

CIPAC Guideline for analytical methods for the determination of relevant impurities referred to in FAO and/or WHO specifications for pesticide technical grade active ingredients and formulations

農薬の有効成分原体と製剤についての FAO/WHO 規格で言及される毒性が懸念される不純物を定量するための分析方法に係る CIPAC 指針

CIPAC 第 7 版 (2009 年 6 月)

目的

本文書では、FAO/WHO 規格で定義されているように、農薬有効成分および関連する場合には製剤中の毒性が懸念される不純物を定量するための、CIPAC によるピアバリデーションされた分析方法の開発、評価、採用、公開のプロセスについて説明している。

はじめに

FAO と WHO は、CIPAC に対し、毒性が懸念される不純物のための独立した試験所での検証 (Independent Laboratory Validation: ILV) をその活動の範囲内で検討するよう要請した。

CIPAC は、FAO/WHO 規格に定義されている毒性が懸念される不純物の ILV に必要性が認められることから、FAO および WHO からの要請を受け入れることに合意した。分析方法の妥当性検証と開発は、従来の手順を踏襲する必要がないことから、原則として当該物質に対する CIPAC 法として取り扱う必要があることが決定された。方法、結果、およびその統計的評価は、CIPAC の会議で議論され、場合によっては採択される必要がある。CIPAC 議長は決定事項を WHO と FAO に通知することとなる。

採用された分析方法は、必要に応じて CIPAC からのコメントを添えて、CIPAC のウェブサイトで公開される。分析方法は CIPAC ハンドブックにも掲載されるが、厳密な意味での CIPAC の著作権の対象にはならない (注 1)。また、原体や製剤中の毒性が懸念される不純物を定量するための分析法については、「暫定」や「正式」のステータスはない (注 2)。

ピアバリデーション (小規模試験) 前の分析方法の開発

農薬有効成分の含有量を測定する方法と同様に、不純物の分析方法の草案にはいくつかの裏付けとなるデータが必要であり、後に行う試験の方法の信頼性をある程度証明するために社内で作成する必要がある。この一連のデータは、おそらく、分析方法を開発した試験所が作成することになる。提示されるデータは、以下の点について十分な情報を提供する必要がある：

- 適切な方法による分析物の**同一性**を確認すること
- **特異性**：原体および提案されたすべての剤型について示されること。
- **直線性**：3 つの濃度について最低 2 回の測定を行う。1 つの濃度が規格の基準値である必要がある。
- **精確度**：FAO/WHO 規格が設定されたレベルで、最低 2 回の回収率の測定を行う。標準添加法は許容される。原体および関連するすべての剤型について行うこと。個々の回収率は以下の範囲内である必要がある。

[SANCO/3030/99]；文献 1 (訳者注：SANCO/3030/99 の rev. 4)

含有濃度 (%)	回収率 (%)
>1	90-110
0.1-1	80-120
<0.1	75-125

- **併行精度**：FAO/WHO 規格のドラフトが設定されたレベルで最低 5 回行う。原体および関連するすべての製剤の種類について行うこと。製剤中の規定された規格値が有効成分の含有量と関連している場合には、最低値のみを検証する必要がある。評価には、修正された Horwitz 式を用いる必要がある[文献 2]。
- **方法の定量限界 (LOQ)** は、原体及び関連するすべての剤型について決定しなければならない。下限値がどのように決定されたかを妥当性の検証ノートに明記する必要がある。

この一連のデータは、ILV に参加している試験所と CIPAC にも提供しなければならない。これらのデータは、以下に

説明するデータとともに CIPAC によって評価される。

CIPAC ネットワークによるピアバリデーション

バリデーションは、最低 3 つの独立した試験所による妥当性検証バリデーション試験として実施される必要がある。試験を実施するために選ばれた試験所は、方法の開発及びその後の使用に関与してはならない。

この基準が満たされていれば、試験を実施するために選ばれた試験所の 1 つが申請者の組織に属していてもよい。

CIPAC の大規模共同試験とは対照的に、各試験所は以下の基準を満たす必要がある（訳者注：大規模共同試験の実施は要求されない）：

- ・ **特異性**：原体および提案されたすべての製剤型について示されること。
- ・ **直線性**：3 つの濃度について最低 2 回の測定を行う。1 つの濃度が規格の基準値である必要がある。
- ・ **精確度**：FAO/WHO 規格が設定されたレベル、最低 2 回の回収率の測定を行う。標準添加法は許容される。原体および関連するすべての剤型について行うこと。評価の基準は上記の通り。
- ・ **室間再現性**：FAO/WHO 規格のドラフトが設定されたレベルで最低 5 回行う。原体および関連するすべての剤型について行うこと。評価の基準は上記の通りである。
- ・ 分析方法の **LOQ** は、原体およびすべての関連する剤型について決定しなければならない。基準値がどのように決定されたかを妥当性の検証ノートに正確に明記する必要がある。

関連出版物で定義されている室間再現性は、このような妥当性の検証試験に最低 3 つの試験所が参加しなければ判断できない。しかし、修正された Horwitz 式を用いて、本法の頑健性を判断することができる（注 3）。

試験への招待は、既存の CIPAC ネットワーク（CIPAC 情報シート）を通じて行うことができるが、これは必須ではない。方法と社内検証が利用可能になり次第、実施者は CIPAC の事務局長と議長に連絡することができる。方法と社内検証のデータを予備的に確認し、未解決の点を明らかにすることができたら、CIPAC の事務局は小規模な試験の形でピアバリデーションを行うことを発表した情報を送ることとなる。通常、情報シートには対象となる有効成分、方法論、装置、試料数、分析結果の返送期限などのデータが含まれている。

参加に関心のある試験所は実施者に連絡し、実施者は選択された試験所に、方法、試料、必要な標準物質を発送することになる。

また、このような試験は、企業自身や地域 PAC を通じて開始することもできる。ただし、妥当性の検証基準は同じである。

参加した試験所の結果を受け取った後、実施者は CIPAC 様式による分析方法案と、統計データと参加した試験所の名前とコメントを含む報告書を作成する。実施者は通常、次の CIPAC 会議で方法と評価を発表し、CIPAC による議論と分析方法としての採用の可能性を検討する。

CIPAC を代表して、

ラルフ・ハーネル、

CIPAC 議長

ラースロー・ブラ、

CIPAC 事務局

マルクス・D・ミューラー

CIPAC メンバー

参考文献

[1] SANCO/3030/99 rev. 4、11/07/00、原体および調合薬：指令 91/414 の附属書 II（パート A、セクション 4）および附属書 III（パート A、セクション 5）の登録前と登録後のデータ要求を支持するための分析方法の作成および報告のための手引き（ガイダンス）。

[2] 修正 Horwitz 式： $RSD_r < 2^{(1-0.5 \log C)} \times 0.67$ (%)

ここで、C は小数点以下の試料中の分析物の濃度を表す。

- 注 1** : 不純物の分析方法は、有料の「通常の」方法とは異なり、公有の財産（パブリックドメイン）であり、ダウンロードして利用できることを意味している。
- 注 2** : CIPAC の意図は、農薬の国家認可のために設定されたデータ要件に干渉することではないことに留意する必要がある。この指針文書は、FAO および WHO の規格にリンクしている（訳者注：原文では、「このガイダンス（手引書）文書」となっているが、本文書は「ガイドライン（指針）」のため、「この指針文書」に修正した）。
- 注 3** : モニタリング分析機関で使用される方法は、その試験所の要求に応じて妥当性の検証が必要な場合があることを認識する。