

ブロマシルに関する公表文献調査報告書

令和 6 年（2024 年）3 月 26 日提出

丸和バイオケミカル株式会社

目次

概要

1. 検索に用いたデータベース、検索日及び検索に用いたデータベースに関する情報及び調査した海外評価書	1
2. 検索に使用したキーワード、検索の条件	1
(1) 対象とする農薬	1
(2) 評価対象となる影響	2
(3) 評価対象の生物種等	3
3. 評価目的との適合性評価 (第 1 段階、第 2 段階) 及び信頼性評価で設定した判断基準....	4
(1) 評価目的との適合性 (第 1 段階) で設定した判断基準	4
(2) 評価目的との適合性 (第 2 段階) で設定した判断基準	4
(3) 評価の目的と適合した文献の分類	5
4. 検索結果.....	6
(1) データベースを検索した結果のまとめ	6
(2) 評価目的との適合性評価 (第 1 段階、第 2 段階) の結果まとめ	6
5. 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した論文リストとその理由	7
6. 適合性評価の第 2 段階で「区分 a」「区分 b」「区分 c」へ分類された論文リストとその理由	7
7. EFSA、USEPA、JMPR の評価において評価書に結果が引用されている場合は、引用した機関、引用された評価書名、発行年等の情報	8

概要

農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく農薬の再評価のためプロマシルについて、リスク評価で扱う公表文献を収集、選択した。

公表文献の収集、選択は「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」(令和3年9月22日農業資材審議会農薬分科会決定、令和5年7月27日一部改正、以下「ガイドライン」という)に従い実施した。

本報告書では、実施した文献収集の詳細および選択過程をまとめた。

文献収集は Web of Science Core Collection を用いた。検索により得られた文献合計 78 件について文献の表題及び概要に基づく適合性評価の結果、76 件の文献は評価の目的に適合性がないと判断した。残りの 2 件の文献について文献の全文に基づく適合性評価を実施した結果、2 件とも適合性がないと判断した。

海外評価機関の評価書については、EFSA、USEPA 及び JMPR 等の評価書の調査を実施し、評価書に引用されている文献について適合性、信頼性評価の結果に関わらず検討対象とすることとした。該当した USEPA の評価書を調査した結果、3 件の文献が得られた。EFSA 及び JMPR の評価書はなかった。

また海外評価書に引用されている文献のうち、ヒトに対する毒性についての文献はなかった。

1. 検索に用いたデータベース、検索日及び検索に用いたデータベースに関する情報及び調査した海外評価書

検索に用いたデータベース、検索日及び検索に用いたデータベースに関する情報を表 1-1 に示した。

表 1-1 文献検索に用いたデータベースの概要

データベース名	収載分野	収載範囲、文献数	更新頻度	検索日	検索対象期間
Web of Science (Core Collection)	世界最大の出版社に中立な引用索引・研究情報プラットフォーム 科学技術分野 (1900年～)、 社会科学分野 (1900年～) 及び 人文科学分野	1900～現在 15億件以上	毎週	2023/07/6	2008/01/01～ 2023/07/06

海外評価書の調査については、EFSA、USEPA 及び JMPR の最新の評価書を調査し、引用されている文献については適合性及び信頼性の評価に関わらず検討対象とすることとした。EFSA および JMPR については該当する評価書はなかった。

USEPA については以下の評価書が該当し、引用されている文献のリストを作成した。

【US EPA】

- ① Bromacil Interim Registration Review Decision Case Number 0041 (2020)
- ② Bromacil and its Lithium Salt - Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review (2016)
- ③ Bromacil and Bromacil Lithium Salt – Transmittal of the Preliminary Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Registration Review(2016)

2. 検索に使用したキーワード、検索の条件

(1) 対象とする農薬

化合物名のキーワードについては、表 2-1 および表 2-2 に示した有効成分、製剤名（商品名）に関連するキーワードを設定し、OR で結び検索に用いた。

表 2-1 検索に用いたキーワード：有効成分ブロマシル

一般名 (英名)	bromacil
一般名 (和名)	ブロマシル
IUPAC / CAS名 (英名)	• 5-bromo-6-methyl-3-(1-methylpropyl)-pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione • 5-bromo-3-sec-butyl-6-methyluracil

	5-Bromo-6-methyl-3-(1-methylpropyl)-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione
IUPAC / CAS名 (和名)	5-ブロモ-6-メチル-3-(1-メチルプロピル)-ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン 5-ブロモ-3-sec-ブチル-6-メチルウラシル 5-ブロモ-6-メチル-3-(1-メチルプロピル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン
CAS 番号	314-40-9

