

		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)
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		
M- 76894 4-01-1	Carmichael, Suzan L. (Correspondence); Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Brown, Timothy J.; English, Paul B.; Lammer, Edward J.; Shaw, Gary M.	USA	集団ベース の〔住民 を対象とし た〕症例 対照研究	1997 ～ 2006年	カリフォルニア州サンホ アキンバレで出生し た先天性 心疾患肺欠陥 と対照児(症例と同じ出 生病院で出生した非奇 形児)	Congenital heart defects: heterotaxia, <u>tetralogy of Fallot</u> D-transposition of the great arteries, hypoplastic left heart syndrome, coarctation of the aorta, pulmonary valve stenosis, perimembranous ventricular septal defect (VSD), atrial septal defect (ASD) secundum アンダーライン；イミダク ロプリドのアウトカム	カリフォルニア州出生 時障害モニタリング登 録簿	農業散布から半径 500 m以内に在住の 母体について、自己 申告の受胎日の1か 月前から2か月後ま での間に発生した農業ド リフトによる推定暴露	カリフォルニア州環 境衛生追跡プログ ラム 農業散布場 所の州記録と受 胎時の居住地に 関するジオコーディ ングデータを重ね 合わせた農業関 連付けツール	1354 (569(症 例)/785(対照))	－	各農業または 農業群への暴 露がある場合と ない場合 共変量調整ロ ジスティック回帰	(暴露あり/暴露 なし) Tetralogy of Fallot; 9/31	調整オッズ比 (AOR) Tetralogy of Fallot= 2.4	Tetralogy of Fallot= 1.1-5.4	記載なし	母体の人種/民 族性, 学歴, 出産時の年齢, 500mのジオコード化された地点（被 験者の住まい）について割り当てられ た被ばく量から算出しており、個人レベ ルでの推定暴露データを検証するため に利用できる測定データに限りがある。 したがって、暴露-反応評価の点で、 定量的 で検証された個人レベルの データが不足していると考えら れる 。	区分 b) 被験者の被ばく量は、GIS - 半径 500mのジオコード化された地点（被 験者の住まい）について割り当てられ た被ばく量から算出しており、個人レベ ルでの推定暴露データを検証するため に利用できる測定データに限りがある。 したがって、暴露-反応評価の点で、 定量的 で検証された個人レベルの データが不足していると考えら れる 。	1.先天性 異常（心 疾患）
M- 49585 6-01-1	Yang, Wei; Carmichael, Suzan L.; Roberts, Eric M.; Kegley, Susan E.; Padula, Amy M.; English, Paul B.; Shaw, Gary M. [Reprint Author]	USA	集団ベース の〔住民 を対象とし た〕症例 対照研究	1997～ 2006年	幼児あるいは胎児 with neural tube defects(anenceph aly or spina bifida), with cleft lip with/without cleft palate (CLP) with cleft palate alone (CP) Control；同じ病院 ないの出生児	anencephaly/ spina bifida (SB) (the most common subtypes of NTDs) , cleft lip with/without cleft palate (CLP) cleft palate alone (CP)	臨床遺伝医が臨床 報告、外科報告、剖 検報告に基づいて診 断し、対象者を確認	自己申告による妊娠日 の1か月前から2か月後 の期間における環境暴 露	California Environmental Health Tracking Program (CEHTP) Geocoding Serviceを使用 し、暴露時間帯に 対応する被験者 の住居のジオコ ーディングを行った。	1375 (anencephaly:73/7 85 Spina bifida: 123/785 CLP: 277/785 CP: 117/785)	－	any vs never exposure (logistic regression)	イミダクロプリド Anencephaly 6/31 Spina Bifida 3/31 CLP 15/31 CP 7/31	イミダクロプリド: Anencephaly ; 2.9 Spina Bifida ; NC CLP ; 1.4 CP ; 1.8 NC; not calculated	イミダクロプリド Anencephaly ; 1.0-8.2 Spina Bifida ; NC CLP ; 0.7-2.8 CP ; 0.8-4.4 NC; not calculated	記載なし	母体/人種, 民 族性, 学歴, 妊 娠前 body mass index (weight (kg)/height (m)2), 出産回 数, サプリメント に含まれる葉酸 の接種の有無, 妊娠の前後2か 月の喫煙	区分 b) 被験者について個々の暴露量評価は なされていない。	2.先天性 異常（無 脳症、二 分脊椎 等）
