

欧米および国際機関における農薬の有効成分（原体）の 規格設定方法に関する調査

荒巻 敦史

独）農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

欧州および米国では、農薬登録の審査の過程で、毒性試験に用いた原体の組成と試験的に小規模で製造した原体の組成の同等性および今後工業的に製造する原体の組成を考慮して、農薬原体に規格を設定している。FAO/WHO では、規格設定のために必要な情報は、有効成分の素性、原体の製造方法、有効成分・不純物・添加剤の規格値案および根拠、5 バッチ以上の組成分析、人畜毒性・生態毒性に関する情報、分析方法に関する情報であり、いずれの機関でも同様な情報を要求している。

Keywords : 原体, 規格 (specifications), 農薬に係る FAO 規格, 有効成分原体の規格,

緒 言

農薬は国際的に流通する商品であることから、その規制に関して、国際的な枠組みで各種の検討が進められている。

我が国における農薬の登録制度においても、欧米および国際機関で策定される基準や要求試験項目に関する動向を注視しつつ、農薬登録に必要なデータの整備が進められている。

そこで、欧米および国際機関では既に導入されている農薬原体の規格の設定方法に関して調査した。

1. FAO/WHO (国際連合世界食糧農業機関/世界保健機構)

FAO/WHO では、農薬の購入および使用の際の信用を高め、人体や環境への安全性およびより持続可能な農業生産と公衆衛生の向上に貢献することを目的として、農薬の原体および製剤に係る規格を設定している。

農薬原体 (technical grade active ingredients) および製剤の規格 (specifications) は、「農薬に係る FAO および WHO 規格の設定および使用のための手引書¹⁾」に基づき設定される。当該手引書は、2002 年に初版が発行され、2010 年に初版の第二回改訂版 (以下「FAO/WHO 規格設定手引書」という。) が発行され、これが最新となっている。

1. 1. 設定の手順

FAO および WHO は規格の提案者を募集し、提案者が申請する。提案のあった規格設定が JMPS

(農薬規格に係る FAO/WHO 合同会合) における今後 3 年間の議題に決定されると、提案者により規格案および支持情報が提出される。FAO および WHO により指名された評価者は、必要に応じて提案者と協議し、規格案および支持情報に基づいて規格原案、評価書案および査定 (appraisal) を作成する。査読者 (peer reviewer) は、作成された規格原案、評価書案および査定に対する意見・提案を評価者に連絡する。また、規格原案、評価書案および査定は提案者にも送られ、提案者は必要に応じて、評価者に追加情報を提供する。JMPS において、評価者による規格原案等の説明、専門家による議論がなされ、規格および評価書が確定される。規格とそれに付随する評価書は、FAO あるいは WHO のサイトで公表されている。

([http://www.fao.org/agriculture/crops/
thematic-sitemap/theme/pests/jmps/ps-new/en/](http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/jmps/ps-new/en/))

または、

(<http://www.who.int/whopes/quality/newspecif/en/>)

表 1. FAO/WHO における原体規格設定の手順

当事者	作 業	期 限
JMPS 提案者	提案に係る募集 提案の申請	1 月 随時
JMPS 提案者	作業の3年間プログラムの公表 規格案と支持情報	6 月 30 日 9 月 30 日
FAO/WHO 評価者	評価者と査読者の指名	10 月 14 日
提案者	必要ならば, 更なる情報の要求	12 月 31 日
評価者	要求された追加情報の提供	2 月 28 日
提案者	あらゆる問題に関する討議	4 月 30 日
評価者	提案者, FAO/WHO, 査読者に規格原案, 評価と査定を送付	4 月 30 日
査読者	FAO と WHO に意見と提案	5 月 15 日
提案者	評価における論点を FAO/WHO に連絡し, FAO/WHO は, 直ちに 評価者へ概要を送付	JMPS の 3 週前 6 月の第 1 週
JMPS 提案者	申請に関する議論と決定; 提案者への更なる情報の最終要請	
評価者	追加情報の提供 同等性決定のための比較表の完成	JMPS
FAO/WHO	規格の公表	12 月 31 日

1. 2. 要求事項

「FAO/WHO 規格設定手引書」に記載されている化学農薬に係る有効成分の原体および製剤の参照規格を支持するために必要な最小データは, 表 2, 3, 4 のとおりである。

なお, 「FAO/WHO 規格設定手引書」では, 原体を TC (technical material) と TK (technical concentrate) の 2 つに区別しているが, 本稿では区別せず, 原体として記載した。TC および TK は, 「FAO/WHO 規格設定手引書」で次のように定義されている。

TC : technical material (工業用原体)

有効成分を作るための製造工程からの結果としての 1 つの材料であり, その際, 不純物も一緒に作られる。この材料には, 必要な添加物を少量含むことがある。有効成分の下限を設定する。

TK : technical concentrate (工業用濃厚体=原液, 原末)

有効成分を作るための製造工程からの結果としての 1 つの材料であり, その際, 不純物も一緒に作られる。この材料には, 必要な添加物および適切な溶媒を少量含むことがある。有効成分の下限と上限を設定する。

表 2. 純品および原体 (TC/TK) のデータ

1. 有効成分の素性 (identity)

1. 1. ISO 英名または INCI 名, 類義語
1. 2. 化学名 (IUPAC 名と CA 名)
1. 3. CAS 番号
1. 4. CIPAC 番号
1. 5. 構造式
1. 6. 異性体組成 (該当する場合)
1. 7. 分子式
1. 8. 分子量

2. 有効成分*の物理的・化学的性質

※純品 (分析用標準品と同等の純度を有する有効成分)

2. 1. 蒸気圧
2. 2. 融点
2. 3. 分解温度
2. 4. 水溶解度
2. 5. オクタノール/水分係数
2. 6. 解離定数 (該当する場合)
2. 7. 加水分解・光分解等の分解特性
2. 8. 融点 (0 °C 以上で固体の場合, 原体使用)
2. 9. 有機溶媒溶解度 (室温下, 純品または原体を用いる)

