

# 農薬調査研究報告

第6号

平成26年

## Research Report of Agricultural Chemicals

Vol. 6  
2014



独立行政法人 農林水産消費安全技術センター  
Food and Agricultural Materials Inspection Center  
(Incorporated Administrative Agency)

Kodaira, Japan

## はじめに

農林水産消費安全技術センター（FAMIC）は、農林水産省所管の独立行政法人であり、主な業務部門として、食品部門、肥料・飼料部門、農薬部門の3つの部門を有し、JAS法、肥料取締法、飼料安全法、農薬取締法等の法律に基づく食品、飼料、肥料等の品質の検査および農薬の登録検査等の業務を行っています。

農薬の製造者または輸入者は、農林水産大臣の登録を受けなければ、農薬の製造、加工、輸入等を行うことができないことになっていますが、FAMIC農薬検査部は、この農薬管理の要である農薬登録検査を主たる業務としています。また、農林水産省と連携し、全国から計画的に収集した農産物中の農薬の残留状況についても分析調査を行っています。

今般、平成25年度の農薬検査部における調査研究成果を収録した農薬調査研究報告第6号を発行しました。昨年度から農薬検査部では、調査研究の対象を実験を伴うもののみならず、農薬のリスク評価・管理、諸外国の農薬登録制度等に関する文献や現地調査等により収集した情報を分析・考察する調査や論考についても対象に位置付け、より多くの職員が調査研究に取り組める仕組みにしました。今号は、その新たな取り組み開始から2号目の報告書となります。農薬に係る調査研究は、テーマによっては結果を得るのに2～3年を要することもあり、今年度の実験を伴う調査研究の成果としては、「作物中のネオニコチノイド系殺虫剤の一斉分析法の検討」と「イプロジオンおよびマンジプロパミドの残留分析法の妥当性検証」に留まりますが、前者は省有機溶媒という新しい発想に基づいた分析法であり、今後様々な場面での応用が期待されます。また、後者はFAMICの実施している農薬残留状況調査の効率化に直結する意義ある成果です。さらに、海外の状況等について収集した情報の分析・考察を行った調査研究の成果を6課題掲載しました。以上の課題は、日常の登録検査の改善に直接・間接的に結びつくものであり、農薬行政の見直し等の観点からも参考になるものではないかと考えています。このほか、海外で発表された水生毒性評価に係る非常に有益と考えられる総説を著作権者の許可を得て邦訳し掲載しました。これは、有用な情報であるにも拘わらず英文であるため多くの方々の目に触れにくい情報を日本語で発信しようという試みです。

本報告書が関係者の皆様の業務において参考になれば幸いです。なお、各方面からのご意見等も我々の調査研究の充実のためには不可欠ですので、お気づきの点がありましたら、ご連絡いただきたくお願い申し上げます。

平成27年2月

独立行政法人 農林水産消費安全技術センター  
理事長 木村 真人

## 目 次

### 農薬製剤の剤型および物理的・化学的性状についての日本のガイドラインと国際的なガイドラインの比較

星川佑輔, 染谷潔, 塚田勇輝…………… 1

### 新たな毒性試験の動向調査

佐々木詩織, 金子圭一, 楠井達典…………… 2 1

### 欧米における薬効および薬害に関する要求事項とマイナー使用対策の状況

佐々木千潮…………… 2 4

### 農薬の作物残留濃度推定モデルに関する国内外の研究の動向調査

坂部亮介, 松野倫也, 塩澤明日香, 田中稔, 早川泰弘…………… 3 1

### 農薬登録に関する欧州連合の法制度

白戸洋章, 鶴居義之, 早川泰弘…………… 4 5

### 現代社会における農薬の役割およびその開発に関する現状について

——ジェネリック品の流通実態等も踏まえた現状分析——

北村恭朗…………… 5 3

### Water-Based Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analysis of Neonicotinoid Insecticides and Their Metabolites in Green Pepper/Tomato Samples

(仮邦題: 水抽出による作物中ネオニコチノイド系殺虫剤の一斉分析法の検討)

(Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62, pp 2790-2796)

Takashi Iwafune, Tomomi Ogino, and Eiki Watanabe…………… 6 4

平成25年度学会発表等一覧…………… 7 1

【技術レポート】

残留農薬分析業務における分析法の検討1

(イプロジオンとその代謝物をLC/MSによる一斉試験法に追加することの妥当性検証)

安本明弘, 加藤直樹, 中村圭介, 佐々木秀幸, 中山祐輔, 鈴木徹也,

山田篤司, 青山吉一, 大谷有二, 葛原茂広, 臼井裕一..... 7 3

残留農薬分析業務における分析法の検討2

(マンジプロパミド試験法の導入のための妥当性検証)

安本明弘, 加藤直樹, 中村圭介, 鈴木徹也, 山田篤司, 葛原茂広, 臼井裕一... 7 8

【資料編】

Higher-tier laboratory methods for assessing the aquatic toxicity of pesticides の翻訳について

..... 8 2

仮訳

総説 : 農薬の水生毒性評価のための高次室内試験法

早川泰弘, 大石桂輔 翻訳..... 8 4

原文

Review : Higher-tier laboratory methods for assessing the aquatic toxicity of pesticides

(Journal of Pest Management Science, 58: 637-648 (2002)) "

Alistair BA Boxall, Colin D Brown, and Katie L Barrett..... 1 0 1

仮訳

植物防疫剤の販売並びに理事会指令79/117EEC及び91/414/EECの廃止に関する2009年10月

21日付け欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1107/2009

白戸洋章, 早川泰弘 翻訳..... 1 1 3

原文

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..... 1 6 7

# 農薬製剤の剤型および物理的・化学的性状についての

## 日本のガイドラインと国際的なガイドラインの比較

星川佑輔, 染谷 潔, 塚田勇輝

独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

農薬は薬効の確保, 散布作業の省力化等を図るため, 有効成分に補助成分を加えた製剤として使用される。製剤はその形状や大きさで剤型が分類され, 分類および品質管理のため, それぞれの剤型において物理的・化学的性状の項目及び試験方法が規定されている。

これらについての国際調和を図るための基礎資料とするため, 日本の農薬登録で用いられるガイドラインと国際的なガイドラインの比較を行った。

剤型については, 両ガイドラインにおける分類体系が異なっており, 国際的なガイドラインで規定される剤型の種類数が日本における剤型の種類数を上回っていた。

物理的・化学的性状試験については, 日本で要求されているほぼ全ての試験項目が国際的なガイドラインと共通であった。しかし, 錠剤や種子処理剤等において, 一部の試験項目が日本のガイドラインで設定されていなかった。物理的・化学的性状の試験方法については, 両ガイドラインで共通して実施される試験方法のほぼ全てにおいて明確な差はみられなかったが, 一部の試験方法において条件およびエンドポイントに差異が認められた。

Keywords ; 剤型, 物理的・化学的性状, CropLife International, CIPAC

### 緒 言

農薬の有効成分は, 通常数 g ~ 数 100g /ha という微量から少量で活性があり, これを圃場に均一かつ効果的に散布するために製剤化されている。製剤はその形状と性能の違いから数種類に分類されており, これを剤型という。日本の農薬登録申請における分類は「農薬の種類について<sup>1)</sup>(昭和 57 年 1 月 20 日付 56 農蚕 8702 号農蚕園芸局長通知, 以下「8702 号通知」という。)」に定義されている (表 1, 2)。

また, 製剤の性能を十分発揮できるかどうかを確認するため, 剤型毎に物理的・化学的性状の試験項目および試験方法が「農薬の登録申請書等に添付する資料について<sup>2)</sup>(平成 14 年 1 月 10 日付け 13 生産第 3987 号農林水産省生産局長通知, 以下「3987 号通知」という。)」に定められている (一部の試験方法は「物理性検定法 (昭和 35 年 2 月 3 日農林省告示第 71 号)」を引用。)

一方, 国際的なガイドラインとして, 国際農薬工業連盟<sup>3)</sup> (CropLife International, 以下「CLI

という。) が剤型を分類しており, 国際農薬分析協議会 (Collaborative International Pesticides Analytical Council Limited, 以下「CIPAC」という。) および国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization, 以下「FAO」という。)/世界保健機関 (World Health Organization, 以下「WHO」という。) 合同農薬規格会議<sup>4)</sup> (FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Specifications, 以下「JMPS」という。) では CLI の定めた剤型を基に定義している。

また, 経済協力開発機構<sup>5)</sup> (Organisation for Economic Co-operation and Development, 以下「OECD」という。) においても, 製剤の剤型を取りまとめているが, これも CLI の定めた剤型に準拠している。

製剤の物理的・化学的性状試験は, JMPS の定めるガイドラインにおいて剤型毎に試験項目と試験方法が定められており, 試験方法は CIPAC において定められた試験法 (CIPAC 法) が採用されている。

本調査では, 国際的に検討されたガイドラインに沿った登録検査を行うための基礎となる情報

収集を行い、農薬登録におけるガイドラインと国際的なガイドラインにおける「製剤の剤型および物理的・化学的性状試験項目」の比較・検討を行った。

表 1：日本におけるガイドラインに規定されている農薬製剤の剤型 (8702 号通知)

剤型名	内容
粉剤	農薬原体を鉱物質微粉で希釈し、必要に応じて分解防止剤等を添加し、日本工業標準規格の定める標準網フルイ（以下「標準網フルイ」という）44 ミクロンを通過する「微粉」となるように製剤化したものであつて、そのまま使用する製剤を総称して「粉剤」という。
粒剤	標準網フルイ 1680 ミクロンを通過し、かつ 297 ミクロンを通過しない「細粒」となるように製剤化したものであつて、そのまま使用する製剤を「粒剤」という。ただし、特殊なものについては粒径が「細粒」より大きく造粒又は打錠により製剤化した粒状の製剤についても総称して「粒剤」という。
粉粒剤	農薬原体を鉱物質で希釈し、「微粉」、「粗粉（標準網フルイ 105 ミクロンを通過し、かつ、44 ミクロンを通過しない粒子）」、「微粒（標準網フルイ 297 ミクロンを通過し、かつ 105 ミクロンを通過しない粒子）」および「細粒」のうち、単独又はこれらの組み合わせからなる製剤で、「粉剤」および「粒剤」のいずれにも該当しないものであり、そのまま使用するものを「粉粒剤」という。
粉末	粉状の製剤であつて、他の剤型に該当しないものを総称して「粉末」という。
水和剤	水和性を有し、そのまま又は水に懸濁させて用いる製剤を「水和剤」という。
水溶剤	水溶性の粉状、粒状等固形の製剤であつて、主として水に溶解して用いるものを「水溶剤」という。
乳剤	農薬原体に乳化剤等を加えた液体の製剤であつて水に乳濁させて用いるものを「乳剤」という。
液剤	水溶性液体の製剤であつて、そのまま又は水に希釈、溶解して用いるものを「液剤」という。
油剤	水に不溶の液体製剤であつて、そのまま又は有機溶媒に希釈して用いるものを「油剤」という。
エアゾル	蓄圧充てん物であり、内容物が容器よりバルブを通じて霧状に噴出する農薬を総称して「エアゾル」という。
マイクロカプセル剤	当該農薬の有効成分をポリマーなどで均一に被覆するマイクロカプセル化という操作を経て製剤化した農薬を総称して「マイクロカプセル剤」という。
ペースト剤	糊状の製剤であつて、他の剤型に該当しないものを「ペースト剤」という。

表 2：日本におけるガイドラインに規定されている農薬製剤の剤型（特殊な使用方法又は用途を有する農薬（8702 号通知））

剤型名	内容
くん煙剤	通常、発熱剤、助燃剤を含んだ製剤であつて、加熱により当該農薬の有効成分を煙状に空中に浮遊させて使用するものを「くん煙剤」という。
くん蒸剤	当該農薬の有効成分又は有効成分に由来する活性物質を密閉又はそれに相当する条件下で気化させて、殺虫、殺菌等に用いられる製剤を「くん蒸剤」という。
塗布剤	当該農薬を主として農作物等の一部に塗布し、又はこれに類似する方法で使用する製剤を総称して「塗布剤」という。

## 調査対象および調査方法

### 1. 剤型の比較

#### 1.1. 調査対象

日本におけるガイドライン：8702 号通知

国際的なガイドライン：CLI, OECD, JMPS  
で定められるガイドライン

#### 1.2. 調査方法

上記ガイドラインに定められている剤型について比較を行う。

### 2. 物理的・化学的性状試験の比較

#### 2.1. 調査対象

日本におけるガイドライン：3987 号通知

国際的なガイドライン：JMPS で定められるガイドライン

#### 2.2. 調査方法

上記ガイドラインに定められている試験項目および各項目において採用されている試験法について比較を行う。

## 調査結果および考察

### 1. 剤型の比較

日本におけるガイドラインでは、水和剤や粉剤といった剤型が定義付けられており、製剤の物理的・化学的性状に対応して製剤が分類される（分類上の剤型）。さらに、製剤の用途および性状によって粉剤、DL（ドリフトレス）粉剤、FD（フローダスト）等細分化されたものが商品名の一部

(商品名表示)として使用される場合がある。粉剤を例とした関係を図に示した(図1)。

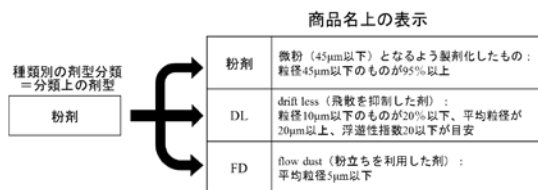


図1. 日本における剤型分類の特徴(例:粉剤)

一方、国際的なガイドラインでは、製剤の用途や物理的・化学的性状も剤型分類の要因としており、例えば粉末状の製剤であればDP(散粉性粉末)、DS(乾燥種子処理用粉末)、CP(接触粉末)などのように剤型コードとして分類され、日本とは異なる分類方法となっている(表3)。なお、本稿では剤型コードを剤型として取り扱った。

表3. 国際的なガイドラインにおける剤型分類(例:粉末状の製剤)

剤型名	剤型名(和訳)	剤型解説
Dustable powder (DP)	散粉性粉末(粉剤)	散粉に相応しい流動性を持った粉末製剤。
Contact powder (CP)	接触粉末	粉状の殺そ剤又は殺虫剤。そのまま使用される。以前はtracking powder(TP)としていた製剤。
Powder for dry seed treatment (DS)	乾燥種子処理用粉末	乾燥した状態で直接種子に使用する粉状の製剤。

剤型は、CLIの定めた剤型が主として用いられており、JMPS、OECDで定められる剤型もCLIの内容と同様、もしくはそれに準じたものが使用されている。これらの剤型コードは商品名の一部として使用される場合があるが、日本における剤型分類では採用されていない。

日本の剤型分類の体系には剤型による分類(分類上の剤型)および商品名による剤型区分(商品名表示)の2段階が存在しており、この点が国際的なガイドラインによる剤型分類との相違点となっている。これは、日本の剤型分類が昭和57年(1982年)に制定され、その後新たに開発された製剤(例:フロアブル)を的確に分類できていないためであると考えられる。新しい製剤を分類

できるような8702号通知の改正が望まれる。

また、国際的なガイドラインにおいて定められている剤型を日本の剤型区分(商品名表示)にあてはめ、比較した結果を次に示した(表4)。比較結果の詳細を別表1に示した。特に、医薬品等で用いられている錠剤は8702号通知では分類されておらず、多くが水に溶かして用いられることから水溶剤に区分されている。

表4. 各ガイドラインにおける剤型(商品名)の種類数

分類上の剤型名	商品名表示の数	OECDの商品名表示数*	CIPAC, FAO/WHOの商品名表示数*
粉剤	3	5	4
粒剤	6	7	2
粉粒剤	4	3	該当項目なし
粉末	2	該当項目なし	
水和剤	4	7	8
水溶剤	4	5	6
乳剤	2	4	5
液剤	3	3	4
油剤	3	5	5
エアゾル	1	1	1
マイクロカプセル剤	2	1	4
ペースト剤	1	3	2
くん煙剤	4	9	3
くん蒸剤	1	3	3
塗布剤	2	該当項目なし	
微量散布剤	該当項目なし	2	2
剤	多数	4	6

\*国際的なガイドラインに規定される剤型を日本における剤型分類に適させた場合の剤型の種類数を表す

比較の結果、多くの剤型について、国際的なガイドラインにおける剤型数が日本の商品名表示の数を上回っていた。これは日本における商品名表示のほとんどがその形状や性能で分類されていることに対し、国際的なガイドラインでは用途の分類が加わっていることが関与しているためと推測される。

## 2. 物理的・化学的性状試験の比較

### 2.1. 物理的・化学的性状の試験項目

日本におけるガイドラインでは、「「農薬の登録申請書等に添付する資料等について」の運用について<sup>6)</sup>(平成14年1月10日付け13生産第3988号農林水産省生産局長通知、以下「3988号通知」という。)」に定められており、水和剤や粉剤と

いった剤型毎に、物理的・化学的性状の試験項目が規定されている（表5）。

国際的なガイドラインでも、剤型毎に、物理的・化学的性状の試験項目が規定されている。

日本におけるガイドラインおよび国際的なガイドラインに記載されている物理的・化学的性状試験について取りまとめたものを別表2に示した。

また、日本で分類している剤型について、物理的・化学的性状の試験項目を比較した結果を表6に整理した。

日本で実施されている試験項目は、ほぼ全てが国際的なガイドラインにも記載されていた。起泡性（泡立ち）や粉立ち等、使用時の性能に関する試験等の項目の内容に差異がみられた。

また、種子処理用の製剤における種子粘着性や、錠剤の完全性（Tablet integrity）等、日本における剤型分類では設定されない試験項目も認められた。

表5. 日本におけるガイドライン記載の製剤の物理的・化学的性状の試験項目（3988号通知）

剤型名	試験項目
粉剤	粉末度、見掛け比重、水分含量、浮遊性指数、平均粒径、0.01mm以下の粒子割合、流動性、pH
粒剤	粒度、見掛け比重、水中崩壊性、崩壊性、水分含量、pH
粉粒剤	粒度、見掛け比重、崩壊性、安息角、水分含量、pH
粉末	粉末度、見掛け比重、水分含量、pH
水和剤	粉末度、見掛け比重、水和性、懸垂率、希釈液安定性*、原液安定性*、粒度*、粘度*、比重、pH
水溶剤	粉末度、見掛け比重、水溶解性、水中分散率、pH
乳剤	原液安定性、希釈液安定性、比重、pH
液剤	原液安定性、希釈液安定性、比重、pH
油剤	原液安定性、比重
エアゾル	火炎長、内圧、噴射ガス漏洩の有無、噴射状態、危険物区分
マイクロカプセル剤	マイクロカプセルの形状、平均粒径、膜厚、類似性状の剤型における検査項目
ペースト剤	臭気、稠度、pH
くん煙剤	大きさ、重量、発煙性、粉末度、見掛け比重、発煙時間
くん蒸剤	臭気、比重、粘度、引火性、爆発性、蒸発残渣
塗布剤	臭気、稠度、pH
微量散布剤	原液安定性、比重、粘度

剤型名	試験項目
マシン油乳剤	希釈液安定性、比重（15/4℃）、粘度（Cst, 40℃）、流動点（℃）、全酸価（mgKOH/g）、アリン点（℃）、非硫酸化度（V/V%）、蒸留性状（℃1013hPa）、50%留出温度（℃）、10~90%留出温度幅、カボニタイ*（%CP）、pH
展着剤	原液安定性、比重、表面張力

\*該当する製剤の場合は実施する。剤型によって実施が困難な場合はこの限りではない。

表6. 剤型別の物理的・化学的性状の試験項目比較表

剤型名	試験項目（共通）	試験項目（日本におけるガイドラインにて実施）	試験項目（国際的なガイドラインにて実施）
粉剤	粉末度、水分含量、pH値、見かけ比重、流動性	平均粒径、0.01mm以下の粒子割合、浮遊性指数	なし
粒剤	粒度、見かけ比重、水分含量、pH値	崩壊性、水中崩壊性	粉立ち度、摩擦抵抗性
粉粒剤・粉末	該当する製剤規格がみられないため、比較不可。		
水和剤	粉末度、見かけ比重、水和性、懸垂率、希釈液安定性、原液安定性、pH値、粘度（フロアブルの場合）	粒度（顆粒水和剤の場合）、比重	起泡性、流動性、摩擦抵抗性、粉立ち度
水溶剤	粉末度、見かけ比重、水溶解性、水中分散率、希釈液安定性、pH値	なし	起泡性、流動性、摩擦抵抗性、粉立ち度
乳剤	原液安定性、希釈液安定性、pH値	比重	排出性（容器に残らず注がれる度合い）、起泡性
液剤	原液安定性、希釈液安定性、pH値	比重	なし
油剤	原液安定性、比重	なし	pH値、油混和性
エアゾル	内圧、噴射状態（噴射後の目詰まりの有無）、pH値、有効成分含有量	火炎長、ガス漏洩の有無、危険物区分、噴射率	充填率
マイクロカプセル剤	平均粒径、pH値	膜厚、カプセル形状	なし



## 2. 2. 物理的・化学的性状の試験方法

日本におけるガイドラインでは、試験項目毎に試験法が定められている。CIPAC、日本工業規格（Japanese Industrial Standards）等で定められた試験法で同等以上の結果が得られる場合は、当該方法で実施された試験成績の利用も認められている。

国際的なガイドラインでは、物理的・化学的性状の試験項目別に、試験方法について記載されており、主に CIPAC で採用された試験法が用いられる。試験法は年に一度開催される CIPAC 技術合会にて提案・検討、試験法の採用が決定され、CIPAC ハンドブック<sup>7)</sup>として公表される。

日本におけるガイドラインおよび国際的なガイドラインにおいて規定されている試験方法について比較したものを別表 2 に示した。

その結果、共通して実施されている試験の一部において、試験方法や要求される測定結果に差異がみられた（表 7）。

しかしながら、国内外のガイドラインで共通して実施されている試験のほとんどにおいて両ガイドラインが採用している試験方法およびその条件が類似していた。

表 7. 物理的・化学的性状の試験方法の比較において差異がみられた試験

試験名	日本におけるガイドライン記載の測定方法または測定条件	国際的なガイドライン記載の測定方法または測定条件
粉末度	45 $\mu$ m 以下が 95% 以上	75 $\mu$ m の試験用ふるい上の残留量が 2% 以下
水分含量	乾燥重量法	カールフィッシャー法又はディーン・スターク法
流動性	流動性測定装置を使用	粉末度試験に用いた試験と同様のふるいを用いて試験を実施
水和性	2 分以内の水和が望ましい	1 分以内の水和が望ましい
懸垂率	懸濁液中間部から測定溶液採取	懸濁液の下部から測定溶液採取
原液安定性	-5 $^{\circ}$ C で 72 時間静置後、測定	0 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C で 7 日間静置後、測定
水中分散率	粉末度試験と同様の操作を行い、ふるい上に残った残渣重量を測定	溶液中の有効成分含有量を測定（懸垂率と同様の試験）

試験名	日本におけるガイドライン記載の測定方法または測定条件	国際的なガイドライン記載の測定方法または測定条件
希釈液安定性	希釈後 2 時間静置し、測定	希釈後 24 時間静置し、測定
平均粒径	顕微鏡を用いて測定	レーザー回折測定装置を用いて測定

## おわりに

日本におけるガイドラインおよび国際的なガイドラインに記載されている剤型ならびにその物理的・化学的性状試験に着目し、両ガイドラインの比較・整理を行った。本稿が今後の農薬登録検査において、参考となることを期待する。

## 参考文献

- 1) 昭和 57 年 1 月 20 日付け 56 農蚕 8702 号農蚕園芸局長通達 (1982) : 「農薬の種類について」
- 2) 平成 14 年 1 月 10 日付け 13 生産第 3987 号農林水産省生産局長通知 (2002) : 「農薬の登録申請書等に添付する資料について」
- 3) CropLife International (2008) : Technical Monograph n $^{\circ}$ 2, 6<sup>th</sup> Edition, Catalogue of pesticide formulation types and international coding system  
[http://www.croplife.org/view\\_document.aspx?docId=1281](http://www.croplife.org/view_document.aspx?docId=1281) (2013 年 6 月 17 日閲覧)
- 4) FAO/WHO 合同農薬規格会議 (2010) : Manual on the Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides  
[http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/PestSpecsManual.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/PestSpecsManual.pdf) (2013 年 6 月 28 日閲覧)
- 5) 経済協力開発機構 (2008) : OECD Guidance for Country Data Review Reports on Plant Protection Products and their Active Substances Appendix 2 : PREPARATION (FORMULATION) TYPES AND CODES  
<http://www.oecd.org/env/ehs/pesticides-biocides/1943914.pdf> (2013 年 6 月 28 日閲覧)
- 6) 平成 14 年 1 月 10 日付け 13 生産第 3988 号農林水産省生産局生産資材課長通知 (2002) : 「農薬の登録申請書等に添付する資料等について」の運用について」
- 7) 国際農薬分析法協議会 (1995, 1998, 2000, 2003, 2005, 2009, 2012) : CIPAC HANDBOOK, F, H,

J, K, L, M, N

- 8) 独立行政法人 農薬検査所 化学課 (2003) :  
日本の剤型分類と OECD の剤型分類の対比  
表
- 9) 社団法人日本植物防疫協会 (2012) : 農薬概  
説 (2012)
- 10) 社団法人日本植物防疫協会 (1997) : 農薬製  
剤ガイド

別表 1. 日本のガイドラインと国際ガイドラインにおける剤型分類の比較結果

剤型	定義	商品名表示 <sup>8)</sup>	規格又は定義 (農業概説 2012 <sup>9)</sup> 、農業製剤ガイド <sup>10)</sup> より抜粋)	OECD における剤型分類				CropLife International における剤型分類 (CIPAC, FAO/WHO の剤型分類は CropLife International に準ずる)				
				DP	Disitable powder	粉剤 (散布に適した粉状の剤)	粉体に相応しい流動性を持った粉末製剤。	DP	Dustable powder	粉剤	乾燥した状態に相応しい流動性を持った粉末製剤。	
粉剤	微粉 (45µm 以下) と異なるよう製剤化したもの。粒径 45µm 以下のものが 95% 以上	粉剤	微粉 (45µm 以下) と異なるよう製剤化したもの。粒径 45µm 以下のものが 95% 以上	DL	drift less (飛散を抑制した剤) : 粒径 10µm 以下のものが 20% 以下、平均粒径が 20µm 以上。	乾燥種子用粉剤	乾燥した状態で直接種子に使用する粉状の製剤。	DS	Powder for dry seed treatment	乾燥種子用粉剤	乾燥した状態で直接種子に使用する粉状の製剤。	
				FD	flow dust (飛散を利用した剤) : 平均粒径 5µm 以下。	70-90 <sup>11)</sup> (温室での吹込施用専用の微細な粉)	気流による散布を目的とした温室中で使用される極微細な粉剤。	GP	Flow-dust			
				その他								
粒剤	細粒 (300~1700µm) と異なるよう製剤化したもの。そのまま使用するもの。ただし、粒径が細粒より大きく製剤化された粒状の製剤について「粒剤」という。	粒剤	粒径 300~1700µm の範囲内に入っているものが 95% 以上。	GR	Granule	粒剤	使用に適した粒径範囲に規定した流動性のある固体製剤。	GR	Granule	粒剤	使用に適した粒径範囲に規定した流動性のある固体製剤。	
		箱粒剤										
		I キロ粒剤										
		CG			Encapsulated granule	コア 粒化粒剤	(粒剤をカプセルで) 保護又は放出制御するためコーティングを施した粒状の製剤。	CG				
		バック										
		ジャンボ										
その他												
				AB	Grain bait	穀粒状毒餌剤	特別な形をした餌 (ベイト)。					
				BB	Block baits	固形毒餌剤	特別な形をした餌 (ベイト)。					
				GB	Granular bait	粒状毒餌剤	特別な形をした餌 (ベイト)。					
				PB	Plate bait	平板状毒餌剤	特別な形をした餌 (ベイト)。					

剤型	定義	商品名表示 <sup>®</sup>	規格又は定義（農業概説 2012 <sup>2)</sup> 、農業動植物防疫所 <sup>10)</sup> より抜粋）	OECD における剤型分類				CropLife International における剤型分類（CIPAC、FAO/WHO の剤型分類は CropLife International に準ずる）			
				RB	Bait (ready for use)	毒餌剤	標的病害虫を誘引したり又は食べられたりするように設計された製剤。	RB	Bait (ready for use)	毒餌剤	標的病害虫を誘引したり又は食べられたりするように設計された製剤。
粉粒剤	微粉、粗粉、微粒及び細粒が混じり合った製剤。	粉粒剤	微粉、粗粉、微粒及び細粒が混じり合った製剤。	GG	Macrogranule	粗粒剤	粒径が 2000～6000µm の粒剤。				該項目なし
				FG	Fine granule	細粒剤	粒径が 300～2500µm の粒剤。				
				MG	Microgranule	微粒剤	粒径が 100～600µm の粒剤。				
粉末	粉状の製剤であって、他の剤型に該当しないもの。	粉末	粉末	TP	Tracking powder	トラッキング粉（接施用する殺鼠剤・殺虫剤）	殺そ用の粉末製剤。	CP	Contact powder	TP と同義（接触粉末）	粉状の殺そ剤又は殺虫剤。そのまま使用される。tracking powder (TP) としていた剤。
水和剤	水和性を有し、水に懸濁させて用いる製剤。	水和剤	粉末度：（概ね）63µm 以下のものが 95% 以上含まれている。水和性：2 分以内	DC	Dispersible concentrate	水和剤	水に希釈後、固体が分散している状態で使用される均質な液体の製剤。（注：DC と EC の中間に特徴づけられる製剤がいくつかある。）	DC	Dispersible concentrate	水和剤	水に希釈後、固体が分散している状態で使用される均質な液体の製剤。（注：DC と EC の中間に特徴づけられる製剤がいくつかある。）
				FS	Flowable concentrate for seed treatment	種子処理用フロー剤	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なサスペンション製剤。	FS	Flowable concentrate for seed treatment	種子処理用フロー剤	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なサスペンション製剤。
				SC	Suspension concentrate (flowable concentrate)	フロアブル（SC、ソル）	微粒子（粒子径 0.1µm～15µm）にした固体原体を水中に分散させた懸濁製剤。	SC	Suspension concentrate (flowable concentrate)	フロアブル（SC、ソル）	液体の中に有効成分が安定なサスペンションになっている製剤。他の有効成分が溶けている場合がある。水に希釈して使用する。
								SD	Suspension concentrate for direct application	直接施用液剤	液体の中に有効成分が安定なサスペンションになっている製剤。他の有効成分が溶けている場合がある。そのまま水田に使用する。

剤型	定義	商品名表示 <sup>8)</sup>	規格又は定義（農業概説 2012 <sup>9)</sup> 、農業調剤ガイド <sup>10)</sup> より抜粋）	OECD における剤型分類				CropLife International における剤型分類（CIPAC、FAO/WHO の剤型分類は CropLife International に準ずる）					
水溶剤	水溶性の粉状、粒状など固体の製剤であり、水に溶解して用いるもの。	SE	懸濁剤と乳濁剤が混合された製剤＝水に不溶な固体原体微粒子と水に不溶な液状原体微粒子が水中に分散したものの。	SE	Suspension	サホ・エマルジョン	水相中に、有効成分が固体の微粒子及び微細な小球体の形で、安定的に分散している液体製剤。	SE	Suspension	サホ・エマルジョン	水相中に、有効成分が固体の微粒子及び微細な小球体の形で、安定的に分散している液体製剤。		
				WG	Water dispersible granule	顆粒水和剤	水に分散又は崩壊させて使用する顆粒製剤。	WG	Water dispersible granule	顆粒水和剤	水に分散又は崩壊させて使用する顆粒製剤。		
		その他		WP	Wettable powder	水和剤(粉末)	水に分散させサスペンションとして使用する粉状の製剤。	WP	Wettable powder	水和剤(粉末)	水に分散させサスペンションとして使用する粉状の製剤。		
				WS	Water dispersible powder for slurry seed treatment	種子処理用スラリー状水和剤	水中に高濃度で分散させスラリー状にして、種子に処理する粉状の製剤。	WS	Water dispersible powder for slurry seed treatment	種子処理用スラリー状水和剤	水中に高濃度で分散させスラリー状にして、種子に処理する粉状の製剤。		
		水溶剤	水で希釈後の液が透明になること。	水溶剤	水で希釈後の液が透明になること。	CB	Bait concentrate	毒餌剤	希釈して餌(ベイト)として使用する固体又は液体の剤。	CB	Bait concentrate	毒餌剤	希釈して餌(ベイト)として使用する固体又は液体の剤。
				錠・錠剤				GW	Water soluble gel	水溶性ゲル	水溶液のように使用するゲル状の製剤。		
		顆粒・SG	その他	顆粒・SG		SG	Water soluble granules	水溶性顆粒	水に溶解後、有効成分の水溶液として使用する顆粒の製剤。水に不溶性な不活性成分を含む。	SG	Water soluble granules	水溶性顆粒	水に溶解後、有効成分の水溶液として使用する顆粒の製剤。水に不溶性な不活性成分を含む。
				錠		SP	Water soluble powder	水溶性粉剤	水に溶解後、有効成分の水溶液として使用する粉状製剤。水に不溶性な補助成分を含む。	SP	Water soluble powder	水溶性粉剤	水に溶解後、有効成分の水溶液として使用する粉状製剤。水に不溶性な補助成分を含む。
		錠剤	錠剤	錠剤		SS	Water soluble powder for seed treatment	種子処理用水溶性粉剤	種子に使用する前に水に溶解する粉状の製剤。				
				錠剤		ST	Water soluble tablet	水溶性錠剤(水不溶性の成分も含む)	個別に使用する錠型の製剤。水中で崩壊した後、有効成分の水溶液の形で使用される。この製剤には水に不溶性の補助成分が含まれている。	ST	Water soluble tablet	水溶性錠剤(水不溶性の成分も含む)	個別に使用する錠型の製剤。水中で崩壊した後、有効成分の水溶液の形で使用される。この製剤には水に不溶性の補助成分が含まれている。
錠剤	錠剤	錠剤		TB	Tablet	錠剤	水中で崩壊するよう小さく、平らなプレート状に調整された固形剤。						