M- 76895 1-01-1	Carmichael, Suzan L. (Correspondence); Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Brown, Timothy J.; English, Paul B.; Lammer, Edward J.; Shaw, Gary M.	USA	集団ベース の〔住民 を対象とし た〕症例 対照研究	1997 ～ 2006年	カリフォルニア州サンホ アキンバレで出生した 先天性異常児と対照 児（症例と同じ出生 病院で出生した非奇 形児）	<u>anotia/microtia</u> , anorectal atresia/stenosis, <u>traverse limb deficiency</u> , <u>craniosynostosis</u> , diaphragmatic hernia アンダーライン；イミダク ロプリドのアウトカム	カリフォルニア州出生 時障害モニタリング登 録簿	農業散布から半径 500m以内に在住の 母体について、自己 申告の受胎日の1か 月前から2か月後ま での間に発生した農業ド リフトによる暴露	カリフォルニア州環 境衛生追跡プログ ラム 農業散布場 所の州記録と受 胎時の居住地に 関するジオコーディ ングデータを重ね 合わせた農業関 連付けツール	1152 (367(症 例)/785(対照))	－	各農業または 農業群への暴 露がある場合と ない場合 共変量調整ロ ジスティック回帰	イミダクロプリド anotia; 10/31 traverse limb deficiency: 6/31 craniosynostosis; 8/31 anorectal atresia/stenosis あるいは diaphragmatic herniaについては 報告なし	調整オッズ比 (AOR) イミダクロプリド anotia= 3.0 traverse limb deficiency = 2.9 craniosynosto sis = 3.5	イミダクロプリド anotia = 1.4-6.6 traverse limb deficiency = 1.1- 7.4 craniosynostosis = 1.5-8.3	記載なし	母体の人種/民 族性, 学歴, 出産時の年齢 (交絡因子として prepregnancy body mass index, 葉酸含 有サプリメントの 使用、喫煙、飲 酒、 分娩歴(出産回 数), 多胎の記 載もあったが、こ れらはAORの表 中には記載な し	区分 b) 被験者の被ばく量は、GIS - 半径 500mのジオコード化された地点（被 験者の住まい）について割り当てられ た被ばく量から算出しており、個人レベ ルでの推定暴露データを検証するため に利用できる測定データに限りがある。 したがって、暴露-反応評価の点で、 定量的 で検証された個人レベルの データが不足していると考えら れる 。	3.先天性 異常（無 耳症/小 耳症、肛 門直腸閉 鎖/狭窄 等）
M- 57246 0-01-1	Shaw, Gary M.; Yang, Wei; Roberts, Eric; Kegley, Susan E.; Padula, Amy; English, Paul B.; Carmichael, Suzan L.	California	集団ベース の症例対 照研究	1997年9 月から 2006年 12月	1997年以來、カリフ オルニア州サンホアキンバ レーに住む、推定出産 予定日が1997年10 月から2006年12月ま で女性	胃壁破裂	胃壁破裂の有無	報告された受胎日の1 か月前から2か月後ま での曝露時間枠を設 定し、対象者のジオ コーディングされた住所 から半径500m以内 の暴露	母体への聞き取り 調査	941 (156/785)	－	共変量調整ロ ジスティック回帰	(8/31)	Imidacloprid Crude OR = 1.3 Adjusted OR = 1.4	Imidacloprid Crude 0.6-2.9 Adjusted 0.6-3.2	記載なし	母体の人種/民 族性, 出産時の 年齢, 教育年 数, 出産回 数, BMI, マル チビタミン使用、 喫煙、飲酒, 単 胎/多胎、子供 の性別	区分 b) 被験者の被ばく量は、GIS - 半径 500mのジオコード化された地点（被 験者の住まい）について割り当てられ た被ばく量から算出しており、個人レベ ルでの推定暴露データを検証するため に利用できる測定データに限りがある。 したがって、暴露-反応評価の点で、 定量的 に検証された個人レベルの データが不足していると考えられる。	4.先天性 異常（腹 壁破裂）

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)
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		
M- 76900 7-01-1	Ling Chenxiao; Liew Zeyan; Von Ehrenstein Ondine S; Heck Julia E; Park Andrew S; Cui Xin; Cockburn Myles; Wu Jun; Ritz Beate	USA	集団ベース の〔住民 を対象とし た〕症例 対照研究	1998～ 2010年	1998年から2010年 にカリフォルニア（農業 散布場所から2km以 内に住む）で生まれた 子供と性別及び出生 年が合致した対照群	早産(preterm), 出生時低体重(term low birth weight)	California birth records	妊娠期間中の住宅周 囲の農業暴露環境モ デル	GISベースのモデ ル〔住宅用農業環 境推定システム〕	444,134 (24,693;早産 /220,297;満期産 /4,412;出生時低 体重/194,732;出 生時正常体重)	29105; 早産 ;24693 出生時低体 重; 4412	ever/never exposed to a pesticide ある いは pesticide group logistic regression	イミダクロプリド 第一妊娠期 6107 /53,105 第二妊娠期 症例; 6139/54,444 第三妊娠期 影 響なし。 