3. 製造方法の概要

4. 有効成分含有量の下限

5. バッチ分析データから支持される 1 g/kg 以上含有する不純物の最大許容量

- ・申請者は製造上の許容量の設定の根拠（例えば、実際に製造した場合の最大値、実際に製造した場合の平均値 + (3×標準偏差) 等) を述べなければならない。
- ・バッチ分析データは、少なくとも代表的な 5 バッチについて必要であり、もし、1 つより多い場所で製造されている場合、5 バッチ分析データは、不純物組成が極端に異なる 2 場所以上で実施しなければならない。
- ・提案された 1 g/kg 以上含有する懸念される不純物は、同定されていなければならない。
- ・未同定および/または説明できない画分は 20 g/kg を超えてはならない。

6. 1 g/kg 未満含有され、有害性が懸念される不純物の最大許容量

- ・製造上の許容量の根拠
- ・バッチ (少なくとも代表的な 5 バッチ) 分析データ

7. 懸念される不純物についての情報

- ・認められた影響 (例; 毒性影響または有効成分の安定性に対する影響) の説明

8. 原体に意図的に添加する化合物の素性と名目上の量 (g/kg)

9. 毒性の概要

9. 1. 急性経口、経皮、吸入の毒性、皮膚および眼刺激性、皮膚感作性に基づく原体 (TC/TK) の毒性の概要
9. 2. 反復投与 (亜急性から慢性) および繁殖性・催奇形性、遺伝毒性、発がん性等の試験に基づく原体 (TC/TK) の毒性の概要
9. 3. 使用方法に従って使用した場合の水生および陸生生物 (例、魚類、ミジンコ、藻類、鳥類、ミツバチ) に対する原体 (TC/TK) の生態毒性の概要および残留性の情報

10. その他の情報

10. 1. 有害性による WHO 分類

10. 2. 毒性、環境動態、生態毒性に係る JMPR (残留農薬に係る FAO / WHO 合同会合) 評価があるならば、参照として提出すべきである。JMPR に提出された毒性および生態毒性データは、これらの試験に用いられた原体のバッチ分析データと相互参照されていない。
10. 3. 登録データへのアクセスを許可する承認書
10. 4. 原体の成分組成と有害性情報・リスク評価を関連付けるための陳述書

表 3. 製剤のデータ

-
1. 公衆衛生用途、農業用途、両方の用途の特定
 2. 公衆衛生用薬剤の場合、WHOPES によって有効性が評価された薬剤と、成分組成と製造方法が同等なものであることの確証
 3. 主要な剤型を列挙し、規格設定を申請している剤型を特定
 4. 製剤が登録および販売されている主要な国
 5. 製剤の物理的・化学的性状
-

表 4. 分析方法および試験方法のデータ

-
1. 有効成分を識別する試験方法 (2 つ以上)、必要に応じ、対イオンまたはその他誘導体を識別する試験方法 (1 つ)
 2. 有効成分の含有量測定方法
 - ・共同分析により有効性が確認された方法
 3. 懸念不純物の詳細な分析方法
 - ・公表されていない場合、有効性確認試験も提出する
 4. 原体 (TC/TK) 中の非懸念不純物の分析に使用した分析法の原理
 5. 物理的・化学的性状のために参照した試験方法
 6. 上記 2, 3, 4 の分析法の評価状況 (完了, 進行中, 計画中)
-

1. 3. 不純物の有害性に係る評価基準

- (1) 不純物に有害性が懸念されるまたは懸念されないかの決定
不純物の有害性は、ケースバイケースにより科学的に判定される。以下の手順に従い、

不純物毎に判定される。

ア. 有害性についての利用可能な情報

(ア) 不純物が、有効成分の有害性と同一性質を持つことが知られている場合（追加的な毒性もある）は、「イ」へ。

(イ) 不純物が、有効成分の有害性とは異なる性質を持つことが知られている場合は、「イ」へ。

(ウ) 化学構造やその他の事項から強い毒性があり、不純物がカテゴリー（ア）または（イ）に分類される場合は、「イ」へ。

(エ) 不純物の有害性が知られていない場合、不純物がカテゴリー（ア）または（イ）に分類されることを疑う理由がない場合は、懸念がない不純物とする。

イ. 不純物の存在

(ア) 貯蔵の前または後において、原体（TC/TK）の製造バッチ中に検出できるレベル*で一度でも存在したことがある不純物の場合は、「ウ」へ。

*デフォルトの要求は 1 g/kg の検出限界であるが、既知あるいは予想される不純物の毒性に依存して、より低い検出限界が要求される可能性がある。

(イ) 貯蔵の後にのみ、原体（TC/TK）の製造バッチ中に定量できるレベルで一度でも存在したことがある不純物の場合は、「ウ」へ。

(ウ) 貯蔵の前または後において、製剤中のみ、一度でも存在したことがある不純物の場合は、原体（TC/TK）は問題なしとする。製剤は「ウ」へ。

(エ) 原体（TC/TK）または製剤中に定量できるレベルで存在しない不純物は「エ」へ。

ウ. 有害性の寄与の評価

以下のことに該当する場合、有効成分の毒性的有害性に対する不純物のワーストケース寄与が計算され、有害性が懸念されるかどうか判断される。

・有効成分および不純物によって認められた有害性が類似していると考えられる。

・影響は、相加的であると考えられる。

・不純物の毒性が既知である、または、類似化合物のデータから予想できる。

(ア) 有害性に対して計算*で得られた最悪のケースの寄与が無視できる寄与の閾値を超える（不純物に起因する有害性の理論的最大増加量が 10 %を超える）場合は、懸念される不純物とする。（計算式参照）

*計算は、不純物そのものから得られたデータに基づくか、類似化合物からの外挿が使用されることもある。

(イ) 有害性に対する最悪のケースの寄与が計算できない場合*は、懸念される不純物とする。

*計算が不可能な理由としては、例えば、必要なデータが得られない、問題となる有害性が寄与の計算に適さない、無視できる閾値が推定できない場合がある。有効成分の毒性と質的に異なる毒性を不純物が有する場合は該当する。

