

## 農薬原体の成分規格導入に伴う水産動植物への影響評価の進め方について（案）

### 1 検討経緯

農薬（製剤）の製造に用いる農薬原体には、有効成分のほか、その製造過程において使用し、又は生成した不純物も含まれている。不純物には、有効成分と同等又はそれ以上の毒性を有する可能性があるため、農薬原体を用いた毒性試験により、有効成分とともに不純物も含めて安全性を評価し、問題がないことを確認できる場合に限り、その農薬を登録している。

登録の際に安全性を確認した農薬原体と、実際に農薬の製造に用いる農薬原体が同等でなければ、当該農薬の安全性は保証できないため、これまでは、農薬の有効成分ごとに、その製造方法を定め、管理することにより、農薬原体の同等性を確保してきた。

今般、農林水産省は、安全な農薬の供給を確保する観点から、新規の有効成分を含む農薬の登録に際し、毒性試験により安全性を確認した農薬原体と、農薬の製造に用いる農薬原体が同等であることを確認した上で、農薬原体中の有効成分、添加物及び不純物等の組成（成分規格）を定め、農薬の製造に用いる農薬原体が成分規格に整合するよう製造者に管理させる仕組みに移行することとした。

この制度においては、成分規格を定めた農薬原体とは製造場、製造方法等の異なる新たな農薬原体を製造に用いる農薬について、

- ・新たな農薬原体が成分規格に適合する
- ・新たな農薬原体が成分規格に適合しないが、毒性の比較の結果、毒性学的に同等であると判断できる場合に限り、既に安全性を評価した水産動植物毒性試験を含む毒性試験を用いて、農薬の登録や農薬原体の製造方法等の変更ができることとなる。

これまで、農業資材審議会農薬分科会検査法部会において、次の①～④についてとりまとめが行われている【参考 1～4】。

- ① 農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績について
- ② 農薬原体の成分規格の設定方法について
- ③ 考慮すべき毒性を有する不純物の決定方法について
- ④ 農薬原体の同等性の評価方法について

なお、原体規格を定めるために必要となるデータについては、平成 28 年 10 月 31 日に関係省令、通知等が改正され、平成 29 年 4 月からの申請に適用されることとしている。

環境省では、この農薬原体の成分規格による農薬の管理方法の見直しについて、水産動植物への影響も考慮するため、農薬原体の成分規格による管理について以下の方針で対応することとしたい。

## 2 基本方針（案）

新制度では、農薬原体の成分規格の設定時や同規格との同等性の評価において、水産動植物への影響が考慮されていないことから、新たな農薬の管理方法の下でも、水産動植物への影響が考慮される仕組みを担保することが必要である。

しかしながら、水産動植物被害のリスクは、人体へのリスクと比べ科学的知見が不十分であり、一律の判断基準を示すことが困難であることから、成分規格が設定されている農薬原体（A）に対し、製造方法等が異なる農薬原体（B）が、同等性評価の第一段階の評価（成分組成の比較による評価）において同等と認められない場合には、当面は事案ごとに水産検討会において専門家の判断を受けることが可能となる仕組みとする。

## 3 環境省において水産動植物影響を判断する流れ（案）

(1) これまでの環境省でのリスク評価では、申請者に農薬原体での試験成績を提出させた上で、次の要件を満たす公表データも活用しつつ、水産検討会及び農薬小委員会において専門家の判断を受け、基準値を設定している。すなわち、農薬原体については、成分組成を勘案した上で、毒性が主に有効成分由来であることを確認して基準値を設定している。

### 【公表データの利用のための信頼性評価及び毒性値採用の考え方<sup>1</sup>】（概要）

●毒性データの信頼性は、農薬テストガイドラインへの適合性、被験物質の純度等の観点から、信頼性ランクを付し、信頼性ランクの 1 及び 2 のデータは基準値設定に利用可能とする。

#### ①被験物質の同一性に関する目安

信頼性ランク 1：純度及び異性体比率が申請者原体の規格値に適合している

信頼性ランク 2：次の双方を満たす

- ・純度が申請者原体の規格値の下限の 9 割以上
- ・異性体比率が申請者原体の規格値と比較して 10%より大きく異なること（ただし、異性体間での毒性の違いが大きくなることを示す知見がある場合には、異性体比率が規格値と比較して 10%より大きく異なるデータも採用する）

（例：申請者原体の純度の規格値が 95%以上であれば、 $95 \times 0.9 = 85.5\%$ 以上なら該当、申請者原体の異性体比率の規格値が 35:65～50:50 であれば、25:75～60:40 なら該当）

#### ②農薬テストガイドラインへの適合性に関する目安（略）

#### ③結果の信頼性に関する目安（略）

<sup>1</sup>「水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準として環境大臣が定める基準値の設定に用いる毒性試験の信頼性評価及び毒性値採用の考え方について」（最終：平成 26.9.24 水産検討会了承、H26.10.28 農薬小委員会了承）

このため、農薬原体（B）の成分組成が上記考え方の①被験物質の同一性に関する目安の信頼性ランク 2 の範囲内であることが確認できる場合には、水産検討会に諮った上で、農薬原体（B）は農薬原体（A）と水産動植物への毒性については同等であると判断し、新たな基準値は設定しないこととする。

（2）農薬原体（B）の成分組成が農薬原体（A）の成分規格に対し、（1）の範囲内からさらに逸脱している場合には、農薬原体（B）は農薬原体（A）と同等であるとは判断できないため、農薬原体の成分情報等から、水産検討会に諮った上で、以下の①又は②のいずれかを行うこととする。

- ① 農薬原体（A）及び農薬原体（B）が水産動植物への毒性においても同等と判断されれば、新たな基準値は設定しない。
- ② 農薬原体（A）及び農薬原体（B）が水産動植物への毒性上同等と判断するだけの情報がない場合には、農薬原体（B）について新たな基準値を設定するための通常の手順（水産動植物試験成績の提出等）に移行し、水産動植物試験成績の検討を踏まえ、次のいずれかを行うこととする。
  - ア）農薬原体（B）について新たな基準値を設定する。
  - イ）農薬原体（B）の毒性について農薬原体（A）と同等と判断し、新たな基準値は設定しない。

### 農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績について (案)

農薬資材審議会農薬分科会検査法部会においては、市販される農薬の製造に用いられる有効成分（いわゆる「農薬原体」）が、農薬の安全性を評価する毒性試験に用いられる農薬原体と同等であることを担保し、農薬の品質及び安全性を確保するために設定する農薬原体の成分規格（農薬原体中の有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の含有量に関する規格（農薬取締法（昭和23年法律第82号）第14条第3項の検査方法）について検討することとしている。

この農薬原体の成分規格の検討に当たっては、

- ① 申請された製造方法により農薬原体を製造した場合における各種成分の組成と製造において生じうる変動の把握
- ② 当該農薬原体と各種の毒性試験に用いられた農薬原体との同等性の確認
- ③ 個別の不純物の毒性が農薬原体の毒性に与え得る影響を考慮して、有効成分とともに管理が必要な不純物（考慮すべき毒性を有する不純物）の特定を行うことが必要となる。

このことから、検査法部会において、農薬原体の成分規格の検討を行うためには、以下に示す試験成績や情報が必要となると考えられる。

これらの試験成績や情報については、農薬の登録の申請時に提出すべき試験成績を定めている「農薬の登録申請に係る試験成績について（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）」に規定し、申請者に提出を求めるとし、検査法部会の審議に用いることとする。

なお、検査法部会の審議において、農薬原体の成分規格の検討を行うために追加の試験成績や情報が必要と判断した場合は、申請者に対し、必要な試験成績や情報の提出を求めるとする。

#### 「農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績」

##### 1. 農薬原体中の成分とその含有量に関する情報

農薬の製造に用いられる農薬原体について、農薬原体中に含有される有効成分、添加物（保存安定性や取扱性を向上させるために農薬原体に意図的に加える成分）及び不純物（農薬原体中に含有される有効成分及び添加物以外の成分（有効成分の製造において使用し、又は生成したその他の成分））の基本情報及び農薬原体中の含有量（農薬原体1 kg当たりの重量（g））に関する情報が必要である。

これらの情報は、農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体との同等性を確認するために用い、同等性が確認できる場合には、農薬の製造に用いられる

農薬原体の成分規格（農薬の品質及び安全性を確保するために設定する農薬原体中の有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の含有量に関する規格（農薬取締法第14条第3項の検査方法））の設定根拠として用いる。

有効成分、添加物及び不純物の農薬原体中の含有量は、原則として、申請した製造方法により製造した農薬原体の組成分析（5バッチ分析）の結果に基づき設定する。

申請時に提出した情報がパイロットプラントにより製造した農薬原体に関する情報である場合であって、製造プラントにより製造した農薬原体について、各成分とその含有量の変更が必要となる場合には、当該農薬原体に関して、本項に示す情報を追加提出する。

##### (1) 有効成分

農薬原体中の有効成分について、以下の①から⑦に示す情報を報告する。

- ① 一般名 (ISO名、その他の名称)
- ② 化学名 (IUPAC名及びCAS名)
- ③ CAS番号
- ④ コード番号
- ⑤ 分子式、構造式及び分子量
- ⑥ 農薬原体中の含有量