剤型	定義	商品名表示 <sup>®</sup>	規格又は定義（農薬概説 2012 <sup>2)</sup> 、農薬調剤ガイド <sup>10)</sup> より抜粋）	OECD における剤型分類	CropLife International における剤型分類（CIPAC、FAO/WHO の剤型分類は CropLife International に準ずる）																																																
				<table border="1"> <tr> <td>WT</td> <td>Water dispersible tablets</td> <td>錠剤</td> <td>個別に使用する錠剤の製剤。水中で崩壊した後、有効成分が分散した形で使用される。</td> </tr> <tr> <td>EC</td> <td>Emulsifiable concentrate</td> <td>乳剤</td> <td>水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EW</td> <td>Emulsion, oil in water</td> <td>水性エマルジョン</td> <td>農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EO</td> <td>Emulsion, water in oil</td> <td>油性エマルジョン</td> <td>農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>ES</td> <td>Emulsion for seed treatment</td> <td>種子処理エマルジョン</td> <td>そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。</td> </tr> <tr> <td>GL</td> <td>Emulsifiable gel</td> <td>ゲル性エマルジョン</td> <td>水中のエマルジョンとして使用されるゼラチン化された製剤。</td> </tr> </table>	WT	Water dispersible tablets	錠剤	個別に使用する錠剤の製剤。水中で崩壊した後、有効成分が分散した形で使用される。	EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。	EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。	GL	Emulsifiable gel	ゲル性エマルジョン	水中のエマルジョンとして使用されるゼラチン化された製剤。	<table border="1"> <tr> <td>WT</td> <td>Water dispersible tablets</td> <td>錠剤</td> <td>個別に使用する錠剤の製剤。水中で崩壊した後、有効成分が分散した形で使用される。</td> </tr> <tr> <td>EC</td> <td>Emulsifiable concentrate</td> <td>乳剤</td> <td>水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EW</td> <td>Emulsion, oil in water</td> <td>水性エマルジョン</td> <td>農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EO</td> <td>Emulsion, water in oil</td> <td>油性エマルジョン</td> <td>農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>ES</td> <td>Emulsion for seed treatment</td> <td>種子処理エマルジョン</td> <td>そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。</td> </tr> <tr> <td>GL</td> <td>Emulsifiable gel</td> <td>ゲル性エマルジョン</td> <td>水中のエマルジョンとして使用されるゼラチン化された製剤。</td> </tr> </table>	WT	Water dispersible tablets	錠剤	個別に使用する錠剤の製剤。水中で崩壊した後、有効成分が分散した形で使用される。	EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。	EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。	GL	Emulsifiable gel	ゲル性エマルジョン	水中のエマルジョンとして使用されるゼラチン化された製剤。
WT	Water dispersible tablets	錠剤	個別に使用する錠剤の製剤。水中で崩壊した後、有効成分が分散した形で使用される。																																																		
EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。																																																		
EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。																																																		
GL	Emulsifiable gel	ゲル性エマルジョン	水中のエマルジョンとして使用されるゼラチン化された製剤。																																																		
WT	Water dispersible tablets	錠剤	個別に使用する錠剤の製剤。水中で崩壊した後、有効成分が分散した形で使用される。																																																		
EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。																																																		
EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。																																																		
GL	Emulsifiable gel	ゲル性エマルジョン	水中のエマルジョンとして使用されるゼラチン化された製剤。																																																		
				<table border="1"> <tr> <td>AL</td> <td>Other liquids to be applied undiluted</td> <td>その他の液体の剤</td> <td>まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。</td> </tr> <tr> <td>LS</td> <td>Solution for seed treatment</td> <td>種子処理用溶液</td> <td>そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。</td> </tr> <tr> <td>ME</td> <td>Micro emulsion</td> <td>マイクロエマルジョン</td> <td>そのまま又は水に希釈して使用する油及び水を含んだ液体で、乳白色の澄んだ製剤。希釈したマイクロエマルジョン又は一般的なエマルジョンの形をしている。</td> </tr> </table>	AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。	LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。	ME	Micro emulsion	マイクロエマルジョン	そのまま又は水に希釈して使用する油及び水を含んだ液体で、乳白色の澄んだ製剤。希釈したマイクロエマルジョン又は一般的なエマルジョンの形をしている。	<table border="1"> <tr> <td>AL</td> <td>Other liquids to be applied undiluted</td> <td>その他の液体の剤</td> <td>まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。</td> </tr> <tr> <td>LS</td> <td>Solution for seed treatment</td> <td>種子処理用溶液</td> <td>そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。</td> </tr> <tr> <td>ME</td> <td>Micro emulsion</td> <td>マイクロエマルジョン</td> <td>そのまま又は水に希釈して使用する油及び水を含んだ液体で、乳白色の澄んだ製剤。希釈したマイクロエマルジョン又は一般的なエマルジョンの形をしている。</td> </tr> </table>	AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。	LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。	ME	Micro emulsion	マイクロエマルジョン	そのまま又は水に希釈して使用する油及び水を含んだ液体で、乳白色の澄んだ製剤。希釈したマイクロエマルジョン又は一般的なエマルジョンの形をしている。																								
AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。																																																		
LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。																																																		
ME	Micro emulsion	マイクロエマルジョン	そのまま又は水に希釈して使用する油及び水を含んだ液体で、乳白色の澄んだ製剤。希釈したマイクロエマルジョン又は一般的なエマルジョンの形をしている。																																																		
AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。																																																		
LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。																																																		
ME	Micro emulsion	マイクロエマルジョン	そのまま又は水に希釈して使用する油及び水を含んだ液体で、乳白色の澄んだ製剤。希釈したマイクロエマルジョン又は一般的なエマルジョンの形をしている。																																																		
乳剤	乳化剤等を加えた液体の製剤であって、水に乳濁させて用いるもの。	乳剤 EW その他	規格又は定義（農薬概説 2012 <sup>2)</sup> 、農薬調剤ガイド <sup>10)</sup> より抜粋） 原液が安定なこと、また、水で希釈したときに乳濁し、安定であること。 水中に微粒子として乳濁させた水中油型（O/W 型）エマルジョン製剤。	<table border="1"> <tr> <td>EC</td> <td>Emulsifiable concentrate</td> <td>乳剤</td> <td>水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EW</td> <td>Emulsion, oil in water</td> <td>水性エマルジョン</td> <td>農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EO</td> <td>Emulsion, water in oil</td> <td>油性エマルジョン</td> <td>農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>ES</td> <td>Emulsion for seed treatment</td> <td>種子処理エマルジョン</td> <td>そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。</td> </tr> </table>	EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。	EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。	<table border="1"> <tr> <td>EC</td> <td>Emulsifiable concentrate</td> <td>乳剤</td> <td>水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EW</td> <td>Emulsion, oil in water</td> <td>水性エマルジョン</td> <td>農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>EO</td> <td>Emulsion, water in oil</td> <td>油性エマルジョン</td> <td>農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。</td> </tr> <tr> <td>ES</td> <td>Emulsion for seed treatment</td> <td>種子処理エマルジョン</td> <td>そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。</td> </tr> </table>	EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。	EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。	ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。																
EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。																																																		
EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。																																																		
EC	Emulsifiable concentrate	乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤。																																																		
EW	Emulsion, oil in water	水性エマルジョン	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
EO	Emulsion, water in oil	油性エマルジョン	農薬が有機相の中で微細な小球体として水中に分散している。不均質な溶液からなる液体製剤。																																																		
ES	Emulsion for seed treatment	種子処理エマルジョン	そのまま又は希釈して種子処理に使用する安定なエマルジョン製剤。																																																		
液剤	水溶性液体の製剤であって、そのまま、または水に希釈、溶解して用いるもの。	液剤 AL ME	原型及び水で希釈した液が透明であること。 applicable liquid：そのまま使用できる濃度にかかわらず希釈した水ベースの製剤。 水と油を混合した液体で、透明～半透明の安定な水中油型（O/W 型）エマルジョン製剤。粒子は通常のエマルジョンのものより小さい。	<table border="1"> <tr> <td>AL</td> <td>Other liquids to be applied undiluted</td> <td>その他の液体の剤</td> <td>まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。</td> </tr> <tr> <td>LS</td> <td>Solution for seed treatment</td> <td>種子処理用溶液</td> <td>そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。</td> </tr> </table>	AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。	LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。	<table border="1"> <tr> <td>AL</td> <td>Other liquids to be applied undiluted</td> <td>その他の液体の剤</td> <td>まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。</td> </tr> <tr> <td>LS</td> <td>Solution for seed treatment</td> <td>種子処理用溶液</td> <td>そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。</td> </tr> </table>	AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。	LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。																																
AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。																																																		
LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。																																																		
AL	Other liquids to be applied undiluted	その他の液体の剤	まだ特定のコードが指定されていない液体の剤で、そのまま散布する。																																																		
LS	Solution for seed treatment	種子処理用溶液	そのまま又は水で希釈後有効成分の溶液として、種子処理に使用する澄んだ乳白色の液体製剤。この液体製剤は水に不溶な補助成分を含んでいる。																																																		

剤型	定義	商品名表示 <sup>®</sup>	規格又は定義（農薬概説 2012 <sup>2)</sup> 、農薬調剤ガイド <sup>10)</sup> より抜粋）	OECD における剤型分類			CropLife International における剤型分類（CIPAC、FAO/WHO の剤型分類は CropLife International に準ずる）		
		その他		SL	水溶液	水に希釈後、有効成分の水溶液として使用する澄んだ乳白色の液体製剤。水に不溶性補助成分を含む。	SL	Soluble concentrate	水溶液 水に希釈後、有効成分の水溶液として使用する澄んだ乳白色の液体製剤。水に不溶性補助成分を含む。
		油剤		ED	帯電液剤	静電（電気力学的に）散布用の特殊な液体製剤。			
		注入剤							
油剤	水に不溶性液体製剤であって、そのまままたは有機溶剤に希釈して用いるもの。			OF	油剤混合7077 <sup>7)</sup> 製剤	液体中に有効成分が安定なサスペンションになった製剤。使用前に有機溶媒で希釈する。	OD	Oil dispersion	油剤分散性水和剤 水と混和しない液体の中に、有効成分が安定なサスペンションになった製剤。他の有効成分が溶けている場合がある。そのまま又は使用前に有機溶媒で希釈して使用する。
				OL	油剤混合液剤	有機溶媒に希釈した後、均質な液体として使用する液体の製剤。	OL	Oil miscible liquid	有機溶媒に希釈した後、均質な液体として使用する液体の製剤。
				OP	油剤分散性粉剤	有機溶媒で分散させた後、サスペンションとして使用する粉状の製剤。	OP	Oil dispersible powder	有機溶媒で分散させた後、サスペンションとして使用する粉状の製剤。
		サーフ	水田の田面水に展開させる製剤。	SO	拡散油	水の表面に層を形成するように設計された製剤。	SO	Spreading oil	水の表面に層を形成するように設計された製剤。
		その他							
エアゾル	蓄圧充填物であり、内容物が容器からバルブを通して霧状に噴出する農薬。	エアゾル	高圧ガス取締法の基準に合致していること。	AE	エアゾル	バルブの操作により微細な液滴又は粒子が噴射される容器の付いた製剤。	AE	Aerosol dispenser	バルブの操作により微細な液滴又は粒子が噴射される容器の付いた製剤。
		その他							





剤型	定義	商品名表示 <sup>8)</sup>	規格又は定義 (農薬概説 2012 <sup>9)</sup> 、農薬調剤ガイド <sup>10)</sup> より抜粋)	OECD における剤型分類				CropLife International における剤型分類 (CIPAC, FAO/WHO の剤型分類は CropLife International に準ずる)									
		煙霧剤 その他		FR	Smoke rodlet	くん煙ロッド <sup>*</sup>	特別な形をしたくん煙発生器。	Smoke generator	くん煙発生剤	Hot fogging concentrate	高温煙霧剤	Hot fogging concentrate	高温煙霧剤	Smoke generator	くん煙発生剤	Hot fogging concentrate	高温煙霧剤
				FT	Smoke tablet			くん煙錠剤		Hot fogging concentrate		高温煙霧剤		Hot fogging concentrate		高温煙霧剤	
				FU	Smoke generator			くん煙発生剤		Cold fogging concentrate		常温煙霧剤		Cold fogging concentrate		常温煙霧剤	
				FW	Smoke pellet			くん煙ペレット									
				HN	Hot fogging concentrate			高温煙霧剤		Hot fogging concentrate		高温煙霧剤		Hot fogging concentrate		高温煙霧剤	
				KN	Cold fogging concentrate			常温煙霧剤		Cold fogging concentrate		常温煙霧剤		Cold fogging concentrate		常温煙霧剤	
				MC	Mosquito coil			蚊取線香									
くん 蒸剤	有効成分又はそれに由来する活性物質を密閉又はそれに相当する条件下で気化させて、殺虫・殺菌などに用いる製剤。	くん蒸剤 その他		GA	Gas	ガス	高压の瓶又はタンクに封入されたガス状の製剤。	Gas	ガス	Gas	高压の瓶又はタンクに封入されたガス状の製剤。	Gas	ガス	Gas	高压の瓶又はタンクに封入されたガス状の製剤。		
				GE	Gas generating product	化学反応によるガス発生剤	化学反応によってガスを発生させる製剤。	Gas generating product	化学反応によるガス発生剤	Chemical reaction product	化学反応によってガスを発生させる製剤。						
				VP	Vapour releasing product	蒸気放出剤	1つ又はそれ以上の揮発性有効成分を含んだ製剤。これらの揮発性有効成分は空気中に放出される。蒸発割合は、通常それに相応しい製剤及び/又はは拡散剤によって制御される。	Vapour releasing product	蒸気放出剤	Vapour releasing product	蒸気放出剤						
塗布剤	主として農作物等の一部に塗布し、又はこれに類似する方法で使用する製剤。	塗布剤 その他		該当項目なし				該当項目なし									

剤型	定義	商品名表示 <sup>®</sup>	規格又は定義（農業概説 2012 <sup>2)</sup> 、農業調剤ガイド <sup>10)</sup> より抜粋）	OECD における剤型分類					CropLife International における剤型分類（CIPAC、FAO/WHO の剤型分類は CropLife International に準ずる）				
				SU	Ultra low volume (ULV) suspension	ULV-スプレーゾーン	ULV 用器具で使用できるように調整されたサスペンション製剤。	SU	Ultra low volume (ULV) suspension	ULV-スプレーゾーン	ULV 用器具で使用できるように調整されたサスペンション製剤。		
微量散布剤	農業原体を不揮発性溶媒などに高濃度に溶かした製剤で、希釈せずそのまま使用するもの。	微量散布剤	農業原体を不揮発性溶媒などに高濃度に溶かした製剤で、希釈せずそのまま使用するもの。	UL	Ultra low volume (ULV) liquid	ULV-液体	ULV 用器具で使用できるように調整された均質な液体製剤。	UL	Ultra low volume (ULV) liquid	ULV-液体	ULV 用器具で使用できるように調整された均質な液体製剤。		
				BR	Briquette	練成剤	有効成分が水中へ放出されるのを制御できるように設計されたブロック状の製剤。	BR	Briquette	練成剤	有効成分が水中へ放出されるのを制御できるように設計されたブロック状の製剤。		
-	-	豆つぶ その他 (誘引剤、抗生物質、生物農薬等)	-	DT	Tablet for direct application	直接施用錠剤	個別に、圃場及び又は噴霧溶液や散布液の調製をすることなく水中に直接施用されるタブレット状の製剤。	DT	Tablet for direct application	直接施用錠剤	個別に、圃場及び又は噴霧溶液や散布液の調製をすることなく水中に直接施用されるタブレット状の製剤。		
				EG	Emulsifiable granule	乳化性粒	水中に崩壊した後、有効成分が oil-in-water エマルションとして使用される粒状の製剤。水に不溶の補助剤が含まれている。	EG	Emulsifiable granule	乳化性粒	水中に崩壊した後、有効成分が oil-in-water エマルションとして使用される粒状の製剤。水に不溶の補助剤が含まれている。		
				EP	Emulsifiable powder	乳化性粉末	水中に崩壊した後、有効成分が oil-in-water エマルションとして使用される粉状の製剤。水に不溶の補助剤が含まれている。	EP	Emulsifiable powder	乳化性粉末	水中に崩壊した後、有効成分が oil-in-water エマルションとして使用される粉状の製剤。水に不溶の補助剤が含まれている。		
-	-	-	-	LA	Lacquer	ラッカー	溶剤をベースにしたフィルムで成形した製剤。	LA	Lacquer	ラッカー	溶剤をベースにしたフィルムで成形した製剤。		
				PR	Plant rodlet	ロッド剤	有効成分を含んだ長さ数センチメートル、直径数ミリメートルの棒状小片。	PR	Plant rodlet	ロッド剤	有効成分を含んだ長さ数センチメートル、直径数ミリメートルの棒状小片製剤。		
				SB	Scrap bait	スク랩ベイト	特別な形をした餌（ベイト）。	SB	Scrap bait	スク랩ベイト	特別な形をした餌（ベイト）。		
その他	その他	展着剤	その他	展着剤	展着剤	通常円形の平面又は凸面で、寸法及び形状が同じように成形された固体製剤。高さ（面と面との隔たり）は直径より小さい。	TB	Tablet	錠剤	通常円形の平面又は凸面で、寸法及び形状が同じように成形された固体製剤。高さ（面と面との隔たり）は直径より小さい。			



別表 2. 日本のガイドラインと国際的なガイドラインにおける物理的・化学的試験方法の比較結果

項目名	適用範囲(CLIにおける剤型分類)	試験法(CIPAC 法)	国際的なガイドラインにおけるデータ要求事項	日本におけるガイドライン記載の試験項目	試験法(日本)	適用範囲(要求事項)
水分	工業用原料, 工業用濃縮物, および水を含まない製剤中の水分	MT 30.5 : カールフィッシュヤー法	最高許容値は, g/kg で示さなくてはならない。	水分含量	乾燥重量法	粉剤, 粒剤, 粉粒剤, 粉末
		MT 30.2 : デイーン・スターク法				
みかけ密度 (タップ密度)	粉剤および粒剤	MT 33 : 粉類のタップ密度(既存の規格でのみ有効)	一般的な基準を示すことはできない。	見かけ比重	ふるいによる見かけ比重測定法	粉剤, 粒剤, 粉粒剤, 粉末, 水和剤, 水溶剤
		MT 58.4 : 圧力をかけずに詰めた後の顆粒の見かけ密度				
		MT 159 : 顆粒物の嵩(かさ)密度およびタップ密度(既存の規格でのみ有効)				
		MT 169 : 顆粒水和剤(WG)のタップ密度				
		MT 186 : 嵩密度(推奨)				
湿潤性	水中で分散あるいは溶解する全ての固体製剤	MT 53.3 : 湿潤性粉末の湿潤性	通常, 製剤は混ぜることなく1分以内に湿らなければならぬ。	水和性	水和性試験(水中に没するまでの時間を測定)	水和剤(2分以内)
泡の持続性	使用前に水で希釈されるすべての製剤	MT 47.2 : サスペンション剤の起泡性測定	通常, 1分後の泡の量が60 ml以下。	なし	なし	なし
揮発性	体積が極端に小さい液体(UL)	適切な試験法はない	測定方法による。	なし	なし	なし
湿式ふるい試験	水和剤(DC, WP), サスペンション剤(種子処理用および油性のものを含む, SC, FS, OD), 顆粒水和剤(WG), カプセルサスペンション(CS), サスボエマルション(SE), 水溶性および分散性錠剤(ST, WT), O/W 型乳化性製剤(EG, EP)	MT 59.3 : 湿式ふるい試験(既存の規格でのみ有効)	75 μm の試験用ふるい上の残留量が2%以下。	粉末度	湿式ふるい試験(水で膨潤するもの, 水溶性のものは乾式)	粉剤, 水和剤, 水溶剤(45μm以下が95%以上)
		MT 167 : 顆粒水和剤(WG)の分散後の湿式ふるい試験(既存の規格でのみ有効)				
		MT 185 : 湿式ふるい試験テスト(MT 59.3 および MT 167 の改正)				
乾式ふるい試験	直接施用を目的とした粉剤および粒剤	MT 59.1 : 粉剤(DP) MT 58 : 粒剤(GR)	一般的な基準を示すことはできない。	粒度 粉末度	乾式ふるい試験(水で膨潤するもの, 水溶性のもの)	粉剤, 粉粒剤, 粉末(45μm以下が95%以上)

項目名	適用範囲(CLIにおける剤型分類)	試験法(CIPAC 法)	国際的なガイドラインにおけるデータ要求事項	日本におけるガイドライン記載の試験項目	試験法(日本)	適用範囲(要求事項)
公称寸法範囲	粘剤(GR)	MT 170: 顆粒水和剤(WG)の乾式ふるい試験 MT 58: ふるい試験 MT 59.2: ふるい試験	製剤の85%以上が公称寸法範囲内にある。	粒度	粒度試験(乾式ふるい試験)	粉剤, 粘剤, 粉粒剤, 水和剤(95%以上が定められた範囲内にある)
粉塵	顆粒(GR), 顆粒水和剤(WG), 水溶性顆粒(SG), O/W型乳化性粘剤(EG)	MT 171: 粒状製品の粉塵	MT 171の定義で、「nearly dust free」(ほとんど巻き上がり性がない)あるいは「essentially non-dusty」(実質的には巻き上がり性が少ない)に相当する。	浮遊性指数	なし	なし
摩擦抵抗力	粘剤(GR), 粘剤水和剤(WG, SG, EG)および錠剤型製剤(目的とする使用方法に応じDT, WT, ST)	MT 178: 粘剤(GR)の摩擦耐性 MT 178.2: 水中の放散を目的とした顆粒の摩擦耐性(WG, SG, EG) MT 193: 錠剤の破砕性	一般的な基準を示すことはできない。	崩壊性	崩壊性試験(乾式ふるい試験)	粉剤, 粘剤(毒性が比較的高い場合), 粉粒剤, 水和剤
錠剤完全性	錠剤(DT, ST, WT)	目視	複数の錠剤が包装されたパッケージにおいて錠剤がひとつも壊れていないものが、各パッケージ中に少なくとも1つある。	なし	外観, 大きさ, 重量, 水中崩壊性および物理的変化(割れ等)を観察	該当する場合は試験を実施
種子粘着性	全ての種子処理用製剤	MT 83: 種子付着試験(種子処理用粉剤)(既存の殺菌剤のみ有効) MT 194: 処理される種子への粘着力	一般的な基準を示すことはできない。	なし	なし	なし
粒径範囲	懸濁粒子を含む製剤	MT 187: レーザー一回折による粒子サイズ分析	基準値は、通常製品によって異なる。	なし	なし	なし
錠剤硬度	施用前および施用中に砕けてはならない錠剤	適切な試験法はない	基準値は、通常製品によって異なる。	なし	なし	なし
分散性および自己分散性	サスペンション剤(SC), 徐放性力セルサスペンション(CS), 顆粒水和剤(WG)	MT 160: サスペンション剤の自己分散性 MT 174: 顆粒水和剤の分散性	一般的な基準を示すことはできない。	水中分散性	ふるいによる水中分散性測定法	水溶性

項目名	適用範囲(CLIにおける剤型分類)	試験法(CIPAC法)	国際的なガイドラインにおけるデータ要求事項	日本におけるガイドライン記載の試験項目	試験法(日本)	適用範囲(要求事項)
溶解時間および分散・溶解度	水溶性錠剤(ST)、錠剤(WT)	開発中	なし	なし	外觀・大きさ・重量・水中崩壊性および物理的変化(割れ等)を観察	該当する場合は試験を実施
懸濁性	水和剤(WP)、サスペンション剤(SC)、カプセルサスペンション剤(CS)、顆粒水和剤(WG)	MT 15.1 : 水和剤の懸濁性	水和剤、懸濁濃縮剤、カプセルサスペンションおよび顆粒水和剤において、通常有効成分の60%以上が懸濁中に残る。	懸垂性	サスペンション中の有効成分含有量測定	水和剤
		MT 161 : 水性懸濁濃縮剤の懸濁性				
		MT 168 : 顆粒水和剤の懸濁性				
		MT 177 : 水分散性粉剤の懸濁性(簡易法)				
MT 184 : 水との希釈に懸濁を形成する製剤の懸濁性(MT 15、MT 161およびMT 168の一致)						
分散安定性	サスポエマルジョン(SE)、O/W型乳化性製剤(EG、EP)、水和剤(DC)、油脂分散性水和剤(OD)	MT 180 : サスポエマルジョンの分散安定性	分散完了してから、30分後に分離があるか測定する。24時間後、再度分散させ、30分後に分離があるかどうか測定する。	希釈液安定性	希釈安定性試験(最高使用濃度に分散させ2時間静置後に観察)	水和剤
エマルジョン安定性および再乳化性	乳剤(EC)、水性エマルジョン(EW)、マイクロエマルジョン(ME)	MT 36.1.1 : 乳剤(希釈(手で振り混ぜ)時に5% v/v 相)の乳濁特性	分散完了してから30分後、2時間後に分離があるかどうかを測定する。2時間後の結果が疑わしい場合、24時間後に再度分散させ、30分後分離があるかどうかを測定する。 AET(農薬エマルジョン安定性測定装置)試験結果 希釈後2分・・・基準値=AC測定値の最高値 希釈後7~32分・・・上記基準値から大きな増減は無い	希釈液安定性	希釈安定性試験(最高使用濃度に分散させ2時間静置後に観察)	乳剤
		MT 36.3 : 乳剤の乳濁特性				
		MT 183 : 希釈懸濁剤の安定性判定のための農薬懸濁試験				
流動性	粉剤(DP)、水溶性粉剤(SP)、種子処理用粉末水和剤(WS)、種子処理用粉末水溶性剤(SS)、顆粒水和剤(WG)、顆粒水溶性剤(SG)、粒剤(GR)、O/W型乳化性粒剤(EG)	MT 172 : 顆粒水和剤の加圧下高熱試験後の流動性	一般的な基準を示すことはできない。	流動性	ハイプレーターおよび流動性測定装置を用いた測定法	粉剤

項目名	適用範囲(CLIにおける剤型分類)	試験法(CIPAC法)	国際的なガイドラインにおけるデータ要求事項	日本におけるガイドライン記載の試験項目	試験法(日本)	適用範囲(要求事項)
排出性	懸濁して用いる製剤(SC, FS, および OD)、水性カブセルサスペンション(CS)、サスポエマルション(SE)、および同様に粘性のある製剤。加えて、水溶液(SL)や乳剤(EC)など溶液中の製剤に適用されることもある	MT 148.1 : サスペンション排出性	最高残留値・・・% で表記	なし	なし	なし
粘度	微量散布用液体(UL)	MT 192 : 回転粘度計による液体の粘度	基準値は、通常製品によって異なる。	粘度	粘度計による測定	水和剤(フロアブルの場合)
酸度・アルカリ度、または pH 範囲	過剰な酸、あるいはアルカリで有害な反応が起きる製剤	MT 31 : 遊離した酸あるいはアルカリ MT 191 : 製剤の酸度あるいはアルカリ度(酸度あるいはアルカリ度の望ましい方法) MT 75.3 : 希釈された水溶液および希釈していない水溶液の pH	一般的な基準を示すことはできない。酸度とアルカリ度は、存在する酸種・アルカリ種の性質に関わらず、それぞれ $H_2SO_4$ と $NaOH$ を $g/kg$ で示す。pH は上限と下限で範囲として示す。また、測定温度を示さなくてはならない。	pH	水素イオン濃度測定試験	粉剤、粒剤、粉粒剤、粉末、水和剤、水溶液、乳剤、液剤、油剤、ペースト剤、塗布剤、マンゴ油乳剤
炭化水素油との混和性	使用前に油で希釈することが意図されている製剤(OL など)	MT 23 : 炭化水素油との混和性	一般的な基準を示すことはできない。	なし	なし	なし
水溶性バッグの溶解	水溶性バッグに包装された全ての製剤	MT 176 : 水溶性バッグの溶解率	適切値は最高 30 秒と考えられる。	なし	水溶性バッグの重量・外観・水溶性性を検査	水溶性バッグに包装されている場合は試験を実施
溶解度および溶液安定性	全水溶性製剤	MT 41 : 除草剤水溶液の希釈安定性 MT 179 : 溶解度および溶液安定性	一般的な基準を示すことができない。	希釈液安定性溶解性	希釈安定性試験(最大使用濃度に分拆させ 2 時間静置後に観察)	水和剤、水溶液、乳剤、液剤
0°Cでの保存安定性	液体製剤	MT 39.3 : 液体製剤の 0°Cでの安定性	製剤は、 $0 \pm 2^\circ C$ で 7 日間保管した後も、初めの分散、乳濁あるいは懸濁液の安定性、および混式ふるい試験の必要条件を満たさなくてはならない。分離した固体および液体の通常の許容最高量は試料 100ml あたり 0.3 ml。	原液安定性	原液安定性試験( $-5^\circ C$ に 72 時間静置後、観察)	水和剤、乳剤、液剤、油剤(温度は剤によって適宜変化させる)

項目名	適用範囲(CLIにおける剤型分類)	試験法(CIPAC 法)	国際的なガイドラインにおけるデータ要求事項	日本におけるガイドライン記載の試験項目	試験法(日本)	適用範囲(要求事項)
高温での安定性	全製剤	MT 46.3 加速保存試験	<p>製剤は <math>54 \pm 2^{\circ}\text{C}</math> で 14 日間※保管した後、有効成分の含有量、関連不純物、粒子および分散の条項にある必要条件を満たさなくてはならない。</p> <p>有効成分含有量は、試験前に測定した平均含有量の 95% 以上を維持してはいない。</p> <p>また、関連する物理特性は塗布や安全性に影響を与えしレベルまで変化してはならない。</p> <p>※代替条件として、以下の条件を用いてもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>45 \pm 2^{\circ}\text{C}</math> で 6 週間</li> <li>• <math>40 \pm 2^{\circ}\text{C}</math> で 8 週間</li> <li>• <math>35 \pm 2^{\circ}\text{C}</math> で 12 週間</li> <li>• <math>30 \pm 2^{\circ}\text{C}</math> で 18 週間</li> </ul>	なし	なし	<p>経時安定性試験として、別に要求(室温または <math>40^{\circ}\text{C}</math> 恒温)における保管試験</p>



# 新たな毒性試験の動向調査

佐々木詩織，金子圭一，楠井達典

独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

EU 等海外では，リスクベースでの精緻な使用時安全性評価が行われており，この評価手法に活用されている皮膚吸収試験について EU および米国における試験方法および要求状況を調査したので，概要を紹介する。

Keywords : 皮膚吸収試験，OECD

## 結 言

EU 等海外では，作業員曝露量評価モデルを用いて農薬の作業員等の推定曝露量を求め，農薬毎に毒性試験成績から設定した作業員曝露許容量 (Acceptable Operator Exposure Level，以下「AOEL」という.) と比較するなど，リスクベースでの精緻な使用時安全性評価を行っており，現在，我が国においても当該評価手法の導入が検討されているところである。

また，当該評価手法では，農薬の作業員等の経皮曝露量を算出する際に，皮膚吸収試験から求めた皮膚吸収率が用いられている。

これらの状況を踏まえ，皮膚吸収試験について，内容を把握するとともに EU および米国の要求状況を調査した。

## 1. 皮膚吸収試験の内容および各国での要求状況

### 1.1. 皮膚吸収試験について

皮膚吸収試験は経皮曝露による安全性評価のための皮膚吸収率を得ることを目的として，2004年4月13日に採択された OECD テストガイドラインである。ラットを用いた *in vivo* 試験，ヒトおよびラットの皮膚を用いた *in vitro* 試験の2種類の試験を採用している。

### 1.2. 皮膚吸収試験の活用

皮膚吸収試験は①AOEL の評価および②作業員曝露評価において皮膚吸収率を用いるために活用される。

AOEL とは作業員が健康への有害な作用を受けることなく曝露される，有効成分の最大許容量であ

り，単位は作業員の体重 1 kg あたりの化学物質質量 mg である。AOEL は EU で推定曝露量との比較により作業員の安全性評価に用いられており，原則として経口経路の短期間毒性試験 (90 日亜急性毒性，繁殖毒性，催奇形性等) の無毒性量 (以下「NOAEL」という.) をアセスメント係数 100 (種間差 10×個体差 10) で除して算出される。また，経口曝露と経口以外 (経皮および吸入) の曝露に代謝上の差が見られる場合は，各経路の試験に基づき NOAEL が検討される。このような場合，経皮曝露量の推定に皮膚吸収率が必要であるため，皮膚吸収試験が活用される。

EU 等海外では，作業員曝露量評価モデルを使用し，推定曝露量と AOEL を比較し，推定曝露量が AOEL を下回る場合，登録を承認している。作業員曝露量評価モデルのパラメーターの一つに皮膚吸収率があり，散布液調製時および散布時の経皮曝露量を算出するために使用されている。

### 1.3. 皮膚吸収試験の概要

*in vivo* 皮膚吸収試験 (OECD TG427) では，1 群 4 匹以上で構成される若齢成獣ラットに，被験物質 (放射性元素で標識することが望ましい。) を 6 または 24 時間曝露し，曝露後，糞，尿，血液および皮膚 (被験物質適用部位および非適用部位) の被験物質質量を測定し，皮膚吸収率を算出する (表 1)。