出生時低体重と 農業暴露との関 連性は認められ ない。	調整オッズ比 イミダクロプリド 1st Trimester Exposure = 1.06 2nd Trimester Exposure = 1.04	1st Trimester Exposure = 1.03- 1.10 2nd Trimester Exposure = 1.00- 1.07	記載なし	出生年, 子供の 性別, 母体の出 産時の年齢, 母 体/学歴, 民族 性, 出産回数, 妊娠第一期の出 産前ケア及び その支払い体系 で検証された個人レベルのデータが不 足していると考えられる。	区分 b) 被験者の被ばく量は、半径2kmのジ オコード化された地点（生まれた場 所）について割り当てられた被ばく量 から算出しており、個人レベルでの推 定暴露データを検証するために利用で きる測定データに限りがある。したがっ て、暴露-反応評価の点で、定量的 で検証された個人レベルのデータが不 足していると考えられる。	5.出生児 低体重等
M- 76903 9-01-1	Beranger, Remi; Hardy, Emilie M.; Binter, Anne- Claire; Charles, Marie- Aline; Zaros, Cecile; Appenzeller, Brice M. R.; Chevrier, Cecile	France (ELFE cohort)	横断研究	2011	妊婦及び新生児	新生児: 体重, 体長, 頭囲	病院内の記録	髪中の濃度	ultraperforman ce liquid chromatograp hy tandem- mass spectrometry (UPLC- MS/MS)	311	n/a	Multivariable linear regression (not categorical)	記載なし	イミダクロプリド; 新生児体重及び 頭囲が減少（統 計処理未実施）	記載なし	記載なし	n/a	区分 b) ヒト集団における直接的なサンプリング による横断研究である。しかし、サンプ ル数が少なく、評価された生物学的エ ンドポイントとして疑問が残る。	5.出生児 低体重等
M- 76904 9-01-1	Von Ehrenstein, Ondine S.; Ling, Chenxiao; Cui, Xin; Cockburn, Myles; Park, Andrew S.; Yu, Fei; Wu, Jun; Ritz, Beate	USA	集団ベース の〔住民 を対象とし た〕症例 対照研究	1998～ 2010年	ASDと診断された子供 と性別及び出生年が 合致した対照群	ASD (知的障害を伴う あるいは伴わない)	California Department of Developmental Servicesによる臨床 診断に基づく Records	妊娠前3ヵ月から妊娠 期間を通じて生まれ てから1年までの農業 の環境暴露（2km内）	出生地と農業散 布場所・量を重ね 合わせたGISシス テムによる被ばくモ デル	38331 2961/35370	－	ever vs. never (uncondition al logistic regression)	イミダクロプリド ASD (all) Pregnancy 1123/14490 First year of life 1323/16771	イミダクロプリド ASD (all) exposure during Pregnancy ; OR = 0.81 exposure during First year of life ; OR = 0.86	イミダクロプリド ASD (all) Pregnancy 0.74 to 0.89 First year of life 0.78 to 0.95	記載なし	出生年,性別,母 体/人種, 民族 性, 年齢, 学歴 NOx (CALINE4) ; 交通に関連した 大気汚染の指 標, 妊娠期間 中の農業暴露の 有無	区分 b) 被験者について個々のレベルでの暴露 量評価はなされていない。	6.自閉ス ペクトラム 症
M- 76894 8-01-1	Keil, A. P.; Daniels, J. L.; Hertz-Picciotto, I.	USA (Childhoo d Autism Risks from Genetics and Environm ent (CHARGE))	症例対照 研究	2003 ～ 2011年	ASDと診断された子供	ASD	ASDと診断された子 供; an administrative database of the California Department of Developmental Services 一般集団の対照; State Birth records	妊娠前3ヵ月から授乳 までの間に行った家庭 のペットに対するノミ・マ ダニ駆除	電話による取材	669 (407/262) 943 (587/356)	－	ノミ・マダニ駆除 剤の使用頻度 （定期的にあ るいは時々あ るいは妊娠中に 使用せず）、あ るいは Never/Ever カテゴリーカル分 析（Bayesian methods for logistic regression）	症例; 115/75	Frequentist Consistent users vs. unexposed= 1.0-3.9 Bayesian= 0.78-2.2	Frequentist Consistent users vs. unexposed= 1.0-3.9 Bayesian= 0.78-2.2	記載なし	母体の学歴, 人 種/ 民族性, 出 産回数, 妊娠中 にペットの保有の 有無, インタ ビュー時の子供の 性別および年 齢, 出生地	区分 c) 著者らは症例対照研究デザインにおけ るバイアスに対処するための明確な試 みを行っているが、ペットへの使用の有 無の報告だけではイミダクロプリドへの 暴露を理解することは不可能である。	6.自閉ス ペクトラム 症