(ウ) 有害性に対して計算で得られた最悪のケースの寄与は、無視できる寄与の閾値を超えない場合は、懸念がない不純物とする。

エ. 定量できないレベルの評価

(ア) 不純物が原体（TC/TK）の製造バッチ中に時々存在するが、バッチの混合により定量できないレベルとなる場合は、「ウ」へ。（計算には混合前の許容量を使用）

(イ) 証拠あるいは経験により不純物が有効成分の原体中に存在することを示すが、評価対象の製品中では検出できるレベルで存在したことがない、もしくは、用いた製造工程で生成したものではない、または、不純物が出発原料から生成する

が、評価対象となっているデータの製造者が用いている原料では生成していない場合は、懸念がない不純物とするが、規格*には注意書きを追記する。

*注意書きには、不純物と定量限界を記載し、規格には不純物を含める必要がないと考えられるものの他の製造者の製品中には定量可能なレベルで不純物が存在することを記載する。

(2) 有害不純物の許容量の割り当て
許容量は、ケースバイケースで科学的に判定されるが、WHO または他の当局からの専門的助言を考慮して決定される。

ア. 最大許容基準

(ア) JMPS は、懸念される不純物について GHS ガイドライン値²⁾ を許容できる限界のデフォルト最大値として通常

受け入れている。

(イ) JMPS が必要なデータを利用できるとき、有害性全体にわたって無視できる寄与に対応した最大許容限界が JMPS により推定され、GHS 許容量に優先して使用される。

(ウ) 有効成分の毒性と同様な種類の有害性がある不純物(相加効果)について、最大許容基準は、通常、有効成分により示される有害性全体の計算上 10 % の増加を導く濃度とする。

(エ) 例示した計算例は、相加効果のある有害性のみ適用できる。相加的な影響でない場合は、ケースバイケースで計算される。

イ. 有害性が懸念される不純物の規格基準
最大許容基準を下回る限界が通常の製造で実際に示される場合、JMPS は通常この値を優先して採択する。

【計算式】

(1) 不純物の有害性データ (Haz_{imp}) および有効成分の有害性データ (Haz_{ai}) から不純物の相対有害性 (RelHaz_{imp}) を計算する。

$$\text{RelHaz}_{\text{imp}} = \text{Haz}_{\text{ai}} / \text{Haz}_{\text{imp}} \quad (\text{式 1})$$

有効成分の相対有害性 (RelHaz_{ai}) は、従って、1 となる。

(2) 原体 (TC) 中の最小有効成分含有量 (% a_{imin}) および対応する理論的最大不純物含有量 (% imp_{max}) から、有効成分の有害性 (Haz_{ai}) の比率として、有効成分と不純物からなる混合物の有害性の理論的最大増加量 (MTIHaz) を計算する。

$$\text{MTIHaz} = ((\% \text{ a}_{\text{imin}} \times \text{RelHaz}_{\text{ai}}) + (\% \text{ imp}_{\text{max}} \times \text{RelHaz}_{\text{imp}})) / (\% \text{ a}_{\text{imin}} \times \text{RelHaz}_{\text{ai}}) \quad (\text{式 2})$$

(3) (式 2) に、MTIHaz として上限の 1.1 (すなわち、10 % の増加) および % imp_{max} として % imp_{max}accept を代入することによって、不純物の最大許容基準 (% imp_{max}accept) を計算する。

$$1.1 = ((\% \text{ a}_{\text{imin}} \times \text{RelHaz}_{\text{ai}}) + (\% \text{ imp}_{\text{max}} \text{accept} \times \text{RelHaz}_{\text{imp}})) / (\% \text{ a}_{\text{imin}} \times \text{RelHaz}_{\text{ai}})$$

式を整理すると次式のとおりになる。

$$\% \text{ imp}_{\text{max}} \text{accept} = ((1.1 \times \% \text{ a}_{\text{imin}} \times \text{RelHaz}_{\text{ai}}) - (\% \text{ a}_{\text{imin}} \times \text{RelHaz}_{\text{ai}})) / \text{RelHaz}_{\text{imp}} \quad (\text{式 3})$$

Haz_{ai} = 有効成分の有害性の値

Hazimp = 不純物の有害性の値
 RelHazimp = 有効成分と比較した不純物の相対有害性
 RelHazai = 有効成分の相対有害性 (=1)
 % aimin = 申請された最小有効成分含有量
 % impmax = 理論的最大不純物含有量
 MTHaz = 不純物に起因する有害性の理論的最大増加量
 % impmaxaccept = 不純物の最大許容限界

(計算例 1)

不純物の急性経口 LD₅₀値は 100 mg/kg (体重)、有効成分は 1,000 mg/kg (体重) である。原体 (TC) 中の最低有効成分含有量は 92 % とする。

$RelHazimp = 1,000 / 100 = 10$
 $MTHaz = ((92 \times 1) + (8 \times 10)) / (92 \times 1) = 1.87$ (87% の増加 (10% を超える増加) が推定されるので、不純物には有害性の懸念がある)
 $\% impmaxaccept = ((1.1 \times 92 \times 1) - (92 \times 1)) / 10 = 0.92 \%$
 有効数字を 1 桁に丸め、懸念がある不純物の最大許容基準は、原体 (TC) 中で 1% である。

(計算例 2)

ある生物農薬の原体 (TK) は最低有効成分含有量が 20 % である。不純物の急性経口 LD₅₀値が 2,000 mg/kg (体重)、有効成分は 1,000 mg/kg (体重) である。

$RelHazimp = 1,000 / 2,000 = 0.5$
 $MTHaz = ((20 \times 1) + (80 \times 0.5)) / (20 \times 1) = 3.0$ (200% の増加 (10% を超える増加) が推定されるので、不純物には有害性の懸念がある)
 $\% impmaxaccept = ((1.1 \times 20 \times 1) - (20 \times 1)) / 0.5 = 4 \%$
 懸念がある不純物の最大許容基準は、原体 (TK) 中で 4% である。