*in vitro* 皮膚吸収試験 (OECD TG428) では，1 群 4 例以上で構成される哺乳動物 (ラット等) またはヒトの皮膚をドナーチャンバーおよびレセプターチャンバーから成る拡散セルに配置し (図 1)，被験物質 (放射性元素で標識することが望ましい。) を 24 時間曝露する。曝露後，ドナーチャンバー，

皮膚表面洗淨液，レセプターチャンバー，レセプター液および皮膚の被験物質量を測定し，皮膚吸収率を算出する（表 2）。

表 1. *in vivo* 皮膚吸収試験 (OECD TG427) の概要

試験動物	<ul style="list-style-type: none"> <li>・通常ラットの若齢成獣を使用</li> <li>・試験群は 1 群 4 匹以上</li> </ul>
被験物質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験物質はヒト等が曝露されるものと同じ物を適用し，放射性同位元素で標識することが望ましい。</li> </ul>
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験物質を刈毛したラットの背中に均一に塗布</li> <li>・投与量は固体 1～5 mg/cm<sup>2</sup>，液体 10 μL/cm<sup>2</sup> (ヒトで起こりうる曝露量に相当)</li> <li>・曝露期間は 6 または 24 時間(ヒトで想定される曝露時間)</li> </ul>
観察，試料採取 吸収率算出	<ul style="list-style-type: none"> <li>・試験期間中，一般状態の観察</li> <li>・被験物質投与～試験終了まで糞尿を採取</li> <li>・曝露期間終了時，皮膚表面の被験物質を採取</li> <li>・試験終了時，試験動物を屠殺し血液，皮膚(適用部位，非適用部位)を採取</li> <li>・採取した試料中の被験物質量を測定し皮膚への吸収率を算出</li> </ul>

表 2. *in vitro* 皮膚吸収試験 (OECD TG428) の概要

試験試料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・哺乳動物(ラット等)またはヒトの皮膚を使用</li> <li>・皮膚試料は 1 群 4 例以上</li> </ul>
被験物質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験物質はヒト等が曝露されるものと同じ物を適用し，放射性同位元素で標識することが望ましい。</li> <li>・被験物質の代表的な製剤については，ヒトで現実により得ると想定される曝露濃度範囲を含む複数の濃度を用いる。</li> </ul>
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験物質を皮膚試料に均一に塗布</li> <li>・投与量は固体 1～5 mg/cm<sup>2</sup>，液体 10 μL/cm<sup>2</sup> (ヒトで起こりうる曝露量に相当)</li> <li>・皮膚はドナーチャンバーとレセプターチャンバーから成る拡散セルに配置</li> <li>・曝露期間は最大 24 時間(ヒトで想定される曝露時間)</li> </ul>
観察，試料採取 吸収率算出	<ul style="list-style-type: none"> <li>・曝露期間終了時，皮膚表面の被験物質を採取</li> <li>・試験終了時，ドナーチャンバー，皮膚表面洗淨液，レセプターチャンバー，レセプター液，皮膚中の被験物質の量を測定し皮膚への吸収率を算出</li> </ul>

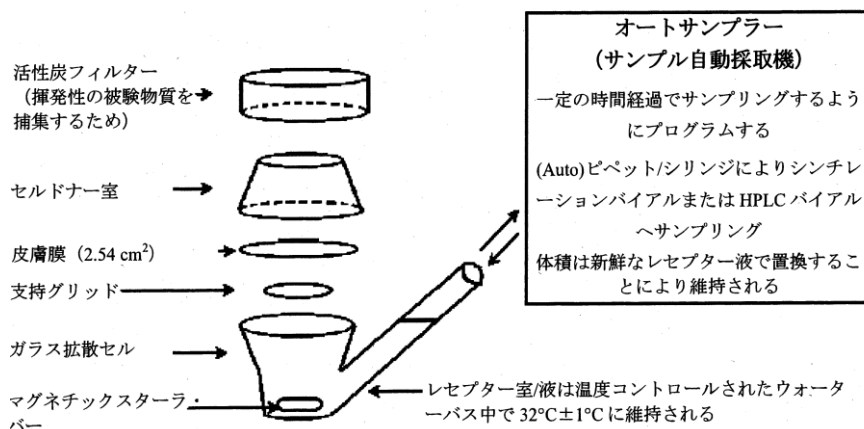


図 1. *in vitro* 皮膚吸収試験用拡散セルのデザイン例 (OECD TG428 より抜粋)

#### 1.4. EU および米国における皮膚吸収試験の要求状況

EU では、製剤を用いた *in vitro* および *in vivo* の 2 試験を要求しており、1.3 で詳述した OECD テストガイドラインに準拠して試験が実施されていた。

一方、米国では、条件付きで原体または製剤を用いた *in vivo* 試験のみ要求しており、OECD テストガイドラインと異なる米国独自のガイドラインに準拠して試験が実施されていた(表 3)。また、*in vitro* 試験法は不確実性の観点から要求していなかった。

表 3. OECD および米国における *in vivo* 皮膚吸収試験の比較

	OECD	米国
動物種	通常ラット, 他の動物も可	ラットのみ
試験群	1 群 4 匹以上	1 群 24 匹(1 用量×6 曝露期間)
用量設定	特に定めていない	最低 3 用量, 推奨 4 用量
最高用量	5 mg/cm <sup>2</sup> (固体)	1 mg/cm <sup>2</sup>
曝露期間	通常 6 または 24 時間	最低 1, 10, 24 時間 通常 0.5, 1, 2, 4, 10, 24 時間

#### おわりに

EU および米国における皮膚吸収試験の要求状況および内容を把握した。皮膚吸収試験は作業量曝露量評価において、経皮曝露量の推定に必要なパラメーターである皮膚吸収率を得るために有用な試験であると考えられた。

#### 参考文献

- 1) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS Skin Absorption : *in vivo* Method
- 2) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS Skin Absorption : *in vitro* Method
- 3) EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.7600 Dermal Penetration

# 欧米における薬効および薬害に関する要求事項と

## マイナー使用対策の状況

佐々木千潮

独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

我が国は、農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づき、農薬登録申請時に当該農薬の薬効及び薬害に関する試験成績を求めている。薬効は防除対象となる病害虫が同一であっても、また同じ作物であっても使用する気象条件や栽培環境が異なればその程度が異なる。また薬害についても同様である。このため、薬効及び薬害試験は、農薬の登録申請を行う国で試験が実施されている。このような状況にあるため、各国により要求事項が異なっているところである。

本稿では、薬効および薬害における欧米各国の要求事項を確認するとともに、マイナー使用対策の動向を把握し、我が国の要求事項の見直しに資する参考情報として整理を行った。

Keywords : 薬効, 薬害, 例数, マイナー使用, 外挿, Off-label

### 緒 言

農薬の薬効および薬害に関する要求事項は国により異なるものの、農薬のマイナー使用（マイナー作物に対する使用、マイナー病害虫に対する使用）に係る農薬の登録については、使用可能な農薬が少ないことから、多くの国で共通の課題となっている。我が国においてもマイナー使用への対策は重要な課題であり、これまでも現場の要望を踏まえ対応を行ってきたところである。しかし、現場の要望に応え切れていない現状を鑑み、今後、対策を検討する上で参考とするために、海外の薬効及び薬害に関する要求事項を調査した。調査は、米国及び EU を対象に行った。

## 1. 薬効・薬害に関する要求事項

### 1.1. 米国

米国では、Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA: 連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法) に基づき Environmental Protection Agency (EPA: 環境保護庁) が登録に係る審査を行っている。

米国では、農薬の登録申請において薬効・薬害試験は要求されない。

しかし、EPA は申請する全ての適用について薬効

試験を所持することを申請者に求めており、EPA が提出を求めた場合には 15 日以内に提出することが必要となる。EPA の要求に対し、期限内に薬効試験の提出が行われない場合には規制（当該適用の取り消し、あるいは登録の失効）されることになる。

また、申請者は登録申請時に使用方法を記載した農薬のラベル（案）を提出する必要がある。ラベル案を作成するためには、薬効・薬害に関する試験を実施しておく必要がある。

### 1.2. EU（欧州連合）

#### 1.2.1. 評価の枠組み

EU における薬効および薬害の評価は、EC Regulation 1107/2009 (EC, 2009) に基づき、EU 域内を北部、中部、南部の 3 つの地域 (Zone) に分けて、それぞれの地域内で行われている。なお、それぞれ地域には以下の国が属している。（表 1）

EU における農薬の登録申請は、EU の地域毎に行い、地域内の 1 つ（又は複数）の国に対して行うことができる。申請を受け付けた国（Lead 国）が最初に評価を行う。評価する内容は、効果に関するもの、後作物及び周辺作物の薬害に関するもの、薬剤抵抗性に関するものなどである。他の国は、Lead 国の評価結果について 120 日以内に承認するか、または拒否するかを決定することが求められている。申請者は地域内の他の加盟国に対して相互承認を

求めることもできる。

表 1. EU 規則による地域分け

地域 (Zone)	加盟国 (Member States)
北部 (North)	デンマーク, エストニア, ラトビア, リトアニア, フィンランド, スウェーデン
中部 (Center)	オーストリア, ベルギー, チェコ, ドイツ, アイルランド, ルクセンブルク, ハンガリー, オランダ, ポーランド, ルーマニア, スロバキア, スロベニア, イギリス
南部 (South)	ブルガリア, キプロス, フランス, ギリシャ, イタリア, マルタ, ポルトガル, スペイン, クロアチア

申請を受け付けた国 (Lead 国) が最初に評価を行う。評価する内容は、効果に関するもの、後作物及び周辺作物の薬害に関するもの、薬剤抵抗性に関するものなどである。他の国は、Lead 国の評価結果について 120 日以内に承認するか、または拒否するかを決定することが求められている。申請者は地域内の他の加盟国に対して相互承認を求めることもできる。

表 2. EPPO による地域分け

地域	加盟国 (Member States)
北東地域 (North-east)	エストニア, ラトビア, リトアニア, ポーランド, フィンランド
海洋地域 (Maritime)	ベルギー, チェコ, デンマーク, ドイツ, アイルランド, 北フランス, ルクセンブルク, オランダ, オーストリア, スウェーデン, イギリス, ノルウェー, スイス
地中海地域 (Mediterranean)	ギリシャ, スペイン, 南フランス, イタリア, キプロス, マルタ, ポルトガル, マケドニア, アルバニア, モンテネグロ
南東地域 (South-east)	ブルガリア, ハンガリー, ルーマニア, スロバキア, スロベニア, クロアチア, ボスニアヘルツェゴビナ, セルビア, コソボ

※下線は EU 未加盟国

一方, European and Mediterranean Plant Protection

Organization (EPPO: ヨーロッパ地中海地域植物防疫機関) が作成した農薬の効果に関するガイドラインにおいて、薬効の評価を行うために気候的な類似性を考慮した地域分けも行われている。(PP1/241 Guidance on comparable climates) (表 2)

### 1.2.2.薬効及び薬害に関する要求

EU 域内で農薬登録申請時に提出しなければならない薬効・薬害に関する試験は、EPPO のガイドラインに準じて行われなければならない(マイナー使用は除く)。また、試験は GEP (Good Experimental Practice) に基づき実施されなければならない。

試験の必要例数については、EPPO のガイドライン(PP1/226(2) Number of efficacy trials)において、以下のように定められている。(表 3,表 4)

表 3. EPPO のガイドラインによる薬効試験(Efficacy)の要求事項

対象	要件
メジャー作物に発生する主要病害虫に使用する農薬	少なくとも 2 カ年にわたり実施された 10 例 (最低 6 例, 最大 15 例)。
マイナー作物又はマイナー病害虫に使用する農薬	3 例 (最低 2 例, 最大 6 例)。
施設内の主要病害虫	単年で 6 例 (最低 4 例, 最大 8 例)。

表 4. EPPO のガイドラインによる薬害試験(Crop Safety)の要求事項

対象	要件	その他の要件
・殺虫剤 ・殺菌剤	薬効試験において確認。但し種子処理では 4 例。	有効成分の収量に及ぼす影響が不明の場合には 2 カ年にわたり確認が必要。
・除草剤 ・植物生長調節剤	作物毎に 2 カ年にわたり申請薬量及び倍量で実施した 8 例。	・有効成分の作用機作から悪影響がないことが明らかでない場合には例数は減らされる。 ・幾つかの作物で確認された場合には、近縁の作物では例数は減らされる。

### 1.3.英国

英国では The Plant Protection Products Regulations 2011 に基づき Chemicals Regulation Directorate

(CRD:化学物質規制委員会)が登録にかかる審査を行っている。

農薬登録申請時に提出しなければならない薬効・薬害に関する試験は、Data Requirements Handbook の Chapter 8 : Guidance of efficacy requirement 及び Efficacy Guideline において定められており、その内容は EPPO のガイドラインに準じたものとなっている。要求事項については、以下のとおり定められている。(表 5,表 6)

表 5. 英国における薬効試験(Efficacy)の要求事項

対象	要件
メジャー作物に発生する主要病害虫に使用する農薬	少なくとも2カ年にわたり実施された10例。
マイナー作物又はマイナー病害虫に使用する農薬	3例。

表 6. 英国における薬害試験(Crop safety)要求事項

対象	要件
・殺虫剤 ・殺菌剤	原則薬効試験において確認。新規化合物や初めて使用する作物に対しては2カ年にわたり実施した3~5例。
・除草剤	・作物毎に2カ年にわたり申請薬量及び倍量で実施した10例。 ・顕著な薬害が見られた場合には、申請使用方法で実施した試験により収量への影響の有無を確認(試験は10例以上)。 ・軽微な薬害が見られた場合には、6~7例の試験を実施。

#### 1.4.イタリア

イタリアでは、Legislative Decree 194/95に基づき Ministero della Salute (保健省)が登録にかかる審査を行っている。

農薬登録申請時に提出しなければならない薬効・薬害に関する試験は、EPPO のガイドラインに準じた試験の実施し、Studi di efficacia e selettività necessari per la ri-registrazione e la registrazione di formulati a base di sostanze attive incluse in Allegato I del DLgs 194/95 に基づき提出しなければならない。要求事項については、以下のとおり定められている。(表 7,表 8)

表 7 イタリアにおける薬効試験(Efficacia)要求事項

対象	要件
・殺虫剤 ・殺菌剤	①メジャー作物 作物と病害虫毎に2カ年にわたり実施された8例。施設内での使用については、1年間で6例。栽培条件・病害虫の発生が同様な作物については、4例(トマトの疫病4例、パレイシヨの疫病4例)。他のメジャー作物で8例の試験が実施され効果が確認された病害虫が発生する作物については、2例。 ②マイナー作物 作物と病害虫毎に2カ年にわたり4例。同様な栽培条件・病害虫の発生が同様な作物については、2例。(キャベツで2例、カリフラワで2例)。他のマイナー作物で4例の試験が実施され効果が確認された病害虫が発生する作物については2例。マイナー作物に発生する病害虫と同じ病害虫をメジャー作物に登録する場合には4例以上。
・除草剤	①メジャー作物 作物毎に2カ年にわたり8例。栽培条件・雑草の発生が同様な作物については、4例。(トウモロコシ4例、ダイズ4例)。 ②マイナー作物 2年間にわたり4例。栽培条件・雑草の発生が同様な作物については、2例。
・植物生長調節剤	①メジャー作物 作物及び使用目的毎に、2カ年にわたり8例。 ②マイナー作物 作物及び使用目的毎に、2カ年にわたり4例。

表 8. イタリアにおける薬害試験(Selettività)要求事項

対象	要件
・殺虫剤 ・殺菌剤 ・植物生長調節剤	効果試験を実施する際に薬害を確認。必要であると判断されれば、除草剤と同様な薬害試験を要求。
・除草剤	8例、類似作物にも利用可能。少なくとも2カ年にわたり、申請薬量及びその倍量で実施。

## 2.マイナー使用対策

### 2.1. 米国

#### 2.1.1.マイナー使用の定義

米国では、国内での生産面積が 300,000 エーカー（約 120,000ha）以下の作物をマイナー使用作物（Minor Use Crop）と定義している。

#### 2.1.2. IR-4プロジェクト

マイナー利用される農薬の登録を促進する目的で 1963 年に IR-4 プロジェクト（Interregional Research Project Number-4）が設立された。当該プロジェクトは、主に USDA(米国農務省)の予算により賄われ、技術的な支援だけでなく、試験に要する費用も支援している。当初は、食用作物に使用する農薬が対象であったが、1977 年に観葉植物に使用する農薬を対象に、1982 年に微生物農薬を対象に、さらに、2009 年に公衆衛生に使用する薬剤も対象となり、4つの分野でプロジェクトが進められている。

### 2.2. EU

#### 2.2.1. マイナー使用の定義

EU では経済的に重要性が低い作物（マイナー作物）及びメジャー作物における重要でない病害虫・雑草（マイナー病害虫・雑草）に関する農薬使用をマイナー使用（Minor Use）と定義し、通常 2～3 例の試験が要求される。また、マイナー作物は、メジャー作物<sup>※1</sup>及び超マイナー作物<sup>※2</sup>以外と定義されている。具体的な作物は以下のとおり。（表 9）

※1：EUにおけるメジャー作物の定義

①EUのある地域における一日当たりの平均摂取量

>0.125g/kg bw/day かつ

当該地域における栽培面積>20,000ha

あるいは年間生産量：>400,000t

または

②栽培面積>20,000ha

かつ

年間生産量>400,000t

※2：超マイナー作物の定義

1日当たりの平均摂取量<0.025g/kg bw/day

かつ

栽培面積<600ha（全栽培面積の0.0035%未満）

表 9. EUにおけるメジャー作物及び超マイナー作物

・メジャー作物
グレープフルーツ、オレンジ、レモン、ミカン、リンゴ、ナシ、アプリコット、オウトウ、モモ、プラム、ブドウ、イチゴ、キウイ、バナナ、パイナップル、バレイショ、テーブルビート、ニンジン、タマネギ、トマト、トウガラシ、キュウリ、ズッキーニ、メロン、スイカ、カリフラワー、キャベツ、レタス、インゲン、エンドウリーキ、ピーナッツ、ヒマワリ種子、ナタネ種子、ダイズ種子、ワタ種子、オリーブ、パームヤシ、オオムギ、トウモロコシ、エンバク、イネ、ライムギ、ソルガム、コムギ、チャ、コーヒード、ココア、テンサイ、飼料ビート
・超マイナー作物
ハーブ類、ベリー類など

EU域内全ての国に該当するわけではない。超マイナー作物は北部地域が対象。

#### 2.2.2.マイナー使用の外挿(Extrapolation for Minor Use)

EPPOのガイドライン（PP1/257(1) Efficacy and crop safety extrapolations for minor uses）では対象病害虫・雑草の外挿<sup>※3</sup>及び作物の外挿<sup>※3</sup>が定められている。外挿が認められるのは同一のEPPO地域内、あるいは、地域が異なる場合でも、気象条件などが同等とみなせる場合で、使用方法（薬量や使用時期等）が同等である場合である。ある作物を外挿により登録する場合、当該作物が含まれるグループの代表作物（Indicator Crop）で実施した試験が利用できる。ただし、グループ内のいくつかの作物で試験をすることが望ましいとされている。さらに、同一病害虫・雑草に対する他作物の試験成績を根拠に代表作物で必要とされる試験例数は軽減することができる。現在、外挿が適用される作物グループは以下のとおり定められている。

アブラナ科野菜、ナス科野菜、ウリ科野菜、Allium属、葉菜類、仁果類、核果類、ナッツ類、花き球根類、ベリー類、セリ科、エンドウ属、ソラマメ属、インゲン属、春穀類、冬穀類

※3：外挿（extrapolation）

作物、対象病害虫・雑草、使用場面の類似性からある作物の試験を利用して他の作物の薬効・薬害を評価。

### 2.2.3. マイナー利用の相互承認

Guidance Document on Voluntary Mutual Recognition of Minor Use Authorizations において、EU 加盟国間でのマイナー使用に関する相互承認が認められている。同じ有効成分を含有した類似の製剤で、使用方法、使用場面が関係二国間で同等と判断されれば、他国の承認された登録内容に関する情報を利用して承認することができる。使用方法、使用場面が異なる場合には追加の情報が必要となる。

## 2.3. 英国

### 2.3.1. マイナー使用の定義

メジャー作物以外の作物（穀物（ライムギ、ライコムギは除く）、油料種子、芝、テンサイ、バレイショ（種バレイショは除く）、飼料用トウモロコシ、乾燥豆、等）あるいは、メジャー作物で慣行防除が必要でない病害虫（マイナー病害虫）に関する農薬使用と定義されている。

### 2.3.2. Extension of Use（使用拡大）制度

英国では、マイナー使用対策として外挿による評価以外に、Extension of Use（使用拡大）制度があり、以下の 2 種類のラベル非表示登録制度(Off-Label)で運用されている。

i) Long Term Arrangements for Extension of Use(LTAEU)<sup>※4</sup>

ii) Extension of Use（Extensions Authorisation for Minor Use(EAMU)）

※4:LTAEU については、EU における農薬の再評価が終了し、国内の全ての農薬について国内法に基づく手続きが完了した時点で効力を失う。

本制度は農薬の使用を希望する者からの申請に基づき審査される。

Extension of Use（使用拡大）が認められると、農薬のラベルに以下の記載が行われる。

“This extension of the authorised use provides for the use of the [product name] in respect of crops and situations, other than those included on the product label [above]. No efficacy or phytotoxicity data have been assessed and as such the ‘extension of use’, is at all times done at the user’s choosing, and the commercial

risk is entirely theirs.”

農薬の登録保持者はラベルに上記記載を行うことを拒否することはできるが、申請者（使用を希望する者）は、Extension of Use（使用拡大）が認められた旨の通知を CRD のウェブサイトから入手できる。

### 2.3.2.1. Long Term Arrangements for Extension of Use (LTAEU)

メジャー作物に登録された農薬で、それと同一の条件で使用することを条件に、新たな要求事項なしにマイナー作物への使用を認める制度で、使用者自身がリスクを管理し、本制度に基づき使用した農薬により生じた経済的な損失については、国は責任を負わないとされている。対象は、非食用作物、果樹苗木である。

LTAEU は以下のような条件で運用されている。

#### a) 条件

- ・農業用に承認された農薬であること
- ・使用時の安全対策、法定事項は遵守すること
- ・使用の条件は承認された農薬と同じであること

#### b) 禁止事項

以下の使用方法は禁止

- ・空中散布
- ・水系への使用
- ・海水への使用
- ・殺そ剤や他の脊椎動物の防除剤の使用
- ・栽培目的でない使用、植栽の管理のための使用
- ・除外リストに掲載されている有効成分を含有する農薬の使用

#### c)使用できる作物

##### (a)非食用作物

- ・作物栽培に使用が認められた農薬は、人や家畜が摂食することがなく採種のために栽培する観賞用植物、最終植栽前の森林樹木の苗木に使用できる。
- ・食用作物に使用が認められた農薬は、人や家畜が摂食しない場合に限り採種用の作物に使用できる。但しバレイショ、穀物、ナタネ、インゲン、ダイズの種子は除く。種子処理は認められない。
- ・ナタネの使用が認められた農薬は、繊維を取るための麻に使用できる。種子処理は認められない。



い。

・穀物、芝、飼料用トウモロコシに使用が認められた農薬は、チカラシバ (elephant grass) に使用できる。1メートル以上生長した後からは申請できない。食用、餌用、種子処理は認められない。

・ナタネの使用が認められた農薬は、食用に供さない細葉大青<sup>※5</sup>に使用できる。

・ナタネ、穀物、飼料用トウモロコシに使用が認められた除草剤は、人や家畜が摂食することがなくゲームカバー (game cover) <sup>※6</sup>として栽培する作物に使用できる。

※5：ホソバタイセイ：アブラナ科の植物で葉は「大青葉 (タイセイヨウ)」、根は「板藍根 (バンランコン)」という生薬名で使用される。

※6：狩猟動物の隠れ場所又は餌となる植物で、トウモロコシ、ソルガム、ヒマワリ等がある。

(b) 森林耕作及び定期的な伐採

・穀物に使用が認められた除草剤は、森林耕作を開始した最初の5年間使用できる。

・穀物、ナタネ、テンサイ、バレイショ、エンドウ、インゲンに使用が認められている除草剤は、伐採後の植物が再生する最初の1年間使用できる。

(c) 果実苗木

・人畜が食する作物に使用が認められている農薬は、果実苗木、最終植栽前のブドウ苗木、サトウキビ、処理後12ヶ月以内に収穫果実を廃棄するイチゴに使用できる。果実が付いている場合には申請できない。

(d) ホップ

以下の条件で使用できる

- ・繁殖用の植物
- ・最終植栽前の苗
- ・最終植栽後で収穫しない最初の1年間

### 2.3.2.2. Extension of Use(Extensions Authorisation for Minor Use(EAMU))

LTAEU で対応できない場合、申請により認められる。申請に当たっては、登録データ保有者の許可を得て、作物残留データと一般的な登録データの同意書もらい、申請に至った理由 (被害の規模や問題の生じた時期、代替方法の有無など) とともに、

人や環境へのリスクについてデータや既に承認されている使用方法から類推して、安全性を説明する必要がある。また、登録を保持している者からの申請は、使用者の了解が必要である。

申請のパターンは以下のように分類される。

- ・新たな使用方法に関する申請
- ・同一製剤による承認済みの使用方法に関する申請
- ・同じ有効成分を含有する製剤による承認済みの使用方法に関する申請
- ・異なる有効成分を含有する製剤による承認済みの使用方法に関する申請
- ・EU加盟国内の相互承認に関する申請
- ・承認された使用方法であるが経済的な理由により取り下げられたものに関する申請

### 3.各国要求事項のまとめ

米国では、農薬登録申請時に薬効・薬害に関する試験は要求していないが、要求自体は留保しており、必要があれば要求している。

EUでは、薬効試験については、2年にわたり実施された試験が要求され、要求される試験例数は除草剤の方が殺虫剤、殺菌剤より多くなっている。

薬害試験については、殺虫剤、殺菌剤では、英国以外は原則要求していない。除草剤については、いずれの国も2年にわたり実施した試験を要求している。

また、マイナー使用に関して、いずれの国も何らかの対策を講じている。

EUでは加盟国間の相互承認が認められ、使用場面等が同等であれば、他国での評価を利用してマイナー使用を承認することが行われる。また特定の作物グループにおいて、グループに属する代表作物の試験を利用して評価を行っている (外挿: Extrapolation)。外挿による評価は、作物の類似性、対象の病虫害の類似性、使用方法 (薬量、使用時期) 使用場面 (気象条件) の類似性を考慮して行われている。

英国では、通常の登録とは異なる手続きで使用が承認されている。これらは農薬のラベルに表示しなくても使用できるが、薬効および薬害の保証はなく使用者の責任で使用されることとなる。

米国では、IR-4プロジェクトと呼ばれるマイナー使用対策に関する事業が行われている。食用作物の農薬を対象にした分野、観葉植物に使用する農薬を

表 10. 米国, EU, 日本における薬効及び薬害に関する要求事項の比較

		米国	EU (EPPO)	日本
薬効	メジャー作物	要求なし <sup>※a</sup>	10 例 (2 カ年)	6 例 (2 カ年)
	マイナー使用		3 例	殺虫剤・殺菌剤：2 例 除草剤：3 例
薬害	—	要求なし <sup>※a</sup>	殺虫剤・殺菌剤：— <sup>※b</sup> 除草剤：8 例 (申請薬量 <sup>※b</sup> , 2 倍薬量, 2 カ年)	2 例 (申請薬量 <sup>※b</sup> , 2 倍薬量)
マイナー使用対策 <sup>※c</sup>		IR-4	Off-Label, 外挿	作物のグループ化

※a：農薬ラベル作成のために申請者の責任において実施。

※b：薬効試験実施時に薬害を確認。 ※c：EU では加盟国により異なる。

対象にした分野, 微生物農薬を対象にした分野, 公衆衛生に使用する薬剤を対象にした分野の計 4 分野で活動が行われ, 試験実施に関する技術的援助, 資金援助が行われている。これら各国の状況に加え, わが国の状況も含めた要求事項の比較表を表 10 にまとめた。

### おわりに

我が国では, 平成 15 年の農薬取締法改正により, 農薬を使用する者が遵守すべき基準を定める省令 (平成 15 年農林水産省・環境省令第 5 号) (農薬使用基準) が制定され, 登録内容を守って使用することが義務付けられた。これにより, マイナー使用できる農薬の増加が一段と現場から求められるようになった。

我が国では, 使用できる作物をグループ化して登録を行うなど対応策を講じてきてはいるが, 十分でない点も多々ある。そのような観点から, 本稿は, 今後の対策を検討する材料とするために, 米国, EU における薬効及び薬害に関する要求事項及びマイナー使用対策について調査を行い, 今後の我が国における対策を検討していくためにその概要を取りまとめたものである。

### 参考文献

#### 米国

- 1) Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA)
- 2) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA).
- 3) Data requirement for Pesticide Registration

- 4) OCSPP Harmonized Test Guidelines
- 5) Pesticide Registration Manual Chapter2-Registering a Pesticide Product
- 6) Product Performance Test Guideline
- 7) IR-4 Annual Report 2011,2012

#### EU

- 8) EC Regulation 1107/2009 (EC, 2009)
- 9) Guideline on comparability, extrapolation, group tolerance and data requirement for setting MRLs
- 10) Guidance Document on Voluntary Mutual Recognition of Minor Use Authorizations
- 11) PP1/241 Guidance on comparable climates
- 12) PP1/224(1) Principles of efficacy evaluation for minor uses
- 13) PP1/257(1) Efficacy and crop safety extrapolations for minor uses
- 14) PP1/226(2) Number of efficacy trials

#### 英国

- 15) The Plant Protection Products Regulations 2011
- 16) Data Requirements Handbook Chapter 8 : Guidance of efficacy requirement
- 17) Efficacy Guideline No.115 Guidance on Numbers of Trials in Target Crops for Demonstration of Efficacy and Crop Safety
- 18) The Long Term Arrangements for Extension of Use(2002)
- 19) The Applicant Guide: Extensions of Use under Regulation (EC)1107/2009
- 20) Procedures for transfer of non-edible LTAEU to SOLAs

#### イタリア

- 21) Studi di efficacia e selettività necessari per la ri-registrazione e la registrazione di formulati a base di sostanze attive incluse in Allegato I del DLgs 194/95

# 農薬の作物残留濃度推定モデルに関する国内外の研究の動向調査

坂部亮介<sup>1</sup>, 松野倫也<sup>1</sup>, 塩澤明日香<sup>2</sup>, 田中稔<sup>3</sup>, 早川泰弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup>独) 農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

<sup>2</sup>農林水産省消費・安全局農産安全管理課

<sup>3</sup>元 独) 農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

作物における農薬残留濃度の推定は、作物における農薬残留試験の効率的な実施、農薬のリスク管理等において応用が期待される。我々は作物における農薬残留濃度推定モデルに関する文献を収集し、その中から選抜した17報の文献（海外文献11報、国内文献6報）を対象に、これらの研究の流れ、推定モデルの開発の考え方、実測値との適合度等について調査を行った。各研究において様々な推定モデルが検討されていた中で、多くの研究は初期付着量（率）および作物の成長速度を重要なパラメータとしていることを確認した。また、2相モデルが様々な状況に対応可能な包括的なモデルであることを確認した。

Keywords : 作物残留濃度, 初期付着量, 作物成長, 数学的モデル, 2相モデル

## 緒言

作物に残留した農薬は、農産物や畜産物を通じて人が摂取するため、作物における残留農薬の濃度の確認および評価は農薬の安全性評価の重要な分野の一つとなっている。また、作物における残留農薬濃度を測定することにより、農薬が適正に使用されているか確認することができる。

しかしながら作物残留試験は、経費、時間等の観点から手軽に実施できるものではない。したがって、実際に残留試験を実施しなくても作物残留農薬濃度や残留消長を推定できれば、効率的な作物残留試験の実施やドリフト・誤散布対策等のリスク管理への利用も期待される。

そこで、我々は現在までに報告されている農薬の作物残留濃度推定モデルに関する文献を収集し、その開発の考え方、実測値との適合度等に関する調査を行った。

## 調査方法

農薬の作物残留濃度推定モデルの研究に関する国内外の文献を収集し、その中から関連性が深いと思われる17報（海外文献11報、国内文献6報）を選抜した（表1）。これらの文献を研究グループ毎に分類し、モデルの開発の考え方・原理、実測値との適合度の検証、他のグループによる研究との関連性等について調査を行った。

表1. 調査対象文献一覧

区分	研究グループ	文献番号	著者	発表年	タイトル	雑誌名	巻(号)	頁
海外	バイエル (ドイツ)	1	Timme ら	1980	Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behavior of pesticide residues. I.	Pflanzenschutz-nachrichten Bayer	33	47-60
		2	Timme ら	1986	Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behavior of pesticide residues. II.	Pflanzenschutz-nachrichten Bayer	39	187-203
		3	Walter ら	1993	Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues III. Extension of the formal description of degradation	Pflanzenschutz-nachrichten Bayer	46	265-288
		4	Quest ら	1993	Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues IV. Physically based models	Pflanzenschutz-nachrichten Bayer	46	289-314
		5	Frehse ら	1994	The behaviour of pesticide residues in fruits and vegetables: evaluation by decline curves	Residuos de Plaguicidas <sup>94</sup>	III	35-85