表 2-2 検索に用いたキーワード：有効成分としてプロマシルを含有する製品

製剤名 (英名)	HYVAR, KROVAR, BROMATEC
製剤名 (和名)	ハイバーX

(2) 評価対象となる影響

評価対象となる影響については表 2-3 の 4 分野に関連するキーワードを用いて文献の絞り込みを実施した。

表 2-3 4 分野に関連する文献の検索に用いたキーワード

ヒトに対する毒性	mortality OR "skin irritation" OR "eye irritation" OR sensitization OR allergy OR hypersensitivity OR metabolism OR distribution OR absorption OR excretion OR kinetic OR PK OR TK OR cytochrome OR enzyme OR mutagen OR DNA OR genotoxicity OR carcinogen OR cancer OR tumor OR oncology OR immune OR neurotoxicity OR endocrine disruption OR "endocrine disruptors" OR hormone OR development OR "developmental toxicity" OR reproduction OR malformation OR "maternal toxicity" OR pregnancy OR embryo OR fetus OR offspring OR dermal OR epidermal OR exposure OR operator OR worker OR occupant OR biomonitoring OR medical OR poison OR apoptosis OR necrosis OR cytotoxic OR cohort OR epidemiology OR "adverse effect" OR "case control"
農作物及び畜産物への残留	uptake OR metabolism OR metabolic OR breakdown OR translocation OR degradation OR storage OR stability OR residue OR process OR preharvest OR postharvest OR preplant OR pre-emergence OR post-emergence OR "processing factor" OR "conversion factor" OR hydroxylation OR photolysis OR rotation OR succeed OR "supervised trial" OR "field trial" OR "dietary exposure" OR MRL OR "maximum residue level" OR "maximum residue limit"
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	bioaccumulation OR bioconcentration OR biomagnification OR effect OR biodiversity OR "protection goals" OR eco OR impact OR population OR pest OR "endocrine disrupt" OR acute OR chronic OR long-term OR ecotoxicology OR colony OR hive OR aquatic OR freshwater OR macro-organism OR micro-organism OR microbial OR biodegradation
環境動態	degradation OR photo OR hydrolysis OR accumulate OR dissipation OR "vapor pressure" OR mobility OR adsorption OR desorption OR persistent OR pollution OR contamination OR "aged residue" OR "column leaching" OR leach OR lysimeter OR drift OR run-off OR atmosphere OR transport OR "long-range transport" OR "short-range transport" OR monitoring OR surveillance OR environmental OR exposure OR fate OR residue

(3) 評価対象の生物種等

評価対象の生物種等については、表 2-5 のキーワードを用いて文献の絞り込みを実施した。

表 2-5 評価対象となる生物種等に関するキーワード

ヒトに対する毒性	rat OR mouse OR dog OR rabbit OR monkey OR pig OR human OR hen OR S. typhimurium OR E. coli
農作物及び畜産物 への残留	crop OR commodity OR feed OR livestock OR hen OR cattle OR goat OR pig OR ruminant OR cow OR poultry
生活環境動植物及 び家畜に対する毒 性	avian OR bird OR mallard duck OR quail OR bobwhite OR lemna OR algae OR fish OR crustacean OR aquatic OR chironomus OR bumble/honey/solitary bee OR pollinator OR apis
環境動態	soil OR water OR sediment

3. 評価目的との適合性評価(第1段階、第2段階)及び信頼性評価で設定した判断基準

(1) 評価目的との適合性(第1段階)で設定した判断基準

第1段階：文献の表題及び概要に基づく適合性評価(RA)

第1段階として、文献の表題及び要約に基づき、下記の①から⑮に該当するものは明らかに評価の目的と適合しない文献と見なした。

- ① 当該農薬と関係しない論文(当該農薬の代替剂等)
- ② 政策、社会、経済分析に関する論文
- ③ 農産物等の生産、流通に関する論文
- ④ 薬効、薬害、物理的・化学的性状に関する論文
- ⑤ 分析法やその開発に関する論文
- ⑥ 新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文
- ⑦ 特許関連文献
- ⑧ リスク評価をする上で十分なデータや情報を含まない学会発表等の概要や総説、成書
- ⑨ リスク評価に使用できる新規のデータが提示されていない意見書
- ⑩ 科学論文や規制についての総説を含む二次情報において、当該文献が参照する一次資料(原著)の確認ができないもの
- ⑪ 一般的な農薬の暴露に関する論文(当該農薬に限定せず、広範囲の農薬について記載されたもの)
- ⑫ 異なる有効成分に由来する混合製剤の毒性に関する論文
- ⑬ ガイドラインⅣ.の2.の②に掲げる4分野に関係しない論文
- ⑭ 日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文
- ⑮ コンピュータシミュレーション等を用いたドライラボのみの論文