(計算例 3)

不純物の急性経口 LD₅₀値が 400 mg/kg (体重)、有効成分は 600 mg/kg (体重) である。原体 (TC) 中の最低有効成分含有量は 98 % とする。

$RelHazimp = 600 / 400 = 1.5$
 $MTHaz = ((98 \times 1) + (2 \times 1.5)) / (98 \times 1) = 1.03$ (3% の増加 (10% を超えない) が推定され、不純物には有害性の懸念がない)

2. EU (欧州連合)

欧州における農薬の流通・使用の規制は、「植物防疫剤の販売並びに理事会指令 79/117EEC および 91/414EEC の廃止に関する欧州議会および理事会規則 (EC) No 1107/2009 (2009 年 10 月 21 日付け)」³⁾ に基づいて行われており、農薬登録において、有効成分の申請、評価、承認は EU レベルで行われており、植物防疫剤の申請、評価、認可は加盟国毎に行われている (図 1 参照)。

2. 1. 設定の概略

有効成分の評価においては、製造者から申請を受けた加盟国 (ラポター国) が、次項 2.2 に挙げた資料に基づいて評価報告書案 (DAR) を作成し、それを受けた欧州食品安全機関 (EFSA) が DAR の公表とパブリックコメントを実施する。欧州委員会は、EFSA での評価結果を踏まえて審査報告書を作成し、「フードチェーンおよび動物衛生に

係る常任委員会」に諮問した後、承認された有効成分のリストを掲載している「承認された有効成分のリストに関する委員会実施規則（EU）No 540/2011（2011年5月25日付け）」⁴⁾の改正という形で有効成分を承認する。

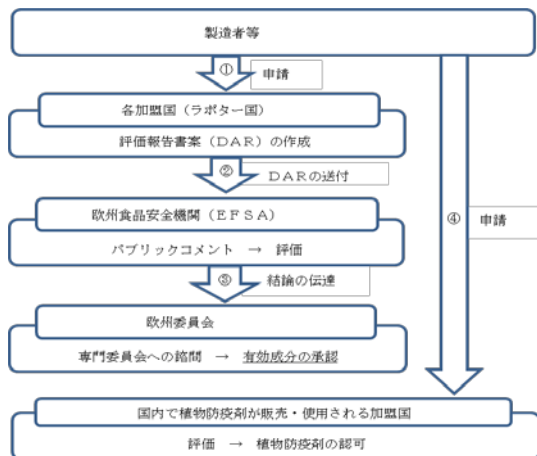


図 1. 農薬登録の基本的な流れ⁵⁾

2. 2. 要求事項

有効成分に係るデータ要求は、「Commission Regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013」⁶⁾に記載されており、試験方法およびガイダンスの一覧は「Commission Communication in the Framework of the implementation of Commission Regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirement for active substances, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market (2013/C 95/01)」⁷⁾に記載されている。

原体規格の設定に必要な資料の概要は以下のとおりである。

表 5. 原体規格の設定に必要なデータ

1. 有効成分の素性 (identity)

1. 1. 申請者 (名称, 住所等)
1. 2. 製造者 (名称, 工場の住所)
1. 3. 提案中または合意された ISO 一般名, 類義語
1. 4. 化学名 (IUPAC および CA 名)
1. 5. 製造者による開発コード番号
1. 6. CAS, EC (EINECS または ELINCS),

CIPAC 番号

1. 7. 分子式, 構造式, 分子量
1. 8. 有効成分の製造方法 (合成過程)
1. 9. 有効成分の純度規格 (g/kg)
 - 原体中の有効成分の下限
 - 申請する下限の妥当性 (5 以上の代表的バッチ分析の統計学的解析を含む)
 - パイロットプラント用いて製造された原体の情報の場合, 安定した工業規模での製造方法と手順により製造された原体の情報を再提出する必要がある。
 - TK の場合, 理論的な乾燥原体中の純粋な有効成分の下限および上限含有量
 - 有効成分が異性体混合物の場合, 異性体比または範囲, 効果および毒性に関して各異性体の相対的生物活性
1. 10. 不純物, 添加剤 (例, 安定剤) の識別および含有量 (g/kg)
 - 不純物および添加剤の化学名 (IUPAC および CA 名), ISO 一般名, CAS 番号, EC (EINECS または ELINCS) 番号, 分子式と構造式, 分子量, 添加剤は更に, 商品名と機能
 - 添加物の下限および上限
 - 有意とされる不純物 (significant impurity), 1 g/kg 以上存在する不純物の上限。
 - 懸念される不純物 (relevant impurity), 毒性的, 生態毒性的または環境中での性から特に望ましくない不純物の上限
1. 11. バッチの組成分析
 - 最近 (5 年以内) および現在の実製造規模で製造された有効成分原体の代表的 5 バッチ以上の含有量分析結果 (有効成分, 不純物, 添加物他)
 - 1 g/kg 以上存在する全ての成分の含有量 (g/kg), 少なくとも 980g/kg は定量されていること。
 - 提案した規格 (含有量) の統計学的根拠 (例, 実製造の上限, 実製造の平均値 + (3×標準偏差) 等)
 - 懸念される不純物は, 1 g/kg 以下であっても定量し, 実製造における下限, 上限, 平均含有量
 - 異なる製造場で製造される場合, 分析は製造場ごとに実施

2. 原体の分析方法

3. 毒性試験および代謝試験（試験項目は省略）

- ・各試験の供試物質について、「1. 11. バッチの組成分析」で要求される有効成分、不純物、添加物等の含有量分析結果が要求される。
 - ・試験は、製剤の製造に用いる規格内の有効成分原体を用いて実施する。
-

3. ドイツ

ドイツはEU加盟国であり、農薬の登録は、2.に記載した制度で行われているが、原体規格に関する考え方、（植物保護製品に係る認可手続きにおける有効成分原体の規格「Specification of technical active substances in the authorization procedure for plant protection products : 2008年」⁸⁾）が、ドイツ連邦消費者保護食品安全庁（BVL）より公表されていたので、概要を記載する。