有効成分の含有量の下限値を報告する。ただし、有効成分の含有量が低く、有効成分の含有量の増加によりヒトの健康への影響が大きくなると考えられる農薬原体については、上限値及び下限値を設定して報告する。

##### ⑦ 異性体組成

有効成分が異性体の混合物である場合には、各異性体の含有量又は組成比を報告する。

有効成分が異性体の一部である場合には、その他の異性体は不純物として情報を報告する。

##### (2) 添加物

農薬原体中の添加物について、以下の①から⑥に示す情報を報告する。

- ① 一般名 (ISO名)
- ② 化学名 (IUPAC名及びCAS名)
- ③ CAS番号
- ④ 分子式、構造式及び分子量
- ⑤ 農薬原体中の含有量（上限値及び下限値）

⑥ 添加目的

**(3) 不純物**

農薬原体中の含有量が1 g/kg以上の全てのの不純物について、以下の①～⑥に示す情報を報告する。

農薬原体中の含有量が1 g/kg未満の不純物（組成分析により農薬原体中に含有されることが確認されている不純物に限る）であっても、考慮すべき毒性を有する不純物（不純物の毒性が農薬原体の毒性に与え得る影響を考慮して、有効成分とともに管理が必要な不純物）である場合には、当該不純物の情報を報告する。

- ① 一般名 (ISO名)
- ② 化学名 (IUPAC名及びCAS名)
- ③ CAS番号
- ④ 分子式、構造式及び分子量
- ⑤ 農薬原体中の含有量 (上限値)

**2. 有効成分の物理的・化学的性状**

有効成分（原則として、純度98%以上の純品）について、蒸気圧、融点、沸点、熱に対する安定性、水に対する溶解度、有機溶媒に対する溶解度、オクタノール/水分分配係数、解離定数、加水分解、水中光分解及びスペクトルに関する試験成績が必要である。これらの試験成績から得られた情報は、農薬原体中の有効成分の安定性、分析法等を評価するために用いる。

物理的・化学的性状に関する試験は、GLP基準に準拠して実施する。  
有効成分が異性体等の複数の成分の混合物であり、それぞれを分離できる場合には、分離した各成分を用いて物理的・化学的性状に関する試験を実施する。

**(1) 蒸気圧**

OECDテストガイドライン104（2006年3月26日採択）に準拠して実施する。  
20℃又は25℃における蒸気圧を報告する。

**(2) 融点**

OECDテストガイドライン102（1995年7月27日採択）に準拠して実施する。  
融点（熱分解等により融点を測定できない場合には、熱分解等の生じた温度）を報告する。

**(3) 沸点**

OECDテストガイドライン103（1995年7月27日採択）に準拠して実施する。  
沸点（熱分解等により沸点を測定できない場合には、熱分解等の生じた温度）を報告する。

**(4) 熱に対する安定性**

OECDテストガイドライン113（1981年5月12日採択）に準拠して実施する。  
加熱による変質の有無、変質の生じた温度（400℃程度まで測定）を報告する。

**(5) 水に対する溶解度**

OECDテストガイドライン105（1995年7月27日採択）に準拠して実施する。  
20℃における水に対する溶解度を報告する。

**(6) 有機溶媒に対する溶解度**

OECDテストガイドライン105（1995年7月27日採択）に準拠して実施する。  
有機溶媒は、非極性炭化水素（ヘキサン、ヘプタン等）、芳香族炭化水素（キシレン、トルエン等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン等）、ケトン（アセトン等）、アルコール（メタノール、アルコール等）及びエステル（酢酸エチル等）を用いる。  
20℃における有機溶媒に対する溶解度を報告する。

**(7) オクタノール/水分分配係数**

OECDテストガイドライン107（1995年7月27日採択）、117（2004年4月13日採択）又は123（2006年3月26日採択）に準拠して実施する。  
20℃又は25℃におけるオクタノール/水分分配係数（log P<sub>ow</sub>）を報告する。

**(8) 解離定数**

OECDテストガイドライン112（1981年5月12日採択）に準拠して実施する。  
20℃における解離定数（pKa）を報告する。

**(9) 加水分解**

OECDテストガイドライン111（2004年4月13日採択）に準拠して実施する。  
20℃又は25℃の条件下で、pH 4、pH 7及びpH 9の緩衝液中における推定半減期を報告する。

**(10) 水中光分解**

OECDテストガイドライン316（2008年10月3日採択）に準拠して実施する。

25℃の条件下で、緩衝液中における光分解による推定半減期を報告する。

#### (1) 1) スペクトル

紫外可視吸収 (UV/VIS)、赤外吸収 (IR)、核磁気共鳴 (NMR) 及び質量分析 (MS) のスペクトルを測定する。UV/VIS スペクトルは、OECD テストガイドライン 101 (1981 年 5 月 12 日採択) に準拠して測定する。  
測定条件及びチャートを報告する。

#### 3. 農薬原体の製造方法

農薬の製造に用いられる農薬原体について、製造場、原料、合成工程、精製工程等の製造方法に関する情報が必要である。

これらの情報は、農薬原体中に含有される不純物及びその由来を特定するために用いる。

農薬原体の製造方法は、一般工業製品として入手可能な原料から有効成分までの合成工程及び精製工程とし、一般工業製品として入手できない中間体を製造し、農薬原体の製造に用いる場合には、当該中間体に関する情報も報告する。

#### (1) 製造者

農薬原体の製造者の名称及び所在地を報告する。ただし、申請者と農薬原体の製造者が同一の場合には、報告は不要とする。

#### (2) 製造場

農薬原体を製造する全ての製造場の名称及び所在地を報告する。  
中間体の製造場が農薬原体の製造場と異なる場合には、当該中間体の製造場の名称及び所在地を報告する。

#### (3) 原料

農薬原体の製造に用いる全ての原料 (中間体の製造に用いる原料を含む) について、以下の①～②に示す情報を報告する。

- ① 一般名、CAS 番号
- ② 化合物の特性に関して入手可能な情報 (安全データシート (SDS) 等)

#### (4) 製造方法

農薬原体の製造場ごとに、原料から有効成分までの合成工程及び精製工程をフローシート様式により、工程ごとに以下の①～⑤に示す情報を報告する。

- ① 製造方法 (バッチ製造、連続製造等)
- ② 化学反応  
各工程で用いる化学反応について化学式を用いて報告する。
- ③ 反応物、溶媒及び触媒  
各工程で用いる反応物、溶媒及び触媒、並びに、それらの投入順を報告する。
- ④ 設備及び操作  
生成物の組成に影響を及ぼすと考えられる各工程で用いる設備及び操作の情報を報告する。

#### ⑤ 反応条件

各工程で用いる反応条件 (温度、圧力、pH 等) 及び管理幅を報告する。

#### 4. 農薬原体中に含有されると考えられる不純物

農薬の製造に用いられる農薬原体中に含有されると考えられる不純物に関する情報及びそれらが含有されると考えられる要因を推察できる情報が必要である。

これらの情報は、農薬原体の組成分析において分析対象とする不純物の選定の妥当性を評価するために用いる。

農薬原体中に 1 g/kg 以上含有されると考えられる不純物について、化学理論に基づき、それが含有されると考えられる要因を検討し、以下の①～⑥に示すカテゴリごとに分類した結果を報告する。

また、全ての農薬原体を対象に、考慮すべき毒性を有する不純物として別添 1 に示すイオキシノン類及び別添 2 に示す有害物質が農薬原体中に含有されると考えられるかどうかについて、化学理論に基づき検討した結果を報告する。

- ① 農薬原体の製造に用いる原料
- ② 農薬原体の製造に用いる原料中の不純物
- ③ 農薬原体の製造時の中間体
- ④ 農薬原体の製造時の副生成物
- ⑤ 農薬原体の製造後の有効成分、中間体等の分解物
- ⑥ 農薬原体の製造に用いる溶媒、触媒等

#### 5. 農薬原体の組成分析

農薬の製造に用いられる農薬原体及び毒性試験に用いられた農薬原体について、農薬原体中の有効成分、添加物及び不純物の含有量の分析 (組成分析) に関する試験成績が必要である。

これらの試験成績から得られた情報は、申請された農薬原体中の各成分の含有量の上限値及び下限値の妥当性を評価し、農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられる農薬原体との同等性を確認するために用いる。

### (1) 農薬原体の組成分析

申請した製造方法により製造した農薬原体を製造場ごとに5以上の異なるバッチ（ロット）から採取し、その組成分析を実施する（ダイオキシンの分析は（2）に別途示す）。

組成分析は、農薬GLP基準に準拠して実施する。ただし、分析法の検討及び妥当性の確認については、農薬GLP基準に準拠しなくてもよい。

申請時に提出した試験成績がバイロットプラントにより製造した農薬原体に関するものである場合には、製造プラントにより製造した農薬原体に関する試験成績を追加提出する。

#### ① 分析試料の採取

採取対象とするバッチの選定は、申請した製造方法により農薬原体を製造した場合に生じる各成分の含有量の変動が反映されるように、製造時期の連続したものを避ける等、十分に検討してから行う。また、農薬原体の製造後に有効成分、中間体等の分解物が生成すると考えられる場合には、通常の保管条件で通常想定される期間保管したバッチを選定することを検討する。