国外	アルメリア大学 (スペイン)	6	Realら	1999	Behavior of methamidophos residues in peppers, cucumbers, and cherry tomatoes grown in a green house: evaluation by decline curves	J. Agric. Food Chem.	47	3355-3358
		7	Lopez-Lopezら	2003	Benzoylephenylurea residues in peppers and zucchinis grown in greenhouses: determination of decline times and pre-harvest intervals by modelling	Pest. Manag. Sci.	60	183-190
		8	Galeraら	2003	Dissipation of pyrethroid residues in peppers, zucchinis, and green beans exposed to field treatments in greenhouses: evaluation by decline curves	J. Agric. Food Chem.	51	5745-5751
	ニューージーランド 政府系研究機関	9	Hollandら	1996	Modelling of pesticide residues on fruit II: persimmon	Plant Protec. Conf.	49	192-197
	イタリア政府系 研究機関	10	Montemurroら	2002	Chlorpyrifos decline curves and residue levels from different commercial formulations applied to oranges	J. Agric. Food Chem.	50	5975-5980
	JMPR 専門家	11	Maclachlanら	2010	A new tool for the evaluation of crop residue trial data (day-zero-plus decline)	Food Add. and Contami.	27(3)	347-364
国内	高知県農業技術 センター	12	山本公昭	1982	果実の肥大成長に伴う農薬残留量の推移	植物防疫	36(12)	555-560
		13	市原勝	1992	施設野菜の残留農薬に影響を及ぼす諸因子	農業研究	38(4)	42-48
		14	島本文子	2007	シントウおよび未成熟ササゲにおける農薬残留濃度の推定	高知県農業技術センター 研究報告	16	31-38
		15	島本文子	2009	シュンギクにおける農薬残留濃度の推定	高知県農業技術センター 研究報告	18	9-16
		16	島本文子	2012	ハナニラの農薬残留解析およびニラとの比較	高知県農業技術センター 研究報告	21	25-32
	日本植物防疫協会	17	藤田俊一ら	2013	農薬残留推定モデルによるマイナー作物の残留性評価	植物防疫	67(2)	55-61

## 調査結果

### 1. 海外文献

#### 1.1. バイエルグループ (ドイツ) の研究 (文献 1-5)

ドイツの農薬メーカーであるバイエルの Timme らのグループは、1980 年に農薬残留濃度の減衰を 1 次の反応速度論的にとらえ、数学的モデルを提案した (文献 1)。さらに 1986 年には、次数を 1.5 次、2 次等様々に変え、6 種類の数学的モデルを提案し適合度の検証を行った (文献 2)。同グループの Walter らは、1993 年に 6 種類の数学的モデルについて、残留濃度の分析誤差を考慮して補正を行い適合度の精度を高めた。また、Quest らは、1993 年に、残留濃度の概念が (植物体中の農薬量) ÷ (植物体の重量) であることから、植物体中の農薬量の変化 (分解) と植物体の重量の変化 (増加) をそれぞれ関数化し、残留量を推定する物理的モデルを提案した。さらに、植物体中の農薬の分解は植物体の表面と内部とでは異なる挙動を示すと考えられることから、その両者を精緻に表現して残留濃度を導出する 2 相モデルを提案した (文献 4)。なお、Frehse らによる文献 5 は、文献 1~4 の内容をまとめてわかりやすく解説したものであり内容的に同じものである。これらについて以下にその概要を述べる。

#### 1.1.1. 数学的モデル (文献 1,2)

農薬残留濃度の減衰は数学的には多くの場合 1 次の反応速度論的に記述できるという仮説が、1955 年に Gunther らによって初めて提案された。Timme らは、1980 年にこの仮説を踏まえ、残留量の時間に応じた減少を指数関数 (反応速度論における一次反応式) で表現できると仮定し、時間  $t$  における残留濃度  $R$  を微分方程式 (1) で表現した。

$$\frac{dR}{dt} = -kR \quad (k: \text{定数}) \quad (1)$$

この微分方程式を解くと式 (2) が得られた。

$$R = R_0 \exp(-kt) \quad (R_0: \text{初期濃度}) \quad (2)$$

式 (2) による近似は、散布後短期間に速やかに減衰するケースについてはあてはまらないことがあったため、Timme らはそれらに対応するために次数を様々に変え、さらに 5 種類の反応モデル式を提案した。これらの 6 種類の反応型モデル式を表 2 にまとめた。また、これらの関数をグラフとして表したものを図 1 に示す。同じ次数では平方根型の減衰曲線の方が初期における減衰が大きくなる。

なお、これらの「次数」厳密には反応速度論における「次数」を意味するものではないことに注意されたい。

表 2. 提案された数学的モデル

1 次反応型 $R = 10^{a+bt}$	平方根 1 次反応型 $R = 10^{a+b\sqrt{t}}$
1.5 次反応型 $R = \frac{1}{(a+bt)^2}$	平方根 1.5 次反応型 $R = \frac{1}{(a+b\sqrt{t})^2}$
2 次反応型 $R = \frac{1}{a+bt}$	平方根 2 次反応型 $R = \frac{1}{a+b\sqrt{t}}$

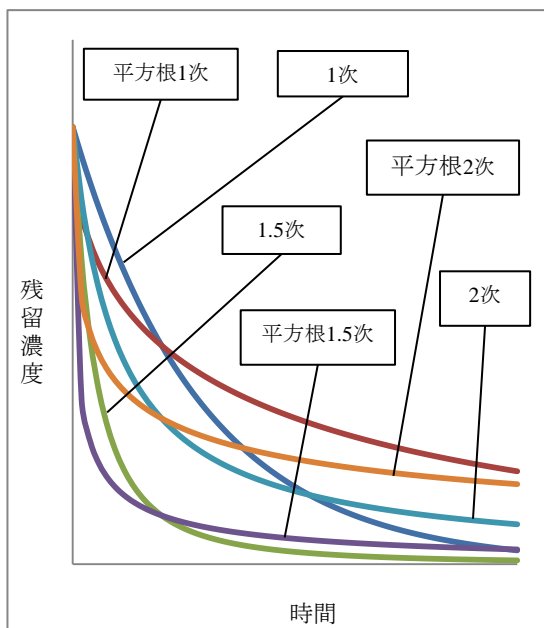


図 1. 提案された数学的モデルの減衰曲線 (筆者により作成)

Timme らは、入手した 423 例の作物残留試験結果がどのモデルと最も適合するかを検証した。その結果を表 3 に示す。これによると、最も多くの試験結果が適合したのが 1 次および平方根 1 次反応型モデルであり、それぞれ全体の 35% であった。

表 3. 423 例の作物残留試験の検証結果 (文献 2 から転載)

数学的モデル	最も合致した割合(%)
1 次反応型	35
1.5 次反応型	6
2 次反応型	<5
平方根 1 次反応型	35
平方根 1.5 次反応型	11
平方根 2 次反応型	8

Walter らは、これらの数学的モデル式について、現実的な分析誤差の程度（残留値が小さくなるほど分析誤差は大きくなる等）により重み付けをし、より精度の高い推定を試みている。そのような重み付けの具体例の一つとして「Horwitz のトランペット」で有名な Horwitz による分析値の程度と室間再現相対標準偏差の関係の経験則も取り入れている。また、これらを考慮し、推定される残留値の信頼区間、推定区間の導出も試みている（文献 3）。

### 1.1.2. 物理的モデル (文献 4)

数学的モデルは、実際の残留データのあてはめにより導出したものであり、反応論速度論やモデルの理論に関する解釈を行ったものではなかった。同グループは、その後、作物の成長による農薬残留濃度の希釈（以下「作物希釈」という。）と作物の表面および内部における農薬の消失に着目した、より理論的な「物理的モデル (physically based model)」を提案した。

物理的モデルでは、はじめに作物の成長を次の手順でモデル化した。

- ①ある時点 ( $T$ ) における作物の成長パラメータ ( $Y$ ) について、成熟時のそれぞれを  $T_{max}$ ,  $Y_{max}$  と表記して、 $T/T_{max}$ ,  $Y/Y_{max}$  の関数で表現した。
- ②過去の文献から、成長パラメータ ( $Y$ ) の指標を表 4 のとおり選定した。

なお、 $Y/Y_{max}$  と表現することにより、成長パラメータ ( $Y$ ) は、作物重量、体積、果実直径等成長に関するものであればどのようなパラメータでも可能となる点、品種間差異の影響を受けない点等が特徴として挙げられる。

表 4. 各作物の成長パラメータ (文献 4 から転載)

作物	文献	品種数	調査年数	$T_{max}$ (日)	成長パラメータ $Y$
リンゴ	Kolbe <sup>18)</sup>	5	14	105	直径 $D$
ナシ	Nii <sup>19)</sup>	2	3	126	直径 $D$
モモ	Roversi <sup>20)</sup>	3	3	104	直径 $D$
ネクタリン	Fogle and Faust <sup>21)</sup>	7	1	68	直径 $D$
キュウリ	Tazuke and Sakiyama <sup>22)</sup>	2	1	48	体積 $V$
レタス	Gray and Morris <sup>23)</sup>	1	2	60	乾重量
白キャベツ	Herzog <sup>24)</sup>	1	1	102	生重量
トマト	Klapwijk <sup>25)</sup>	1	2	40	生重量

③具体的な関数の一般形として

$$\frac{Y}{Y_{max}} = b \left( \frac{T}{T_{max}} - c \right)^d + a \text{ を導出した.}$$

この関数は、 $0.5 \leq \frac{T}{T_{max}} \leq 1$  (成育後期) の場合は成長曲線がほぼ 1 次関数に近似できることから、

$$\frac{Y}{Y_{max}} = B \left( \frac{T}{T_{max}} \right) + A$$

と近似することが可能である。それぞれの作物について、定数  $b, c, d, a, A, B$  を算出することによりそれぞれの作物の成長を表す関数が得られる。

文献 4 ではこれを基に、次のようにリンゴを例にして 1 次反応型と任意の次数での反応型による推定式を導出し、実測値との適合度の検証を行っている。

### 1.1.2.1. 1 次反応型による残留濃度の推定式の導出

リンゴ果実を球体とみなすと、体積  $V$  と直径  $D$  との関係は、

$$V = \frac{4}{3} \pi \left( \frac{D}{2} \right)^3 = \frac{\pi}{6} D^3$$

前述の式における定数  $b, c, d, a, A, B$  を求め代入すると、次の式が得られる。

$$\frac{V}{V_{max}} = 1.09^3 \left( \frac{T}{T_{max}} \right)^{2.4} \quad (3)$$

ここで

$V_{max}$  : 成熟時の体積

$T_{max}$  : 成熟に要する日数

また、リンゴ果実中の残留農薬濃度  $V_C$  は生物学的消失 (酵素による分解等) より減衰すると考え、次の一次反応式で表現した。

$$\frac{d}{dt}(Vc) = -Vkc \quad (4)$$

ここで

$V$  : リンゴの体積

$t$  : 最終散布時  $T_p$  からの時間  $(T - T_p)$

$c$  : 残留濃度

$k$  : 反応速度定数

式 (4) にリンゴの体積  $V$  の時間による関数である式

(3) を代入して微分方程式を解くと、残留濃度  $C(t)$  は次のようになる。

$$C(t) = \frac{C_0 \exp(-kt)}{\left(1 + \frac{t}{T_p}\right)^{2.4}} \quad (5)$$

ここで

$t_0$  : 最初の試料採取時点

$C_0$  : 最初の試料採取時点  $t_0$  における残留濃度

Quest らは、実際のリンゴの残留試験結果を式 (5) にあてはめて  $k$  を求めている。式 (5) によると  $k=0$  (果実中での農薬の消失はない) とした場合における残留濃度  $C(t)$  は果実の成長による希釈のみに影響を受け、分母 (果実の成長) を考慮しない場合における残留濃度  $C(t)$  は果実中の農薬の消失のみに影響を受けることがわかる。文献 4 では、このような実際の残留濃度の減衰、果実の成長による残留濃度の減衰および果実中の農薬の消失による残留濃度の減衰を同一の座標上にプロットし、相互の関係を視覚的に表現している。

### 1.1.2.2 任意の次数の反応型による残留濃度の推定式の導出

Quest らはさらに、式 (4) を任意の次のような次数  $n$  に一般化している。

$$\frac{d}{dt}(Vc) = -Vkc^n$$

$n$  : 次数

について、最終散布から  $T_{max}$  までの体積を  $V=A+Bt$  とすると、残留濃度  $C(t)$  は  $n$  に応じ次のようになる。

$$n=1 \text{ のとき, } \frac{C}{C_0} = \frac{V_0}{V} \exp(-kt)$$

$V_0$  : 最終散布時  $T_p$  における体積

$1 < n < 2, B \neq 0$  のとき、

$$\frac{C}{C_0} = \left( \left( \frac{V_0}{V} \right)^{1-n} - \frac{1-n}{2-n} \times \frac{k}{C_0^{1-n}} \times \frac{V}{B} \right)^{\frac{1}{1-n}} \times \left( 1 - \left( \frac{V_0}{V} \right)^{2-n} \right)^{\frac{1}{1-n}}$$

$n=2, B \neq 0$  のとき、

$$\frac{C}{C_0} = \frac{1}{\frac{V_0}{V} + \frac{V}{B} \times C_0 \times k \times \ln\left(\frac{V}{V_0}\right)}$$

$B=0, n \neq 1$  のとき、

$$\frac{C}{C_0} = (1 + (n-1) \times C_0^{n-1} \times k \times t)^{\frac{1}{1-n}}$$

これらから、 $n=1, 1.5, 2$  とした場合の 3 種類の反応型モデルを導出し、これらを用いて、表 4 の各作物における計 139 例の残留試験結果を基に、数学的モデルと物理的モデルの適合度の比較を行った。

その結果、物理的モデルの方が数学的モデルよりも適合度が概ね高かった。例えば、数学的モデルで最も適合度が高かったものは 1 次反応型であったが (139 例中 76 例が適合)、これらに物理的モデルをあてはめた場合、76 例中 67 例で物理的モデルの方がさらに適合度が高かった。67 例の内訳は 1 次反応型が 61 例、

1.5 次反応型が 6 例であった。また、数学的モデルで 2 番目に適合度が高かったものは平方根 1 次反応型であったが (139 例中 28 例が適合)、これらに物理的モデルをあてはめた場合、28 例中 21 例で物理的モデルの方がさらに適合度が高かった。21 例の内訳は 1 次反応型が 2 例、1.5 次反応型が 1 例、2 次反応型が 18 例であった。

### 1.1.3.2 相モデル (文献 4)

Quest らはさらに物理的モデルの改良を試みた。彼らは、植物中の農薬の消失は植物の表面と内部とは異なった作用により生じると考えた。具体的には、植物表面では光分解、生化学的な分解、揮散等によるものであり、植物内部ではほとんどが生化学的な分解であるとした。そして散布直後では、表面における農薬の消失の方が内部における消失よりも大きいと考え、図 2 の 2 相モデルの概念を考えた。

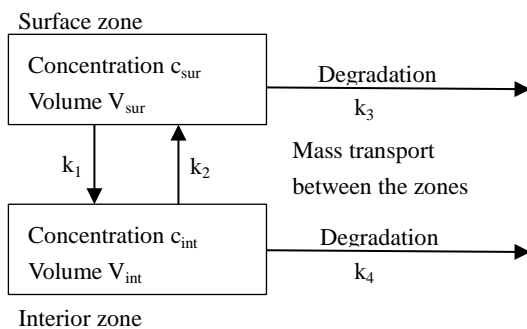


図 2.2 相モデルの概念 (文献 4 から転載)

このモデルにおいて、作物表面および内部における農薬残留量の減衰はそれぞれ次の式で表される。

表面における消失

$$\frac{d(cV)_{sur}}{dt} = -(k_1 + k_3)(cV)_{sur} + k_2(cV)_{int}$$

内部における消失

$$\frac{d(cV)_{int}}{dt} = k_1(cV)_{sur} - (k_2 + k_4)(cV)_{int}$$

これらの式より、作物全体における残留濃度  $c$  は

$$c = \frac{c_{sur}V_{sur} + c_{int}V_{int}}{V_{sur} + V_{int}}$$

この式に作物の体積の合計  $V_{tot} = V_{sur} + V_{int}$  をあてはめると、

$$c = \frac{(cV)_{sur,0}}{V_{tot}} \times \frac{k_1 e^{-k_4 t} + (k_3 - k_4) e^{-(k_1 + k_3) t}}{k_1 + (k_3 - k_4)}$$

各項の係数を整理し  $P_1 \sim P_4$  とすると、

$$c = \frac{P_1 e^{-P_2 t} + P_3 e^{-P_4 t}}{V_{tot}(t)}$$

$V_{tot}(t)$  は、過去のデータから、次のように近似される ( $K$  は作物固有の定数)。

$$\text{リンゴ} : K(0.3 + 0.7(t/105 + 0.55))^3$$

$$\text{ナシ} : K(0.7 + t/126)^3$$

$$\text{モモ} : K(0.5 + t/104)^3$$

$$\text{ネクタリン} : K(0.2 + 0.8(t/68 + 0.5))^3$$

作物の成長要因を考慮しなければ ( $V_{tot}$ : 一定と仮定)、次のようになる。

$$c = P'_1 e^{-P'_2 t} + P'_3 e^{-P'_4 t}$$

この 2 相モデルの減衰曲線を図 1 の 6 種類の数学的モデル式による減衰曲線と比較できるよう図 1 に重ねてプロットする (図 3)。

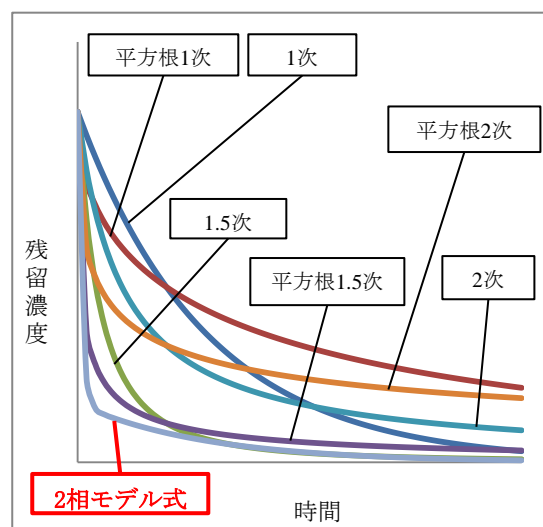


図 3.2 相モデルの減衰曲線 (筆者により作成)

Quest らは、280 例の作物残留試験結果により検証した結果、次の知見を得ている。

- ①全体の 70% は残留濃度の減衰要因として作物希釈が考えられた。
- ②約 90% において 2 相モデルは物理的モデルよりもよく適合した。
- ③平方根型モデルに適合した事例の 98% において 2 相モデルの方の適合度が高かった。

### 1.2. アルメリア大学グループ (スペイン) の研究 (文献 6~8)

アルメリア大学のグループは、性質の異なる農薬の有効成分の果菜類における残留試験を実施し、1.1.1 で述べた Timme らの 6 種類の数学的モデル式への適合度について研究した。具体的には、Real らは殺虫剤の有効成分メタミドホス (文献 6)、ベンゾイルフェニル尿素系殺虫剤 (文献 7) およびピレスロイド系殺虫剤 (文献 8) を対象物質として、トウガラシ、キュウリ、ミニトマト、ズッキーニ、サヤインゲンについて

て実施した. その結果を表 5 にまとめた. この結果をみると, Timme らの結果 (文献 2) と概ね同様の傾向であったといえる.

表 5. 推定モデルの適合度検証結果 (文献 6~8 を基に作成)

文献番号	農薬有効成分	作物	最適モデル式	
6	メタミドホス	トウガラシ	1.5 次	
		キュウリ	1 次	
		ミニトマト	平方根 1 次	
7	ベンゾイルフェニル尿素系殺虫剤 (ルフェヌロン, ジフルベンズロン, フルフェノクスロン, トリフルムロン, ヘキサフルムロン)	トウガラシ	平方根 1 次	
		ズッキーニ	ルフェヌロン: 平方根 1 次	その他の有効成分: 1 次
8	ピレストロイド系殺虫剤 (フェンプロパトリン, シフルトリン, デルタメトリン, フェンバレレート, アクリナトリン, フルバリネート, ビフェントリン)	サヤインゲン	1 次	フェンプロパトリン, フェンバレレート, アクリナトリン, フルバリネート, ビフェントリン
			平方根 1 次	シフルトリン
			1.5 次	デルタメトリン
		トウガラシ	1 次	フェンプロパトリン, ビフェントリン
			平方根 1 次	シフルトリン, フェンバレレート, フルバリネート
			平方根 1.5 次	デルタメトリン
			2 次	アクリナトリン
		ズッキーニ	1 次	フェンプロパトリン, シフルトリン
			平方根 1 次	フェンバレレート, フルバリネート, ビフェントリン
			平方根 1.5 次	デルタメトリン
			2 次	アクリナトリン

### 1.3. ニュージーランド政府系研究機関 (Plant & Food Research) の研究 (文献 9)

ニュージーランド政府系研究機関である Plant & Food Research の Holland らは, Quest らの 2 相モデル (文献 4) とは類似ではあるが, 独自の 2 相モデルを提案し, 実際の残留試験結果により適合度の検証を行った. これらについて以下にその概要を述べる.

#### 1.3.1. 2 相モデルの考え方および内容

カキを対象として, 果実に付着した農薬がまず速やかな消失 (第 1 段階) が起こり, その後緩やかな消失 (第 2 段階) が起こると考えた. そして, (農薬残留量)

= (農薬付着量) ÷ (果実重量) と定義し, 次の手順で推定式を導出した.

#### ① 農薬散布時の農薬付着量の算出

果実における農薬散布時の農薬付着量

$$D(t_1) = 2 \times W \times A(t_1) \quad (6)$$

ここで,  $t_1$  : 農薬散布日

$W$  : 有効成分投下量 [kg a.i./ha]

$A(t_1)$ : 散布日  $t_1$  における果実の表面積 [cm<sup>2</sup>] 【実測値】



- 2 : 農薬の単位有効成分投下量 1kg a.i./haを散布した場合に作物の単位表面積(1cm<sup>2</sup>)に付着する農薬の付着量[μg]【経験値】

②収穫時の農薬付着量の算出

散布時の農薬付着量  $D(t_1)$  が 2 段階で消失し収穫時 ( $t_2$ ) の果実における有効成分付着量  $D(t_2)$  になると仮定し、次のモデル式 (7) を提案した。

$$D(t_2) = \frac{D(t_1)}{1+R} (R e^{-k_1(t_2-t_1)} + e^{-k_2(t_2-t_1)}) \quad (7)$$

↑ ↑  
 第 1 段階 第 2 段階  
 (速い消失) (遅い消失)  
 $R, k_1, k_2$  : 経験則による消失定数

式 (7) に式 (6) を代入すると

$$D(t_2) = \frac{2 \times W \times A(t_1)}{1+R} (R e^{-k_1(t_2-t_1)} + e^{-k_2(t_2-t_1)}) \quad (8)$$

③果実重量の算出

果実を完全な球体とみなし、直径  $d$  および半径  $r$  とすると、

$$\text{体積 } V = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{d}{2}\right)^3$$

これに、カキの比重 (実測値約 0.92) を乗じると

$$\text{果実重量 } M = 1.22\pi \left(\frac{d}{2}\right)^3 \quad (9)$$

ここで Holland らは、カキの成長を指数関数で近似するのではなく、カキの開花からの日数  $t$  (日) を 3 段階に場合分けし、果実直径  $d$  をそれぞれ次の 3 種類の  $t$  の 1 次関数で近似する工夫をしている。

$$\left. \begin{aligned} d &= 1.0 + 0.061t \quad (0 < t < 69) \\ d &= 3.7 + 0.024t \quad (70 < t < 155) \\ d &= 7.4 + 0.0002t \quad (t > 155) \end{aligned} \right\} \quad (10)$$

④果実の残留濃度の推定式の導出

散布日  $t_1$ , 収穫日  $t_2$ , 収穫日  $t_2$  における農薬付着量  $D(t_2)$ , 収穫日の果実重量  $M(t_2)$ , 収穫日における残留量を  $P(t_2)$  は次のようになる。

$$P(t_2) = \frac{D(t_2)}{M(t_2)} \quad (11)$$

これに式 (8) を代入すると  $P(t_2)$  は最終的に次のようになる。また  $M(t_2)$  は実際の  $t_2$  に応じて、式 (9) および式 (10) から算出する。

$$P(t_2) = \frac{2 \times W \times A(t_1)}{M(t_2)(1+R)} (R e^{-k_1(t_2-t_1)} + e^{-k_2(t_2-t_1)}) \quad (12)$$

1.3.2. モデルの適合度の検証

Holland らは、揮発性の比較的高い (第 1 段階の消失が大きい) ダイアジノン ( $R$  値=3.4), ピリミホスメチル ( $R$  値=3) および揮発性の低い (第 1 段階の消失が小さい) ペルメトリン ( $R$  値=0) をカキに散布して得られた 15 例の残留試験結果を基に実測値と 2 相モデルによる推定値を比較し、次の結果を得た。

- ① 3 成分とも全体的には予測値が実測値を超えた。
- ② (予測値) ÷ (実測値) の比は平均で 3~5 であった。
- ③ ペルメトリンでは、4 例で予測値が実測値を大きく下回った。

1.4. イタリア政府系研究機関(ISPA) の研究 (文献 10)

イタリア政府系研究機関の Istituto di Scienze delle Produzioni Alimentari の Montemurro らは、残留農薬の人および環境への曝露の観点から、剤型の異なる農薬製剤を散布した場合の残留濃度の変化を把握するため、オレンジに散布された殺虫剤の有効成分であるクロルピリホスの残留濃度について、果実では 2 相モデル、葉および土壌では 1 次反応型モデルを用い、実測値との適合度を検証した。剤型は、乳剤、顆粒水和剤等を使用した。

1.4.1. 果実中の残留量推定モデル (2 相モデル)

Montemurro らは最適なモデルを求めるため、乳剤と顆粒水和剤による残留試験結果を用いて、1 次反応型モデル  $C = C e^{-kt}$  と 2 相モデル  $C = C_1 e^{-k_1 t} + C_2 e^{-k_2 t}$  の適合度を比較した。その結果、回帰式の決定係数  $R^2$  は表 6 のとおりとなり、2 相モデルの方がより適合度が高いことが確認された。これはクロルピリホスが比較的揮発性が高い (蒸気圧が高い) ため、散布後比較的速やかに消失することを示している。

表 6. 2 相モデルと 1 次反応型モデルによる回帰式の決定係数  $R^2$  の比較 (文献 10 を基に作成)

剤型	2 相モデル	1 次反応型モデル
乳剤	0.95	0.90
顆粒水和剤	0.94	0.91

1.4.2. 葉および土壌中の残留量推定モデル (2 相モデル)

葉および土壌については、1 次反応型モデル  $C = C e^{-kt}$  の適合度が表 7 のとおり高かった。

表 7. 1 次反応型モデルによる回帰式の決定係数  $R^2$  (文献 10 を基に作成)

剤型	葉	土壌
乳剤	0.98	0.99
顆粒水和剤	0.98	0.97

## 1.5. JMPR 専門家の研究 (文献 11)

FAO/WHO 残留農薬専門家会合 (Joint Expert Meeting for Pesticide Residues : JMPR) の専門家である Maclachlan ら (オーストラリア) は、農薬の残留基準値 (Maximum Residue Limits : MRL) 案導出の観点から、初期付着濃度および複数回散布後の残留濃度の推定方法について、過去に JMPR で評価された膨大な残留試験データおよび関連する公表文献を基にとりまとめた。彼らは、これまでに Timme らが提案した基本モデルを基に、初期付着濃度の複数の推定方法と複数回散布後の残留濃度の推定方法 (「day-zero-plus-decline」法と命名している。) の提案と適合度の検証を行った。これらについて以下にその概要を述べる。

### 1.5.1. 残留濃度推定のモデル式

バイエルの研究グループが提案した推定モデル (文献 1.2.4) を基に次の推定モデルを提案した。

$$\text{一次反応型モデル: } C(t) = C_0 \exp(-kt) \quad (13)$$

$$\text{高次反応型モデル: } C(t) = \frac{C_0}{(1 + \frac{t}{\beta})^\alpha} \quad (14)$$

$$\text{2相モデル: } C(t) = C_0 \times (g \times e^{-k_1 t} + (1 - g) \times e^{-k_2 t}) \quad (15)$$

ここで、 $C_0$ : 初期付着濃度  
 $k, k_1, k_2, \alpha, \beta$ : 減衰定数

### 1.5.2. 初期付着濃度 $C_0$ の推定方法

Maclachlan らは初期付着濃度  $C_0$  の推定方法として次の3種類を提案した。

#### ①推定方法 I

この方法は、実際の残留データから  $C_0$  を推定しようとしたものである。具体的には、次の手順で行った。

(i) 1993~2007年までに JMPR で評価された残留試験データを対象に、残留性の観点から同等とみなせる剤型、収穫前日数が14日以内 (ほとんどの作物) または7日以内 (成育の早い作物) のデータで、散布後0日 (day-zero) のデータ  $C_0$  を約4,600例抽出した。

(ii) 異なった有効成分投下量による残留濃度を標準化するために、 $C_0$  を有効成分投下量 1kg/ha の濃度  $C_{0,norm}$  に補正した。

(iii) これらのデータを、作物ごとに中央値、90パーセンタイル値および95パーセンタイル値を算出した。なお、1.5.1における  $C_0$  には、90パーセンタイル値の  $C_{0,norm}$  を用いた。

#### ②推定方法 II

この方法は、作物全体に散布した農薬が作物の可食部にどの程度付着したか (すなわち可食部の被覆率) を基に  $C_0$  を推定するというものである。具体的には、次の式で表した。この  $C_0$  値も実際の残留量の推定に用いる場合は、①のように有効成分投下量 1kg/ha の濃度  $C_{0,norm}$  に補正する (推定方法 III についても同様)。

$$C_0 = \frac{D \times 1000 \times f_{int} \times f_{commodity}}{Y_{commodity}}$$

ここで、 $D$ : 有効成分投下量

$f_{int}$ : 作物体への付着割合

$f_{commodity}$ : 作物体に占める可食部の割合

$Y_{commodity}$ : 可食部の単位面積当たりの収量 (t/ha)

$f_{int}$  の具体的な数値は、Linders らが様々な作物について公表している<sup>26)</sup>。 $f_{commodity}$  および  $Y_{commodity}$  は作物学や農業統計から推定することになる。なお、 $f_{commodity}$  のデータがない場合には、Maclachlan らはデフォルト値として果実類については0.1、葉菜類については1.0を提案している。

### ③推定方法 III

この方法は、前述の Holland らがカキの残留濃度推定に用いた、カキの果実の単位面積当たりの有効成分の初期付着量の経験値  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  を様々な作物に外挿し、 $C_0$  を推定するというものである。具体的には、次の式で表した。

$$C_0 = 2 \times \frac{f_{int,x}}{f_{int,persimmon}} \times \frac{LAI_x}{LAI_{persimmon}}$$

ここで、2: カキにおける単位面積当たり有効成分付着量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

$f_{int,x}$ : 作物 x への付着割合

$f_{int,persimmon}$ : カキにおける付着割合

$LAI_x$ : 作物 x の圃場被覆割合

$LAI_{persimmon}$ : カキの圃場被覆割合

Maclachlan らは  $f_{int,persimmon}=0.8$ ,  $LAI_{persimmon}=2.5$  としている。また、様々な作物の  $f_{int,x}$  および  $LAI_x$  については、Lee らが報告している<sup>27)</sup>。

### 1.5.3. 複数回散布による残留濃度の推定と適合度の検証

#### 1.5.3.1. 複数回散布による残留濃度の推定

Maclachlan らは次の手順で複数回散布による残留濃度の推定を行った。

#### ①i回目の散布における農薬の初期付着濃度 $C_{0i}$ の導出

$C_{0i}$  を以下のように導出した。

$$C_{0i} = C_{0,norm} \times D_i$$

ここで、 $D_i$  は i 回目の有効成分投下量 (kg a.i./ha)

#### ②i回目の散布における残留濃度 $C_i$ の導出

$C_{0i}$  を 1.5.1 の残留濃度推定のモデル式 (13) ~ (15) に代入し  $C_i$  を導出した。1次反応モデルである式 (13) の場合は、次のようになる。

$$C_i = C_{0i} \times e^{-kt}$$

### ③ i回散布における総残留濃度 $C_{total}$ の導出

第1回目の散布から第i回目までの散布を行った場合における総残留濃度 $C_{total}$ は各 $C_i$ を足し合わせて導出した。

$$C_{total} = \Sigma C_i$$

### 1.5.3.2. 適合度の検証

実際のデータを用いて各推定モデルによる推定の適合度を検証した。なお、 $C_{0,norm}$ は推定方法Iを用いている。

#### ① 1次反応型モデル

仁果類（リンゴ、ナシ）およびサヤインゲンにおけるスピロテラマトの残留濃度について、1次反応型モデルを用いて推定を行った結果、実測データの半分以下が推定中央値以下となり、実測値の最大値は推定最大値を下回った（図4）。

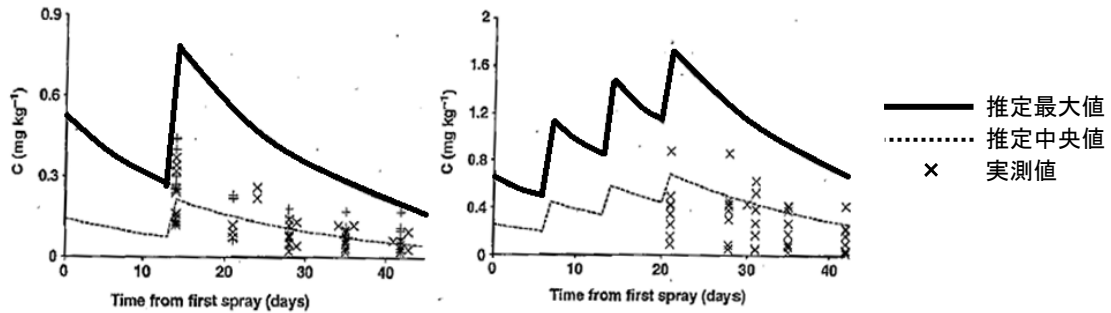
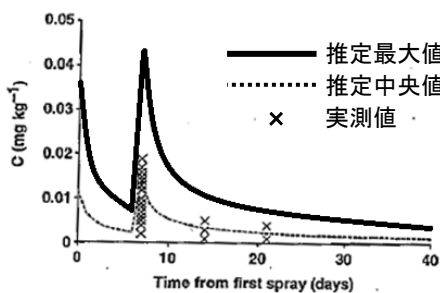


