

FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合の考慮すべき毒性を有する不純物の決定方法

（FAO/WHO 農薬規格設定及び利用マニュアル、3、D.2）

○不純物が **relevant** 又は **non-relevant** であるかの判断

不純物が考慮すべき毒性を有する（**relevant**）又は考慮すべき毒性を有していない（**non-relevant**）かの判断は、不純物の有害性、生成状況、有効成分の有害性への寄与を考慮して、以下の様に行う。

（1）有害性に関する利用可能な情報

- ① 不純物の有害性が知られていない。→**non-relevant** と判断
- ② 不純物の有害性が知られている、又は、化学構造やその他の検討から有害性を持つ有力な証拠がある。→（2）へ

（2）不純物の生成状況

- ① 不純物が農薬原体中に検出されていない。→**non-relevant** と判断
- ② 不純物が農薬原体中に検出されている。→（3）へ

（3）有効成分の有害性への寄与の評価*

- ① 有効成分の有害性へのワーストケースによる寄与が計算できない。（必要なデータが利用できない、有害性が寄与の計算に適さない、有害性の閾値が推定できない、有害性が異なるタイプである等）→**relevant** であると判断
- ② 有効成分の有害性へのワーストケースによる寄与が無視できる閾値を超えている。（寄与の計算方法は、別紙参照）→**relevant** と判断
- ③ 有効成分の有害性へのワーストケースによる寄与が無視できる閾値を超えない。→**non-relevant** と判断

*：寄与の計算には、製造管理の規格の含有量を用いる。

（FAO/WHO 農薬規格設定及び利用マニュアル、3、D.3）

○**Relevant** な不純物への規格の設定

Relevant な不純物への規格の設定は、ケースバイケースにより、科学的判断に基づき行う。

規格の設定に際して、WHO 専門家の助言、その他の規制当局の根拠を考慮する。

（1）最大許容量

規格の設定に際して、精密なアプローチが可能となるデータや情報がない場合には、GHS ガイドラインの許容量（発がん性物質、生殖毒性物質及びクラス1の変異原性

物質：1 g/kg、その他の毒性的に有害な物質：10 g/kg) をデフォルトの規格として用いる。

データが利用可能な場合には、有効成分の有害性への寄与が無視できる最大許容量を推定し、規格として用いる。

有害性が有効成分と同じタイプ（相加的）である不純物の最大許容量は、通常、有効成分の有害性が 10%増加する濃度を計算により導き出して対応させる。（計算方法は、別紙参照）

有害性が相加的ではないと考えられる場合には、ケースバイケースで検討する。

（2）製造管理の規格

製造管理の規格が（1）の最大許容量を下回る場合には、当該規格を用いる。

(別紙)

(FAO/WHO 農薬規格設定及び利用マニュアル、Appendix J)

○不純物による有効成分の有害性へのワーストケースによる寄与の計算方法

通常、以下に示す計算方法を用いる。

計算方法は、①有効成分と不純物の引き起こす毒性的な有害性の性質が同じと考えられ、②影響が相加的と考えられ、及び、③不純物の毒性を決定できる、又は、類似化合物のデータから推定できる場合にのみ用いることができる。

計算方法は、有効成分の相対的な有害性 (=1) を代入することにより簡略化することができる。

(計算方法)

- (1) 不純物 (Haz_{imp}) と有効成分 (Haz_{ai}) の有害性データから、不純物の相対的な有害性 ($RelHaz_{imp}$) を計算する。

Haz は、 LD_{50} 、 $NOAEL$ 、 BMD や $BMDL$ のような毒性のエンドポイントを示す。

$$RelHaz_{imp} = \frac{Haz_{ai}}{Haz_{imp}} \dots \dots \dots \textcircled{1}$$

- (2) 有効成分と不純物の混合物の有害性の理論的な最大増加率 ($MTIHaz$) は、有効成分の有害性 (Haz_{ai}) に対する比率として、農薬原体中の有効成分の最小含有量 ($\%ai_{min}$) とそれに対応する不純物の理論的な最大含有量 ($\%imp_{max}$) から計算する。

$$MTIHaz = \frac{(\%ai_{min} \times RelHaz_{ai}) + (\%imp_{max} \times RelHaz_{imp})}{\%ai_{min} \times RelHaz_{ai}}$$

$RelHaz_{ai}=1$ とすることにより、式を簡略化することができる。

$$MTIHaz = \frac{\%ai_{min} + (\%imp_{max} \times RelHaz_{imp})}{\%ai_{min}} \dots \dots \dots \textcircled{2}$$

式②で算出した $RelHaz_{ai}$ が1.1を超える場合、relevantと判断する。

- (3) 不純物の含有量の最大許容量 ($\%imp_{maxaccept}$) は、 $MTIHaz$ の上限として1.1 (10%の増加) を、 $\%imp_{max}$ として $\%imp_{maxaccept}$ を式②に代入して計算する。

$$1.1 = \frac{\%ai_{min} + (\%imp_{maxaccept} \times RelHaz_{imp})}{\%ai_{min}} \dots \dots \dots \textcircled{3}$$

式③を整理する。

$$\%imp_{maxaccept} = \frac{0.1 \times \%ai_{min}}{RelHaz_{imp}} \dots \dots \dots \textcircled{4}$$

ここで、

Haz_{ai} = 有効成分の有害性の値

Haz_{imp} = 不純物の有害性の値

$RelHaz_{imp}$ = 有効成分に対する不純物の相対的な有害性

$RelHaz_{ai}$ = 有効成分の相対的な有害性 (=1)

$\%ai_{min}$ = 有効成分の含有量の最小表示値

$\%imp_{max}$ = 不純物の理論的な最大含有量

$MTIHaz$ = 不純物による有害性の理論的な最大増加率

$\%imp_{maxaccept}$ = 不純物の含有量の最大許容量

(計算例)

不純物の急性経口毒性の LD_{50} が 100 mg/kg 体重、有効成分の急性経口毒性の LD_{50} が 1000 mg/kg 体重、有効成分の純度が 92%、不純物の理論的な最大含有量が 8%とする。

式①を用いて $RelHaz_{imp}$ 及び式②を用いて $MTIHaz$ を計算する。

$$RelHaz_{imp} = \frac{1000}{100} = 10 \dots \dots \dots \textcircled{1}$$

$$MTIHaz = \frac{92 + (8 \times 10)}{92} = 1.87 \dots \dots \dots \textcircled{2}$$

$MTIHaz$ が $1.87 > 1.1$ であるため、不純物は relevant と判断する。

式④を用いて $\%imp_{maxaccept}$ を計算する。

$$\%imp_{maxaccept} = \frac{0.1 \times 92}{10} = 0.92\%$$

有効数字を1桁にし、relevant な不純物の最大許容量を1%とする。