各バッチの試料は、偏りが生じないように、無作為に選定した複数の位置から採取し、十分に混和する。

#### ② 分析対象

分析対象は、有効成分、添加物及び農薬原体中に1 g/kg以上含有されると考えられる不純物とする。また、別添2に示す有害物質のうち、農薬原体中に含有されると考えられる有害物質を分析対象とする。

特別な理由がない限り、定量された分析対象物質の含有量の合計が980 g/kg以上である必要がある。

有効成分が異性体の混合物である場合には、各異性体をそれぞれ定量する。

#### ③ 分析法の妥当性確認

分析法の妥当性は、以下のア～オに示す要件を満たすことを確認する。

##### ア. 選択性

・有効成分については、添加物及び不純物による妨害が有効成分の全定量ピーク面積の3%を超えないこと

・添加物及び不純物については、農薬原体中の添加物及び不純物が適切に同定できること

##### イ. 直線性

・通常の含有濃度の±20%以上の範囲で、3濃度以上を選定し、2回繰り返し分析を、又は、5濃度以上を選定し、単回分析を行い、直線の相関性 (r) が0.99以上であること

##### ウ. 精確さ

・添加物及び不純物については、通常の含有濃度の2以上の試料の分析を行い、回収率を求め、各回収率が下記の範囲であること

含有濃度 (g/kg)	回収率 (%)
>10	90-110
1-10	80-120
<1	75-125

##### エ. 併行精度

・通常の含有濃度により5回以上繰り返し分析を行い、算定した併行相対標準偏差 (RSDr (%)) が以下に示す許容範囲内であること

$$\text{RSDr (\%)} < 2^{(1+0.5\log C)} \times 0.67 \quad (C) \text{は、分析対象の農薬原体に対する重量分率}$$

室間相対標準偏差 (RSDR (%)) は、分析対象物質の濃度から以下の式を用いて推定される。

$$\text{推定RSDR (\%)} = 2^{(1+0.5\log C)}$$

Horwitzは、臨床分析の結果を解析し、RSDr (%) がほぼRSDR (%) の1/2～2/3の範囲に収まるという結論を導いた。国際農薬分析法標準化協議会 (CIPAC) は、その最大比率である2/3を推定RSDR (%) に乗じて、それを%RSDrの許容値としている。

##### オ. 定量限界

- ・添加物及び不純物については、1 g/kg以下であること
- ・別添2に示す有害物質その他の考慮すべき毒性を有する不純物については、1 g/kg以下であり、技術的に可能な限り低い濃度であること
- ・添加物及び不純物（考慮すべき毒性を有する不純物を含む）の通常の含有濃度が上記の濃度よりも著しく高いことが明らかでない場合には、通常の含有濃度の10分の1以下であること

#### ④ 報告

組成分析について、以下のア～ケに示す事項を報告する。

##### ア. 分析法の原理

- ④ 報告
  - ダイオキシシン類の分析について、以下のア～ケに示す事項を報告する。
  - ア. 分析法の原理
  - イ. 分析試料
  - ウ. 器具、試薬及び標準品
  - エ. 試料調製方法
  - オ. 分析機器及び操作条件
  - カ. 含有量の算出方法
  - キ. 定量限界
  - ク. 分析結果
  - ケ. 代表的なクロマトグラム

### (3) 毒性試験に用いた農薬原体の組成分析

急性毒性、短期毒性、遺伝毒性、遺伝毒性、長期毒性、発がん性、生殖毒性及び神経毒性に関する毒性試験に用いた農薬原体について、組成分析を実施する。

毒性試験に複数のバッチの農薬原体を用いた場合には、全てのバッチの農薬原体について、組成分析を実施する。

組成分析は、農薬GLP基準に準拠して実施する。ただし、分析法の検討及び妥当性の確認については、農薬GLP基準に準拠しなくてもよい。

毒性試験に用いた農薬原体について、本項に示す組成分析を実施していない場合には、当該農薬原体が農薬の製造に用いる農薬原体と同等であることを示す理由を提出する。

- ① 試料の採取
  - 試料は、毒性試験に用いた農薬原体と同一のバッチから採取する。
  - 試料は、偏りが生じないように、無作為に選定した複数の位置から採取し、十分に混和する。
- ② 分析対象
  - (1) の②に同じ。
- ③ 分析法の妥当性の確認
  - (1) の③に同じ。
- ④ 報告
  - (1) の④に同じ。

### 6. 農薬原体中の含有量の上限值及び下限値の設定

農薬の製造に用いられる農薬原体中に含有される有効成分、添加物及び不純物の含有量の上限值又は下限値の設定に関する情報が必要である。

- イ. 分析試料
- ウ. 器具、試薬及び標準品
- エ. 試料調製方法
- オ. 分析機器及び操作条件
- カ. 含有量の算出方法
- キ. 分析法の妥当性（選択性、直線性、精度、併行精度及び定量限界）
- ク. 分析結果（分析値は、回収率による補正は行わない）
- ケ. 代表的なクロマトグラム

### (2) 農薬原体中のダイオキシシン類の分析

申請した製造方法により製造した農薬原体を製造場ごとに2以上の異なるバッチから採取し、別添1に示すダイオキシシン類の分析を実施する。ただし、ダイオキシシン類が農薬原体中に含有されていないと考えられる場合には、分析は不要とする。

ダイオキシシン類の分析は、農薬GLP基準に準拠して実施する。ただし、国がダイオキシシン類の分析に関して十分能力があると認めた機関で実施する場合には、農薬GLP基準に準拠しなくてもよい。

申請時に提出した試験成績がパイロットプラントにより製造した農薬原体に関するものである場合には、製造プラントにより製造した農薬原体に関する試験成績を追加提出する。

- ① 分析試料の採取
  - 採取対象とするバッチの選定は、申請した製造方法により農薬原体を製造した場合に生じうるダイオキシシン類の含有量の変動が反映されるように、製造時期の連続したものを避ける等、十分に検討してから行う。
  - 各バッチの試料は、偏りが生じないように、無作為に選定した複数の位置から採取し、十分に混和する。
- ② 分析対象
  - 分析対象は、毒性のあるポリ塩化ジベンゾパラジオキソン (PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs) 及びコプラナーポリ塩化ビフェニル (Co-PCBs) とする（別添1参照）。
- ③ 分析法
  - 分析法は、日本工業規格 (JIS K 0312 工業用水・工業廃水中のダイオキシシン類及びコプラナーPCBの測定方法) に定められた方法に準ずる。
  - 定量限界は、2006年にWHO/IPCSから提案された毒性等価係数 (TEF) に基づき、ダイオキシシン類の種類ごとに毒性等量 (TEQ) 換算で0.1 µg/kg以下とする。



これらの情報は、申請された農薬原体中の含有量の上限値又は下限値の妥当性を評価するために用いる。

#### (1) 農薬原体の組成分析の結果に基づく設定

有効成分、添加物及び不純物の農薬原体中の含有量は、原則として、農薬原体の組成分析の結果に基づき、各成分の含有量の平均値及び標準偏差 (SD) を求め、平均値+3SD又は平均値-3SDを根拠として、上限値又は下限値を設定する。

#### (2) その他のデータに基づく設定

農薬原体の製造管理データ等、農薬原体の組成分析とは異なる試験成績又は情報を根拠として、含有量の上限値又は下限値を設定する場合には、根拠とした試験成績又は情報を提出し、含有量の上限値又は下限値の設定方法等に関する情報を報告する。

### 7. 有効成分、添加物及び不純物の毒性

農薬の製造に用いられる農薬原体について、農薬原体中に含有される有効成分、添加物及び不純物の毒性に関する試験成績が必要である。

これらの試験成績から得られた情報は、農薬原体の毒性に影響を与え得る添加物及び不純物の特定、農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられる農薬原体との同等性を確認するために用いる。

#### (1) 有効成分の毒性

原則として、農薬原体を用いて、以下の①～⑧に示す毒性に関する試験を実施する。毒性試験は、原則として、農薬 GLP 基準に準拠して実施する。毒性試験の試験成績を提出し、その概要を報告する。

- ① 動物代謝試験 (ラット)
- ② 急性毒性試験
- ③ 短期毒性試験
- ④ 遺伝毒性試験
- ⑤ 長期毒性試験及び発がん性試験
- ⑥ 生殖毒性試験
- ⑦ 神経毒性試験
- ⑧ その他の毒性試験

#### (2) 添加物及び不純物の毒性

添加物及び不純物 (組成分析により農薬原体中に含有されることが確認されている不純物に限る) の毒性が農薬原体の毒性に影響を与え得るかどうかについて、先ず、①に示す既存の利用可能なデータを用いて考察し、影響を与え得ると考えられる場合又は十分な情報が得られない場合には、②に示す毒性試験を実施する。

##### ① 既存の利用可能なデータ

添加物及び不純物の毒性について、以下のア～オに示す試験成績等の既存の利用可能なデータを用いて十分な情報が得られる場合には、当該試験成績及び毒性に関する考察を報告する。

毒性が低いことが知られている化学物質 (無機塩、水等) である場合には、その旨を報告する。

##### ア. 化学物質の分類リスト

不純物が考慮すべき毒性を有することが知られている化学物質であるかどうかを確認するため、別添 1 に示すダイオキシン類、別添 2 に示す有害物質、諸外国が考慮すべき毒性を有する化学物質として分類している化学物質のリスト等の情報を用いる。