3. 1. 評価基準

(1) 有効成分および不純物組成の評価

申請に係る主評価に先行して、初期評価としてBVLにおいて完全性確認が実施される。その際、有効成分原体の組成分析試験の妥当性が確認されるとともに、規格案が評価される。必要な全ての資料が揃うと、更なる検討のために、申請資料はドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）およびドイツ連邦環境庁（UBA）に回付される。

有効成分および不純物等の規格は、次のいずれかに基づき推論される。

- ・「バッチの組成分析」として提出される製造バッチ（5バッチ分析）の分析結果
- ・毒性試験に用いられたバッチの分析結果
- ・申請者による正当性の根拠（例、現在製造中の品質管理データ）

例えば、5バッチ分析結果を用いて各不純物含有量の平均値を計算し、これに標準偏差の3倍を加え、各不純物の最大含有量を「平均値+（3×標準偏差）」とする。または、5バッチ分析における最大含有量を当該不純物の最大含有量とする、もしくは品質管理データから最大含有量を推論する。5バッチ分析結果を用いて各不純物含有量の平均値を計算

し、これに標準偏差の3倍を加え、各不純物の最大含有量を「平均値+（3×標準偏差）」とする。または、5バッチ分析における最大含有量を当該不純物の最大含有量とする、もしくは品質管理データから最大含有量を推論する。

ア. 不純物

BVLは、「平均値+（3×標準偏差）」を不純物等の最大含有量の理論値として用い、申請のあった不純物等の規格と比較する。規格が理論値をはるかに超える場合、相応の不純物含有量を有するバッチが、懸念される毒性試験の供試物質として使用されているか確認する。いずれかに基づいて推論できなければ、更なる説明を求める。懸念される毒性試験とは、発がん性、変異原性および繁殖毒性試験、高感受性種（例、魚類、ミジンコ類、藻類）を用いた生態毒性試験が該当する。

イ. 有効成分

原体中の純粋な有効成分の最小含有量を確認するため、バッチ分析の最小含有量がFAO規格または承認された有効成分のリスト「Commission implementing Regulation (EU) No 540/2011 of 25 May 2011 implementing Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council as regards the list of approved active substances」⁴⁾の規格と比較する。最小含有量は現行の規格以下でないことを確認する。公式な規格がない場合、BVLは、「平均値-（5×標準偏差）」を理論値とし、申請のあった規格と比較する。当該手順の例を以下に示す（表6, 7）。

表 6. バッチ分析結果

(単位：g/kg)

	バッチ分析結果					最低含有量	平均値	最高含有量
	1	2	3	4	5			
有効成分	965	962	958	971	948	948	960.8	971
不純物 A	17	22	20	20	25	17	20.8	25
不純物 B	8	8	8	7	8	7	7.8	8
不純物 C	2	3	1	0	4	0	2.0	4

表 7. 理論値および規格値案

(単位：g/kg)

	平均値 (X)	標準偏差 (σ)	理論値		申請された規格値
			X-5σ	X+3σ	
有効成分	960.8	8.6	918		920
不純物 A	20.8	3.0		30	30
不純物 B	7.8	0.5		9	10
不純物 C	2.0	1.6		7	20

- ・有効成分、不純物 A および B について申請された規格値は、ほぼ理論値の範囲内と考えられるが、不純物 C は理論値の範囲を超えている。
- ・不純物 C について、不純物 C を約 20 g/kg 含む原体を用いて、懸念される毒性試験が実施されていれば、初期評価としては問題ない。
- ・申請者された規格値が 5 バッチ分析結果あるいは毒性および生態毒性試験の供試物質の含有量のいずれかに基づいて推論できなければ、更に説明が求められる。例えば、理論値から乖離した規格値が必要となる証拠または情報を示したうえで、毒性および生態毒性試験における供試濃度からの逸脱についての毒性および生態毒学的な懸念に関して安全性の説明が必要である。

(2) 毒性が懸念される不純物の評価

ア. BfR において、1 g/kg 以上含有量される不純物、全添加剤および毒性学的に懸念ありと分類される不純物が評価される。

評価は、第一に、有効成分原体中の不純物および添加物が、純粋な有効成分より大きな毒性を示す懸念があるかどうかを確認する。第二に、有効成分原体の毒性試験に用いられたバッチ中に、不純物が申請された規格と同程度含まれていたかを確認する。評価対象の不純物または添加剤が毒性試験に用いた 1 つまたは数種のバッチ中に含まれていたならば、不純物等について当該毒性試験がなされたものとして扱われる。毒性試験への供試物質中の含有量に関して、6 g/kg 以下で含有される毒性学的に懸念のない不純物については最大 3 g/kg の変動が、6 g/kg 以上含有される不純物については最大 50 % の変動が許容される。不純物または添加剤に関して、基本的

(fundamental) な毒性学的エンドポイントが網羅されていれば、原則として更なるデータは要求されない。

なお、「基本的な毒性」とは、発がん性、変異原性、繁殖毒性を意味する。

イ. 追加データの代わりに、作業員曝露が毒性学的懸念の閾値 (TTC : Threshold Toxicological Concern) 以下であることを示す資料を提出することができる。作業員保護のために計算される有効成分の閾値 (AOELs) に、有効成分原体中での評価対象不純物または添加剤の質量画分 (重量比) を乗じ、不純物あるいは添加剤の 1 日当たりの最大摂取量 (mg/kg 体重/日) を計算する。作業員の体重は 70 kg とし、予想される一日摂取量が 1.5 μg/人の毒性学的懸念の閾値以下である場合、更なる毒性データを提出する必要はない。ただし、毒性学的懸念の閾値に従った推論は、毒性学

的および生態毒性的に意義のない不純物および添加物ならびに遺伝毒性の懸念がない不純物および添加物にのみ適用される。計算例を以下に示す。

(計算例)