M- 76906 4-01-1	Zhang Nan; Wang Bata; Zhang Zhanpeng; Chen Xufeng; Huang Yue; Liu Qihui; Zhang Hua	China	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 月に以下の病院病因 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	Imidacloprid Crude OR = 0.77 Adjusted OR = 0.63	Imidacloprid Crude 0.29-1.55 Adjusted 0.16- 1.78	Imidacloprid 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少な 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。	7.歯周病

		研究デザイン								健康関連の事象の情報										
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)	
疫2	Angelico Mendy, Susan M Pinney	米国 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) のデータを	cross-sectional / population-based study	2015 - 2016	6歳以上	血中テストステロン	尿中濃度 LC-MS-MS	尿中ネオニコチノイド及び代謝物及び血中テストステロン	尿中濃度 LC-MS-MS	2014人								年齢、性別、人種、PIR、BMI、コチニンレベル、糖尿病、クレアチニンレベル並びに経口避妊薬又は性ホルモン剤の使用（女性のみ）	ヒドロキシミダクロプリドの検出濃度と、男女のテストステロンの濃度には負の相関がみられる。尿中5-ヒドロキシミダクロプリドが10倍増加すると20.81%低下	8.テストステロン

【小澤専門委員より】（暴露指標の定義欄、二重下線部）
文献番号“疫2”、細かいことですが、「尿中ネオニコ」→「尿中ネオニコチノイド及び代謝物」に修正しました。
他の例えば“疫3”の文献では、“urinary neonicotinoids”などときちんとスペルアウトされていたので疫2の表記も合わせるよう修正しました。

疫3	Gaga Mahai et al	China	prospective nested case-control study was based on a birth cohort	October 2013 to October 2017	pregnant woman age 30.6 ± 4.2 years	妊娠糖尿病	血糖値	urinary neonicotinoids	LC-MS-MS	6663	519	共変量調整ロジスティック回帰	1038(519/519) imidacloprid 387 (214/173) desnitro-imidacloprid 400 (227/173)	imidacloprid (> 0.06 ng/mL) odds 1.45 (crude) 1.37 (Adjusted), desnitro-imidacloprid (>0.15ng/mL) odds 1.96 (crude) 1.80 (Adjusted)	imidacloprid (> 0.06 ng/mL) 1.06-1.97 (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		9.妊娠糖尿病
M-552403-01-1	Harada Kouji H; Tanaka Keiko; Sakamoto Hiroko; Imanaka Mie; Niisoe Tamon; Hitomi Toshiaki; Kobayashi Hatasu; Okuda Hiroko; Inoue Sumiko; Kusakawa Koichi; Oshima Masayo; Watanabe Kiyohiko; Yasojima Makoto; Takasuga Takumi; Koizumi Akio	Japan	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	①標識ネオニコチノイド混合物(各5μg)を単回経口投与後24時間蓄尿、4日間採取、薬物動態パラメータを算出。 ②非標識ネオニコチノイド混合物(各2μg)を単回経口投与、168時間(7日間)蓄尿、ネオニコチノイド摂取量を推計。 ③373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、農薬使用歴	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	n/a	n/a	n/q	n/a	n/a	n/a	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る。	10.摂取量推定（ヒト体内動態を含む。）
疫1	Wang A et al.	China		2018年9、10月、2018年12月、2019年1月	中国武漢(n = 129)の一般集団			urinary neonicotinoids	LC-MS-MS	n = 279;3日間連続で75回、すなわち、3日間連続でそれぞれ129、75、75サンプル)および冬季			279					報告書では、「疾病の情報が報告されておらず評価に利用できない。また動態の観点からは、これらの暴露経路及び暴露量が不明なため評価に利用できない。」としているが、毒性の高いデスニトロ体が人体で検出された重要な疫学データであるため、リスク評価に使用するべきと考える。	-