##### イ. 安全データシート (SDS)

添加物及び不純物が一般工業製品として入手可能な化学物質である場合には、安全データシートの情報を用いることができる。ただし、毒性に関する十分な情報が得られない場合には、他の利用可能なデータが必要である。

##### ウ. 動物代謝試験

不純物が有効成分の動物における代謝物と同一である場合には、ラットを用いた動物代謝試験の情報を用いることができる。

農薬の製造に用いる農薬原体中の不純物の含有量に比して、不純物が代謝物として十分量生成している場合には、不純物の毒性は、毒性試験において有効成分とともに評価されていると考えることができる。

##### エ. 毒性試験に用いた農薬原体の組成分析

添加物及び不純物が分析されている場合には、毒性試験に用いた農薬原体の組成分析の情報を用いることができる。

農薬の製造に用いる農薬原体中の添加物及び不純物の含有量の平均値が、毒性試験に用いた農薬原体中の添加物及び不純物の含有量と比較して、以下の (ア) 又は (イ) の要件を満たす場合には、その添加物及び不純物の毒性は、毒性試験において有効成分とともに評価されていると考えることができる。

(ア) 考慮すべき毒性を有する不純物の場合には、その含有量が増加していないこと  
(イ) 添加物、及び考慮すべき毒性を有する不純物以外の不純物の場合には、その含有量の増加が、

- a. 毒性試験に用いた農薬原体中の含有量が6 g/kg 以下の添加物及び不純物については、3 g/kg 以下であること
- b. 毒性試験に用いた農薬原体中の含有量が6 g/kg を超える添加物及び不純物については、50%以下であること

#### オ. 構造活性相関

添加物及び不純物の毒性について、信頼できる予測が可能であり、科学的に支持できる場合には、毒性に関する構造活性相関 (SAR) 解析の情報を有していることができる。ただし、解析に用いるモデルが対象とする構造が限定的であり、当該構造を有していない添加物及び不純物の場合には、毒性に関する十分な情報が得られないため、他の利用可能なデータが必要である。

#### ② 毒性試験

添加物及び不純物、又は、それらを十分量含有している農薬原体を用いて、以下のア～カに示す毒性試験を実施する。

毒性試験は、農薬 GLP 基準に準拠して実施する。  
毒性試験の試験成績を提出し、その概要を報告する。

#### ア. 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames test) を実施する。

復帰突然変異試験の結果、陽性又はその疑いがある場合には、染色体異常試験及び小核試験の実施が必要である。

#### イ. 急性経口毒性試験

ラットを用いた急性経口毒性試験を実施する。

急性経口毒性試験の結果、添加物及び不純物の毒性の影響により農薬原体の毒性 (LD<sub>50</sub>) が2倍以上強くなると考えられる場合には、反復経口投与毒性試験の実施が必要である。ただし、反復経口投与毒性試験を実施するかどうかの判断は、上記の要件から自動的に行うのではなく、添加物及び不純物の毒性の影響が認められるかどうか等を考慮して、科学的に判断することが必要である。

#### ウ. 反復経口投与毒性試験

添加物及び不純物の農薬原体中の含有量が50 g/kg を超える場合、又は、急性毒性試験の結果から実施が必要と判断された場合には、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施する。ただし、安全性評価に用いる毒性試験に用いた農薬原体

について OECD テストガイドライン 407 (2008年10月3日採択) 及び GLP に準拠した28日間反復経口投与毒性試験が実施されており、結果を比較できる場合には、28日間反復経口投与毒性試験を実施してもよい。

#### エ. 催奇形性試験

不純物が催奇形性を有すると考えられる場合には、ラット又はウサギを用いた催奇形性試験を実施する。

#### オ. 神経毒性試験

不純物が神経毒性を有すると考えられる場合には、ラットを用いた急性神経毒性試験を実施する。

#### カ. その他の毒性試験

不純物がその他の毒性を有することが明らかなる場合には、当該不純物を十分量含有している農薬原体を用いた毒性試験の実施を求めることがある。

### 8. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられる農薬原体及び毒性試験に用いられた農薬原体について、毒性的に同等と考えられる理由に関する情報が必要である。

これらの情報は、農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体の同等性を確認するために用いる。

#### (1) 成分組成の比較

農薬の製造に用いる農薬原体及び毒性試験に用いた農薬原体について、農薬原体中の成分とその含有量の比較表を作成し、農薬原体が同等であるかどうかを検討した結果を報告する。

農薬の製造に用いる農薬原体中の添加物及び不純物の含有量の平均値が、毒性試験に用いた農薬原体中の含有量と比較して、以下の①～③の全ての要件を満たす場合には、毒性試験に用いた農薬原体と同等であると判断する。

① 考慮すべき毒性を有する不純物の含有量が増加していないこと

② 新たな添加物及び不純物が含有していないこと

③ 添加物、及び考慮すべき毒性を有する不純物以外の不純物の含有量の増加が、

ア. 毒性試験に用いた農薬原体中の含有量が6 g/kg 以下の添加物及び不純物については、3 g/kg 以下であること

イ. 毒性試験に用いた農薬原体中の含有量が6 g/kg を超える添加物及び不純物については、50%以下であること

## (2) 毒性の比較

(1) の①～③の要件を満たさない場合には、農薬の製造に用いる農薬原体及び毒性試験に用いた農薬原体について、農薬原体中に含有される有効成分、添加物及び不純物の毒性に関する試験成績を用いて、農薬原体が同等であるかどうかを検討した結果を報告する。

7の(2)に示す添加物及び不純物の毒性に関する試験成績により、添加物及び不純物の毒性が農薬原体の毒性に影響を与えることはないと考えられる場合には、農薬の製造に用いる農薬原体が毒性試験に用いた農薬原体と同等であると判断する。

添加物及び不純物の毒性が影響を与え得ると考えられる場合又は十分な情報が得られない場合には、7の(2)の②に示す農薬原体を用いた毒性試験の結果が、安全性評価に用いる毒性試験の結果と比較して、以下の①～③に示す要件を満たす場合には、農薬の製造に用いる農薬原体が毒性試験に用いた農薬原体と同等であると判断する。なお、農薬原体が同等であるかどうかの判断は、以下の要件から自動的に行うのではなく、添加物及び不純物の毒性の影響が認められるかどうか等を考慮して、科学的に判断することが必要である。

- ① 毒性 (LD<sub>50</sub>、NOAEL 等) が2倍以上強くならない (又は、投与量の公比に相応する値を超えて強くならない) 場合
- ② 毒性区分を分類する毒性試験において、より強い毒性区分にならない場合
- ③ 陽性又は陰性を判定する毒性試験において、判定結果に変更がない場合

## 9. 農薬取締法第14条第3項の検査方法に用いる農薬原体の分析法

農薬の製造に用いられる農薬原体について、農薬取締法第14条第3項の検査方法として設定する農薬原体中の有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の含有量に関する規格に適合しているかどうかを検査する目的に適した分析法に関する試験成績が必要である。

これらの試験成績から得られた情報は、農薬取締法第14条第3項の検査方法に用いる分析法を検討するために用いる。

農薬原体中の有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の分析法について、妥当性の確認を実施する。

妥当性の確認は、農薬GLP基準に準拠して実施する。

### (1) 分析対象

分析対象は、有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物 (組成分析により農薬原体中に含有されることが確認されている不純物に限る) とする。

有効成分が異性体の混合物である場合には、各異性体をそれぞれ定量する。

## (2) 妥当性の確認

5の(1)の③に同じ。

## (3) 報告

5の(1)の④に同じ。

## (4) 標準品

申請した製造方法により製造した農薬原体を製造場ごとに20g (又は20ml) 及び有効成分の標準品2g (又は2ml) をそれぞれ提出する。

また、考慮すべき毒性を有する不純物に成分規格を設定する必要がある場合には、その標準品の提出を求めることがある。

### 別添 1：ダイオキシン類

考慮すべき毒性を有する不純物であるポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs) 及びポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs) 及びポリ塩化ピフエニル (Co-PCBs) 並びに 2006 年に WHO/IPCS から提案された毒性等価係数 (TEF) を以下に示す。

ダイオキシン類の名称	WHO-2006 TEF
PCDDs	
2,3,7,8-TeCDD	1
1,2,3,7,8-PeCDD	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01
OCDD	0.0003
PCDFs	
2,3,7,8-TeCDF	0.1
1,2,3,7,8-PeCDF	0.03
2,3,4,7,8-PeCDF	0.3
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01
OCDD	0.0003
Co-PCBs	
3,3',4,4'-TeCB (#77)	0.0001
3,4,4',5'-TeCB (#81)	0.0003
3,3',4,4',5'-PeCB (#126)	0.1
3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	0.003
2,3,3',4,4'-PeCB (#105)	0.00003
2,3,4,4',5'-PeCB (#114)	0.00003
2,3',4,4',5'-PeCB (#118)	0.00003
2',3,4,4',5'-PeCB (#123)	0.00003
2,3,3',4,4',5'-HxCB (#156)	0.00003
2,3,3',4,4',5'-HxCB (#157)	0.00003
2,3',4,4',5,5'-HxCB (#167)	0.00003
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (#189)	0.00003