有効成分 A として計算された AOELs は、0.01 mg/kg 体重/日である。評価対象の不純物 B の原体中の含有量には、2 g/kg (質量画分：0.002) が適用される。

有効成分 A の AOELs と不純物 B の質量画分を用いて、不純物 B の一日摂取量は、 $0.002 \times 0.01 \text{ mg/kg 体重/日} = 2 \times 10^{-5} \text{ mg/kg 体重/日}$ または $0.02 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$ となる、体重に 70 kg を適用すると、予想される一日最大摂取量は、 $1.4 \text{ } \mu\text{g/人/日}$ である。

これは、毒性学的懸念の閾値である $1.5 \text{ } \mu\text{g/人/日}$ を超えないので毒性学的懸念はない。

ウ. 毒性学的懸念がないことを示すために、科学的文献に加えて、類似化合物の情報、構造活性相関もデータとすることができるとする。

エ. 毒性試験供試物質の組成、毒性学的懸念の閾値、または他の試験が懸念する化合物の毒性に関する情報を提供できない場合、不純物および添加物の原体中含有量に応じて、追加データを要求する。追加試験は表 8 のとおりである。

申請者は、純粋な化合物として、不純物および添加物を用いた実験を行うかまたは、規格を設定しようとする有効成分原体を用いて実験を行うかどうかを決定することができるが、原則、規格を設定しようとする有効成分原体を用いることが望ましい。

表 8. 含有量および追加試験

含有量	追加試験
10 g/kg まで	・ Ames 試験
10 ~ 50 g/kg	・ <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験一式 (細菌を用いた変異原性、ほ乳類細胞を用いた変異原性および染色体異常試験) ・ 個別なケースにおいて、評価当局の裁量で、より詳細な試験 (急性経口、皮膚感受性、発達毒性) を要求することがある。
50 g/kg 以上	・ 遺伝毒性試験一式 ・ 必要ならば反復毒性 (28 日間または 90 日間)

(3) 不純物の生態毒性的懸念の評価

UBA による有効成分原体の生態毒性的懸念の評価の基本は、設定しようとする不純物が、生態毒性的評価に用いたバッチに含まれているか、また、規格はバッチにおける当該不純物の含有量の範囲内であるかどうかを確認することである。生態毒性的評価に用いたバッチの含有量から、規格の妥当性が評価できない場合、追加資料が要求されることになるが、橋渡し試験に加えて、構造活性相関を使用することができる。不純物に生態毒性的に意義があるかどうかは、種々の基準に基づいて判断される。

4. 米国

米国では、連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法に基づき、環境保護庁が登録に係る審査を行っている。

4. 1. 要求事項

具体的な要求は、「40 CFR Part 158 Pesticides; Data Requirements for Conventional Chemicals (Federal Register, Vol. 72, No. 207, October 26, 2007)」⁹⁾ に規定されており、原体規格に関連する資料は表 9 のとおりである。なお、原体は TGAI (technical grade active ingredients) として記載されている。

表 9. 原体規格に関連する資料

§158.320 製品の素性と組成

- (1) 有効成分
 - ・ 化学名, CAS 登録番号, 一般名, 分子式, 構造式, 分子量
 - ・ 名目上濃度
 - ・ OPPTS 830.1750 に従った製品中の有効成分の保証値の上限と下限
- (2) 有効成分に関連した毒性が懸念される (EPA の毒性学的専門家によって毒性が有意と決定された) 不純物
 - ・ 不純物の識別, 化学名
 - ・ 最終製品中の不純物の名目上濃度
 - ・ OPPTS 830.1750 に従った保証範囲の上限
- (3) 有効成分に関連したその他の不純物 (有効成分原体中に重量比で 0.1 % 以上存在する (2) 以外の不純物)
 - ・ 不純物の識別, 化学名
 - ・ 最終製品中における不純物の名目上濃度
- (4) 特徴付けできない成分

§158.325 製品の製造に用いられる原料に関する概要

- (1) 製造者の名称と住所 (申請者と異なる場合)
- (2) 有効成分の製造に用いられる出発原料
 - ・ 商品名, 一般名, CAS 登録番号, その他市販称号, 製造者の名称と住所, 申請者が知っている全情報 (工業規格, 製品安全データシート (MSDS) 等)

§158.330 製品の製造方法に関する概要

- (1) 製造者の名称と住所 (申請者と異なる場合)
- (2) 全体的特徴 (バッチまたは連続) および理論的なバッチあたりの製造量
- (3) 各段階における化学反応および主な操作単位 (分離工程を含む) のフローチャート
- (4) 製造に用いられる反応物質, 溶媒, 触媒の名称, その重量, 添加する順序
- (5) 装置の概要
製造された物質の回収・再使用を含む)
- (6) 各段階における管理条件 (温度, 圧力, pH, 湿度) と管理限界の概要
- (7) 精製工程の概要 (出発原料, 中間体または製造された物質の回収・再使用を含む)
- (8) 成分組成の一貫性を保証するための手順の

概要 (例, 装置の調整, 分析方法, その他品質管理法)

§158.340 不純物の生成に関する考察

- (1) 原体中に存在する可能性のある不純物について考察を提出する.
 - ア. 原体の分析において存在した有効成分関連の各不純物
 - イ. 各段階で有効成分原体中に 0.1 % (1000ppm) 以上で存在すると思われる各不純物
- 【注】OPPTS 830.1670 の (c) Technical grade active ingredients and products produced by an integrated system. の (2) では「 \ll 0.1 percent」となっているが, Federal Register, Vol. 72, No. 207, p. 60972 (2007) では「 \geq 0.1 percent」となっていることから, 本稿では「以上」を採用した.