図4. 一次反応型モデルにより推定したスピロテラマトの残留濃度（左：仁果類，右：サヤインゲン）【文献14から転載】

#### ② 高次反応型モデルおよび2相モデル

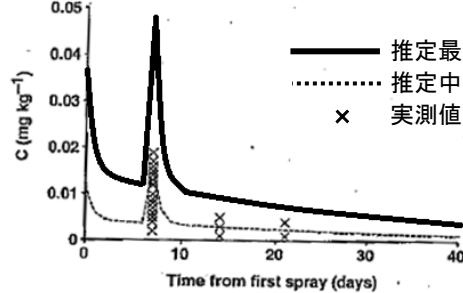
散布初期に光分解により速やかに消失し、その後緩やかに消失することが知られているアバメクチンは1

次反応型モデルでの適合度が低かったため、高次反応型モデルおよび2相モデルにより推定を行ったところ、実測値を反映した適切な推定が可能となった(図5,6)。



$$\begin{aligned} \text{推定式 } C(t) &= \frac{0.8 \times C_0}{t + 0.8} \\ \alpha &= 1 \\ \beta &= 0.8 \end{aligned}$$

図5. 高次反応型モデルにより推定したアバメクチンの残留濃度（リンゴ）



$$\begin{aligned} \text{推定式 } C(t) &= C_0 \times (g \times e^{-1.386t} + (1-g) \times e^{-0.033t}) \\ k_1 &= 1.386 / \text{day} \\ k_2 &= 0.033 / \text{day} \end{aligned}$$

図6. 2相モデルにより推定したアバメクチンの残留濃度（リンゴ）

【図5,6ともに文献14から転載】

## 2. 国内文献

### 2.1. 高知県農業技術センターグループの研究（文献12～16）

我が国におけるこの分野の研究は、前述の海外の研究とは別個に、高知県農業技術センターのグループが1970年代から取り組んできた。山本らは、まずキュウリ、トマト等果実の肥大が速い果菜類に注目し、それらに散布した農薬の残留濃度の減少は、農薬自体の消失のみならず、果実の肥大に伴う希釈が大きな要因で

はないかと考え、それらの関係を解明した(文献12,13)。また初期付着量をモデル的に調査する手法も提案した。島本は、これらの知見を踏まえ、さらに同県特産のマイナー作物である果菜類（シトウ、未成熟ササゲ）と葉菜類（シュンギク、ハナニラ）を対象に、1次反応型モデルによる残留濃度の推定と適合度の検証を行った（文献14～16）。これらについて以下にその概要を述べる。

### 2.1.1. 果菜類の果実の肥大速度と残留濃度の関係の解明および農薬の初期付着率のモデル化 (文献 12,13)

#### 2.1.1.1. 果菜類の果実の重量増加速度と残留濃度の半減期の関係の解明

山本らは、キュウリ、メロン、ナス、ピーマン、トマト、インゲンおよびオクラについて、果実の重量の

増加が開花後日数のほぼ指数関数になっていることに着目し、果実の重量が2倍になる日数(果重増日数)を算出した。その結果と実際に散布した農薬の有効成分(TPN, ダイホルタン, キノメチオネート, MEP)の残留濃度の半減期を比較した。表8に果重増日数と半減期により順列を付けた農薬の有効成分の比較を示す。

表 8. 果重増日数と半減期による順列 (文献 12 を基に作成)

果重増日数		キュウリ<オクラ<インゲン<ピーマン<ナス<トマト<メロン
半減期	TPN	キュウリ<オクラ<ナス<インゲン<ピーマン<トマト<メロン
	ダイホルタン	オクラ<インゲン<ナス<キュウリ<ピーマン<トマト
	キノメチオネート	オクラ<キュウリ<ナス<ピーマン<インゲン<トマト<メロン
	MEP	オクラ<キュウリ<ナス<インゲン<ピーマン<トマト<メロン

山本らは、これにより、農薬有効成分の半減期による順列と果重増日数による順列の傾向は概ね似ており、果実の肥大が残留濃度の減少に大きく影響していると述べている。

#### 2.1.1.2. 果菜類の果実の農薬の初期付着率のモデル化

山本らは、農薬の散布液の果実表面への付着率をモデル化するため、展着剤を加えた水に果実を浸漬し、付着した水の重量を果実重量で除した値を付着率とした。その結果、付着率の高い順に次のとおりとなった

(( )内は付着率を示す)。オクラ (2.13%), ピーマン (1.14%), インゲン (0.73%), ナス (0.48%), キュウリ (0.34%), トマト (0.25%), メロン (0.19%)。

この順列とTPN, ダイホルタン, キノメチオネート, MEP およびダイホルタンを散布して1日経過した後の各作物の残留濃度による順列を表9に示す。山本らは、DDVPを除く農薬の有効成分では両者は概ね似た傾向があるが、DDVPは著しい揮散性があるためこの傾向はあてはまらなかったとしている。

表 9. 付着率と農薬の有効成分散布1日後の残留濃度による順列 (文献 12,13 を基に作成)

付着率		オクラ>ピーマン>インゲン>ナス>キュウリ>トマト>メロン
残留濃度	TPN	オクラ>ピーマン>インゲン>ナス>キュウリ>トマト>メロン
	ダイホルタン	オクラ>ピーマン>ナス>インゲン>キュウリ, トマト, メロン
	キノメチオネート	オクラ>ピーマン>インゲン>キュウリ>トマト>ナス>メロン
	MEP	オクラ>ピーマン>インゲン>トマト>キュウリ>ナス>メロン
	DDVP	キュウリ>ナス, トマト, ピーマン>オクラ, インゲン, メロン

### 2.1.2. シントウおよび未成熟ササゲにおける残留濃度の推定 (文献 14)

島本は、これまでの知見を踏まえ同県特産のマイナー作物であるシントウおよび未成熟ササゲの残留濃度の推定を次のように行った。

#### 2.1.2.1. 初期付着率

果実を展着剤の5,000倍液に浸漬し付着した水の重量を果実重量で除したものを付着率とし、次のように付着率(y)を果実重量(x)で近似した。

$$\text{シントウ} : y = 0.1430x^{-5.765}$$

$$\text{未成熟ササゲ} : y = 5.2017x^{-0.4393}$$

#### 2.1.2.2. 果実重量

果実の重量が(果実の長さ) × (直径)<sup>2</sup>と相関が高いことに着目しそれらを測定することにより、次のように果実の重量(W)を開花後の経過日数(T)の指数

関数で近似した。シントウの近似式は、4月の調査の結果を基にしているが、定数は平均気温により異なるため、この他に5, 6, 8月における調査の結果から近似した4種類の式も提示している。

$$\text{シントウ} : W = 0.1430e^{0.2197T} \quad (\text{調査月: 4月の例})$$

$$\text{未成熟ササゲ} : W = 0.0376e^{0.4123T} \quad (\text{調査月: 11~12月})$$

#### 2.1.2.3. 残留濃度の推定

以下の手順で最終残留濃度を推定した。

①散布時の果実重量  $W_{pre}$  と収穫時の果実重量  $W_{crop}$  を推定し、果実肥大に伴う農薬残留濃度の減少割合  $Dec(\%) = W_{pre} / W_{crop}$  を算出。

②1回散布1日後の推定残留濃度  $PPRC_1$  を、 $PPRC_1 = (\text{有効成分含有率 } E_{conc}, \%) \div (\text{希釈倍率 } Dil) \times (\text{薬$

液付着率  $SDep, \%$ )  $\times$  (果実肥大に伴う農薬残留濃度の減少割合  $Dec_1$ ) により算出。

③*i*回目の散布における残留濃度の推定値  $PPRC_i$  とし、複数回散布における最終的な残留濃度の推定値  $PPRC$  を以下により算出。

$$PPRC = \sum PPRC_i$$

#### 2.1.2.4. 適合度の検証

シントウでは12有効成分、未成熟ササゲでは5有効成分について、最終散布1日後の残留濃度 ( $APRC$ ) を測定し、それぞれ2.1.2.3の方法により推定した最終散布1日後の残留濃度 ( $PPRC$ ) と比較した。比較は、 $APRC$  (実測値)  $\div$   $PPRC$  (推定値)  $\times 100$  により算出した数値により行った。

その結果、両作物とも推定  $\gg$  実測値の傾向であったが、シントウでは、12~88%、未成熟ササゲでは49~74%とバラツキが大きかった。島本は、バラツキの原因として、有効成分の性質よりも、試験時期、栽培状況、葉の重なり、散布者による差等数値化できない要因が大きく絡んでいると考えられ、残留推定が進歩しない一因であると述べている。

#### 2.1.3. シュンギクにおける残留濃度の推定 (文献 15)

島本は、それまで果菜類を対象に研究してきたが、この文献では初めて葉菜類であるシュンギクを対象に残留濃度の推定を行った。

##### 2.1.3.1. 初期付着率

可食部である側枝 (分枝基部からその側枝の頂部まで) を展着剤の5,000倍液に5秒間浸漬し付着した水の重量を果実重量で除したものを付着率とし、葉の長さが7cmから収穫適期の20cmまでの付着率を測定しその平均値である28.4%を推定に用いた。

##### 2.1.3.2. 側枝重量

側枝の重量が側枝の長さとの相関が高いことに着目しそれらを測定することにより、次のように側枝の重量 ( $W$ ) を分枝後経過日数 ( $T$ ) の指数関数で表した ( $\lambda$ : 成育速度定数)。

$$W = ae^{\lambda T} \quad (16)$$

ここで、島本は成育速度定数  $\lambda$  が平均気温 ( $T$ ) に依存することに着目し、実際の測定により次の近似式を得ている。

$$\lambda = 0.1266T - 0.05299 \quad (17)$$

式 (17) を用い実際の平均気温から  $\lambda$  を算出し、その値を式 (16) に代入することにより式 (16) の定数が定まる。例えば、2006年3月17日~4月17日までの調査では、平均気温が15.9°Cであったので式 (17) に代入して  $\lambda = 0.1667$  となり、この数値と実際の重量測定から得られた結果を踏まえ、式 (16) は次のようになる。

$$W = 0.0709e^{0.1667T}$$

島本はこのようにして計6つの調査時期についてそれぞれ近似式を得ている。

##### 2.1.3.3. 残留濃度の推定

以下の手順で最終残留濃度を推定した。

①推定式として次の1次反応型モデルを用いた。

$$C = C_0 \exp(-\lambda t)$$

ここで、 $C_0$ : 初期付着濃度

$\lambda$ : 生育速度定数

②初期濃度  $C_0 =$  (有効成分含有率)  $\div$  (希釈倍率)  $\times$  (初期付着率=28.4) により算出。

③生育速度定数  $\lambda$  は、2.1.3.2により算出。

##### 2.1.3.4. 適合度の検証

算出した推定値  $C$  を、8有効成分による残留試験を実施した結果と比較した値 (実測値  $\div$  推定値) により適合度を検証した。

その結果、採取散布直後では、0.1~1.7、散布1日後では0.7~1.2、散布3日後では0.9~1.5、散布7日後では0.8~1.7、散布14日後では0.5~1.8、散布21日後では0.8~2.1、散布28日後では0.1~2.6となり、全体としては0.5~2.0の範囲内に入っており、適合度は高かったと報告している。

##### 2.1.4. ハナニラ (文献 16)

島本は、シュンギク (文献 15) と同様の方法により高知県の新たな有望品目としてのハナニラ (可食部: 花茎) を対象に残留濃度の推定を行った。

##### 2.1.4.1. 初期付着率

シュンギクと同様の方法により、花茎重量が収穫直前から収穫期までのもの (1.5~3g) の付着率を測定しその平均値である4.2%を推定に用いた。

##### 2.1.4.2. 花茎重量

花茎重量が花茎長と相関が高いことに着目しそれらを測定することにより、シュンギクと同様の方法で花茎重量を花茎形成後の経過日数で近似した (近似式は示されていない.)。

##### 2.1.4.3. 残留濃度の推定

シュンギクと同様に次の推定式として1次反応型モデル  $C = C_0 \exp(-\lambda t)$  を用いて推定しているが、具体的な推定式は示されていない。生育速度定数  $\lambda$  は、2.1.4.2により算出した。

##### 2.1.4.4. 適合度の検証

6有効成分による残留試験を実施した実測値と推定値をグラフ化し、適合度は高かったと考察している。ただし、シントウ、未成熟ササゲおよびシュンギクの

ように（実測値÷推定値）のような具体的な数値での検証は文献 16 の中では行っていなかった。

## 2.2. 日本植物防疫協会グループの研究（文献 17）

農業環境技術研究所は日本植物防疫協会と共同し、マイナー作物の効率的な登録促進のために、作物残留試験データのある作物からデータのない他の作物への外挿の可能性を判断する手法として研究を行った。この研究は藤田らによって再整理され公表されたが、果菜類および葉菜類を対象として薬液付着率をモデル試験により算出し、農薬散布時および収穫時における作物重量を基に作物の成長による希釈効果を考慮して収穫時の農薬残留濃度を推定するものである。作物重量は実測値を用いるか、肥大成長曲線を用いて得られる推定値を用いることとしている。したがって、実測値を用いた場合は当然に残留濃度推定の精度は上がることになる。この推定モデルは、これまで述べてきた推定モデルのような散布後の経過日数を独立変数とした関数という形にはこだわらずに、付着率と作物重量について原則として実測値を用いて残留濃度を高い精度で推定しようとしたものである。さらに精度を向上させるため、農薬自体の減衰も考慮した「残存係数」という概念も導入している。これらについて以下にその概要を述べる。なお、この研究では分析試験経費をかけられないマイナー作物の残留濃度を高い精度で予測する目的から、残留分析技術者以外でも比較的容易に取得可能な実測値を組み込むアプローチが採用されている。このため、薬液付着率を取得する手法の標準化も図られている。

### 2.2.1. 果実類モデル

#### 2.2.1.1. 初期付着率

薬液付着率は、果実を水に瞬間浸漬して水を切ったのち浸漬前後の重量を測定し、果実重量で除して求めている。この検討に当たり実際の果実で残留分析を実施し検証した結果、極端に小さい果実でない限りこの方法が実際の薬液付着率を最も反映していることを確認している。この方法により果樹については延べ 29 作物、野菜（果菜類）については 11 作物について具体的な付着率を得ている。

なお、実際の農薬散布では浸漬ほどの付着率は得られないため、スプレー法による付着率も調査した結果、実際の付着率は浸漬によるものの 0.8 倍以内であることを確認した。このため後述の残農濃度の推定に用いる付着率は、この係数 (0.8) により補正している。

#### 2.2.1.2. 残留濃度の推定

農薬の分解を考慮しない単回散布モデルでは、果実表面への推定農薬付着量を収穫期の果実重量で除すことにより、果実の推定残留濃度が得られる。しかし、より一般的な複数回散布モデルを構築するためには、果実の肥大成長と農薬の分解消失を考慮する必要があ

るとして、藤田らは推定モデル式（3 回散布の場合）を提案した。推定モデル式を式 (18) に示す。

$$C_{t3} = \frac{P \cdot 0.8 \left( (S1 \cdot W1 \cdot D^{t1} + S2 \cdot W2) D^{t2} + S3 \cdot W3 \right) D^{t3}}{100 \cdot W_{t3}} \quad (18)$$

$C_{t3}$  : 最終散布  $t3$  日後の推定残留濃度 (mg/kg)

$P$  : 薬液濃度 (ppm)

0.8 : 浸漬による付着率の実際の農薬散布への補正係数

$S$  : 浸漬による付着率 (実測値)

$S1, S2, S3$  : 1, 2, 3 回目散布時の各付着率

$t$  : 経過日数 (日)

$t1$  : 1 回目散布から 2 回目散布までの日数

$t2$  : 2 回目散布から 3 回目散布までの日数

$t3$  : 3 回目散布から収穫までの日数

$W$  : 果実重量 (g)

$W1, W2, W3$  : 1, 2, 3 回目散布時の各果実重量 (実測値または肥大成長曲線から推計)

$W_{t3}$  : 最終散布  $t3$  日後の果実重量 (実測値または肥大成長曲線から推計)

$D$  : 残存係数 ( $1 \leq$ ) (1 日当たりの残存割合。日 5% 消失であれば 0.95)

なお、藤田らは残存係数を次のように定義し算出しているが、確立した方法がないので適用は慎重に行う必要があると述べている。

$$D = 1 - (\text{濃度減衰率} - \text{重量増加率})$$

$$\text{濃度減衰率} = \frac{d1 \times \left(\frac{c1}{c2}\right)^{\frac{1}{d1}} + d2 \times \left(\frac{c2}{c3}\right)^{\frac{1}{d2}}}{d1 + d2}$$

$$\text{重量増加率} = \frac{d1 \times \left(\frac{w2}{w1}\right)^{\frac{1}{d1}} + d2 \times \left(\frac{w3}{w2}\right)^{\frac{1}{d2}}}{d1 + d2}$$

$c1, c2, c3$  : 最終散布後 1 回目, 2 回目, 3 回目の各採取日の残留濃度 (実測値)

$w1, w2, w3$  : 最終散布後 1 回目, 2 回目, 3 回目の各採取日の果実重量 (実測値肥大成長曲線から推計)

$d1$  : 1 回目採取から 2 回目採取までの日数

$d2$  : 2 回目採取から 3 回目採取までの日数

#### 2.2.1.3. 適合度の検証

適合度の検証のため、実際の農薬を様々な濃度で散布して得た実測濃度と推定濃度から平均乖離度 (各経過日における推定濃度を実測濃度で除した値の平均値) を算出した。その結果として以下のように非常に高い適合度が得られたと報告している。なお、果実重量と付着率は実測値を用いている。

ウメ 0.5~1.4, リンゴ 0.6~0.9, カリン 0.6~0.8, トマト (L サイズ) 0.7~1.5, トマト (M サイズ) 0.5~1.3, トマト (S サイズ) 0.7~1.9, キュウリ 1.0~1.1, ピーマン 0.8~1.3, インゲン (L サイズ) 0.8~1.5, インゲン (M サイズ) 0.7~1.2, イチゴ 1.8

## 2.2.2. 葉菜類モデル

### 2.2.2.1. 初期付着率

葉菜類の初期付着率の算出に当たっては、表面構造等が作物によって異なるので果実類のような浸漬法は適用できなかった。そのため、円形のろ紙およびそれと同型に切り出した作物葉片とを横一列に並べハンドスプレーを用いて一定速度で移動させながら水を散布し散布前後の重量変化から付着量を求め、ろ紙の付着量に対する割合を付着率とした。

### 2.2.2.2. 残留濃度の推定

藤田らは、葉菜類の残留推定のモデルの構築に当たって、葉菜類の繁茂状態は果実類のように単純でないこと等から、検討の結果、単位面積当たりの散布量、作物体の散布液補足率(被覆面積率)、葉面の葉液付着率および単位面積当たりの株数から初期付着率を求めることにより、葉菜類の初期濃度の再現性が高まったとしている。このように作物による被覆面積率を考慮する考え方は、Maclachlanら(文献11)による初期残留濃度の推定方法Ⅱの考え方に類似している。具体的な推定モデル式として式(19)を提案した(3回散布の場合)。

### 2.2.2.3. 適合度の検証

適合度の検証のため、実際の農業を様々な濃度で散布して得た実測濃度と推定濃度から平均乖離度(各経過日における推定濃度を実測濃度で除した値の平均値)を算出した。その結果は、コマツナ 1.0~1.2, シュンギク 1.4~1.5, 金時草 0.9~1.0 となり、果実類と同様に非常に高い適合度が得られたと報告している。

$$C_{t3} = \frac{(A_1 \cdot \frac{V_1}{100} \cdot Q \cdot D^{t_1} + A_2 \cdot \frac{V_2}{100} \cdot Q) D^{t_2} + A_3 \cdot \frac{V_3}{100} \cdot Q \cdot D^{t_3}}{100 \cdot N \cdot W_{t3}} \quad (19)$$

$C_{t3}$ : 最終散布 $t_3$ 日後の推定残留濃度(mg/kg)

$A$ : 面積当たりの有効成分投下量(mg/m<sup>2</sup>)

$A_1, A_2, A_3$ : 1, 2, 3回目散布の有効成分投下量

$V$ : 被覆面積率(%)

$V_1, V_2, V_3$ : 1, 2, 3回目散布時の各被覆面積率

$Q$ : 付着率(%) ろ紙に同一条件で散布した場合の付着率

$D$ : 残存係数(≤1)

$t$ : 経過日数(日)

$t_1$ : 1回目散布から2回目散布までの日数

$t_2$ : 2回目散布から3回目散布までの日数

$t_3$ : 3回目散布から収穫までの日数

$N$ : 面積当たり株数(株/m<sup>2</sup>)

$W_{t3}$ : 最終散布 $t_3$ 日後の果実重量(実測値)

## おわりに

今回の調査により、作物の残留濃度の推定モデルに関して海外および我が国での研究の流れとその概要について把握できた。特に海外では、1次反応型モデルから出発し様々な検討が行われ、現在では2相モデルが農業自体の消失や作物の成長による残留濃度の希釈も含めて説明できる包括的なモデルとして位置付けられていると考えられた。また、モデルの適合の精度を上げるためには、初期付着量(率)に関するデータの蓄積、作物の成長のパラメータ化およびその蓄積、残留濃度のバラツキの評価等が重要になると考えられた。ただし、モデルに求められる精度はその用途によっても異なることから、精度の向上に関する検討はモデルの用途を十分考慮した上で行う必要があると考えられる。

今回の調査において我々は必ずしも関連文献を網羅的に収集できたとは認識していないので、重要な文献を見落としていたおそれは否定できないと考えている。また、本稿における各文献の紹介についても意を尽くしていない部分も多々あったと感じている。しかしながら、これまで我が国においてこの分野における国内外の動向をまとめた調査、文献等はなかったと思われるので、本稿が我が国におけるこの分野の今後の研究の一助になれば、我々の所期の目的を果たせたのではないかと考えている。

## 引用文献

- 1) Timme, G., and Frehse, H. (1980); Pflanzenschutz-nachrichten Bayer, 33, 47-60
- 2) Timme, G. (1986); Pflanzenschutz-nachrichten Bayer, 39, 187-203
- 3) Walter, H. F. (1993); Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer, 46, 265-288
- 4) Quest, S. (1993); Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer, 46, 289-314
- 5) Frehse, H. and Walter, H. F. (1994); Residuos de Plaguicidas'94, III. Seminario Internacional Sobre Residuos de Plaguicidas, 35-85
- 6) Real, A.A. (1999); J. Agric. Food Chem., 47, 3355-3358
- 7) Lopez-Lopez, T. (2003); Pest Management Science, 60, 183-190
- 8) Galera, M.-M. (2003); J. Agric. Food Chem., 51, 5745-5751
- 9) Holland, P. T. (1996); Plant Protection Conf., 49, 192-197
- 10) Montemurro, N. (2002); J. Agric. Food Chem., 50, 5975-5980
- 11) Maclachlan, D. J. and Hamilton, D. (2010); Food Additives and Contaminants, 27 (3), 347-364
- 12) 山本公昭(1982); 植物防疫, 36 (12), 555-560

- 13)市原勝(1992) ; 農薬研究, 38 (4), 42-48
- 14)島本文子(2007) ; 高知県農業技術センター研究報告, 16, 31-38
- 15)島本文子(2009) ; 高知県農業技術センター研究報告, 18, 9-16
- 16)島本文子(2012) ; 高知県農業技術センター研究報告, 21, 25-32
- 17)藤田俊一ら(2013) ; 植物防疫, 67 (2), 55-61
- 18)Kolbe, W.(1979) ; Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer, 32, 97-163
- 19)Nii, N.(1980) ; J. Horticulture Sci. 55, 385-396
- 20)Roversi, A.(1978) ; Annali della Facolta de Agraria, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Milano, 18, 165-191
- 21)Fogle,H.W. and Faust, M.(1976) ; J. Ameri.Soc.Horticultural Sci. 101, 434-439
- 22)Tazuke, A. and Sakiyama, R.(1984) ; J. Jap.Soc.Horticultural Sci. 53, 30-37
- 23)Gray, D. and Morris, G.E.L.(1978) ; J. Agri. Sci. 91, 523-529
- 24)Herzog, F.-N. (1982) ; Gartenbau 29, 323-325
- 25)Klapwijk, D. (1981) ; Neth. J. Agri. Sci. 29, 179-188
- 26)Linders, J. (2000) ; Pure. Appl. Chem. 72, 2199-2218
- 27)Lee, W.-T. (1983) ; J. Agricult. Res. China. 32, 292-302



# 農薬登録に関する欧州連合の法制度

白戸洋章<sup>1</sup>，鶴居義之<sup>2</sup>，早川泰弘<sup>2</sup>

<sup>1</sup>農林水産省横浜植物防疫所

<sup>2</sup>独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

欧州連合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及び91/414EECの廃止に関する欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1107/2009 (2009年10月21日付け)」<sup>i</sup>に基づいて行われている。この規則では、農薬の評価プロセスがEUレベルでの有効成分の評価と国レベルでの植物防疫剤(製剤)の評価に分けられ、評価プロセスの各段階の期限が明確に定められている。また、国レベルで行われる植物防疫剤の評価の結果が、環境条件等が同等な区域内で共有される仕組みが設けられている。本規則はこのほか、ハザードベースの評価基準、低リスク有効成分等への優遇措置、代替候補を含有する植物防疫剤の比較評価、データ保護と共有、有効成分の同等性評価、遺伝子組換え体を含有する植物防疫剤の販売と使用等についても規定している。

**Keywords** : 欧州連合、植物防疫剤の販売並びに理事会指令 79/117EEC 及び 91/414EEC の廃止に関する欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1107/2009 (2009年10月21日付け)、農薬登録

## 緒 言

農薬は近代農業に不可欠な資材であるが、適切に利用しなければ、ヒトの健康や環境に悪影響を及ぼす可能性があることから、各国は農薬を効果的に利用しつつ、それらの負の影響を回避するため、様々な規制を行っている。とりわけ農薬の販売・使用の主要な国・地域である米国や欧州の規制制度は、世界的な影響力がある。

この状況を踏まえ、今回、農薬登録に関する欧州連合(以下「EU」という。)の法令「植物防疫剤の販売並びに理事会指令 79/117EEC 及び 91/414EECの廃止に関する欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1107/2009 (2009年10月21日付け)」(以下「規則 1107/2009」という。)を調査したので、本法令に基づく制度の概要について報告する。

## 2. 規則 1107/2009 の制定経緯

規則 1107/2009 制定以前のEUにおける農薬登録に係る制度は「植物防疫剤の販売に関する理事会指令 91/414/EEC (1991年7月15日付け)」<sup>ii</sup> (以下「指令 91/414」という。)である。本指令の採択を受けて、EUは、当時加盟国で使用が認められていた有効成分を指令 91/414 の枠組みで再評価することになり、その進捗状況を記した 2001 年 7

月 25 日付けの報告書が欧州委員会から欧州理事会と欧州議会に提出された。この報告書の技術附属書 (Technical Annex) の中で、指令 91/414 の問題点が指摘されると共に、指令の改正が欧州理事会と欧州議会に諮られている。これを受けて欧州理事会は 2001 年 12 月 12 日に、欧州議会は 2002 年 5 月 30 日に指令 91/414 の見直し手続を進めることを欧州委員会に要請し、2006 年 7 月 12 日に欧州委員会から新法案が提出され、2009 年 10 月 21 日に規則 1107/2009 を採択、2011 年 6 月 14 日に施行された。

上記報告書の中で指摘された指令 91/414 の問題点としては、例えば、暫定認可の仕組みがある。EU では、指令 91/414 により有効成分の評価と植物防疫剤の評価を別々に行う仕組みが導入されており、これによる新規有効成分を含む植物防疫剤の導入の遅れを避けるために、有効成分の評価結果が出る前に、各加盟国が植物防疫剤を評価し、3 年を上限とする暫定的な期間、認可することが可能とされていた。この暫定認可の制度のため、正規の評価手続と暫定認可の評価手続の重複という、行政負担の増加が見られたり、申請者が正規の手続を踏むインセンティブが弱まったりした。このような事態を踏まえ、規則 1107/2009 では、暫定認可の適用を 2016 年 6 月 14 日までに限定している。

この他にも、①認可の相互承認の仕組みを各国が導入していなかったこと、②より安全な農薬を認可する仕組みがなかったこと、③農薬の使用現場の周辺住民への情報提供が定められていなかったこと等が指令 91/414 の問題点として指摘されており、規則 1107/2009 では、それぞれ①農薬登録に関する法令を「指令」から「規則」に変更し、加盟国の法整備を待たずに直接、行政機関や企業に対する効力を持たせたこと、②代替候補を含有する植物防疫剤の比較評価の導入、③農薬の使用記録の保管義務および第三者による記録へのアクセス等の明記といった対応がなされている。

### 3. 規則 1107/2009 の構成

規則 1107/2009 は、本文が第 I 章から第 XI 章までの 84 条で構成され、それに附属書が I から V まで添付されている。ただし附属書 III には 2014 年 8 月 14 日時点で、該当する製剤助剤は掲載されていない。(表 1)

表 1. 規則 1107/2009 の構成

第 I 章	総則 (第 1 条～第 3 条)
第 II 章	有効成分、薬害軽減剤、協力剤及び製剤助剤 (第 4 条～第 27 条)
第 III 章	植物防疫剤 (第 28 条～第 57 条)
第 IV 章	補助剤 (第 58 条)
第 V 章	データ保護及びデータ共有 (第 59 条～第 62 条)
第 VI 章	情報へのパブリックアクセス (第 63 条)
第 VII 章	植物防疫剤及び補助剤の包装、表示及び広告 (第 64 条～第 66 条)
第 VIII 章	管理 (第 67 条～第 68 条)
第 IX 章	緊急事態 (第 69 条～第 71 条)
第 X 章	行政及び会計規定 (第 72 条～第 79 条)
第 XI 章	経過及び最終規定 (第 80 条～第 84 条)
附属書 I	植物防疫剤の認可に係る区域
附属書 II	有効成分等の承認に係る手続及び基準
附属書 III	植物防疫剤に含むことができない製剤助剤のリスト
附属書 IV	比較評価の条件等
附属書 V	廃止される指令とそれらの改正リスト

### 4. 農薬登録の基本的な流れ (第 II 章～第 III 章)

前述のように、EU では有効成分の申請、評価、

承認と植物防疫剤の申請、評価、認可は別々に行われている。(図 1)

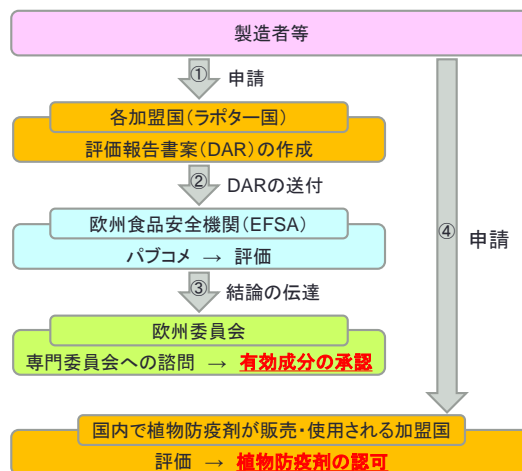


図 1. 農薬登録の基本的な流れ

有効成分の評価においては、製造者から承認申請を受けた加盟国(ラポター国)が評価報告書案(Draft Assessment Report, 以下「DAR」という。)を作成し(第 11 条)、それを受けた欧州食品安全機関(以下「EFSA」という。)がDARの公表とパブリックコメントを実施する(第 12 条)。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、「フードチェーン及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規則No 1107/2009を実施するための委員会実施規則(EU) No 540/2011(2011年5月25日付け)」<sup>iii</sup>の改正という形で有効成分を承認(approve)する(第 13 条)。

有効成分の承認の有効期間は、初回承認の場合は 10 年以内とされており(第 5 条)、2 回目以降の承認の場合は 15 年以内とされている(第 14 条)。

有効成分の承認が EU レベルで行われているのに対し、植物防疫剤については国レベルで流通・使用に係る認可(authorise)が行われている。

申請者は、植物防疫剤を流通・使用させたい国ごとに認可申請を行う必要があるが(第 33 条)、EU は 3 つの区域に分けられており(図 2)、認可に係る審査は、区域ごとに申請者が指定した 1 か国が行い(第 35 条)、同一区域内で認可申請がな

された他の国は、原則、審査を実施した国の結論に従って認可又は拒絶を行うことになっている（第36条）。

植物防疫剤の認可の有効期間は、それぞれの認可において定められるが、その期間は有効成分の承認期限日から1年を超えることができない（第32条）。

また、規則1107/2009は、指令91/414と同じく相互承認の仕組みを定めており、いったんある加盟国において認可された植物防疫剤は、使用方法および農業慣行が同じ場合に限り、他の加盟国においても認可を得ることができる。認可保有者がすべての加盟国で認可の申請を行うとは限らないため、相互承認による認可申請は、公共の利益を理由に、認可保有者に限らず、農業活動に携わる公的団体や専門農業機関等も行うことができる。相互承認において参照される認可は、同じ区域のものでも別の区域のものでも可能とされている（第40条）。

