-	・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:0.2, 10.2, 14.0 μg/g・クレアチン	-0.05	年齢	-	該当なし
5	313	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)	-	・二項ロジスティック回帰	No control	例 芝生での遊び:調整オッズ=2.0	1.01～3.9	0.015	人口統計学的特徴(尿の採取時期、母親の出産年齢)、食品摂取傾向スコア	Oya et al., 2017 Oya et al., 2020	該当なし
6	347	Ueyama et al.	日本、愛知	バイオモニタリング調査	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	-	-	-	なし	-	該当なし
7	100(追補)	Harada et al. (2016)	日本、京都	バイオモニタリング調査	2009年1月～2014年12月 (大部分のサンプルは2014年に採取)	成人(18-87歳)	尿中の残留濃度	尿サンプルの分析、摂取量のモデル化	ADI(0.22 mg/kg bw/日)	アンケート	373(45名男性&328名女性)	N > LOD:348(93%)	尿中分析値(μg/日) 推定摂取量(μg/日)	対照なし	記載なし	尿中分析値(μg/日) 平均値 3.29±5.80 最大値 57.9 μg/日 90 percentile:8.63 μg/日 推定摂取量(μg/日) 平均値 3.66±6.45 最大値 64.5 μg/日		年齢、出産回数、野菜摂取(Discussion)	日本の食品安全委員会は、国民1人当たり平均713 μg/日のジノテフランを摂取していると推定している[1] http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20130820288	該当なし

			研究デザイン								健康関連の事象の情報											
通し No.	文献番号	著者名	国名	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	95%信頼区間	P値	交絡因子の考慮	備考(他の文献との関連等)	事象(疾病等)		
8	242 (追補)	Taira et al. (2021)	スリランカ、ドライゾーン	バイオモニタリング調査	2015年12月 - 2017年1月 2015年5月～2015年12月	CKD患者、非CKD患者(健康な患者家族、及び健康な同地域在住者)	慢性腎臓病(CKD)	eGFR減少による地元病院の診断(<60 mL/min/1.73m ²)	記載なし	記載なし	92 CKD患者：15 非CKD患者：77 (身体的・精神的愁訴ヒアリングは全員に実施、非患者のデータは1件喪失して76)	15	尿中分析値 (µg/L)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし		スリランカにおける慢性腎臓病と尿中ネオニコチノイドとの関係を調査した結果、ネオニコチノイドは腎尿細管機能障害の潜在的危険因子の一つである可能性が示された。(クレアチニン補正前のジノテフラン濃度は、CKD患者では非患者よりも有意に高かった。)	腎尿細管毒性		
9	1593 (追補)	Suh et al. (2020)	韓国、ソウル市	バイオモニタリング調査	2015年12月 - 2017年1月	セヴェランス病院の女児患者（思春期早発症患者 平均8.53歳、正常対照群 平均7.03歳）	思春期早発症	GnRH刺激テストでの黄体形成ホルモン(LH) ピークレベルが5 mIU/mL超	記載なし	記載なし	60女児（30名思春期早発症患者、30名正常対照群）	記載なし	2群間のベースライン特性比較：2標本t検定 思春期早発症と農薬検出陽性結果との関連評価：カイ二乗検定	記載なし	記載なし	記載なし	3.3% 対 6.7%、 P=0.554		思春期早発症患者30名中1名、正常対照群30名中2名の尿でジノテフランを検出。農薬と思春期早発症との間に密接な関係は見出せなかった。	思春期早発症		
10	情報募集 No.1	Pan D et al	中国	nested case-control study based on the Guangxi Zhuang Birth Cohort	August 2015 to December 2018	広西チワン族自治区出生コホートの妊婦と新生児	胎児発育不全（FGR）	新生児の体重が、中国の同じ妊娠週数の出生体重の10%tile以下	妊娠初期の妊婦の血中ネオニコチノイドの濃度	UPLC-MS	387/1096	387	多変量ロジスティック回帰分析、加重分位数和回帰（WQS回帰）、および分位数g計算（quantile g-computation）	387/1096	Adjusted OR 1.93	1.69,2.20	<0.001	母親の年齢、出生地、妊娠前のBMI、職業状況、受動喫煙、妊娠中の定期的な身体活動、出産回数、妊娠合併症、乳児の性別、ほかのネオニコチノイド系農薬、検体採取の季節		子宮内胎児発育不全		
11	267	Zhang, N.; Wang, B.T.; Zhang, Z.P.; Chen, X.F.; Huang, Y.; Liu, Q.H.; Zhang, H.	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となっていて、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				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	2	3	4	5	6	7
著者（出版年）	Ikenaka et al. (2018)	RoB Osaka et al. (2016)	RoB Ueyama et al. (2015)	RoB Oya et al. (2021)	RoB Ueyama et al. (2014)	RoB Harada et al. (2016)
被験者数	46人	低 223人	低 95人	低 1036人	低 52人	低 ①9人②12人③373人
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）	中 尿（未変化体）	中 尿（未変化体）
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 紙おむつ（紙おむつへの吸収を補正）	中 報告なし	高 報告なし
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 (-80° C)	低 (-80° C)	低 (-30° C)
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 選択性、回収率、精度、直線性が報告されている。
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
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
定量限界（LOQ）/検出限界（LOD）	LOQ:0.1 μg/L（-ng/mL）	中 LOD:0.32 μg/L（-ng/mL）	中 LOQ:1.1 μg/L（-ng/mL）; LOD:0.3 μg/L（-ng/mL）	中 LOD:0.74 μg/L（-ng/mL）	中 LOQ:0.34 μg/L（-ng/mL）; LOD:0.10 μg/L（-ng/mL）	中 LOD: 0.010(ng/ mL)
EFSAの基準に基づく信頼性スコア		3	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 interferants (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. 2017/625¹: 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.