- ・ 各出発物質の組成 (または組成範囲)
 - ・ 出発物質中の既知 (または推定) 不純物と既知あるいは推定濃度
 - ・ 原体製造における主反応と副反応, 副生成物の相対的な量
 - ・ 原体中の成分の分解の可能性
 - ・ 製造後の原体中の成分間における反応
 - ・ 包装資材の成分の製剤への移行の可能性
 - ・ 他の農薬や製造設備からの持ち越しによる汚染の可能性
 - ・ 原体の製造に用いられる製造管理, 精製, 品質管理方法
- (2) 拡張考察
次のような場合, EPA は不純物に係る拡張考察を要求することがある.
 - ・ 他に可能性のある化学反応があるとき
 - ・ 他の成分の関与があるとき
 - ・ 製造または製剤化の過程における追加事項があるとき

§158.345 初期分析 (preliminary analysis)

- (1) 原体 (TGAI) に 0.1 % 以上で存在する全ての不純物を同定するため, 5 バッチ (バッチ製造の場合) または 5 サンプル (連続製造の場合) を用いて初期分析を実施する (生物農薬には適切でないかもしれない).

- (2) 初期分析に基づき、有効成分原体の組成に係る陳述を提出する。

§158.350 保証範囲 (certified limits)

- (1) 製品中の成分に対して保証範囲を提案する必要がある。
- (2) 保証範囲が要求される成分
- ア. 各有効成分の上限と下限
- イ. 各補助成分 (inert ingredient) の上限と下限
- ウ. 有効成分原体だけで構成される製品、統合システムにより製造される製品は製品中の存在することが既知の有効成分に関連する毒性学的に意義のある混在物の上限
- エ. ケースバイケースで、EPAにより特定されたその他の成分あるいは不純物に係る保証範囲
- (3) 有効成分と補助成分に係る標準的な保証範囲
- 有効成分と補助成分に係る保証範囲の上限および下限は、次表に従い製品中の当該成分の名目濃度に基づき決定される。

表 10. 標準的な保証範囲

当該成分の名目濃度 (N)	上限	下限
$N < 1.0\%$	$N + 10\% N$	$N - 10\% N$
$1.0\% < N < 20.0\%$	$N + 5\% N$	$N - 5\% N$
$20.0\% < N < 100.0\%$	$N + 3\% N$	$N - 3\% N$

- (4) 申請者が提案する保証範囲
- ア. 申請者は標準的な保証範囲とは異なる保証範囲を提案できる。
- イ. 不純物に保証範囲が要求される場合、上限を提案する。
- ウ. 保証範囲は、以下でなければならない。
- (ア) 優良製造規範 (Good Manufacturing Practices) と通常の品質管理手順が用いられている製品中の成分の濃度変動の考察に基づくこと。
- (イ) 製造工程でよくみられる変動の全てを考慮すること
- (ウ) 製品中の当該成分の安定性および製造と販売・流通の間における不純物の生成の可能性を考慮すること。

- エ. 提案した保証範囲の根拠 (例、試料の分析、製造工程に基づく定量的な推定およびその精度・精確度など) を説明する必要がある。

(5) 特別な例

保証範囲 (標準的または申請者提案のいずれも) を受入できないとした場合、EPA は、申請者に理由を提示し、代替的な保証範囲の勧告を行う。

EPA は、ケースバイケースで以下のことを要求する。

- ・より合理的な保証範囲
- ・保証範囲の根拠についての更に充実した説明
- ・提案された保証範囲より狭い範囲の保証範囲。

(6) 保証の陳述

情報を保証するため、会社の正式代表者が署名した陳述書を提出する。

§158.355 分析方法

製品中の各有効成分、補助成分または毒性学的に意義があると決定されている不純物に係る分析方法を提出する。

5. 要求事項のまとめ

FAO/WHO、EU および米国における要求事項を表 11 にまとめた。

有効成分の同定、製造方法に関する要求内容は、各機関とも同様であった。有効成分の含有量の下限に関して、EU の資料では具体的な記述を見ることができなかったが、ドイツの資料において「平均値 - (5×標準偏差)」を理論値としていることが確認できた。米国では、含有量に応じて 10% から 3% の変動を標準的な下限としつつ、製造上の変動を考慮した下限も認めている。

不純物含有量の上限については各機関とも提案する含有量の根拠を要求しているが、FAO/WHO および EU においては、実製造の上限あるいは「平均値 + (3×標準偏差)」が例示として挙げられており、ドイツの資料において「平均値 + (3×標準偏差)」を理論値としていることが確認できた。米国では製造工程等から定量的に推定しているものの具体的な基準は見つけることができなかった。バッチ分析に関しては、各機関とも 5 バッチ以上に

ついて、0.1%以上含有する不純物を明らかにすることを求めており、更に EU では実製造規模で製造された原体に関する分析結果を要求していた。毒性試験および代謝試験について、EU では毒性試験供試原体についてバッチの組成分析と同一の情報を要求しており、米国においても毒性試験供試原体について有効成分の他に不純物についても報告することとしていた。

おわりに

欧米および国際機関では、毒性試験供試原体の組成も考慮しつつ有効成分および不純物の含有率を原体の規格として設定し、実際に製造される原体の成分組成を管理している。また、製造方法の相違にかかわらず、成分組成に基づき規格を設定していることから、規格内であれば製造方法の変更が可能であり、より効率的な製造方法の導入を容易にしている。本稿が、我が国へ原体規格を導入する際の検討において参考となることを期待する。