(2) 評価目的との適合性(第2段階)で設定した判断基準

第2段階：文献の全文に基づく適合性評価(DA)

第1段階で除外した以外の公表文献については、文献全文の内容に基づいて、評価目的との適合性を検証し、下記の①から⑮に該当するものは評価目的と適合性しない文献と判断した。

- ① 当該農薬と関係しない論文(当該農薬の代替剂等)
- ② 政策、社会、経済分析に関する論文
- ③ 農産物等の生産、流通に関する論文
- ④ 薬効、薬害、物理的・化学的性状に関する論文
- ⑤ 分析法やその開発に関する論文
- ⑥ 新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文
- ⑦ 特許関連文献
- ⑧ リスク評価をする上で十分なデータや情報を含まない学会発表等の概要や総説、成書
- ⑨ リスク評価に使用できる新規のデータが提示されていない意見書
- ⑩ 科学論文や規制についての総説を含む二次情報において、当該文献が参照する一次資料(原著)の確認ができないもの
- ⑪ 一般的な農薬の暴露に関する論文(当該農薬に限定せず、広範囲の農薬について記載されたもの)
- ⑫ 異なる有効成分に由来する混合製剤の毒性に関する論文
- ⑬ ガイドラインⅣ.の2.の②に掲げる4分野に関係しない論文
- ⑭ 日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文
- ⑮ コンピュータシミュレーション等を用いたドライラボのみの論文

- ⑯ 試験設計、試験系、試験種、被験物質、暴露経路等が評価に活用する観点で妥当でないもの
- a) 試験方法が記載されていないもの
 - b) 適切に評価できる試験種で実施されていないもの
 - c) 適切な経路で投与／処理されていないもの
 - d) 投与又は処理した被験物質量が明記されていないもの
 - e) 添加に用いた媒体が確認できないもの
 - f) 分析法が記載されていないもの
- ⑰ 日本の代表的な使用方法／使用条件における評価に活用できない文献 (ほ場条件、土性等)

(3) 評価の目的と適合した文献の分類

評価目的との適合性 (第 1 段階及び第 2 段階) で除外した以外の文献については、適合性があると判断した文献とし、下記の分類基準に従って、全文をレビューし 3 つの区分に分類した。

① 分類基準

1. 実施している試験環境がテストガイドライン (TG) で定める条件と合っていること
2. 投与又は処理した被験物質の純度が明記されていること
3. 統計解析が可能な動物数／例数が確保されていること
4. 複数の用量で実施されていること (最低 3 用量で実施)
5. 無処理区 (コントロール区) が設定されており、TG に照らしその結果が適正であること
6. 解析方法及び結果が報告されていること

ヒトに対する毒性に関して、区分 a に該当するかどうかについては、食品安全委員会で示された「定量的データ」として分類される下記基準を参考とした。

- 公表文献で用いられた用量が、研究内容と同等である安全性試験で用いられた最低用量よりも低いこと
- 公表文献の研究結果が、他の試験結果と比較できる単位を用いて報告されていること
- 研究の結論、エンドポイント及び用量が正確で、信頼でき、妥当であることを実証するための十分な情報が公表文献中に提供されており、研究結果が再現される可能性があると判断できること

② 分類区分

区分	該当する文献
a	リスク評価パラメーター (ADI、ARfD、AOEL、残留基準、生活環境動植物の登録基準、水産 PEC 等) を設定又は見直すために利用可能と判断される文献
b	リスク評価パラメーターを設定する際の補足データとして利用が可能と想定される文献
c	a 又は b に分類されない文献

4. 検索結果

(1) データベースを検索した結果のまとめ

データベースについて検索した結果を表 4-1 に示した。

表 4-1 データベースの検索結果のまとめ

データベース名	Web of Science (Core Collection)		
検索日	2023/7/6		
検索対象期間	2008/1/1~2023/7/6		
検索に用いたキーワード	① 表2-1~2で定めるキーワード ② 表2-3で定めるキーワード ③ 表2-5で定めるキーワード		
検索結果			
検索条件 (キーワード)	農薬の有効成分等 ①	農薬の有効成分等 および影響 ① AND ②	農薬の有効成分等 および 影響および生物種 ① AND ② AND ③
抽出した総論文数	157	NA	NA
ヒトに対する毒性	NA	63	6
農作物及び畜産物への残留	NA	67	10
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	NA	73	16
環境動態	NA	83	73