### 別添 2：有害物質

考慮すべき毒性を有する有害物質を以下に示す。

考慮すべき毒性を有するとして新たに追加すべき有害物質が判明した場合には、本有害物質のリストの見直しを行うこととする。

DDT類
HCB
ベンゾ[a]ピレン
イソマラゾン
ヒドラジン
β-ナフトール
1,2-ジクロロプロペン
トリクロロエチレン
テトラクロロエチレン
エチレンチオウレア (ETU)
重金属類 (セレン、カドミウム、クロム、鉛、水銀及び砒素)

## 農薬原体の成分規格の設定方法について

(案)

市販される農薬の製造に用いられる農薬原体が、農薬の安全性を評価する毒性試験に用いられた農薬原体と同等であることを担保し、農薬の品質及び安全性を確保するために設定する農薬原体の成分規格（農薬原体中の有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の含有量に関する規格（農薬取締法第14条第3項の検査方法））は、その目的を達成するため、以下の要件を備えていることが必要と考えられる。

- ・ 農薬の製造に用いられる農薬原体を管理するために申請者が提出した農薬原体中の有効成分、添加物及び不純物の含有量に基づいていること
- ・ 農薬原体の製造において生じうる各種成分の組成と変動が反映されていること
- ・ 成分規格に適合する農薬原体が各種の毒性試験に用いられた農薬原体と同等であること

このため、農業資材審議会農薬分科会検査法部会における農薬原体の成分規格の検討に当たっては、

- ① 申請者から提出された農薬原体中の有効成分、添加物及び不純物の含有量が、組成分析の結果等に基づき、製造において生じうる各種成分の組成と変動が反映されるよう適切に設定されていることを確認し、
- ② 各成分の含有量が適切に設定されていることを確認した農薬原体が各種の毒性試験に用いられた農薬原体と同等であることを確認し、
- ③ 毒性試験に用いられた農薬原体と同等であることが確認できた農薬原体中の有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の含有量に基づき、成分規格を設定することが必要と考えられる。

FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合 (JMPS) や欧州連合 (EU) においても、農薬原体中の各成分の含有量について、組成分析の結果等に基づき、統計学的 (平均値±標準偏差等) に設定されていることを確認し、毒性試験に用いられた農薬原体との同等性を確認した上で、農薬原体の成分規格を設定している。また、米国 (EPA) においては、有効成分及び添加物の含有量の標準的な設定方法が JMPS や EU と異なる (名目濃度±3%×名目濃度) が、組成分析の結果に基づき設定していること、不純物の含有量は製造工程における変動を考慮して設定していることから、JMPS や EU と農薬原体の成分規格の設定の考え方に大きな違いはないと考えられる。

以上のことから、農薬原体の成分規格の設定は、以下に示す方法により進めることとしてどうか。

## 「農薬原体の成分規格の設定方法」

## 1. 農薬原体中の成分とその含有量の確認

申請者から提出された農薬原体中に含有される有効成分、添加物及び不純物の含有量の上限値又は下限値について、その設定根拠及び設定方法が適切であるかどうかの確認を行う。具体的には、以下に示した方法により設定されているかを確認する。

## (1) 農薬原体中の含有量の設定対象

農薬原体中の含有量の設定対象は、有効成分、添加物、農薬原体中の含有量が1 g/kg 以上の不純物、及び考慮すべき毒性を有する不純物（組成分析により農薬原体中に含有されることが確認されている不純物に限る）とする。

有効成分については、農薬原体中の含有量の下限値を設定する。ただし、有効成分の含有量が低く、有効成分の含有量の増加によりヒトの健康への影響が大きくなると考えられる農薬原体については、下限値及び上限値を設定する。

添加物については、農薬原体中の含有量の上限値及び下限値を設定する。

不純物については、農薬原体中の含有量の上限値を設定する。

## (2) 農薬原体の組成分析の結果に基づく設定

有効成分、添加物及び不純物の農薬原体中の含有量は、原則として、農薬原体の組成分析（5バッチ分析）の結果に基づき、各成分の含有量の平均値及び標準偏差 (SD) を求め、平均値+3SD 又は平均値-3SD を根拠として、含有量の上限値又は下限値を設定する。

農薬原体の組成分析における各成分の含有量の最大値又は最小値を根拠とする場合には、当該値を根拠とすることについて妥当な理由が必要である。

## (3) その他のデータに基づく設定

農薬原体の製造管理データ等、農薬原体の組成分析とは異なる試験成績又は情報を根拠として、含有量の上限値又は下限値を設定する場合には、製造において生じうる各種成分の組成と変動が反映されていることが必要である。

## (4) 含有量の上限値及び下限値の有効数字等

含有量の上限値及び下限値の有効数字は、原則として、100 g/kg 未満の場合には1桁、100 g/kg 以上の場合には2桁とし、上限値は切り上げにより、下限値は切り捨てにより必要な桁数とする。ただし、含有量の上限値及び下限値の設定根拠との差が大きくなりすぎる又は小さくなりすぎる場合には、ケース・バイ・ケース（例えば、等比較数的に設定する等）で検討する。

## 2. 農薬原体の同等性の確認

農薬原体中の成分とその含有量が適切に設定されている場合には、農薬原体が各種の毒性試験に用いられた農薬原体と同等であることを確認する。具体的には、「農薬原体の同等性の評価方法」（資料 8 参照）の「2. 農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体の同等性の評価」に示した方法により同等であることを確認する。

## 3. 農薬原体の成分規格の設定

農薬の製造に用いる農薬原体が毒性試験に用いられた農薬原体と同等である場合には、農薬原体の成分規格を設定する。

### (1) 有効成分

1 により適切に設定されていることを確認した農薬の製造に用いる農薬原体中の含有量の下限値（必要な場合には、上限値及び下限値）を成分規格とする。

### (2) 考慮すべき毒性を有する不純物

考慮すべき毒性を有する不純物の成分規格を設定する必要がある場合には、「考慮すべき毒性を有する不純物の決定方法」（資料 7 参照）の「4. ヒトの健康への影響の大きい不純物の含有量の最大許容量の検討」に示した方法により設定した考慮すべき毒性を有する不純物の含有量の最大許容量を成分規格とする。

ただし、1 により適切に設定されていることを確認した農薬の製造に用いられる農薬原体中の含有量の上限値が上記の最大許容量よりも小さい場合には、当該上限値を成分規格とする。

### 考慮すべき毒性を有する不純物の決定方法について (案)

農薬材料審議会農薬分科会検査法部会における農薬原体の成分規格の検討に当たっては、個別の不純物の毒性が農薬原体の毒性に与える影響を考慮して、有効成分とともに管理が必要な不純物（以下「考慮すべき毒性を有する不純物」という。）を特定する必要があります。

考慮すべき毒性を有する不純物の検討対象としては、FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合 (JMPS) や欧州連合 (EU) において、考慮すべき毒性を有する不純物として成分規格が設定されている不純物を参考とすると、強い急性毒性、変異原性、発がん性、催奇形性等を有する不純物を対象とする必要があると考えられる。

また、考慮すべき毒性を有する不純物であるかどうかの判断は、JMPS における決定方法を参考とすると、

- ① 不純物が農薬原体中に含有されているかどうか
- ② 不純物に農薬原体の毒性に与える影響を検討する必要があるかどうか
- ③ 不純物の毒性が農薬原体の毒性に影響を与えるかどうかを検討して行うことが必要であると考えられる。

このことから、検査法部会において、考慮すべき毒性を有する不純物であるかどうかを決定する方法は、以下に示す方法により進めることとしてはどうか。

#### 「考慮すべき毒性を有する不純物の決定方法」

##### 1. 不純物の含有量に関する検討

農薬の製造に用いられる農薬原体中に含有されると考えられる不純物について、農薬原体の組成分析において、定量されているかどうかを確認する。

定量されている不純物については、毒性に関する検討を行う。

定量限界 (1 g/kg) 未満の不純物については、原則として、毒性に関する検討を不要とする。

ただし、毒性が有効成分と比べ著しく高いことが知られているダイオキシン類、DDT 類、HCB、ベンゾ[a]ピレン等の有害物質については、適切な定量限界 (ダイオキシン類は毒性等量 (TEQ) 換算で 0.1 µg/kg 以下、その他の有害物質は技術的に可能な限り低い濃度) により実施された分析により定量限界未満であることが必要である。

##### 2. 不純物の毒性に関する検討

組成分析において定量されていない不純物について、化学物質の分類リスト、安全データシート (SDS)、動物代謝試験、毒性試験に用いた農薬原体の組成分析、構造活性相関、

変異原性試験、急性経口毒性試験等の利用可能なデータを用いて、毒性に関する検討を行う。

以下の (1) ～ (5) に示す毒性を有する、又は、その可能性が高い不純物については、農薬原体の毒性に与える影響に関する検討を行う。

以下の (1) ～ (5) に示す毒性のいずれも有していないと考えるとされる不純物については、原則として、農薬原体の毒性に与える影響に関する検討は不要とする。ただし、不純物がその他の毒性を有していることが明らかなる場合には、農薬原体の毒性に与える影響に関する検討が必要かどうかをケース・バイ・ケースで判断する。