表 11. 要求事項の比較

	FAO/WHO	EU	米国
有効成分の素性	<ul style="list-style-type: none"> 一般名, 化学名, 構造式, 分子式, 分子量など 	<ul style="list-style-type: none"> 一般名, 化学名, 構造式, 分子式, 分子量など 	<ul style="list-style-type: none"> 一般名, 化学名, 構造式, 分子式, 分子量など
有効成分の製造方法	<ul style="list-style-type: none"> 製造方法 (合成反応) 	<ul style="list-style-type: none"> 化学反応 操作の流れ図 原料など 	<ul style="list-style-type: none"> 化学反応 操作の流れ図 原料など
有効成分の含有量 (g/kg)	<ul style="list-style-type: none"> 下限 	<ul style="list-style-type: none"> 下限 妥当性 (バッチ分析の統計学的解析) 	<ul style="list-style-type: none"> 上限と下限 標準的な保証範囲または申請者が提案する保証範囲 申請者提案の場合, その妥当性
不純物の同定および含有量 (g/kg)	<ul style="list-style-type: none"> バッチ分析データから支持される 1 g/kg 以上含有する不純物の最大許容量 1 g/kg 未満含有され, 有害性が懸念される不純物の最大許容量 許容量の根拠 (例えば, 実際に製造した場合の最大値, 実際に製造した場合の平均値 + (3×標準偏差) 等) を述べなければならない。 	<ul style="list-style-type: none"> 1 g/kg 以上存在する不純物の上限 毒性学的, 生態毒性学的または環境中での性質から特に望ましくない不純物の上限 提案した規格 (含有量) の統計学的根拠 (例, 実製造の上限, 実製造の平均値 + (3×標準偏差) 等) 不純物の供給源に関する詳細な情報 	<ul style="list-style-type: none"> 0.1%以上存在する毒性が懸念される不純物以外の不純物の名目上の濃度 毒性が懸念される (EPA の毒性学的専門家により毒性が有意と決定された) 不純物の保証範囲の上限 提案した保証範囲の根拠 (例, 試料の分析, 製造工程に基づく定量的な推定) やその精度・精確度 不純物の生成に関する考察
添加剤の同定含有量 (g/kg)	<ul style="list-style-type: none"> 添加剤の名目上の量 	<ul style="list-style-type: none"> 添加物の下限および上限 	<ul style="list-style-type: none"> 補助成分 (inert ingredient) の保証値の上限と下限

表 11. 要求事項の比較 (つづき)

<p>バッチの組成分析</p>	<ul style="list-style-type: none"> 代表的 5 バッチ以上 1 g/kg 以上含有する不純物を同定 未同定および/または説明できない画分は 20 g/kg を超えないこと. 複数の場所で製造する場合, 不純物組成が極端に異なる 2 場所以上で実施. 	<ul style="list-style-type: none"> 最近 (5 年以内) の実製造規模で製造された代表的 5 バッチ以上 1 g/kg 以上存在する全ての成分の含有量 (g/kg) 少なくとも 980g/kg は定量されていること. 毒性学的, 生態毒性学的または環境中での性質から特に望ましくない不純物は 1 g/kg 以下でも定量 製造場ごとに実施 	<ul style="list-style-type: none"> 5 バッチ以上 0.1 % 以上で存在する全ての不純物を同定 製造場ごとに実施
<p>毒性試験および代謝試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> 人畜毒性, 生態毒性の概要および残留性の情報 	<ul style="list-style-type: none"> 人畜毒性, 生態毒性試験および代謝試験 (項目省略) 試験成績ごとに, 「バッチの組成分析」で要求される詳細な記述を提出. 規格内の有効成分原体を用いる. 	<p>人畜毒性, 生態毒性試験および代謝試験 (項目省略)</p>

引用 (参照) 文献および URL

(全 URL のリンクについての確認は, 2015 年 7 月 30 日に実施.)

- 1) Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides November 2010 - second revision of the First Edition
<http://www.fao.org/3/a-y4353e.pdf>
- 2) Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, Fourth revised edition, United Nations, New York and Geneva, 2011
http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev04/English/ST-SG-AC10-30-Rev4e.pdf
- 3) REGULATION (EC) No 1107/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=EN>

- 4) COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 540/2011 of 25 May 2011 implementing Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council as regards the list of approved active substances
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1438147578711&uri=CELEX:32011R0540>
- 5) 白戸洋章他：農薬登録に関する欧州連合の法制度, 農薬調査研究報告 6, 45-52 (2014)
- 6) COMMISSION REGULATION (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market
http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2013.093.01.0001.01.ENG
- 7) Commission Communication in the framework of the implementation of Commission Regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances,

in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market (2013/C 95/01)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2013:095:FULL&from=EN>

- 8) Specification of technical active substances in the authorization procedure for plant protection products, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2008
http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04_Pflanzenschutzmittel/zul_dok_wirkstoffspezifikation-En.pdf?__blob=publicationFile&v=3
- 9) 40 CFR Part 158 Pesticides; Data Requirements for Conventional Chemicals (Federal Register /Vol. 72, No. 207 / Friday, October 26, 2007 /Rules and Regulations)
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2007-10-26/pdf/E7-20826.pdf>

略語一覧

AOAC	AOAC	AOAC インターナショナル, (以前は公認分析化学者協会と呼称していた)
AOELs	Acceptable Operator Exposure Levels	作業者曝露許容量
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung	連邦リスク評価研究所 (ドイツ)
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	連邦消費者保護食品安全庁 (ドイツ)
CA	Chemical Abstracts	ケミカルアブストラクト (米国化学会の情報部門)
CAS	Chemical Abstracts Service	ケミカルアブストラクトサービス
CIPAC	Collaborative International Pesticides Analytical Council	国際農薬分析法協議会
DAR	Draft Assessment Report	評価報告書案
EC	European Community	欧州共同体
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EINECS	European INventory of Existing Commercial chemical Substances	欧州における既存の市販化学物質リスト
ELINCS	European LIst of Notified Chemical Substances	欧州における届け出物質リスト (新規化学物質)
EPA	United States Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法 (米国)
GHS	The Globally Harmonized System of	化学品の分類および表示に関する世界調和シ

	Classification and Labelling of Chemicals	システム
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients .	化粧品原料の国際命名法
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IUPAC	The International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正・応用化学連合
JMPR	FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues	残留農薬に係る FAO / WHO 合同会合
JMPS	FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Specifications	農薬規格に係る FAO / WHO 合同会合
MSDS	Material Safety Data Sheet	化学物質等安全データシート ※現在の安全データシート (Safety Data Sheet : SDS)
OPPTS	the Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances	予防・農薬・毒物局 (米国)
TTC	Threshold Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値
UBA	Umweltbundesamt	連邦環境庁 (ドイツ)
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHOPES	WHO Pesticide Evaluation Scheme	WHO 農薬評価スキーム