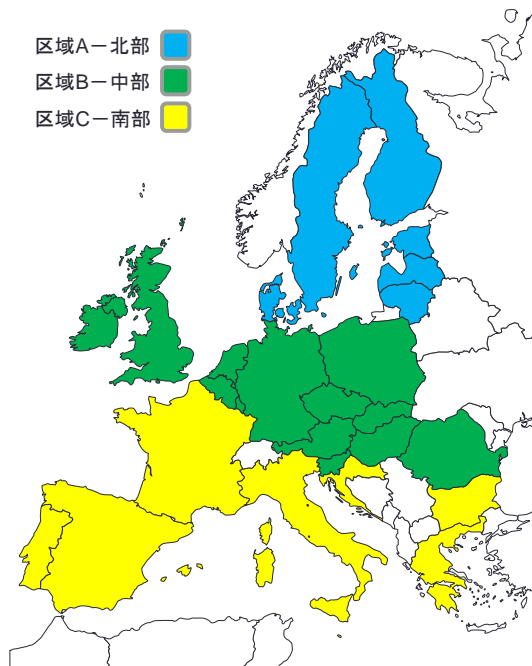


図2. 植物防疫剤の認可に係る区域

なお、飼料作物や食用作物に適用する植物防疫剤については、認可の申請に先立ち、「動植物由来の食品及び飼料中の農薬の残留基準及び理事会指令91/414/EECの改正に関する欧州議会及び

欧州理事会規則(EC)396/2005（2005年2月23日付け）」<sup>iv</sup>（以下「規則396/2005」という。）に従って、当該農産物における農薬の残留基準の設定又は変更を申請し、基準値が設定又は変更されていなければならない（第29条）。

また、遺伝子組換え体を含む植物防疫剤は、規則1107/2009による評価に加えて、「遺伝子組換え体の環境への意図的放出及び理事会指令90/220/EECの廃止に関する欧州議会及び理事会指令2001/18/EC（2001年3月12日付け）」<sup>v</sup>に従って、遺伝子組換えに関する審査を受け、当該加盟国の権限のある当局から環境への放出に関する同意書を付与されていない場合には、認可を受けることができない（第48条）。

#### 5. 有効成分の承認に係る基準(第4条, 附属書II)

有効成分の承認基準に関して特に注目されるのが、ハザードベースの評価基準が含まれている点である。具体的には、附属書II「有効成分等の承認に係る手続及び基準」の、ヒトの健康への影響に係る「変異原性」の基準（附属書II 3.6.2）および環境中の動態に係る「残留性有機汚染物質（POP）」の基準（附属書II 3.7.1）、「残留性、生物蓄積性及び毒性のある（PBT）物質」の基準（附属書II 3.7.2）および「高残留性・高生物蓄積性物質（vPvB）」の基準（附属書II 3.7.3）である（図3）。これらの基準に関しては、曝露量は考慮されず、物の性質だけで承認が可能かどうか判断されることになる。

一方で、有効成分が発がん性物質の基準（附属書II 3.6.3）又は繁殖毒性の基準（附属書II 3.6.4）又は内分泌かく乱物質の基準（附属書II 3.6.5）に該当する場合であっても、ヒトへの曝露が提案された現実的な使用条件下で無視できる場合、すなわち、当該有効成分を含む植物防疫剤が、閉鎖された系やヒトとの接触を排除した条件で使用され、かつ食品および飼料中の残留物が規則396/2005で設定されたデフォルト値（0.01 mg/kg）を超えない場合は、承認することができる。ただし、これらの有効成分は後述の代替候補として他の承認された有効成分とは区別され、当該有効成分を含む植物防疫剤の認可にあたっては、比較評価が実施される（7. 参照）。

なお、承認される有効成分については、必要に

応じて、一日摂取許容量（ADI）、作業者曝露許容量（AOEL）および急性参照用量（ARfD）が設定される。これらの値の設定には、少なくとも 100 の安全係数が適用され、発達毒性影響や免疫毒性

影響といった重大な影響が懸念される場合には、より大きな安全係数が検討され、適用される（附属書 II 3.6.1）。

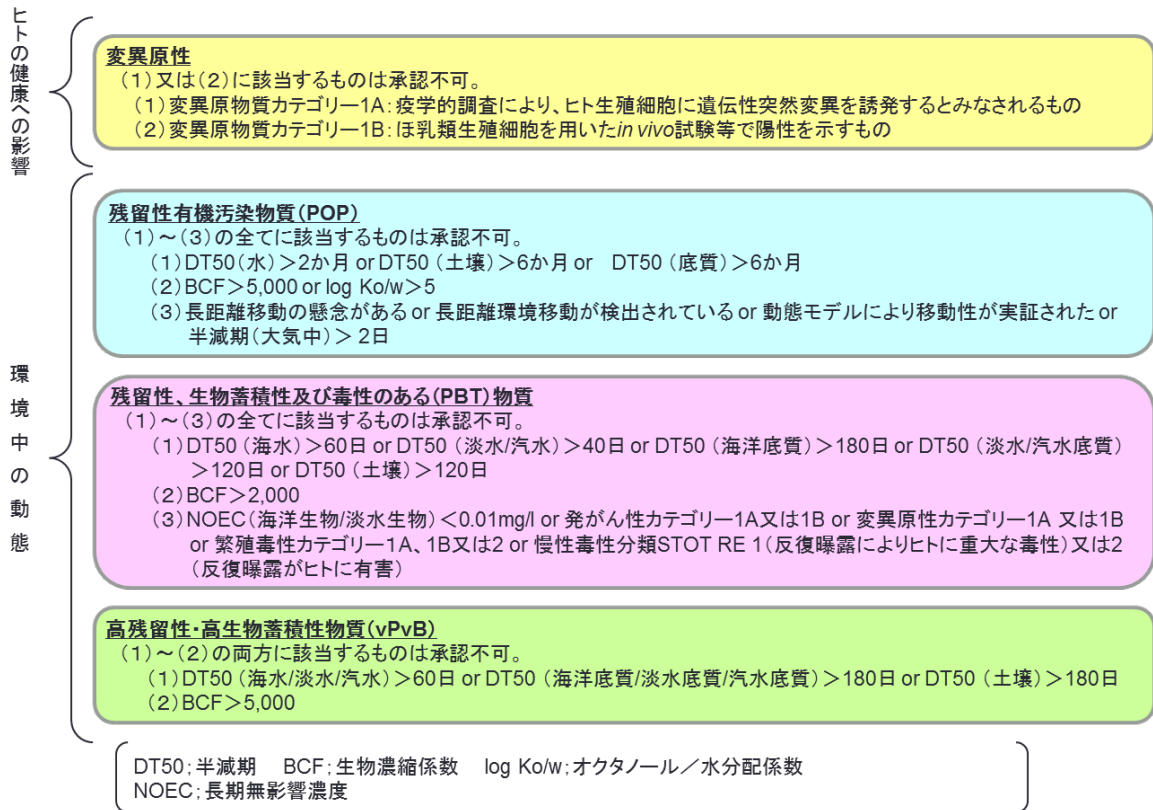


図 3. ハザードベースの評価基準

## 6. 低リスク有効成分等への優遇措置

規則 1107/2009 では、有効成分の承認条件を満たす有効成分のうち、附属書 II の 5 の基準により、発がん性や変異原性等が認められない有効成分を「低リスク有効成分」とし、①初回承認の有効期間の延長（通常 10 年以内のところ 15 年以内）（第 22 条）、②低リスク有効成分を含む植物防疫剤（以下「低リスク植物防疫剤」という。）の審査期間の短縮（通常 12 か月のところ 120 日以内）（第 47 条）、③低リスク植物防疫剤に関するデータの保護期間の延長（通常、最初の認可の日から 10 年間のところ 13 年間）（第 59 条）といった優遇措置を設けている。

また、内分泌かく乱性、神経毒性、免疫毒性等が認められず、植物保護を目的とした使用は多く

ないが植物保護に有用なものであって、かつ植物防疫剤として販売されていない有効成分（食品等）を「基本物質 (basic substances)」としており、承認有効期間を無期限としている（第 23 条）。

なお、2014 年 8 月 14 日までに低リスク有効成分として承認されたものはなく、基本物質として承認されたものもない。

さらに、マイナー使用への認可の拡大にも優遇措置が定められている。ここでマイナー使用とは、特定の加盟国において広く栽培されていない、又は広く栽培されているものの例外的な植物防疫を必要とする植物又はその植物産品への植物防疫剤の使用をいい（第 3 条）、通常、これらのマイナー使用に係る植物防疫剤の販売量は限られるため、農薬メーカーによる認可申請のイン

センティブは弱い。このため、認可保有者に限らず、農業活動に携わる公的団体や専門農業機関等が、既に認可されている植物防疫剤について、当該認可の対象ではないマイナー使用への拡大を申請できるとともに、マイナー使用への認可拡大にあたっては、通常の植物防疫剤の認可要件である薬効と薬害の要件への適合を問わず、薬効不足又は薬害による損害については、当該製剤をマイナー使用する者に責任があることを公的印刷物又はラベルにおいて言及することになっている（第 51 条）。また、初回認可の日から 5 年以内にマイナー使用への認可の拡大が申請された場合には、認可の拡大ごとにデータ保護期間が 3 か月延長され、通常、最初の認可の日から 10 年間のところ、最長 13 年まで、また低リスク植物防疫剤のマイナー使用拡大の場合は、最長 15 年まで延長される（第 59 条）。

#### 7. 代替候補を含有する植物防疫剤の比較評価

ADI, ARfD 又は AOEL が著しく低い等の附属書 II の 4 に定める特定の望ましくない性質を持つ有効成分は「代替候補 (candidates for substitution)」とされ、承認の有効期間が 7 年以内とされる（第 24 条）。

また、代替候補を含有する植物防疫剤の評価において、附属書 IV に定められたリスクと利益の比較評価が実施される（第 50 条）。比較評価は、認可の更新や変更の際にも行われる。

附属書 IV に定められた比較評価の結果、①申請に係る使用に対してより安全な認可された植物防疫剤や既存の防除法が存在すること、②より安全なそれらの植物防疫剤や防除法を選好すること（以下「代替」という。）によって使用者に経済上の不利益が生じないこと、③代替後も防除法の多様性が標的生物の抵抗性の発生を最小限にするのに十分であること、④マイナー使用の認可の結果が考慮されていることのすべてが実証される場合には、当該代替候補を含有する植物防疫剤については、認可しないか、その使用を制限することになる。

なお、2014 年 8 月 14 日までに代替候補として承認されている有効成分はない。

#### 8. 有効成分の同等性評価

認可を申請する植物防疫剤に含有される有効成分が、承認された有効成分と異なる原料から製造される場合や同じ原料から製造されるが製造工程や製造場所が異なる場合には、当該植物防疫剤の認可申請者は、含有する有効成分が承認された有効成分の規格と同等であることを立証する必要がある（第 29 条）。同等性 (equivalence) は、承認された有効成分の規格から著しく外れておらず、かつ含有する不純物により、承認された有効成分の製造工程に従って製造された場合以上に有害な影響を及ぼさないことによって確認される。なお、同等性の評価は、有効成分のラポター国を務めた加盟国と植物防疫剤の審査を行う加盟国との間で同等性に関する肯定的な結論に合意する場合に同等であるとみなされるが、合意に達しない場合は、欧州委員会によって決定の採択が行われる（第 38 条）。

#### 9. データ保護と共有（第 V 章）

有効成分および植物防疫剤に関する実験および試験の報告書（以下「データ」という。）は、申請者（第一申請者）から、ある加盟国にデータが提出されたときに、当該データが植物防疫剤の認可又は適用拡大のための認可の変更に必要なものであり、かつ GLP の原則への適合が証明されている場合に限り、申請者の請求により、保護が適用される（第 59 条）。

データ保護が適用されると、当該データを受理した加盟国は、原則、他の申請者の利益のためにそれを利用することはできない。データ保護の期間は、最初の認可の日から 10 年間である。低リスク植物防疫剤の認可およびマイナー使用への認可の拡大の場合は、データ保護期間が延長される（第 59 条）(6.を参照)。また、植物防疫剤の認可の更新又は見直しに必要なものとして新たに提出されたデータは、30 ヶ月のデータ保護を受けることができる。

ただし、EU では、重複した試験、特に脊椎動物を使う試験の重複を回避するために、データの保護と同時にデータを共有する仕組みを設けている。すなわち、ラポター国は、評価した有効成分ごとに、最初の承認、その後の承認条件の変更、承認の更新に必要なとされたデータのリストを各加盟国に提供し、各加盟国は当該加盟国で認可し

た植物防疫剤ごとに、最初の認可、その後の認可条件の変更又は認可の更新に必要なとされたデータのリストおよびデータ保護が請求されているデータのリストを、要請に応じて、利害関係者が利用できるようにしている（第 60 条）。

植物防疫剤の認可を得ようとする者は、実験又は試験を実施する前に、加盟国が公表している認可された植物防疫剤の情報から、同じ有効成分を含有する植物防疫剤が既に認可されているか、誰に認可されているかを確認し、先行する関係認可の保有者との間で、公平で透明性があり、非排他的な方法で、データ保護されているあらゆるデータの共有に関し合意するための全ての合理的な措置をとることとされている（第 61 条）。

特に、脊椎動物を用いる試験は、動物保護の観点から、他の方法が利用できない場合にのみ行うこととされ、重複した脊椎動物のデータは、認可の申請の根拠データとしては受理されない。すなわち EU では、脊椎動物に関するデータは保護対象であると同時に共有の義務を負う。したがって、申請予定者と先行する関係認可の保有者は、データ共有と費用の分担についての合意を得るためにあらゆる努力を行うことが求められるが、合意に達することができない場合であっても、加盟国の権限ある当局は、当該データを申請予定者の申請のために利用することができる。この場合、関係者は、国内法による公式かつ拘束力のある調停によるか、裁判所での訴訟を通して費用負担の問題を解決する。なお、費用負担については、認可要件を満たすために提出が求められている情報に関する費用についてのみ分担を求められるという原則が考慮される（第 62 条）。

### 10. 評価プロセスの期限

規則 1107/2009 では、有効成分の承認や植物防疫剤の認可等の評価プロセスの各段階に期限が設定されている。

有効成分の承認プロセスでは、ラポター国への申請から欧州委員会による決定の規則を採択する手続に入るまでの期間は、約 30 ヶ月以内である（図 4）。この期間は、追加のデータや情報が必要な場合には延長されるが、最大で約 42 ヶ月以内である（第 9 条～第 13 条）。

一方、植物防疫剤の認可プロセスでは、認可の

申請から 12 ヶ月以内に、審査を担当する加盟国が認可要件を満たしているかの結論を出し、同一区域内で申請を受けた他の加盟国は、その結論を受理してから 120 日以内に認可の可否を決定する（第 37 条）（図 5）。なお、相互承認による認可の申請についても、申請から 120 日以内に認可の可否を決定することとされている（第 42 条）。

また、有効成分の承認申請中に、当該有効成分を含有する植物防疫剤の認可申請が行われる場合には、審査を担当する加盟国は、ラポター国からの DAR を受けた時点で評価を開始する。さらに認可申請を受けた植物防疫剤とその使用方法が、有効成分の承認申請のために提出されるドシエに記載されたものと同じである場合には、当該有効成分が承認された日から 6 ヶ月以内に、認可の可否を決定する（第 37 条）。

このように規則 1107/2009 では、有効成分の承認や植物防疫剤の認可の決定が遅滞なく確実に行われるよう、評価プロセスの各段階に厳格な期限を設定することで対処している。

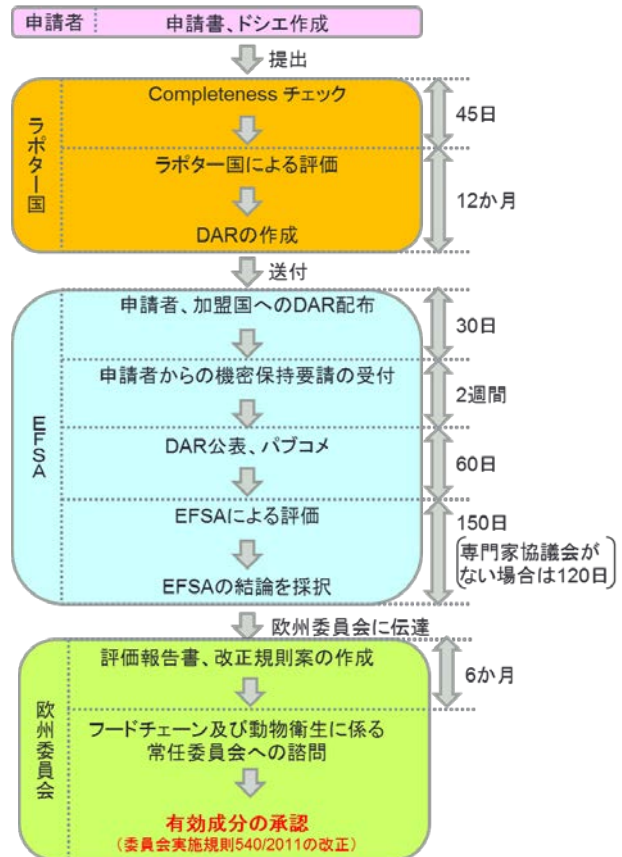


図 4. 有効成分の承認プロセスの期限

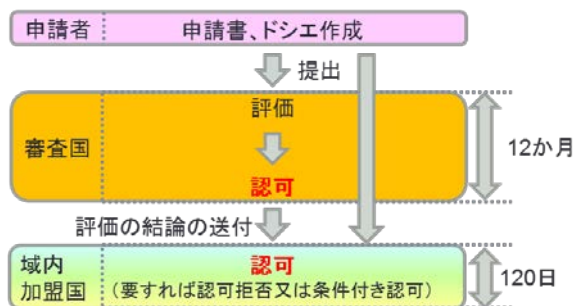


図 5. 植物防疫剤の認可プロセスの期限

### 11. 規則 1107/2009 の下位法令

承認された有効成分のリストや加盟国における植物防疫剤の評価の原則、植物防疫剤の表示要求、有効成分および植物防疫剤の評価に係るデータ要求、テストガイダンスの一覧等、規則 1107/2009 を運用する上での詳細規定は、下位法令により定められている（表 2）。

表 2. 規則 1107/2009 の下位法令

・ 委員会実施規則 540/2011 承認された有効成分のリスト
・ 委員会規則 546/2011 <sup>vi</sup> 植物防疫剤の評価と認可に関する統一原則
・ 委員会規則 547/2011 <sup>vii</sup> 植物防疫剤の表示要求
・ 委員会規則 283/2013 <sup>viii</sup> 有効成分に関するデータ要求
・ 委員会規則 284/2013 <sup>ix</sup> 植物防疫剤に関するデータ要求
・ 委員会連絡 2013/C 95/01 <sup>x</sup> 有効成分に係る試験方法・ガイダンスの一覧
・ 委員会連絡 2013/C 95/02 <sup>xi</sup> 植物防疫剤に係る試験方法・ガイダンスの一覧

※文書名は法令分類と番号のみ。

※委員会実施規則；Commission Implementing Regulation

※委員会規則；Commission Regulation

※委員会連絡；Commission Communication

※2014年8月14日現在

### おわりに

有効成分の評価と植物防疫剤の評価を別々に行う仕組みをはじめ、植物防疫剤の評価結果を共有する仕組み、ハザードベースの評価、比較評価等、EU では農薬登録に関する数々の独自の制度が設けられており、より安全な農薬を EU 域内で

広く利用できるよう、また、行政や申請者の負担を軽減できるように工夫されている。農薬の安全性の追求および関係者の負担軽減は、我が国にも共通する課題であり、資料編に掲載した規則 1107/2009 の仮訳および原文と併せて本稿が関係者の参考となることを期待する。

### 参考文献

- 1) 植月 献二: 外国の立法 247, 3-29 (2011)  
<http://www.ndl.go.jp/jp/data/publication/legis/pdf/02470001.pdf>
- 2) 早川 泰弘: 農林水産技術研究ジャーナル, 34(11), 42-47 (2011)
- 3) 欧州委員会: Legislation on Pesticides  
[http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/legislation/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/legislation/index_en.htm)
- 4) 英国安全衛生庁: Pesticides  
<http://www.pesticides.gov.uk/guidance/industries/pesticides>

- i 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
- ii COUNCIL DIRECTIVE 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market
- iii 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
- iv REGULATION (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC
- v DIRECTIVE 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate

- 
- release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC
- vi COMMISSION REGULATION (EU) No 546/2011 of 10 June 2011 implementing Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council as regards uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products
- vii COMMISSION REGULATION (EU) No 547/2011 of 8 June 2011 implementing Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council as regards labelling requirements for plant protection products
- viii 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
- ix COMMISSION REGULATION (EU) No 284/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for plant protection products, 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
- x 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)
- xi Commission Communication in the framework of the implementation of Commission Regulation (EU) No 284/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for plant protection products, 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 95/02)



# 現代社会における農薬の役割およびその開発に関する現状について

## —— ジェネリック品の流通実態等も踏まえた現状分析 ——

北村 恭朗

独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

食糧なくして人間は生存することができない。現在 70 億を超える地球上の人類は、生存に必要な食糧のほとんどを農業に依存している。地球上の人口は産業革命前後から顕著に増加し始めたが、20 世紀後半から始まった急激な人口の増加は人口爆発と形容されるほど甚だしい。この急激に増大している人口を、1940 年代後半から世界各地で展開された農業の近代化が、単位面積あたりの収穫量を大幅に向上させていることにより支えている。近代化された農業（以下、近代農業）は、農地に肥料や農薬等の資材を大量投入することによって成り立つ。奇しくも 1940 年前後に幕を開けた近代的化学合成農薬の発展が近代農業による食糧増産を現在まで可能とさせている。農薬を有効に利用していくには、常に新しい有効成分の開発が求められる。新規有効成分の開発には、莫大な資金と高度な技術力を必要とするため、新規有効成分を開発できるメーカーは、米国、日本および欧州の数カ国の企業にほぼ限定される。農薬は、農業生産のみでなく公衆衛生の維持・向上にも必要不可欠である。これは、蚊が媒介する伝染病が DDT の使用によって大きく抑制された事例からだけでも明らかである。現代社会において必要不可欠な農薬であるが、本質的に生物活性が高い化合物であることから、人畜や環境へ負の影響を与える事態も生じ得る。特に発展途上国（以下、途上国）では農薬の管理規制制度の実効性が乏しく、先進国では考えられない事故が発生している。このような国の一部では、安全性や効果が十分に確認されていないジェネリック品および模倣品や密輸品等違法農薬が日常的に流通・使用されている現実がある。これらは、我々の日常から想像し難い現実であるが、国際社会共通の課題として解決策を模索し続ける必要がある。

Keywords : 近代農業, 化学合成農薬, 公衆衛生, ジェネリック品, 模倣品, 違法農薬

### 緒 言

食糧は、人間の生存のために必要不可欠な物資であり、食糧の確保はいつの時代にも最優先の課題である。農耕の発達以降人類の食糧は農業に大きく委ねられている。地球上の人口は産業革命前後から顕著に増加し始めた。20 世紀に入ってから人口増加は著しく 1950 年には約 25 億人であった人口が、僅か 50 年後の 2000 年には 2 倍以上増加し 60 億人を超えた。この急激な人口増加は今後も続くと予測されており、出生率の低下が続くという(出生率中位) シナリオの下でも、世界人口は 2050 年には 93 億人になり、21 世紀末までには 100 億人を超えると推計されている<sup>1)</sup>。一方、地球上の収穫面積（農耕地）の総面積は 1970 年以降ほぼ一定で増加していない。言い換えれば、

1 人当たりの農耕地の面積は年々減少の一途を辿っている。このような状況下で必要とされる量の食糧供給が維持されているのは、農業の近代化による単位面積当たりの農作物の収量の増加による。近代農業は、農業用施設および栽培技術の発達、農業用機械の開発・利用、多収性を持つように改良された品種の導入、単一作物の大規模栽培とともに、化学肥料および農薬等の農業用資材を外部から農地に投入することにより成り立っている。20 世紀中盤以降の途上国を含む全世界への近代農業の展開は、増え続ける人口を支えるために食糧生産量を迅速かつ大幅に向上させる必要があったことから考えると、合理的なものであったと言える。農薬は近代農業において必要不可欠な資材であり、近代農業は、農薬なくして成り立たない。しかし、農薬は高い生物活性を持つという特

性から、使用者の健康被害や環境汚染、さらに食品へ高濃度に残留した場合には消費者の健康に悪影響を与える可能性があるなど、メリットのみでなく人畜・環境へ負の影響を与える危険性も有している。そのため、農薬はその開発段階から多種多様な安全確保のための研究が徹底的に行われている。化学合成農薬は現代化学の粋を集めて創製されるもので、その開発には莫大な資金と技術力が必要とされる。農薬は農作物の生産、収穫物の維持管理のみでなく、公衆衛生の改善・向上にも不可欠なものである。病気を媒介する昆虫の制御一つを考えてもその便益は計り知れない。一方、経済・人的資源において困窮状態にある途上国における農薬管理は実効性が低く、先進国では考えられない農薬の取り扱いによる事故が多発している状況にある。

新規に開発された有効成分は、知的財産であり特許制度により保護されるが、保護期間が切れると第三者にも当該技術の利用が認められる。近年、保護期間が切れた有効成分を用いて第三者が製造するジェネリック品の使用量が拡大してきている。また、知的所有権に係る法整備が進んでいない国では、模倣品（コピー品）の製造・流通が容易に行われている。農薬管理の実効性が低い国では、これら模倣品を含む違法農薬が蔓延している実態が散見される。

本調査研究では、農薬の概念等を整理した上で、合成化学農薬の開発に関する現在の世界的状況や現代社会における農薬の便益および問題点、途上国における農薬事故発生の背景、製造・使用が拡大しているジェネリック品や模倣品等の製造・流通の実態等について文献および現地調査により収集した情報の分析・論考を行った。

## 1. 農薬の開発

### 1.1. 農薬の定義

一般的に殺虫剤、殺菌剤、除草剤、殺そ剤、植物成長調整剤等、農作物に害を与える（あるいは競合する）病虫害等から農作物を保護あるいは農作物の生育をコントロールするための薬剤を農薬と呼ぶ。農薬の定義は国により異なるが、本稿における農薬の定義はFAO（国連食糧農業機関）の「農薬管理に関する国際行動規範(International Code of Conduct on Pesticide Management) 2013」による定義、すなわち、「農薬 (Pesticide)

とは、病虫害（"Pest"）のこと。定義は次のとおり：農作物、樹木、農林水産物又は農地・周辺環境を害する虫、菌、雑草その他動植物又はウイルスの総称であり、人や動物に直接的、あるいは病原微生物を媒介するなど間接的に衛生上の害をおよぼす害虫や動物）の駆除、撲滅、制御あるいは植物の生育を調節することを目的とした、化学的又は生物に由来した成分物質あるいは混合物のことである。」を準用する。ただし、家畜等動物用医薬品専用剤は通常獣医師の管理下にあり、その管理制度・管理担当当局の性格が大きく異なっているため、本稿では対象としない。

### 1.2. 農薬の歴史

近代的化学合成農薬の歴史は、1938年にスイスのパウル・ヘルマン・ミュラー（染料メーカーであったガイギー社の技師）がDDT（ジクロロジフェニルトリクロロエタン）に強力な殺虫作用があることを発見したことに始まる。農薬は一般に使用目的から次の(1)~(9)のように分類される。

- (1) 殺虫剤：農作物を加害する害虫および衛生害虫を防除する薬剤
- (2) 殺菌剤：農作物を加害する病気を防除する薬剤
- (3) 殺虫・殺菌剤：農作物の害虫、病気を同時に防除する薬剤
- (4) 除草剤：雑草を防除する薬剤
- (5) 殺そ剤：農作物を加害するノネズミなどを防除する薬剤
- (6) 植物成長調整剤：農作物の生育を促進あるいは抑制する薬剤
- (7) 誘引剤：主として害虫をにおいなどで誘き寄せる薬剤
- (8) 忌避剤：農作物を加害する哺乳動物や鳥類を忌避させる薬剤
- (9) 展着剤：ほかの農薬と混合して用い、その農薬の付着性を高める薬剤

農薬は生物活性を持つ有効成分（Active Ingredient: AI）に界面活性剤等の補助成分（Inert ingredient）を添加し、最終製品である製剤に加工され流通・使用される。製剤化の技術は、有効成分の作用を効果的に引き出すとともに薬害を軽減させる等重要な役割を担っている。製剤には粒剤、粉剤、液剤、水和剤等様々な形態がある。近

年は、マイクロカプセル剤（高分子膜で有効成分を被覆した微粒子で、分解や揮発による消失を抑えて持続性を保つとともに、膜質や厚さの調整により有効成分の放出を制御する機能を持つ）やフロアブル剤（有効成分の微粒子を水に分散させた粘稠な液状の製剤。水により希釈した際の希釈液における有効成分の懸濁性は水和剤より優れる）等が開発される等製剤化の技術進歩も著しい。

既に述べたように近代的な化学合成農薬は、1938年の DDT の殺虫作用の発見から始まったが、農薬自体の歴史は古く、我が国では 1670 年にウンカ駆除に鯨油が用いられたのが最初の農薬使用だと言われている。欧米では 1700 年代に除虫菊の粉で作物を害虫から守れることがすでに知られており、1800 年代後半にはフランスで発明・発見された石灰硫黄合剤やボルドー液が作物保護に利用されるようになった。これらは明治期になってひ酸鉛などとともに農薬として日本へ導入された。

近代化学合成農薬を語る際、忘れてならないのが、パラチオン（ジエチルパラニトロフェニルチオホスフェイト、製品名：ホリドール）という殺虫剤である。この農薬は 1944 年にドイツのバイエル社で開発された有機リン系殺虫剤のひとつである。この物質は化学兵器の開発中に生まれたとも言われ、強力な神経毒作用を持つ。日本でもかつては広範に使用されていたが、死亡に至る中毒事故や当該農薬を使った殺人事件が多発したことから、日本では、1971 年（昭和 46 年）に農薬としての使用が禁止された。

### 1.3. 農薬の開発

新規有効成分の開発には、高い技術力に加えて非常に長い年月と多額の費用を要する。有望な新規化合物の発見から、製品として市場に出すまでに一般的に 10 年以上の年月と探索研究（合成、生物活性検定等）や安全性試験等に要する費用として 100 億円から 250 億円程度の開発費（間接経費を含む）がかかると言われている<sup>2)</sup>。

1975 年頃は年間に農薬スクリーニングのために世界で 20 万以上の化合物が合成され、その中から農薬として製品化される確率は平均して 1 万分の 1 から 2 万分の 1 と報告されていたが、その後、農薬に求められる条件が年を追うごとに厳しくなり、現在では、その確率は 5 万分の 1 以下

に下がっていると言われている<sup>3)</sup>。

### 1.4. 農薬産業の現状

2005 年における世界の農薬市場の規模は約 350 億 US ドルとの報告がある<sup>4)</sup>。2006 年における世界の医薬品市場の規模が 6051 億 US ドルであることから、世界的に見ると農薬市場の規模は医薬品市場の約 17 分の 1 である<sup>6)</sup>。また、メーカー別の売り上げシェアを比較すると、欧米の大規模化学品メーカー 6 社だけで世界市場の 70% 以上を占めており、農薬業界では大メーカーによる寡占化が進んでいる（表 1）。これは、農薬の開発に莫大な予算と高度な技術力が必要なことに鑑みれば当然と言える。

表 1. 売り上げ上位 9 社の市場シェア(2012 年)<sup>5)</sup>

順位	会社名	売り上げ (million US\$)	シェア (%)
1	シンジェンタ	10785	20
2	バイエル	9539	18
3	ビーエーエスエフ	6014	11
4	ダウ	5022	9
5	モンサント	3994	7
6	デュボン	3173	6
7	マクテシム	2649	5
8	ニューファム	2201	4
9	住友化学	1905	4
10	その他	8450	16
	合計	53732	100

農薬市場の規模を地域別に見ると、2003 年のデータでは南北アメリカ、西ヨーロッパ、日本で全体の約 80% を占めている（図 3）。一方、世界の農用地面積に占めるアフリカおよび旧ソビエト連邦の割合は、1999 年のデータではそれぞれ 13%、14%（図 4）であり、農耕地単位面積当たりの農薬使用量は国、地域により大きく異なっている。

しかし、この数値は適法に流通している農薬に関するものであり、違法に製造・流通しているいわゆる違法農薬については公式な統計では補足できず末端における実際の農薬使用状況を正確に表しているわけではない。このことは、農薬管理に関する問題をさらに複雑にしている。