- (1) 毒物、劇物等に相当する強い急性毒性
- (2) 変異原性
- (3) 発がん性
- (4) 催奇形性
- (5) 神経毒性

##### 3. 農薬原体の毒性に与える影響に関する検討

毒性を有する、又は、その可能性が高い不純物について、不純物及び農薬原体の毒性に関する利用可能なデータを用い、農薬原体中の不純物の含有量を考慮して、不純物の毒性が農薬原体の毒性に与える影響に関する検討を行う。

以下の (1) ～ (3) に該当する不純物については、農薬原体の毒性に影響を与え得る考慮すべき毒性を有する不純物であると判断する。

- (1) 不純物の毒性が農薬原体の毒性 (急性経口毒性の LD<sub>50</sub>等) を強くすると考えられる不純物
- (2) 遺伝毒性発がん物質等、閾値が推定できない毒性を有する不純物
- (3) 標的臓器が異なることが明らかである等、農薬原体と異なる毒性を有する不純物

##### 4. 考慮すべき毒性を有する不純物の含有量の最大許容量の検討

考慮すべき毒性を有する不純物であると判断した不純物について、農薬の製造に用いられる農薬原体中の含有量の最大許容量の検討を行う。

考慮すべき毒性を有する不純物の最大許容量の検討は、農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体が同等であることが確認できる場合に行う。

考慮すべき毒性を有する不純物の最大許容量の検討は、以下の (1) ～ (2) に示す方法により行う。

- (1) 考慮すべき毒性を有する不純物を含有している農薬原体を用いた毒性試験において、

不純物の毒性の影響が認められていない場合には、当該農薬原体中の不純物の含有量を最大許容量とすることを検討する。

(2) 考慮すべき毒性を有する不純物を含有している農薬原体を用いた毒性試験において、不純物の毒性の影響が認められている場合には、ケース・バイ・ケースで最大許容量を検討する。



## （参考 4）

## 「農薬原体の同等性の評価方法」

## 1. 新たな農薬原体と成分規格を設定した農薬原体の同等性の評価

以下の①～③に示す事項の変更又は追加により、新たな農薬原体が農薬の製造に用いられることとなる場合には、成分規格（農薬の安全性を評価する毒性試験に用いられた農薬原体と同等であることを担保し、農薬の品質及び安全性を確保するために農薬原体中の有効成分及び不純物の含有量に関する規格（農薬取締法第14条第3項の検査方法））を設定した農薬原体との同等性の評価を行う。

- ① 農薬原体の製造方法の変更
- ② 農薬原体の製造場の変更又は追加
- ③ 農薬原体の成分組成の変更

新たな農薬原体と成分規格を設定した農薬原体との同等性の評価は、成分組成の比較による評価及び毒性の比較による評価の2段階で行う。

## (1) 第1段階（成分組成の比較による評価）

## ① データ要求

新たな農薬原体について、「農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績」（資料5参照）に示した以下の試験成績及び情報を要求する。

- ア. 農薬原体中の成分とその含有量
  - イ. 有効成分の物理的・化学的性状
    - 物理的・化学的性状に関する試験は、有効成分が異性体の混合物であり、各異性体の含有量が成分規格を設定した農薬原体と異なる場合にのみ要求する。
  - ウ. 農薬原体の製造方法
  - エ. 農薬原体中に含まれると考えられる不純物
  - オ. 農薬原体の組成分析
  - カ. 農薬原体の含有量の上限値及び下限値の設定

## ② 評価方法

新たな農薬原体中の成分と含有量（有効成分の場合には下限値（必要な場合には上限値及び下限値）、添加物及び不純物の場合には上限値）が、成分規格を設定した農薬原体の成分と含有量と比較して以下のア～エの全ての要件を満たす場合には、成分規格を設定した農薬原体と同等であると判断する。

## 資料 8

## 農薬原体の同等性の評価方法について

(案)

農薬資料審議会農薬分科会検査法部会における農薬原体の成分規格の検討に当たっては、農薬の製造に用いられる農薬原体が、農薬の安全性を評価する毒性試験に用いられた農薬原体と同等であることを担保する必要がある。

また、農薬の登録後、市販される農薬の品質及び安全性を確保するためには、農薬原体の成分規格を農薬取締法第14条第3項の検査方法として設定し、市販される農薬の製造に用いられる農薬原体がこの規格に適合するよう、製造者が管理していることを担保する必要がある。

さらに、農薬の登録後、農薬原体の製造方法を変更する等により、新たな農薬原体が農薬の製造に用いられることとなる場合には、その農薬原体が成分規格を設定した農薬原体と同等であることを担保する必要がある。

このため、検査法部会においては、

- ① 農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体の同等性の評価方法
- ② 農薬取締法第14条第3項の検査における農薬原体の同等性の評価方法
- ③ 製造方法の変更等による新たな農薬原体と成分規格を設定した農薬原体の同等性の評価方法

について検討する必要がある。

③の農薬原体の同等性の評価については、FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合（JMPS）や欧州連合（EU）のいずれにおいても、成分組成の比較による評価及び毒性の比較による評価の2段階で行われており、評価に用いるデータや評価方法がほぼ同じであることから、国際的に共通の考え方に基づき評価が行われていると考えられる。このため、③の農薬原体の同等性の評価方法は、JMPS 及び EU の評価方法を参考として検討を進めることとしてはどうか。

①の農薬原体の同等性の評価については、③の農薬原体の同等性の評価と対象とする農薬原体が異なるのみであることから、③の農薬原体の同等性の評価方法を基に検討を進めることとしてはどうか。

②の農薬取締法第14条第3項の検査における農薬原体の同等性の評価については、市販される農薬の品質及び安全性を速やかに判定する必要があることから、有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の成分規格との比較により行うこととしてはどうか。

以上のことから、農薬原体が同等かどうかを評価する方法は、以下に示す方法により行うこととしてはどうか。

- ア. 有効成分の含有量が成分規格を満たすこと
  - イ. 考慮すべき毒性を有する不純物の含有量が成分規格を満たすこと
  - ウ. 新たな添加物及び不純物が含有していないこと
  - エ. 添加物、及び考慮すべき毒性を有する不純物以外の不純物の含有量の増加が、
    - a. 成分規格を設定した農薬原体中の含有量が 6 g/kg 以下の添加物及び不純物については、3 g/kg 以下であること
    - b. 成分規格を設定した農薬原体中の含有量が 6 g/kg を超える添加物及び不純物については、50%以下であること
- 新たな農薬原体の有効成分の含有量（下限値）が、成分規格を設定した農薬原体の有効成分の成分規格（下限値）を下回る場合には、成分規格を設定した農薬原体と同等ではないと判断し、新たな農薬原体について、安全性評価に必要な毒性試験を要求する。
- 第 1 段階の評価により、新たな農薬原体が成分規格を設定した農薬原体と同等であると判断できない場合には、第 2 段階の評価を行う。

## (2) 第 2 段階（毒性の比較による評価）

### ① データ要求

新たな農薬原体について、「農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績」（資料 5 参照）に示した以下の試験成績及び情報を要求する。

- ア. 添加物及び不純物の毒性に関する既存の利用可能なデータ
  - a. 化学物質の分類リスト
  - b. 安全データシート（SDS）
  - c. 動物代謝試験
  - d. 毒性試験に用いた農薬原体の組成分析
  - e. 構造活性相関
  - f. 添加物及び不純物を用いた毒性試験（実施されている場合）
    - ・遺伝毒性試験
    - ・急性経口毒性試験
    - ・その他の毒性試験
- イ. 新たな農薬原体を用いた毒性試験
  - a. 遺伝毒性試験
  - b. 急性経口毒性試験
  - c. 反復経口投与毒性試験（必要な場合）
  - d. 催奇形性試験（必要な場合）

- e. 神経毒性試験（必要な場合）
- f. その他の毒性試験（必要な場合）

### ② 評価方法

#### ア. 添加物及び不純物の毒性の評価

①のアに示す既存の利用可能なデータにより、添加物及び不純物の毒性が農薬原体の毒性に影響を与えることはないと考えられる場合には、新たな農薬原体は成分規格を設定した農薬原体と同等であると判断する。

添加物及び不純物の毒性が影響を与え得ると考えられる場合又は十分な情報が得られない場合には、①のイに示す新たな農薬原体を用いた毒性試験を要求する。

#### イ. 新たな農薬原体の毒性の評価

新たな農薬原体を用いた毒性試験の結果が、成分規格を設定した農薬原体の安全性評価に用いた毒性試験の結果と比較して以下の a～c に示す要件を満たす場合には、新たな農薬原体が成分規格を設定した農薬原体と同等であると判断する。なお、農薬原体が同等であるかどうかの判断は、以下の要件から自動的に行うのではなく、添加物及び不純物の毒性の影響が認められるかどうか等を考慮して、科学的に判断する。

- a. 毒性（LD<sub>50</sub>、NOAEL 等）が 2 倍以上強くなる（又は、投与量の公比に対応する値を超えて強くなる）場合
- b. 毒性区分を分類する毒性試験において、より強い毒性区分にならない場合
- c. 陽性又は陰性を判定する毒性試験において、判定結果に変更がない場合

第 2 段階の評価により、新たな農薬原体が成分規格を設定した農薬原体と同等であると判断できない場合には、新たな農薬原体について、安全性評価に必要な毒性試験を要求する。