(2) 評価目的との適合性評価 (第 1 段階、第 2 段階) の結果まとめ

評価目的との適合性評価 (第 1 段階、第 2 段階) の結果を表 4-3 にまとめた。

表 4-3 評価目的と適合性評価結果 (第 1 段階および第 2 段階)

分野	該当する論文数	第 1 段階		第 2 段階	
		適合性なし	それ以外 (第 2 段階へ)	適合性なし	適合性あり
ヒトに対する毒性 ¹⁾	6	6	0	0	0
農作物及び畜産物への残留 ¹⁾	10	10	0	0	0
生活環境動植物及び家畜に対する毒性 ¹⁾	16	15	1	1	0
環境動態 ¹⁾	73	72	1	1	0
上記以外	-	-	-	-	-
合計 ²⁾	78	76	2	2	0

¹⁾ 4 分野間での重複を含んだ論文数

²⁾ 分野間の重複を除いた論文数。複数の分野で適合がみられる文献が存在するため各分野の件数の和は合計と異なる。

5. 適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した論文リストとその理由

適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した論文とその理由を表5-1に示した。

表5-1 適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した論文とその理由：2件

リスト No.	データ要 求 (項 目番 号)	著者	出版 年	論文表題	掲載誌名、号、ページ等	判断理由
5-1-1	II 8-2-3	Wilson et al.	2010	Toxicity of the herbicides bromacil and Simazine to the aquatic macrophyte, <i>Vallisneria americana</i> Michx	Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 29, No. 1, pp. 201–211, 2010 "http://dx.doi.org/10.1002/etc.22"	⑩ b) 本研究で使用した水生植物 (<i>Vallisneria americana</i>) は、北米および中米のみに自生。この植物は、天然の水源 (米国フロリダ州オキチョビー湖) から採集されたもので、その特性は不明。
5-1-2	II 7.6	Onduka, et al.	2022	Pollution status and primary risk assessment of eight pesticides in coastal waters around Ishigaki Island, Japan	Regional Studies in Marine Science (2022), (56) 102712 http://dx.doi.org/10.1016/j.rsma.2022.102712	⑪ 日本の沿岸水中 (石垣島沿岸) における8種類の農薬を測定したモニタリング研究。測定された最大濃度 0.046µg/L は水濁 PEC 0.41 µg/L をはるかに下回り、水濁登録基準値 50 µg/L よりも低かった。また、LOD/LOQに関する分析法のバリデーションが記載されていない。

6. 適合性評価の第2段階で「区分a」「区分b」「区分c」へ分類された論文リストとその理由

適合性評価の第2段階で「区分a」「区分b」および「区分c」に該当する文献はなかった。

7. EFSA、USEPA、JMPR の評価において評価書に結果が引用されている場合は、引用した機関、引用された評価書名、発行年等の情報

USEPA の以下の評価書に引用されている文献を表 8-1 に示した。なお EFSA および JMPR の評価書はなかった。

- Bromacil Interim Registration Review Decision Case Number 0041(2020)
- Bromacil and its Lithium Salt - Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review (2016)
- Bromacil and Bromacil Lithium Salt - Transmittal of the Preliminary Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Registration Review (2016)

表 8-1 EFSA、USEPA、JMPR の評価において評価書に引用されている文献：3 件

リスト No.	データ 要求 (項目 番号)	著者	出版 年	論文表題	掲載誌名、号、ペ ージ等	評価機関	評価書情報（発行年等）
8-1-1	—	Bish, M. and K.W. Bradley	2007	Survey of Missouri Pesticide Applicator Practices, Knowledge, and Perceptions.	Weed Technology 31:165–177. https://doi.org/10.1017/wet.2016.27	EPA	Bromacil Interim Registration Review Decision Case Number 0041, June 2020
8-1-2	—	Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman	1995	Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants.	Washington, D.C.: American Chemical Society pg 61. https://doi.org/10.1021/jm950902o	EPA	Bromacil and Bromacil Lithium Salt - Transmittal of the Preliminary Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Registration Review,2016
8-1-3	I 8-3	Koch, H., & Weißer, P.	1997	Exposure of honey bees during pesticide applications under field conditions	Apidologie, 28, 439- 447 https://doi.org/10.1051/apido:19970610	EPA	Bromacil and Bromacil Lithium Salt - Transmittal of the Preliminary Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Registration Review, 2016