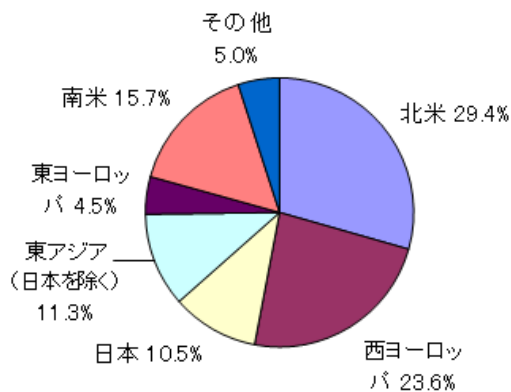


図3. 2003年における農業市場の地域別分布<sup>7)</sup>

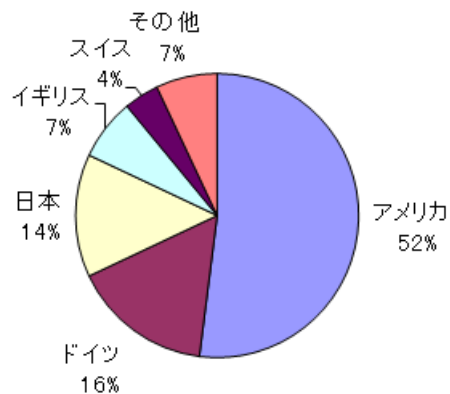


図5. 1978年から2000年までに米国特許商標庁に登録された農業および周辺分野の登録件数<sup>9)</sup>

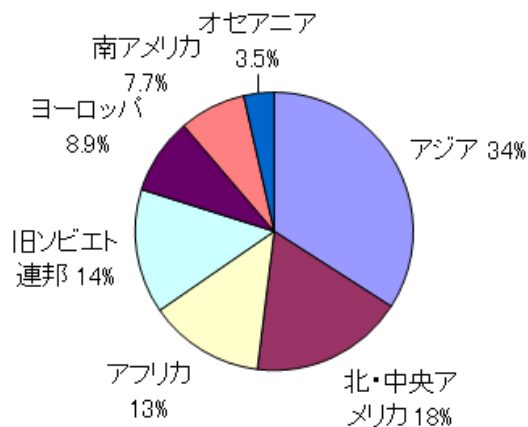


図4. 1999年度における世界の耕地面積の分布<sup>8)</sup>

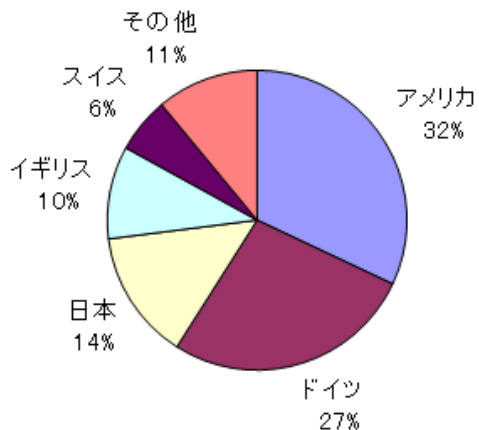


図6. 1978年から2000年までに欧州特許庁に出席された農業および周辺分野の出願件数<sup>9)</sup>

化学合成農薬の開発には高い技術力と資金力が必要であり、先進国を拠点とする大規模化学品メーカー以外では新規の化学合成農薬を開発することはほぼ不可能である。1978年から2000年までの間に米国特許商標庁および欧州特許庁に登録された農薬およびその周辺分野の特許の出願人の国別構成は図5および図6のとおりである。農薬に関する特許の出願人は、米国特許当局および欧州特許当局ともにアメリカ、ドイツ、日本、イギリス、スイスの5ヶ国で全体の約9割を占めている。このことは、先進国の中においても新規の化学合成農薬の開発能力を有している国は限られていることを示している。

また、農薬の用途別販売割合をみると除草剤の割合が最も多く、販売量の約50%を占めている(図7)。

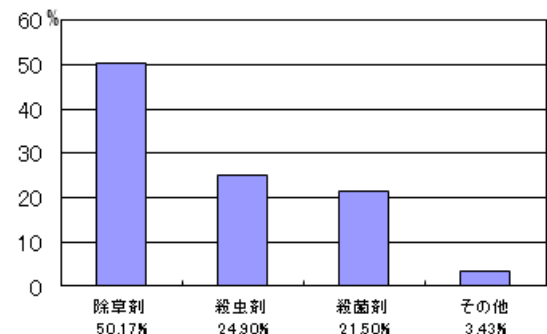


図7. 2003年における世界の農薬の用途別販売割合<sup>7)</sup>

## 2. 農薬の便益と問題点

### 2.1. 農薬の役割

農薬の役割を要約すると次の4点に集約できる。

- (1) 病気や害虫、雑草から農作物を守る
- (2) 農作物の品質の改良／保持
- (3) 農作業の軽減
- (4) 公衆衛生の向上

#### 1) 病気や害虫、雑草から農作物を守る

近代農業では大面積で同一作物を連作することから、病害虫による大規模な被害が発生しやすい。また雑草により作物の生育が阻害されることも大きな減収要因となる。「病気や害虫、雑草から農作物を守る」ことは、農薬の最も大きな役割である。農薬を使用しないで作物を栽培した場合の収穫減収率について、日本植物防疫協会で行われた試験によると、「モモ」などは減収率が最大100%に達するとの結果が得られている（表2）。これは、農薬を使わずに作物を栽培した場合、生産者が収穫量減少および品質低下により最悪の場合無収入になる可能性があることを示している。

表2. 農薬を使わない場合の減収率<sup>10)</sup>

作物名 (調査事例数)	減収率(%)			減益率(%) 平均
	最小値	最大値	平均	
イネ(14)	0	100	24	30
小麦(4)	18	56	36	66
ダイズ(8)	7	49	30	34
リンゴ(8)	90	100	97	99
モモ(4)	37	100	70	80
キャベツ(20)	10	100	67	69
ダイコン(12)	4	100	39	60
キュウリ(5)	11	88	61	60
トマト(7)	14	93	36	37
ジャガイモ(2)	22	44	33	43
ナス(2)	21	75	48	50

(日本植物防疫協会調査 1990年～2006年)

世界全体では、理想的な栽培が行われた場合に想定される最大収穫農産物量に対して、収穫前(pre-harvest)に26～40%の農産物が病害虫や雑草によって失われている。農薬による防除を行わない場合には、損失はこの2倍に達する可能性があると考えられている。さらに、収穫後(post-harvest)の

農産物も病害虫により20%程度の損失が生じている<sup>9)</sup>。作物の損失を金額ベースでみると、アジアが145.2billion USドルで世界全体の約60%を占めている(図8)。また、損失率ではアフリカが最も高い(図9)。

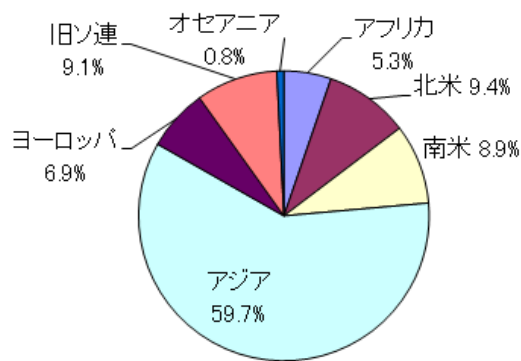


図8. 病害虫および雑草による作物の損失割合<sup>11)</sup>

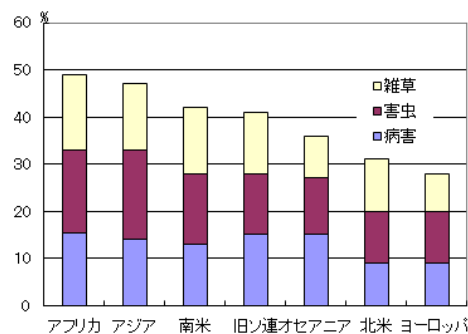


図9. 病害虫および雑草による農作物の損失率<sup>11)</sup>

#### 2) 農作物の品質の改良／保持

「農作物の品質の改良／保持」については、植物ホルモンを利用して種なしの果実を栽培することが代表的な事例としてあげられる。その他にも、このカテゴリーに入る農薬の使用目的として、①温州みかんで発生する果皮と果肉が分離する「浮皮」を防止するため、②収穫後の果実の軟化を長期間防止するため、③リンゴなど果実の摘果をするため、④トマトやなす等の着果を良くし果実を肥大させるため、⑤果実の落果を防止するため、⑥リンゴ等の着色成熟促進のため等、様々な用途に用いるものが開発・利用されている。

#### 3) 農作業の軽減

「農作業の軽減」はいつの世にあっても農業従

事者から切望されていると思われるが、その要望に対する除草剤の貢献は多大である。例えば、日本における水稲栽培での除草にかかる時間は1949年では10アール当たり約50時間を要したが、2012年では約1.4時間と約97%の軽減が達成されている(図10)。これには除草剤の使用の拡大とともに、防除対象となる雑草の種類拡大、効果が長期間持続する等の機能が追加・強化された新規除草剤の開発が大きく寄与している。近年の遺伝子操作技術の発達により、除草剤耐性作物が開発され、畑作においても除草に要する労働力が大幅に軽減された作物の栽培が広がりつつある。日本の水田で除草剤を使用せずに全て人の手で除草を行った場合、除草剤を使用した場合に比べ約9000億円労賃が増えることになるとの試算がある。これは、試算当時(1988年)の米の総生産額の30%を超える金額である。全国約200万ヘクタールの水田を全て人力で除草するためには、1日8時間労働として延べ1.2億人×日の労力が必要であり、2ヶ月(60日)で全て処理すると仮定すると、1日当たり全国で200万人(1ヘクタール当たり、約60日×人とする)の人が炎天のもと草取りをする必要がある。農業就業人口が300万人を下回る現在、日本全土で除草剤を全く使わない米作りは不可能と言える<sup>12)</sup>。

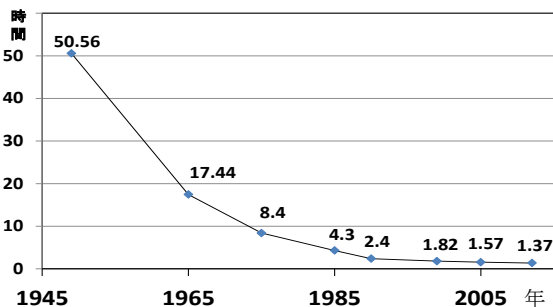


図10. 水稲作における除草剤利用による労力の軽減(10アールあたりの除草労働時間)<sup>13)</sup>

#### 4) 公衆衛生の向上

「公衆衛生の向上」も農薬(殺虫剤)が担っている大きな役割の一つである。世界には昆虫を媒体として伝染する病気が数多く存在する。その代表例が特定の蚊により媒介されるマラリアやデング熱である。さらにハエやシラミ等公衆衛生面から好ましくない昆虫等が数多く存在するが、化学合成農薬の発達によりこれらの病気や衛生害

虫の被害は激減した。例えばスリランカでは1948年から1962年までDDTの定期散布を行ったことにより、それまで年間約280万人にまで達していたマラリア患者の数を1963年には17人にまで減少させることに成功した<sup>14)</sup>。また、イタリアでは1947年からマラリア根絶を目的としてDDTが使用され、1970年にWTO(世界保健機関)は、イタリアからのマラリア根絶を宣言している<sup>15)</sup>。日本においても第二次世界大戦後にシラミ症が蔓延したが、徹底したDDT等によるシラミの駆除を行い公衆衛生の大幅な改善を達成した経験をもつ<sup>16)</sup>。

DDTは、その難分解性や高い生物濃縮性等から1970年代には多くの国で使用禁止となった。スリランカでも1964年に使用が禁止された。しかし、DDTの使用禁止後マラリア患者数の急激な増加が生じ、WHOは2006年9月に“マラリアをなくすために、有機塩素系の殺虫剤DDTの室内残留噴霧を推奨する”というアナウンスを出すに至った。人や環境へのリスク以上に殺虫剤使用によるマラリアの封じ込めがより重要と判断された事例である。以上のように、公衆衛生改善の視点からも農薬は人類の福祉に大きく貢献している。

## 2.2. 農薬規制の変遷と途上国の状況

農産物の確保や公衆衛生の改善等重要な役割を担っている農薬であるが、農薬に反対するNGO(Non-Governmental Organizations)も世界中に数多く存在している。米国に本拠を持つPesticide Action Network(PAN)は90ヶ国以上で活発な反農薬運動を行っている世界最大の反農薬NGOである。これらのNGOは、農薬の規制強化を求めるロビー活動を精力的に行っており、各国の規制当局に少なからぬ影響を与えた事例も存在している。

化学合成農薬の創生期には急性毒性が高い有機リン系の殺虫剤が多く使われ中毒事故が多発した。その代表的なものが前述(1.2)したパラチオンによる中毒事故である。当該化合物は1944年にドイツにおいて合成されたが、第二次世界大戦終了後、連合国側がその特許を接收し、殺虫剤として広く使用されるようになった。この化合物は殺虫活性が高く特に日本では稲のニカメイチュウ、果樹のシンクイムシ類の防除に広範囲に使用された(日本での農薬登録期間は1952年1月

～1971年2月). しかし, パラチオンは人の半数致死量(LD<sub>50</sub>)が13mg/kgと人への毒性も非常に強い化合物であり, WHOの農薬危険度分類において最も危険な農薬のクラスであるClass I a (Extremely hazardous)に分類されている<sup>17)</sup>. パラチオンは使用中の中毒事故が多発したこともあり, 現在では多くの国で使用が禁止されている(日本では, パラチオンは毒物および劇物取締法により特定毒物に指定され, 特別に許可を受けた特定毒物研究者以外の取り扱いが禁じられている). 今日, 先進国においては急性毒性(1回あるいは24時間以内の複数回投与(曝露)によって生ずる悪影響)の高い化合物の登録農薬に占める割合は, 過去に比べ大幅に減少している.

農薬を誤飲などで直接大量に摂取したら害が生ずる場合があることは容易に想像できるが, 農薬は残留という形で間接的にヒトや生態系に負の影響を与えることがある. このことを警告したことで有名な書籍『沈黙の春』は, 1962年に米国のレイチェル・カーソンによって上梓された. この本は, 自然界で分解しにくい化合物を農薬として広く使用すると, 環境中で蓄積しヒトや環境・生態系等に思わぬ悪影響が発生する可能性があることを指摘しており, それまで考慮されなかった生物濃縮性, 慢性毒性(少量であっても長期間摂取することにより生ずる悪影響)や環境生態系に対する農薬の負の影響を告発する革新的な内容であった. たとえ少量でも摂取し続けることにより毒性が発現することや分解性が低い化合物は食物連鎖により生物濃縮が起こり食物連鎖の上位に位置する生物に悪影響を与える可能性があるとの観点は画期的なもので, 1970年に米国で環境保護庁(USEPA)が発足するきっかけとなった. 日本においても同様の理由で, 1971年には農薬取締法の大改正が行われ, 同時に環境庁が設立され, 本格的な残留農薬および農薬の環境影響に関する規制が始まった. 終戦とともに日本に持ち込まれ, 公衆衛生の改善と農業生産に大きく貢献したDDTやBHC(ベンゼンヘキサクロライド)も日本での使用が1971年に禁止された. 歴史を振り返ると, 効果的な規制制度および執行体制を確立する能力を備えていた国々では1970年代前半に農薬規制の大規模な強化が成されている.

日本における農薬中毒による死亡事故件数は, 昭和30年代では年間平均で40件を超えていた

が, 規制の強化と共に大きく減少している(表3). これは規制の強化により農薬使用者の安全確保が大きく改善できた証左である.

表3. 日本における農薬中毒事故の発生状況<sup>18)</sup>

年次	死亡( )内は散布中	中毒( )内は散布中
昭和32年～35年平均	45	681
昭和36年～40年平均	38(20)	322(296)
昭和41年～45年平均	39(15)	276(252)
昭和46年～50年平均	21(4)	233(216)
昭和51年～55年平均	17(6)	158(147)
昭和56年～60年平均	12(3)	68(59)
昭和61年～平成2年平均	6(3)	54(45)
平成3年～7年平均	4(1)	20(13)
平成8年	2(0)	66(60)
平成9年	4(0)	43(29)
平成10年	3(1)	50(44)
平成11年	0(0)	57(41)
平成12年	0(0)	42(30)
平成13年	2(1)	144(132)
平成14年	2(0)	56(48)
平成15年	6(1)	28(25)
平成16年	2(1)	54(39)
平成17年	6(0)	38(26)
平成18年	6(1)	28(11)
平成19年	0(0)	35(26)

昭和32年～昭和50年は厚生省薬務局監視指導課, 昭和51年以降は農林水産省農産園芸局植物防疫課の調査による(自他殺は含まない)

しかし, 世界を見渡すと農薬による中毒事故は未だ深刻な状態である. FAOおよびWHOによれば, 世界で毎年, 100～500万件の重篤な農薬中毒が発生し, その結果, 数十万人が死亡していると推定されている<sup>19)20)</sup>. FAOはさらに, 途上国の農薬使用量は世界の農薬製造量の約25%に過ぎないにもかかわらず, 世界中で発生する農薬による死亡事故の99%は途上国で起こっていると指摘している.

小学生100人以上が中毒を起こし, 28人が死亡した2005年のフィリピン国での事故は途上国で起こる農薬中毒事故の典型的な事例と言える. この事故は2005年3月にフィリピン国ボホール島マビニ町で発生した. 中毒症状を起こした全ての小学生は小学校の付近の店で販売したキャッサバ粉を原料としたお菓子を食べていた<sup>21)</sup>. フィリピン調査当局は, お菓子を調理した露天商の家の

フライパンの残留物および死亡した小学生2名の血液と胃の内容物から有機リン系農薬であるクマホス（ホロチオ酸 O-(3-クロロ-4-メチル-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)O,O-ジエチル）を検出した。露天商の家には小麦粉を入れていた容器とよく似た容器に当該農薬が入っており、小麦粉と間違った可能性があるとしている<sup>22)</sup>。なお、クマホスは農業用以外にも衛生害虫の駆除にも使用される殺虫剤で、日本では登録されていない。

著者は、フィリピンおよびカンボジアでの実態調査を行った際に、農薬の販売や宣伝広告が当局に管理されることなく不法に行われている現場を多く目撃した。カンボジアではソフトドリンク等の瓶に小分けされたラベル表示のない農薬が路肩のスタンドで販売されている事例が報告されている<sup>23)</sup>。これらは、農薬管理がほとんど機能していないことを示しており、途上国における農薬事故のほとんどはこのような脆弱な規制実態と住民の農薬に関する知識不足が相まって発生していると考えられる。

### 2.3. 農薬と医薬品の相違点および特許切れ有効成分製剤（ジェネリック品）

農薬も医薬品も基本的に生物に対して活性を有している化学物質という点で同じであるが、両者は経済性と有害事象（副作用）の許容範囲という観点で大きく異なっている。医薬品はその薬理作用で病気の治癒、症状の軽快、救命等を目的としており、その使用により得られる効果が一番重要で、副作用に関しては一定の許容範囲を持っている。また、救命に直接関与するような場合には、経済性も度外視されることがある。一方、農薬の場合は費用対効果が第一義的に求められる。さらに、農薬では有害事象（薬害や環境汚染等）の発生は基本的に許容されない。

1.4 で述べたように農薬等ファインケミストリー領域での新規有効成分は、ほぼその全てが先進国の限られた企業により発明・開発される。新規に発明・開発された有効成分は特許制度により保護され、特許保有者に一定期間独占的な使用权が与えられるが、特許制度による保護期間が終了すると、第三者にもその技術の利用が認められるようになる。この保護期間が切れた有効成分（特許フリーとも呼ぶ）を用いて第三者が製造する医薬品又は農薬をジェネリック品と呼ぶ。ジェネリッ

ク品は発明・開発に要する莫大なコストが必要ないことから安価で供給され、価格競争力でオリジナル品を大きく上回る。そのため、途上国でのジェネリック農薬の使用比率は先進国に比べ格段に高い。例えば中国で使用されている農薬の75%はジェネリック農薬である。一方、日本では、ジェネリック農薬にも厳しい規制が行われており、いわゆるジェネリック農薬の登録・流通は極限られている。ジェネリック農薬は有効成分である化合物こそオリジナル品と同一であるが、オリジナル品とは合成法や合成に用いるプラントの性能等が異なるため合成時に生成する不純物の種類や量が異なる他、製剤処方（有効成分の効果を発揮させるために添加する補助成分の種類と量のこと。オリジナル品の製剤処方は高度な企業秘密のため非開示とすることが認められている。）も異なっているため、効果的な規制が行われていない国においては、安全性や効果が十分に確認されないままジェネリック品が流通・使用されており、潜在的な問題が拡大している。

ジェネリック農薬メーカーの地域別数を表4に示す。中国とインドだけで上位100社の60%以上を占めており、両国がジェネリック農薬製造大国であることがわかる。また、売上額でジェネリック農薬メーカーを概観すると1位のマグテシム（Makhteshim-Agan）社と2位のニューファム（Nufarm）社の売り上げが群を抜いている（表5）。

マグテシム社とニューファム社はジェネリック農薬メーカーでありながら新薬開発メーカーと伍して農薬の売り上げの上位10位にトップテンに名を連ねている（表1）。マグテシム社はイスラエル、ニューファム社はオーストラリアの企業である。イスラエルとオーストラリアはいずれもOECD加盟国であり、生産技術等で途上国のメーカーに対し優位性を持っていると考えられる。また、両社は欧米等先進国でも厳しい規則をクリアしてジェネリック品を正規登録し先進国で事業を行っている。マグテシム社およびニューファム社の売り上げと中国やインドのジェネリック農薬メーカーの売り上げを比較すると、中国およびインドのジェネリック農薬メーカーは、数は多いが1社あたりの売り上げは小さく、そのほとんどが中小規模の企業であることがわかる。企業の規模が小さいということは、製品の適正使用の普及や事故発生時のアフターケア等（いわゆるスチュ



ワードシップ活動)を実施する能力および資金的余力が不足していることを意味している。

表4. ジェネリック農薬会社の地域別数(売り上げ上位100社)<sup>24)</sup>

地域	会社数
China	41
India	20
Europe (incl. Turkey and Israel)	19
South-east Asia (incl. Australia)	9
South America	7
North America	4
合計	100

表5. 世界のジェネリック農薬会社(売り上げ上位30社)<sup>25)</sup>

会社名	国	年間売り上げ (百万US\$)	年度
1 Makhteshim-Agan	Israel	1581	2006
2 Nufarm	Australia	1253	2006
3 Cheminova	Denmark	680	2006
4 Sipcam-Oxon	Italy	378	2005
5 United Phosphorus	India	350	2006
6 Cerexagri	US	270	不明
7 Agripec	Brazil	198	不明
8 Isagro	Italy	196	2006
9 Amvac	US	194	2006
10 Red Sun	China	153	2005
11 Xinan Chemical	China	138	2005
12 Rallis	India	133	2006
13 Sanonda	China	120	2005
14 Taminco	Belgium	119	2006
15 Meghmani Organics	India	105	2007
16 Huaxing Chemical	China	100	不明
17 Rotam	Hong Kong	100	不明
18 Excel Crop Care	India	93	2007
19 Jiangshan Agrochemical	China	90	不明
20 AH Marks	UK	84	不明
21 Nagarjuna	India	80	2006
22 Sabero Organics	India	75	不明
23 Indofil	India	70	不明
24 Jiangsu Suhua Group	China	70	不明
25 Shenghua Biok	China	70	不明
26 Changxing Zhongshan	China	60	不明
27 Jingma Chemicals	China	60	不明
28 Punjab Chemicals	India	60	2006
29 Shandong Qiaochang Chemical	China	60	不明
30 IQV	Spain	58	2004

## 2.4. 模倣品と違法農薬

近年まで途上国では他の法令と同様に特許関連の法令についての整備が進んでおらず、先進国では知的財産として保護される新規の有効成分が、途上国の多くでは法律により保護されないという状態であった(現在でも知的所有権の貿易関連の側面に関する協定(Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights: TRIPs 協定)にとらわれない世界貿易機関(World Trade Organization: WTO)非加盟国では特許法の整備が進んでおらず同様の状態が続いていると思われる.)。そのため模倣品の製造は規制できず見逃されてきた。例えば、中国と並んで数多くのジェネリック農薬メーカーが存在するインドでは2005年まで農薬や医薬品を特許制度の対象としていなかった。インドにおいては、2005年に特許法が改正され農薬も特許制度の対象となった<sup>26)</sup>。これは1995年に発効したTRIPs協定に基づき途上国に物質特許制度を導入する義務が発生したことによる(後発発展途上国のTRIPs協定履行義務は2006年であった。)<sup>27)</sup>。このように特許制度による規制が不十分だったことから、多くの途上国では特許制度による保護期間が終了し、特許フリーとなった有効成分を用いるジェネリック品ではなく、本来先進国ならば特許制度で保護されるはずの有効成分を使用した模倣品(コピー品)の製造・流通も違法ではない状態であった。

特許制度が整備されれば模倣品の製造・流通は違法となるが、取り締まりの実効性が確保されていない途上国では特許制度が整備された後も、数多くの模倣品が製造・流通している。例えば、ジェットロ上海センターによる『農薬業界における展示会を利用した模倣品抑止活動に関する調査報告書, 2009年』によれば、中国では「ジェネリック品や模倣品のラベルにオリジナル品の商標/商号を無断で使用したり、オリジナル品のラベルそのものを偽造(デットコピー)・貼付し、販売する事例が依然として続いている。」と報告されている。そして、「これらの表示を詐称した商品には、有効成分量がゼロのもの、また、表示成分とは異なる有効成分が含まれているもの、正しい有効成分でも表示値を大きく下回る量しか含まれていないものもあり、オリジナル品への、多大な経済的損失を含めて、悪影響が及んでいる。」旨

が記されている。これらは中国の法令、農業管理条例、産品質量法、商標法、反不正競争防止法、工業産品生産許可証管理条例などいくつもの規制に違反する違法品である。しかしながら、ジェットロ上海センターによる違法農業に関する報告書である『模倣品表示巧妙化の傾向と分析に関する報告書、2010年』では、「世界経済のグローバル化に伴い、模倣品は世界規模で流通するようになっている。」と記載されているように状況は改善されていない。違法農業についてより理解するため、適法農業であるための条件を明確化すると、適法農業とは、当該国の農業登録制度により審査され当局の登録許可証（それに値するものを含む）を取得しているものであって、製剤処方や有効成分含有量等の品質およびラベル等の表示および容器に誤謬がないものと言える。よって、この条件を一つでも満たさないものは、全て違法農業ということになる。

途上国における違法農業の有り様は先進国の常識では窺い知れない。農業登録制度が適正に機能していない途上国では使用される農業のうち違法農業が大半を占めるような国もある。例えば、ブラジル国の新聞ヴェアロール紙の2008年12月8日付けの記事では、ブラジル中西部で農業の密輸マフィアが跋扈していることを報じている<sup>28)</sup>。当該記事によれば、「マフィアは海運会社や飛行機、私営空港を所有する大組織で、税関職員を贈賄で買収するのは日常茶飯事であり、農業のほかにも麻薬や武器の密輸も行っている。密輸される農業はほとんど中国で製造されたジェネリック農業で、品質は定かでないが非常に廉価である。密輸農業の販売は犯罪であるとともに、品質の保証がなく環境や人体へ悪影響を与える可能性がある。中西部の農業は10%が正規の輸入品で、90%が密輸されたものである。店頭に並ぶのは10%のオリジナル品だが、売り渡されるのは密輸品である。正規ルートの農業を包装した袋には、当局のスタンプが押し当てられ、使用後の空袋は、当局への返還が義務付けられているが、高価で売れるため、そのルールは守られない。」と報道されている。農業管理制度を考える際、多くの途上国ではこのように違法農業が密輸マフィア等により大規模に密輸される等の不法行為が広く行われている現実があることを踏まえる必要がある。

## おわりに

近代的化学合成農業の歴史は、1938年にDDTに強力な殺虫作用があることが発見され幕を開けた。その後、第二次世界大戦中の1944年にドイツでパラチオンが合成されたことも、化学合成農業の歴史の初期段階での大きな出来事である。1940年代から1960年代にかけて世界中で農業の近代化が進められた。農業の近代化はアメリカ型の単一作物の大規模栽培をベースとし多収性品種を同時に導入することで、反収の増加を意図していた。近代農業では、従前に比べ病害虫が発生しやすく、これらを効果的に防除できる化学合成農業の使用が不可欠であった。近代農業の導入により、緑の革命と言われた途上国を中心とした単位面積あたりの収穫量の大幅な向上が達成されたが、これは、近代的化学合成農業が発展したことにより可能であったと言える。現在、新規の有効成分の開発には100億円から250億円程度の費用がかかると言われている。さらに、農業の開発には非常に高度な技術力が必要なことを鑑みれば欧米の大規模化学品メーカーにより農業界の寡占化が進んでいるのは当然と言える。その中で売上高の上位10位に名を連ねるメーカーを持ち、米国での農業関連特許登録件数および欧州への農業関連特許出願件数がいずれも国別で第3位である日本の農業メーカーには、欧米とは異なりアジアモンスーン地帯に立地するという特色を活かし、東・東南アジアでの今後のイノベーションを先導する役割が期待される。農業は、①病害虫や雑草からの農作物の保護、②農作物の品質の改良／保持、③農作業の軽減、④公衆衛生の向上に寄与するという重要な役割を担っている現代社会において必要不可欠なものである。しかし、多くの農業は取り扱いを誤れば、人畜や環境へ大きな負の影響を与える可能性を持っていることから、常に管理制度の見直しと実効性のある規制の実施が求められる。途上国では規制制度の実効性が乏しいことが多く、その向上が求められている。価格の安さから、ジェネリック品のシェアが途上国を中心に拡大しているが、規制が不十分な国では、安全性や効果が十分に確認されていない製品が正規品（合法品）として流通・使用されている実態がある。一部の途上国では、模倣品や密輸品等の違法農業の流通・使用も今なお大きな問題であることも意識しておきたい。

農作物を加害する害虫等には農薬に対する耐性を獲得する能力が備わっているため農薬の新規有効成分の継続的な開発は非常に重要である。現在、新規有効成分の開発能力を持つ国は、一部の先進国に限られているが、寡占化が進みすぎるとその弊害が許容範囲を超えてしまう。今後、新たにイノベーションを達成する新興メーカーや新興国の台頭が必要と思われる。

農薬は適正管理が不可欠なものであることから、行政能力の低い国では、常に深刻な事故と隣り合わせの状態にある。このような状況は、グローバル化が進んだ今日では、地域的な問題に留まらず全世界的な問題に容易に結びつく。また、人類福祉の観点からも現状の改善は必須である。国際社会には、早急にこの状況を改善するための活動に真摯に取り組むことが求められていると考える。

#### 引用（参照）文献および URL

（全 URL のリンクについての確認は、2014 年 8 月 1 日に実施）

- 1) 国連経済社会局人口部、『世界人口推計 2010 年版』, 2011
- 2) The Cost of New Agrochemical Product Discovery, Development and Registration in 1995, 2000 and 2005-8, January 2010, Phillips McDougall
- 3) 農薬工業会ホームページ  
<http://www.jcpa.or.jp/index.html>
- 4) 『我が国の化学産業の現状と課題』, 2006 年, みずほコーポレート銀行
- 5) 『化学経済 2014 年 3 月増刊号』, 2014 年, 化学工業日報
- 6) 武田薬品工業株式会社ホームページ  
[http://www.takeda.co.jp/pdf/usr/default/ar2007j\\_09\\_24644\\_2.pdf](http://www.takeda.co.jp/pdf/usr/default/ar2007j_09_24644_2.pdf)
- 7) Phillips McDougall Report, 2004
- 8) FAO Statistical Databases  
<http://www.fao.org/statistics/en/>
- 9) 日本国特許庁  
[http://www.jpo.go.jp/shiryous\\_sonota/map/kagaku22/1/1-3-1.htm](http://www.jpo.go.jp/shiryous_sonota/map/kagaku22/1/1-3-1.htm)
- 10) 『食の安全と環境』, 2010, 日本評論社
- 11) CropLife International, A Stocktaking Report: Crop Protection Stewardship Activities of the Plant Science Industry 2005-2011, 2011
- 12) 『農薬とはなにか』, 1988, 日本植物防疫協会
- 13) 農林水産省農産物生産費統計
- 14) Elizabeth M. Whelan, National Review, Sept. 15, 2010
- 15) The Emerging Infectious Diseases journal, Volume 7, Number 6 December 2001,
- 16) 千葉衛研報告, 第 15 号, 1991 年
- 17) The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009, WHO
- 18) 鳥取県庁ホームページ  
[http://www.pref.tottori.lg.jp/secure/418862/11%20\(69kb\).pdf](http://www.pref.tottori.lg.jp/secure/418862/11%20(69kb).pdf)
- 19) Children face higher risks from pesticide poisoning,  
<http://www.fao.org/newsroom/en/news/2004/51018/index.html>
- 20) Acute Pesticide Poisoning: A Major Global Health Problem. WORLD HEALTH STATISTICS QUARTERLY Vol. 43, No. 3, 1990, pages 139-44
- 21) The Philippine Star 紙,  
<http://www.philstar.com/Article.aspx?articleId=271514>
- 22) 大阪府立公衆衛生研究所メールマガジン, 第 19 号 2005 年 03 月 31 日発行
- 23) Joint FAO/UNEP/WHO news release, 5 October 2004  
<http://www.unep.org/Documents.Multilingual/Default.asp?DocumentID=408&ArticleID=4608&l=en>
- 24) Agrow's Complete Guide to Generic Pesticides: Vol. I – The Companies (2007 Edition)
- 25) Agrow's Complete Guide to Generic Pesticides: Vol. III – Business Strategies (2007 Edition)
- 26) 日本国特許庁  
<http://www.jpo.go.jp/cgi/link.cgi?url=/shiryoutoushin/chousa/>
- 27) 日本国特許庁  
<http://www.jpo.go.jp/shiryoutoushin/nenji/1/1-4-2.pdf>
- 28) ブラジルの新聞 (Nikkei Shimbun)  
<http://www.nikkeishimbun.com.br/081210-21brasil.html>

[他誌掲載論文]

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62, 2790~2796.