## 2. 農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられる農薬原体の同等性の評価

農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられる農薬原体の同等性の評価は、成分組成の比較による評価及び毒性の比較による評価の 2 段階で行う。

### (1) 第 1 段階（成分組成の比較による評価）

#### ① 評価に用いるデータ

「農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績」（資料 5 参照）に示した以下の試験成績及び情報を評価に用いる。

- ア. 農薬原体中の成分とその含有量
- イ. 有効成分の物理的・化学的性状
- ウ. 農薬原体の製造方法
- エ. 農薬原体中に含有されると考えられる不純物
- オ. 農薬原体の組成分析
- カ. 農薬原体の含有量の上限値及び下限値の設定

## ② 評価方法

農薬の製造に用いられる農薬原体の添加物及び不純物の含有量の平均値が、毒性試験に用いられる農薬原体の添加物及び不純物の含有量と比較して以下のア～ウの全ての要件を満たす場合には、毒性試験に用いられる農薬原体と同等であると判断する。

- ア. 考慮すべき毒性を有する不純物の含有量の増加がないこと
- イ. 新たな添加物及び不純物が含有していないこと
- ウ. 添加物、及び考慮すべき毒性を有する不純物以外の不純物の含有量の増加が、
  - a. 毒性試験に用いた農薬原体中の含有量が 6 g/kg 以下の添加物及び不純物については、3 g/kg 以下であること
  - b. 毒性試験に用いた農薬原体中の含有量が 6 g/kg を超える添加物及び不純物については、50%以下であること

第 1 段階の評価により、農薬の製造に用いられる農薬原体が毒性試験に用いられる農薬原体と同等であると判断できない場合には、第 2 段階の評価を行う。

## (2) 第 2 段階 (毒性の比較による評価)

### ① 評価に用いるデータ

「農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績」(資料 5 参照) に示した以下の試験成績及び情報を評価に用いる。

- ア. 添加物及び不純物の毒性に関する既存の利用可能なデータ
  - a. 化学物質の分類リスト
  - b. 安全データシート (SDS)
  - c. 動物代謝試験
  - d. 毒性試験に用いた農薬原体の組成分析
  - e. 構造活性相関
  - f. 添加物及び不純物を用いた毒性試験 (実施されている場合)
    - ・遺伝毒性試験

- ・急性経口毒性試験
  - ・その他の毒性試験
- イ. 農薬の製造に用いられる農薬原体を用いた毒性試験
  - a. 遺伝毒性試験
  - b. 急性経口毒性試験
  - c. 反復経口投与毒性試験 (必要な場合)
  - d. 催奇形性試験 (必要な場合)
  - e. 神経毒性試験 (必要な場合)
  - f. その他の毒性試験 (必要な場合)

## ② 評価方法

### ア. 添加物及び不純物の毒性の評価

①のアに示す既存の利用可能なデータにより、添加物及び不純物の毒性が農薬原体の毒性に影響を与えることはないと考えられる場合には、農薬の製造に用いられる農薬原体が毒性試験に用いられる農薬原体と同等であると判断する。

添加物及び不純物の毒性が影響を与え得ると考えられる場合又は十分な情報が得られない場合には、①のイに示す農薬の製造に用いられる農薬原体を用いた毒性試験を要求する。

### イ. 農薬の製造に用いられる農薬原体の毒性の評価

農薬の製造に用いられる農薬原体を用いた毒性試験の結果が、安全性評価に用いる毒性試験の結果と比較して以下の a～c に示す要件を満たす場合には、農薬の製造に用いられる農薬原体が毒性試験に用いられる農薬原体と同等であると判断する。なお、農薬原体が同等であるかどうかの判断は、以下の要件から自動的に行うのではなく、添加物及び不純物の毒性の影響が認められるかどうか等を考慮して、科学的に判断する。

- a. 毒性 (LD<sub>50</sub>, NOAEL 等) が 2 倍以上強くならない (又は、投与量の公比に相応する値を超えて強くならない) 場合
- b. 毒性区分を分類する毒性試験において、より強い毒性区分にならない場合
- c. 陽性又は陰性を判定する毒性試験において、判定結果に変更がない場合

第 2 段階の評価により、農薬の製造に用いられる農薬原体が毒性試験に用いられる農薬原体と同等であると判断できない場合には、農薬の製造に用いられる農薬原体について、安全性評価に必要な毒性試験を要求する。

### 3. 農薬取締法第 14 条第 3 項の検査における農薬原体の同等性の評価

農薬の製造に用いられる農薬原体については、農薬取締法第 14 条第 3 項の検査方法として、有効成分及び考慮すべき毒性を有する不純物の成分規格を設定する。

農薬取締法第 14 条第 3 項の検査においては、農薬の製造に用いられる農薬原体が、以下の①及び②の要件を満たす場合には、成分規格を設定した農薬原体と同等であると判断する。

- ① 有効成分の含有量が成分規格を満たすこと
- ② 考慮すべき毒性を有する不純物の含有量が成分規格を満たすこと

(参考5)

FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合 (JMPS) 及び欧州連合 (EU) における生態毒性に係る農薬原体の同等性の評価方法

FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合 (JMPS)	欧州連合 (EU)						
<p>(FAO/WHO 農薬規格設定及び利用マニュアル、3.2、F)</p> <p><b>第1段階 (成分組成の比較による評価)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新たな農薬原体が以下の基準を満たす場合、同等と判断する。           <ul style="list-style-type: none"> <li>FAO/WHO 規格を満たす場合、及び</li> <li>製造工程、不純物の組成、変異原性試験 (Ames 試験) を評価した結果、次の要件を満たす場合               <ul style="list-style-type: none"> <li>成分組成の比較による農薬原体の同等性の評価</li> <li>新たな農薬原体の成分組成が参照する農薬原体と比較して、以下の基準を満たす場合、同等と判断する。                   <ul style="list-style-type: none"> <li>non-Relevant な不純物の上限値が50%、又は、3 g/kg を超えて増加していない場合、新たなrelevant な不純物 (有効成分と比較して、人体又は環境への影響が毒性学的に有意な副生成物、保存料など) がない場合、及び</li> <li>Relevant な不純物の上限値が増加していない場合</li> </ul> </li> <li>non-Relevant な不純物の上限値が上記の基準を超えている場合には、当該不純物が non-relevant のままである根拠が示されていること。</li> <li>新たな不純物が 1 g/kg 以上存在する場合には、当該不純物が non-relevant である根拠が示されていること。</li> <li>変異原性試験の結果が参照する農薬原体と同等であること。</li> <li>新たな農薬原体について権限を有する規制当局による評価情報を第1段階の評価で考慮できること。</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Relevant な不純物の上限値が増加している場合、又は、新たな relevant な不純物がある場合には、第2段階の評価のため、農薬原体又は当該不純物についての毒性その他の情報を提出しなければならない。</li> <li>第1段階の情報と同様である、又は、同等でないとして判断するのに不十分である場合には、第2段階において利用可能な情報とデータを用いて評価を行う。</li> </ul>	<p>(SANCO/10597/2003 6.2及び7.2)</p> <p><b>第1段階 (成分組成の比較による評価)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新たな農薬原体の成分組成が参照する農薬原体と比較して、以下の基準を満たす場合、同等と判断する。           <ul style="list-style-type: none"> <li>有効成分の下限値が減少しない場合 (必要な場合、異性体比を考慮)</li> <li>新たな不純物がない場合               <ul style="list-style-type: none"> <li>Relevant な不純物 (1g/kg 未満の原体中含有率であっても有効成分との比較において毒性、生態毒性、環境への懸念がある全ての不純物) の上限値が増加していない場合、及び</li> <li>non-Relevant な不純物の上限値の増加が以下の基準を超えない場合</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <table border="1" data-bbox="750 212 901 1041"> <thead> <tr> <th>参照する農薬原体中の relevant な不純物の含有量の上限値</th> <th>許容できる最大増加量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤6g/kg</td> <td>3g/kg</td> </tr> <tr> <td>&gt; 6g/kg</td> <td>上限値の50%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>上記要件に基づき、以下の判断を行う。           <ul style="list-style-type: none"> <li>新たな農薬原体が参照する農薬原体と同等である場合には、さらなる検討は不要である。</li> <li>新たな農薬原体が参照する農薬原体と同等であると、第1段階の判断のみで判断できない場合には、第2段階の評価を要求する。</li> <li>有効成分の下限値が減少している場合には、新たな農薬原体が参照する農薬原体と同等ではないと判断。この場合、新たな農薬原体について、EU 規則 No.1107/2009 の条項4 (2) 及び(3) の規定により、要求する安全性を満たすかどうかを決定するため、適切なリスク評価を実施する必要がある。</li> </ul> </li> </ul>	参照する農薬原体中の relevant な不純物の含有量の上限値	許容できる最大増加量	≤6g/kg	3g/kg	> 6g/kg	上限値の50%
参照する農薬原体中の relevant な不純物の含有量の上限値	許容できる最大増加量						
≤6g/kg	3g/kg						
> 6g/kg	上限値の50%						

FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合 (JMPS)	欧州連合 (EU)
<p><b>第2段階 (生態毒性の比較による評価)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな農薬原体の毒性が参照する農薬原体の毒性と比較して、以下の基準を満たす場合、同等と判断する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 同じ試験種を使った試験での生態毒性が5倍を超えて増加しない(又は、投与量の公比に相応する値(公比が5より大きい場合)を超えない)場合</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>第2段階 (生態毒性の比較による評価)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな農薬原体が参照する農薬原体と比較して、以下の結果から、許容できない毒性の増加があるかどうかを評価する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 新たな不純物の存在</li> <li>- 不純物の増加</li> </ul> </li> <li>・既存の知見や毒性試験から、以下の基準を満たす場合同等と判断する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 新たな農薬原体について、同一生物種の毒性値や信頼性の高いモデルでの推定毒性値がある場合：新たな原体と旧原体の毒性値の比が3倍以内(生態影響試験の有効性を表すファクター)</li> <li>- 新たな農薬原体について、同一生物種の毒性値や信頼性の高いモデルでの毒性予測値がない場合：旧原体の毒性値、不純物の含有率、不純物単独の毒性値等利用可能なデータをを用いて別紙の式により計算した新たな原体と旧原体の推定毒性値の比が2倍以内</li> </ul> </li> </ul>

### a) Prediction of the expected increase in toxicity for assessing the ecotoxicological representativeness

A generic approach based on the pharmacological reference concept of concentration additivity (Loewe & Muiselnek, 1926; Finney, 1971; Kortenkamp et al., 2010) is suggested as the preferred choice in cases where experimental ecotoxicity data on the new source or specific impurities are lacking. This concept postulates a strictly similar mode-of-action (on the molecular scale) of the mixture component, whereas the individual potency (efficacy) can vary. For a multi-component system of  $n$  compounds, the concept allows a prediction of mixture effect concentrations based on single-compound effect concentrations according to the following equation.

$$EC_x(\text{mix}) = \left( \sum_{i=1}^n \frac{p(i)}{EC_x(i)} \right)^{-1} \quad (1)$$

with:

- $n$  = number of mixture components
- $i$  = index from 1... $n$ , assigns the mixture components
- mix = mixture
- $EC_x$  = concentration causing  $x$  % effect
- $p(i)$  = relative fraction of the  $i$ -th component in the mixture

#### Application for a binary mixture AB

The scenario refers to a binary mixture AB consisting of the impurity to be assessed, A at an amount of  $p(A)$  and the active substance, B (in this context: sum of all other mixture components) at an amount of  $p(B) = 1 - p(A)$ . If it is assumed that the toxicity of the impurity compound A is higher by a factor of  $f$  than the active-substance compound B, the following equation can be derived.

$$EC_x(AB) = \frac{f \times EC_x(A)}{(f-1) \times p(A) + 1} \quad (2)$$

If a value is known for the toxicity of the impurity compound A, this can be used for calculating the factor  $f$  based on the also already known value for the overall toxicity of the mixture AB as follows.

$$f = \frac{EC_x(B)}{EC_x(A)} = \frac{EC_x(AB) - p(A) \times EC_x(AB)}{EC_x(A) - p(A) \times EC_x(AB)} \quad (3)$$

Care must be taken that the effect concentrations of all individual compounds for an endpoint of interest are obtained under identical or at least largely similar test conditions (species, test duration, type of exposure, etc.), in order to allow the equation to be used. If such experimental values for effect concentrations do not exist, it is possible as an alternative option to estimate the order of magnitude of unknown effect concentrations using a validated QSAR model. The applicability of a certain model for the concrete case must always be substantiated.

### Prediction of the toxicity of a binary mixture $AB_{\text{new}}$ in relation to a mixture $AB_{\text{old}}$

On the same foundations, a comparison of predicted effect values for overall toxicity depending on the content of the impurity component A is possible (even without knowledge on the actual toxicity of all mixture components).

$$\frac{EC_x(AB_{\text{old}})}{EC_x(AB_{\text{new}})} = \frac{(f-1) \times p_{\text{new}}(A) + 1}{(f-1) \times p_{\text{old}}(A) + 1} \quad (4)$$

The result of this calculation depends, on the one hand, on the respective content of the impurity component A in the "old" and the "new" mixture (i.e. reference and new source) and, on the other hand, on the factor  $f$ , by which the impurity component A is more toxic (or is assumed to be more toxic) than the active-substance component B.

#### Assessment of the relevance of impurities

For all ecotoxicological assessment areas, where the new source is different from the batches used in ecotoxicological testing according to the Tier I assessment, the predicted increase in ecotoxicity of the new source must be calculated based on its actual composition (equation 4), unless a comparison of ecotoxicity is possible based on experimental data (see below). The following cases are distinguished with regard to the selection of a value for the factor  $f$ .

- A factor  $f = 100$  is applied by default. This reflects a conservative approach in cases where the toxic action of the technical active substance against the organism considered is not determined by the intended pesticidal mode-of-action (e.g., effects on fish through a herbicide) or another known specific mechanism. In such cases, a strong impact of an impurity compound on the overall toxicity of a technical active substance against the tested organism cannot be excluded with sufficient certainty.
- The factor may be lowered to  $f = 10$  where it can be plausibly assumed that the toxic action of the technical active substance against the tested organism is determined by the intended pesticidal mode-of-action (e.g., effects of a herbicide on algae) or where existing knowledge (e.g., typical toxicity profiles of classes of active substances) confirms that a specific toxic mechanism of the active substance against the tested organism may be assumed.

#### b) Assessment of bridging studies in order to prove ecotoxicological representativeness

If studies exist that allow a direct comparison of the ecotoxicity of a new source against the ecotoxicity of a reference batch, the results from these studies should be used for assessing the equivalence of a new source and reference batch. As a prerequisite for such an assessment, both studies must be carried out according to the same testing methodology, under identical exposure conditions (e.g., static, flow-through) and with the same test species.

Furthermore, bridging is only possible between groups of organisms where it can be assumed that the effects of the test substance in both groups are caused by the same mode-of-action. In the case, e.g., of a herbicidal active substance, bridging is usually only possible between aquatic plants, but not from aquatic plants to invertebrates.

Bridging between acute and prolonged testing is in principle possible. If a study indicates that the acute toxicity of the new source mixture is determined by the pure active substance, it is considered unlikely that effect levels on the prolonged time scale will be determined by the impurity.

## Appendix VI Example calculations for applying the generic approach for assessing ecotoxicological equivalence

Example A: The new source of a herbicidal active substance contains an impurity with a content of 5 %, which was contained in the batches for the algae test at an amount of 2 %. With the parameters  $f = 10$ ,  $p_{old}(A) = 0.02$  und  $p_{new}(A) = 0.05$ , the relation of predicted toxicity to the known effect value is calculated as follows:

$$\frac{EC_x(\text{mix}_{old})}{EC_x(\text{mix}_{new})} = \frac{(f-1) \times p_{new}(A) + 1}{(f-1) \times p_{old}(A) + 1} = \frac{9 \times 0.05 + 1}{9 \times 0.02 + 1} = \frac{1.45}{1.18}$$

The increase in toxicity is not serious ( $< 2$ ); therefore, no further investigations are necessary for this area of risk assessment.

Example B: The specification of a herbicidal active substance contains an impurity with a content of 7 %, which was contained in the batches for the fish test at an amount of 1 %. The effect concentration ( $LC_{50}$ ) in this study was determined as 2000  $\mu\text{g/L}$ .

A specific action of the herbicidal active substance on fish cannot be assumed; hence, a factor  $f = 100$  must be applied in the calculation.

$$\frac{EC_x(\text{mix}_{old})}{EC_x(\text{mix}_{new})} = \frac{(f-1) \times p_{new}(A) + 1}{(f-1) \times p_{old}(A) + 1} = \frac{99 \times 0.07 + 1}{99 \times 0.01 + 1} = \frac{7.93}{1.99} = 3.98$$

The toxicity predicted for the new source is seriously ( $> 2$ ) higher than the known effect value for the tested batch. Thus, the representativeness of this source cannot be substantiated with sufficient certainty for the existing fish study; an appropriate bridging study is required to prove the ecotoxicological representativeness of the specification.

Example C: A measured effect value for an  $LC_{50}$  of 400  $\mu\text{g/L}$  is known for the impurity in example B. Thus, the factor  $f$ , which describes the higher toxicity of the impurity as compared to the pure active substance, can be calculated and be used in the equation for estimating the extrapolated toxicity.

$$f = \frac{EC_x(B)}{EC_x(A)} = \frac{EC_x(\text{mix}_{old}) - p_{old}(A) \times EC_x(\text{mix}_{old})}{EC_x(A) - p_{old}(A) \times EC_x(\text{mix}_{old})} = \frac{2000 - 0.01 \times 2000}{400 - 0.01 \times 2000} = \frac{1980}{380} = 5.21$$

(i.e. an  $LC_{50}$  of  $5.21 \times 400 = 2084 \mu\text{g/L}$  is derived for the pure active substance)

$$\frac{EC_x(\text{mix}_{old})}{EC_x(\text{mix}_{new})} = \frac{(f-1) \times p_{new}(A) + 1}{(f-1) \times p_{old}(A) + 1} = \frac{4.21 \times 0.07 + 1}{4.21 \times 0.01 + 1} = \frac{1.29}{1.04} = 1.24$$

Taking into account the experimentally determined effect value for the impurity A, the increase in toxicity of the new source is not serious ( $< 2$ ); hence, no further investigations are required in this area.