より転載

Water-Based Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Analysis of Neonicotinoid Insecticides and Their Metabolites in Green Pepper/Tomato Samples

Takashi Iwafune<sup>1)</sup>, Tomomi Ogino<sup>1)</sup>, and Eiki Watanabe<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Agricultural Chemicals Inspection Station, Food and Agricultural Materials Inspection Center, 2-772 Suzuki-cho, Kodaira, Tokyo 187-0011, Japan

<sup>2)</sup> Organochemicals Division, National Institute for Agro-Environmental Sciences, 3-1-3 Kan-nondai, Tsukuba, Ibaraki 305-8604, Japan

- 本論文の著作権は、American Chemical Society に帰属していますが、American Chemical Society の転載要件を満たしていることを確認の上転載しています。

# Water-Based Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Analysis of Neonicotinoid Insecticides and Their Metabolites in Green Pepper/Tomato Samples

Takashi Iwafune,<sup>†</sup> Tomomi Ogino,<sup>†</sup> and Eiki Watanabe<sup>\*§</sup>

<sup>†</sup>Agricultural Chemicals Inspection Station, Food and Agricultural Materials Inspection Center, 2-772 Suzuki-cho, Kodaira, Tokyo 187-0011, Japan

<sup>§</sup>Organochemicals Division, National Institute for Agro-Environmental Sciences, 3-1-3 Kan-nondai, Tsukuba, Ibaraki 305-8604, Japan

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** This paper proposes an environmentally friendly method involving water-based extraction of the samples, cleanup of the extracts by solid-phase extraction, and subsequent liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, which was used for simultaneous determination of seven hydrophilic neonicotinoid insecticides as well as their metabolites in agricultural samples. The effects of sample matrix on detection of the target compounds were negligibly small. Mean recoveries obtained at spiked concentrations between 0.01 and 1.00 mg/kg were 71.2–122.3% with relative standard deviations of  $\leq 7.5\%$ . When the method was applied to crop samples sprayed with commercial formulations of the target compounds, the residual concentrations of the compounds determined by the proposed method (0.015–0.27 mg/kg in green peppers and 0.017–0.31 mg/kg in tomatoes) were equivalent to those determined by the official Japanese method (0.017–0.26 mg/kg in green peppers and 0.013–0.30 mg/kg in tomatoes).

**KEYWORDS:** water extraction, neonicotinoid insecticides, LC-MS/MS, agricultural samples

## INTRODUCTION

Neonicotinoid insecticides, which have a high affinity for insect nicotinic acetylcholine receptors,<sup>1,2</sup> are widely used to protect crops against a broad range of pests, including aphids, whitefly, thrips, and mealybugs. The commercially available neonicotinoid insecticides are acetamiprid, clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, thiacloprid, and thiamethoxam (Table 1). Their high polarity<sup>2</sup> and other physicochemical properties make them useful for a wide range of application techniques, including seed treatment, soil drench, and foliar and stem application. Because some pesticides can be applied to crops up to the day before harvest, the residual pesticide concentrations in crops immediately after harvest may be relatively high.

Various methods for neonicotinoid insecticide residue analysis have been reported.<sup>3–24</sup> Imidacloprid and acetamiprid have been analyzed by gas chromatography,<sup>3–5</sup> and high-performance liquid chromatography (HPLC) is useful for the analysis of neonicotinoid insecticides in various matrices owing to the high polarity and low volatility of these insecticides.<sup>2</sup> The simultaneous determination of multiple neonicotinoid insecticides by HPLC coupled with diode array or UV detection<sup>6–12</sup> and by liquid chromatography coupled with mass spectrometry (LC-MS)<sup>12–15</sup> or with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)<sup>10,16–24</sup> has been reported.

Sample preparation, which is required for reliable results, represents a bottleneck in pesticide residue analysis. Sample preparation generally involves extraction with an organic solvent followed by liquid–liquid partitioning and cleanup with a solid-phase extraction (SPE) cartridge. Large volumes of hazardous organic solvents are used, which presents a health risk to the analyst and is not environmentally friendly. The quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe (QuEChERS) method<sup>18,21</sup> and

the dispersive liquid–liquid microextraction method,<sup>8–10,23</sup> which are available for successful extraction and cleanup with small volumes of organic solvents, could be reasonable in terms of reduction of organic solvents in sample preparation. The use of water as an extractant instead of an organic solvent can be an important option for environmentally friendly analysis and can be available for recovering hydrophilic pesticides and their polar metabolites simultaneously. However, few multiresidue methods based on water as an extractant have been developed.<sup>20,25</sup>

The aim of the current study was to develop a sample preparation method involving water-based extraction and versatile SPE cleanup for simultaneous determination of seven hydrophilic neonicotinoid insecticides, as well as some of the major metabolites of nitenpyram and thiacloprid, in agricultural samples by means of LC-MS/MS. To verify the applicability of the proposed sample preparation method, we compared analytical results obtained using the proposed method for samples prepared by spraying crops with several commercial neonicotinoid insecticide formulations with results obtained by means of a reference method (the official Japanese multiresidue method<sup>18</sup>).

## MATERIALS AND METHODS

**Chemicals and Reagents.** Certified neonicotinoid insecticide standards, two major metabolites of nitenpyram [2-[N-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-ethylamino]-2-(methylimino)acetic acid (CPMA)

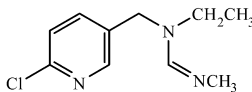
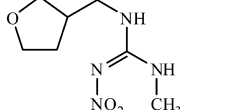
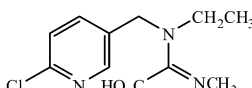
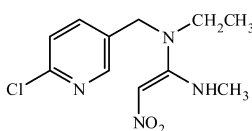
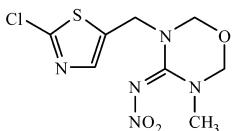
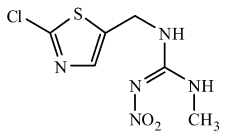
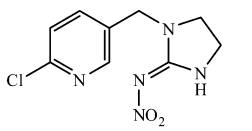
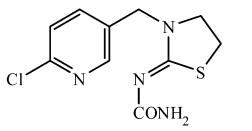
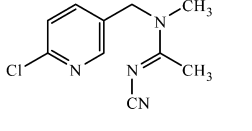
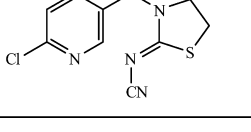
**Received:** November 26, 2013

**Revised:** February 27, 2014

**Accepted:** March 10, 2014

**Published:** March 10, 2014

**Table 1. Neonicotinoid Insecticides and Metabolites Analyzed in This Study**

Compound	Chemical structure	Water solubility (g/L) <sup>a</sup>	log $K_{ow}$ <sup>a</sup>
CPMF <sup>b</sup>		— <sup>c</sup>	—
Dinotefuran		54.3	-0.644
CPMA <sup>b</sup>		—	—
Nitenpyram		≥59	-0.66
Thiamethoxam		4.1	-0.13
Clothianidin		0.340	0.7
Imidacloprid		0.61	0.57
Thiacloprid amide <sup>d</sup>		—	—
Acetamiprid		4.25	0.80
Thiacloprid		0.185	0.73

<sup>a</sup> All values were obtained from ref 2. <sup>b</sup> Major metabolite of nitenpyram. <sup>c</sup> Not reported. <sup>d</sup> Major metabolite of thiacloprid.

and *N*-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-*N*-ethyl-*N'*-methylformamidin (CPMF)], and a major metabolite of thiacloprid (thiacloprid amide),

all of >95% purity, were purchased from Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japan), Dr. Ehrenstorfer (Augsburg, Germany), and Fluka-Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany), respectively. Pesticide analysis grade and HPLC grade organic solvents, HPLC grade formic acid, and other analytical grade reagents were obtained from Kanto Chemical Co. (Tokyo, Japan) or Wako Pure Chemical Industries. Pure water for sample preparation and LC-MS/MS analysis was prepared in the laboratory by means of a water purification system (Milli-Q, Millipore Corp., Bedford, MA, USA). ENVI-Carb II/PSA SPE cartridges (500 mg of graphitized carbon black and 500 mg of ethylenediamine-*N*-propyl silica gel) and ENVI-Carb/LC-NH<sub>2</sub> SPE cartridges (500 mg of graphitized carbon black and 500 mg of aminopropyl silica gel) were purchased from Supelco (Bellefonte, PA, USA).

**Stock and Working Solutions.** Stock solutions of CPMA in water and the other target compounds in methanol were prepared, and the solutions were stored in the dark at 4 and -20 °C, respectively. Multicomponent working solutions (1, 10, and 100 mg/L) were prepared by diluting each stock solution with 20:80 (v/v) methanol/water at every recovery test and LC-MS/MS analyses, and the working solutions were used as calibration standards and for spiking agricultural samples.

**Agricultural Samples.** Green peppers and tomatoes were used as model agricultural crops. Green peppers and tomatoes were chopped and homogenized by a home food processor (KC-D627, TWINBIRD Corp., Niigata, Japan). For the preparation of spiked samples for recovery tests, green peppers and tomatoes were grown on arable land of the Japan Plant Protection Association (Miyazaki, Japan) without the use of neonicotinoid insecticides. The absence of the target compounds in the vegetables was confirmed by LC-MS/MS prior to each experiment. For the recovery tests, a homogenized sample (5 g) was spiked with 50 μL of the 1, 10, or 100 mg/L multicomponent working solution (0.01, 0.10, or 1.00 mg/kg, respectively). The spiked samples were exposed to the target compounds for 30 min prior to extraction.

In addition to the spike-recovery tests, we also conducted tests on green peppers and tomatoes sprayed with commercial formulations of the target compounds. The plants were grown in a plastic greenhouse on arable land of the National Institute for Agro-Environmental Sciences and, at the harvesting stage, were sprayed with a mixture of four neonicotinoid insecticide formulations: Mospilan (water-soluble powder), containing 20.0% acetamiprid (Nippon Soda Co., Tokyo, Japan); Admire (water-soluble granules), containing 20% imidacloprid (Bayer Crop Science, Tokyo, Japan); Bariard (water-soluble granules), containing 30% thiacloprid (Bayer Crop Science); and Actara (water-soluble powder), containing 10% thiamethoxam (Syngenta Japan K.K., Tokyo, Japan), all diluted with water according to the manufacturers' instructions. The samples were harvested at 1, 3, and 7 days after spraying. After harvesting, the samples were chopped and homogenized by a home food processor.

**Sample Preparation. Proposed Water-Based Extraction Method.** A 5 g aliquot of homogenized sample was weighed into a 100 mL centrifuge tube, and 25 mL of water was added to the tube. The sample was shaken vigorously for 30 min on a shaker (SA-400, Yamato Scientific Co., Tokyo, Japan) and then centrifuged at approximately 1400g for 20 min. The sample mixture was suction-filtered through a glass fiber filter (60 mm in diameter, GF-B, Kiriya Glass Co., Tokyo, Japan), and the solid residue on the filter was washed with 15 mL of water. The volume of the extract was brought to exactly 50 mL with water, and then 2 mL aliquots (equivalent to 0.2 g of sample) were added to 10 mL of acetonitrile. The solution obtained by adding 2 mL aliquots to 10 mL of acetonitrile was cleaned up according to the procedure established by Kobayashi,<sup>16</sup> as follows. The solution was loaded onto an ENVI-Carb II/PSA SPE cartridge preconditioned with 5 mL of acetone and 5 mL of *n*-hexane. The target compounds were eluted with 5 mL of acetonitrile/toluene (3:1, v/v). The eluate was concentrated and evaporated to dryness with a gentle stream of nitrogen. The residue was reconstituted with 1 mL of 20:80 (v/v) methanol/water, and the resulting solution was filtered with a polytetrafluoroethylene membrane syringe-driven filter unit (0.45 μm, GL Sciences Inc., Tokyo, Japan).

**Japanese Official Method (Reference Method).** To verify the applicability of the proposed water extraction method, we used the

Table 2. Detection Parameters, Calibration Data, and Limits of Detection of Target Compounds

compound	retention time (min)	transition mass ( $m/z$ ) <sup>a</sup>	transition mass ( $m/z$ ) <sup>b</sup>	cone voltage (V)	collision energy (eV)	calibration curve	linearity ( $\mu\text{g/L}$ )	correlation coefficient ( $r$ )	limit of detection ( $\mu\text{g/L}$ )
CPMF	2.01	212 → 126	212 → 157	20	33	$y = 1015.23x - 36.43$	0.10–5	0.9997	0.05
dinotefuran	2.66	203 → 129	203 → 157	12	26	$y = 319.99x + 6.97$	0.10–5	0.9997	0.05
CPMA	2.90	256 → 126	256 → 176	20	25	$y = 271.39x - 0.90$	0.10–5	0.9997	0.05
nitenpyram	3.31	271 → 225	271 → 130	10	31	$y = 104.36x + 6.11$	0.5–5	0.9996	0.10
thiamethoxam	5.69	292 → 211	292 → 181	17	26	$y = 224.32x + 6.14$	0.05–5	1.0000	0.02
clothianidin	7.86	250 → 169	250 → 132	13	24	$y = 226.19x + 37.17$	0.5–5	0.9995	0.10
imidacloprid	8.07	256 → 175	256 → 209	22	25	$y = 188.91x + 1.54$	0.05–5	0.9998	0.03
thiacloprid amide	8.13	271 → 126	271 → 228	25	25	$y = 530.47x - 5.39$	0.05–5	0.9998	0.01
acetamiprid	8.62	223 → 126	223 → 90	20	32	$y = 1837.52x + 21.67$	0.05–5	1.0000	0.01
thiacloprid	9.74	253 → 126	253 → 56	25	36	$y = 2146.54x + 0.60$	0.05–5	1.0000	0.01

<sup>a</sup>MS-MS transition used for quantification. <sup>b</sup>MS-MS transition used for conformation.

Japanese official method<sup>26</sup> as a reference method as follows. Acetonitrile (50 mL) was added to 20 g of homogenized sample, and the slurry was extracted for 3 min with a high-speed homogenizer (Polytron PT2100, Kinematica AG, Lucerne, Switzerland). The sample mixture was suction-filtered, and the solid residue on the filter was extracted again with 20 mL of acetonitrile. The volume of the combined extracts was brought to exactly 100 mL with acetonitrile, and 20 mL aliquots of the extract (equivalent to 4 g of sample) were mixed with 10 g of sodium chloride and 20 mL of 0.5 M phosphate buffer (pH 7). The resulting mixture was shaken vigorously for 10 min and then allowed to stand for about 10 min. After the aqueous phase was discarded, the acetonitrile phase was dried with anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated and evaporated to dryness with a gentle stream of nitrogen. The residue was reconstituted in 2 mL of acetonitrile/toluene (3:1, v/v), and the resulting solution was loaded onto an ENVI-Carb/LC-NH<sub>2</sub> SPE cartridge preconditioned with 10 mL of acetonitrile/toluene (3:1, v/v). After the target compounds were eluted with 20 mL of acetonitrile/toluene (3:1, v/v), the eluate was concentrated. The residue was reconstituted in 10 mL of acetone. The resulting solution was concentrated, and 5 mL of acetone was added to the residue. The acetone was evaporated under a gentle stream of nitrogen. After the residue was reconstituted with 1 mL of methanol, the solution was diluted five times with methanol/water (20:80, v/v) and filtered through a polytetrafluoroethylene membrane syringe-driven filter unit.

**Evaluation of Matrix Effects.** To evaluate matrix effects, we used the proposed water extraction method and the reference method described above to prepare cleaned up extracts of nonspiked samples. The cleaned up extracts were dissolved in 1 mL of methanol/water (20:80, v/v), and then 0.04  $\mu\text{g}$  of each target compound was added to the extracts. Matrix effects were evaluated according to a method described in an earlier paper,<sup>27</sup> and the magnitude of the effects was calculated by means of the following equation:

$$\text{matrix effect (\%)} = \left[ \frac{\text{peak area of standards in cleaned up extract}}{\text{peak area of standards in pure solvent}} - 1 \right] \times 100$$

**LC-MS/MS Analysis.** LC-MS/MS analysis was carried out with an HPLC system (Alliance 2695 series, Waters, Milford, MA, USA) equipped with a pump, a degasser, an autosampler, and a column oven. The target compounds were separated on an Atlantis T3 analytical column (50 mm × 2.1 mm i.d., 3.5  $\mu\text{m}$  particle size) fitted with an Atlantis T3 guard column Atlantis T3 (10 mm × 2.1 mm i.d., 3.5  $\mu\text{m}$  particle size), both from Waters. The column oven temperature was kept at 30 °C. The injection volume was 10  $\mu\text{L}$ , and the flow rate was 0.2 mL min<sup>-1</sup>. Mobile phases A and B were methanol and 5 mM ammonium acetate containing 0.1% formic acid, respectively. A gradient mobile was used, with the A:B ratio varied as follows: 0 min, 20:80; 5 min, 20:80; 10 min, 95:5; 13 min, 95:5; 13.5 min, 20:80; 25 min, 20:80.

The MS/MS system (Quattro Micro API, Micromass, Manchester, UK) was a triple-quadrupole tandem mass spectrometer equipped with

an electrospray ionization (ESI) interface. For all compounds, the MS instrument was operated in the ESI positive-ion mode at a desolvation temperature of 350 °C and a source temperature of 120 °C and at an ESI voltage of 3.9 kV. Nitrogen was used as the desolvation gas at a flow rate of 600 L/h. For collision-induced dissociation, argon gas was used as the collision gas at a pressure of  $4.5 \times 10^{-3}$  mbar in the collision cell. Mass spectrometric detection was performed in multiple reaction monitoring mode. The multiple reaction monitoring transitions were selected and tuned by direct syringe pump infusion of a 5.0 mg/L standard solution of each compound prepared in methanol/water 20:80 (v/v) into the spectrometer at a flow rate of 10  $\mu\text{L}/\text{min}$ . The dwell time for each transition was 300–600 ms. Optimized MS/MS transitions as well as specific cone voltages and collision energies are summarized in Table 2.

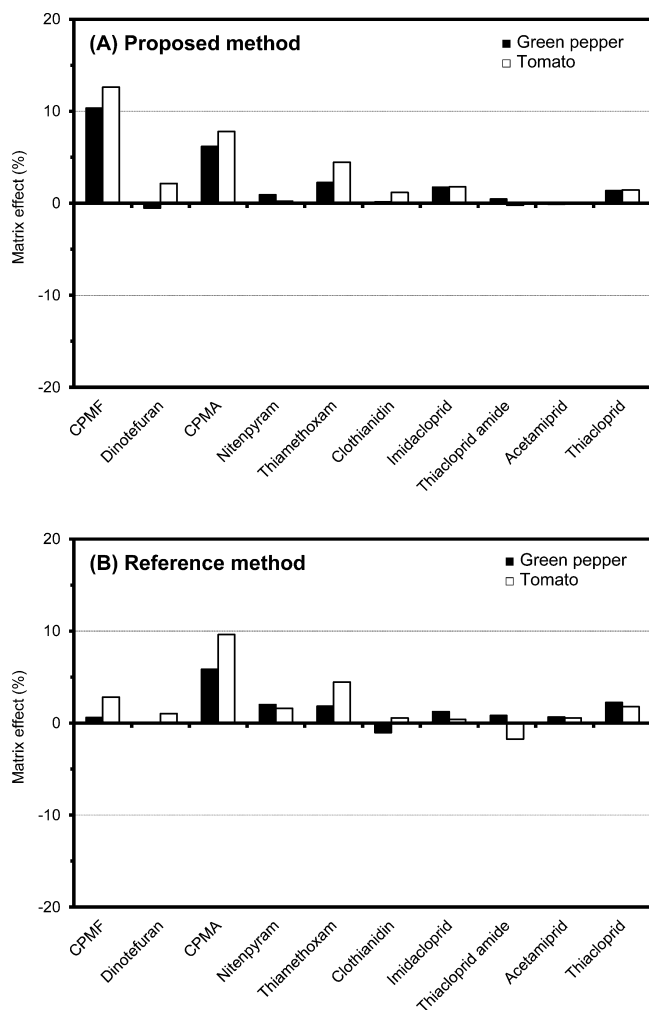
Under the chromatographic conditions described, calibration graphs were constructed by plotting peak areas versus concentrations. Excellent linearity and regression coefficient ( $r$ ) were achieved for all of the target compounds in this study (Table 2). The limit of detection for each compound was determined as the lowest concentration of each compound that gave a signal-to-noise ratio of at least 3.

## RESULTS AND DISCUSSION

**Optimization of LC-MS/MS Conditions.** To achieve good separation of the target compounds with high sensitivity, we analyzed all samples using a slightly modified version of the LC gradient program reported by Kobayashi.<sup>16</sup> This gradient program resulted in good sensitivity and peak shape for all of the target compounds. We optimized the MS parameters and multiple reaction monitoring transitions for the maximum abundance of fragmented ions under ESI positive-ion mode conditions by infusing standard solutions of the target compounds into the mass spectrometer (Table 2). Full-scan spectra were measured for selection of the most abundant  $m/z$  values. For each target compound, the adducted ion  $[M + H]^+$  was determined as a precursor ion. The optimal collision energy for each target compound was selected, which yielded the most abundant product ion by dissociation of each precursor ion in the collision cell.

**Matrix Effects.** Matrix effects have been widely studied and are recognized as a source of error in quantitative LC-ESI-MS/MS analysis of food samples.<sup>28</sup> Matrix effects result from competition between matrix ions and analyte ions in the sprayed solution for access to the droplet.<sup>29</sup> Depending on the environment in which ionization and ion evaporation take place, this competition can either suppress or enhance the efficiency of analyte ion formation.<sup>30</sup>

We evaluated matrix effects on the results of analysis of the target compounds in green peppers and tomatoes by means of the proposed water-based extraction method and the reference method (Figure 1). For all of the target compounds, the



**Figure 1.** Matrix effects in the proposed water-based extraction method and the reference method.

magnitude of the matrix effect was between  $-1.7$  and  $+12.6\%$ ; this result indicates that for all the combinations of target compounds and matrices in this study, there was no substantial signal suppression or enhancement (matrix effect within  $\pm 20\%$ ) that interfered with accurate determination by LC-MS/MS analysis according to the criteria explained by Mol et al.<sup>31</sup> On the basis of our results, we performed calibration of the target compounds with external standards diluted with 20:80 (v/v) methanol/water. Some studies<sup>21,32,33</sup> on the QuEChERS method reported that matrix-matched calibration was performed because there was substantial signal suppression and enhancement for the combinations of some pesticides and matrices. On the other hand, matrix effects in the proposed method were not significant; therefore, the target compounds in this study could be analyzed with good precision by calibration with external standards. From the viewpoint of calibration of the target compounds without matrix-matched standards, the proposed method might have an advantage over the QuEChERS method.

**Precision and Accuracy of the Proposed Water-Based Extraction Method.** We conducted recovery tests on samples spiked with the target compounds at three concentrations (0.01, 0.10, and 1.00 mg/kg; Table 3). The recoveries and relative standard deviations were in the range of 71.2–112.8 and  $\leq 7.5\%$ , respectively, except for the recoveries of imidacloprid ( $122.3 \pm 2.5\%$ ) and nitenpyram ( $121.7 \pm 4.9\%$ ) in tomato samples spiked

**Table 3.** Recoveries of Target Compounds from Artificially Spiked Agricultural Samples Using the Proposed Water-Based Extraction Method ( $n = 4$ )

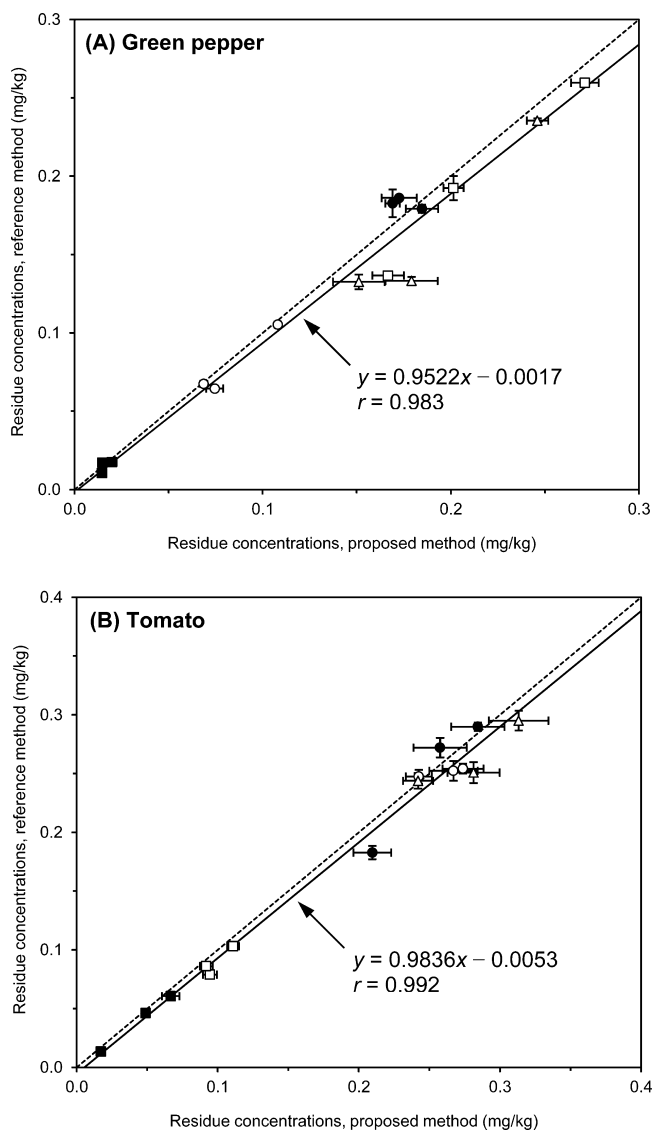
compound	spiked concentration (mg/kg)	green pepper		tomato	
		recovery (%)	RSD <sup>a</sup> (%)	recovery (%)	RSD <sup>a</sup> (%)
CPMF	0.01	88.6	6.4	99.8	6.7
	0.10	71.2	5.0	75.9	6.4
	1.00	106.1	0.7	85.0	3.5
dinotefuran	0.01	112.8	4.3	96.9	4.7
	0.10	81.8	4.0	77.1	6.2
CPMA	0.01	100.7	0.4	93.1	1.9
	0.10	88.8	2.3	93.0	4.5
	1.00	82.3	7.5	80.2	6.9
nitenpyram	0.01	100.1	0.8	97.6	1.9
	0.10	94.3	3.1	121.7	4.1
	1.00	83.5	4.7	96.6	4.3
thiamethoxam	0.01	95.0	0.8	104.5	1.6
	0.10	90.0	4.0	104.6	4.4
	1.00	84.0	5.4	85.7	6.8
clothianidin	0.01	102.8	0.4	100.2	2.1
	0.10	110.7	1.9	104.0	4.5
	1.00	85.0	2.9	87.0	7.4
imidacloprid	0.01	105.2	0.5	108.0	2.2
	0.10	106.2	2.4	122.3	2.0
	1.00	97.2	6.0	96.2	6.5
thiacloprid amide	0.01	103.9	0.3	100.5	1.8
	0.10	87.2	3.2	105.1	2.5
	1.00	81.9	5.6	86.5	6.3
acetamiprid	0.01	96.4	2.1	98.7	1.1
	0.10	86.8	2.9	100.6	1.5
	1.00	81.7	5.1	82.8	6.6
thiacloprid	0.01	101.4	0.2	102.2	1.4
	0.10	82.7	2.6	100.1	1.5
	1.00	79.0	6.1	81.9	5.5
	1.00	98.0	1.1	101.3	1.0

<sup>a</sup>Relative standard deviation.

at 0.01 mg/kg. For most of the target compounds, the recoveries and relative standard deviations were within the criteria specified in Japanese and European guidelines for validation of pesticide residue analysis methods (70–120 and  $<20\%$ , respectively).<sup>34,35</sup> These results are indicative of the good precision and accuracy of the proposed water-based extraction method. Although the water solubility and octanol–water partition coefficients of CPMA, CPMF, and thiacloprid amide have not been reported, these metabolites are thought to be at least as hydrophilic as the respective parent compounds. Xiao et al.<sup>20</sup> reported that neonicotinoid insecticides in bovine tissues can be recovered almost completely by means of extraction with pressurized pure water. Our results confirmed that the hydrophilic neonicotinoid insecticides and their metabolites targeted in this study could be extracted into water and recovered, suggesting that the proposed environmentally friendly water-based extraction method is potentially useful for the analysis of hydrophilic pesticides such as neonicotinoid insecticides and related metabolites.

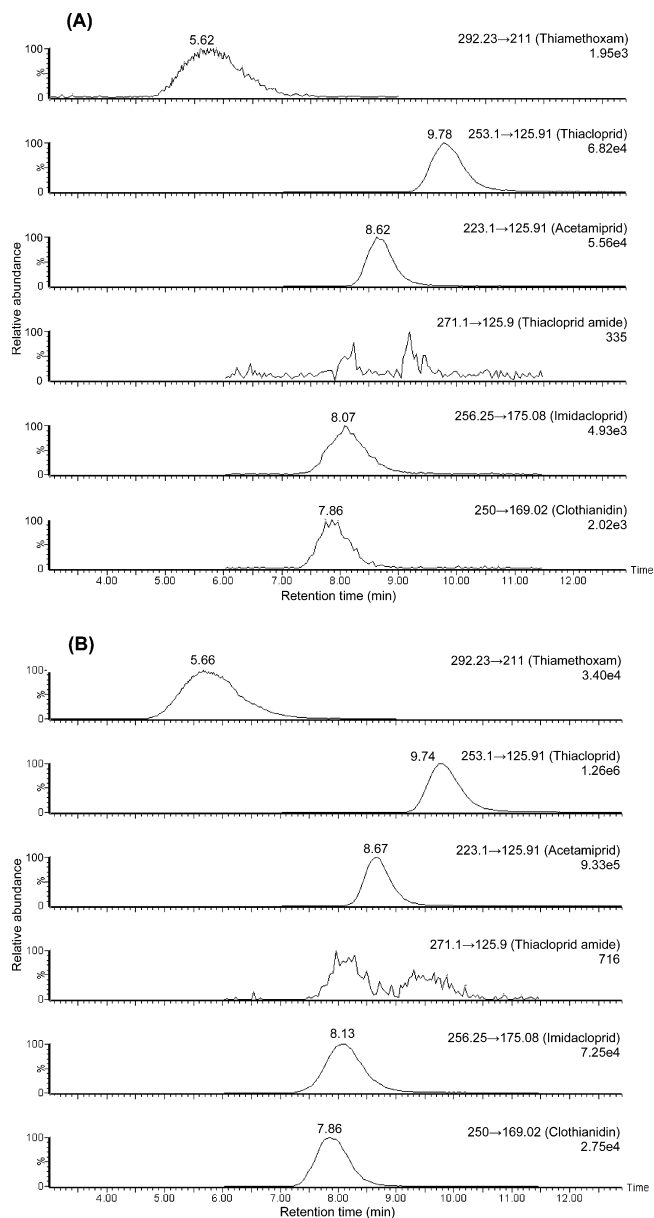
**Applicability of the Proposed Method to Samples Sprayed with Commercial Insecticide Formulations.** We evaluated the relationship between the analytical results obtained by means of the proposed water-based extraction method and the reference method with green pepper and tomato samples that had been sprayed with four commercial neonicotinoid insecticide





**Figure 2.** Relationship between residue concentrations in green pepper and tomato samples determined by the proposed water-based extraction method and by the reference method: (○) acetamiprid; (□) clothianidin (a metabolite of thiamethoxam); (△) imidacloprid; (●) thiacloprid; (■) thiamethoxam. Each point is the average of four replicate determinations. The dotted line corresponds to a perfect correlation ( $y = x$ ).

formulations (Figure 2). Acetamiprid, imidacloprid, thiacloprid, thiamethoxam, and clothianidin (a metabolite of thiamethoxam) were detected at  $>0.01$  mg/kg in the samples. The residual concentrations of the target compounds in the green pepper samples determined by means of the proposed method and the reference method were 0.015–0.27 and 0.017–0.26 mg/kg, and those in the tomato samples were 0.017–0.31 and 0.013–0.30 mg/kg, respectively. The residual concentration of thiacloprid amide in the samples was  $<0.01$  mg/kg. Figure 3 shows chromatograms of target compounds obtained from green pepper and tomato samples harvested 7 days after being sprayed with mixtures of the insecticide formulations. The slopes of the simple linear regression equations describing the relationship between the pesticide concentrations detected by means of the proposed method and the reference method were approximately 1; specifically, the slope for the green pepper samples was 0.95 ( $r = 0.98$ ) and that for the tomato samples was 0.98 ( $r = 0.99$ ),



**Figure 3.** Chromatograms of target compounds obtained from tomato samples harvested 7 days after being sprayed with mixtures of the insecticide formulations by the proposed water-based extraction method (A) and by the reference method (B).

indicating that the concentrations detected by means of the two methods were equivalent. Our results suggest that the proposed method can be also applicable for spraying crops and market samples with hydrophilic pesticides.

The proposed environmentally friendly water-based extraction method for agricultural samples here demonstrates that (1) the consumed volume of organic solvent (25 mL per sample) is much less than the volume consumed by the official Japanese multiresidue method (150 mL per sample) and (2) it has simple procedures without liquid–liquid partitioning and can simultaneously and suitably recover hydrophilic pesticides as well as polar metabolites such as CPMA and CPMF that cannot be simultaneously recovered by the official Japanese multiresidue method. To secure food safety, this proposed method could be utilized for regular monitoring of neonicotinoid insecticides and their metabolites in high water content crops, such as green

peppers and tomatoes, and for monitoring before shipment of these crops.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### ● Supporting Information

Residue concentrations in green pepper and tomato samples sprayed with formulations 1, 3, and 7 days after insecticide application determined by the proposed method and by the reference method ( $n = 4$ ). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*(E.W.) Phone: +81 29 838 8306. Fax: +81 29 838 8199. E-mail: [eikiw@affrc.go.jp](mailto:eikiw@affrc.go.jp).

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank Takahiro Ara and Hiroshi Yamagushi (National Institute for Agro-Environmental Sciences) for their support in the growth of crop samples sprayed with commercial formulations of pesticides. We also thank Yutaka Takagi (Japan Plant Protection Association) for providing blank samples for recovery tests.

## ■ REFERENCES

- (1) In *Nicotinoid Insecticides and Nicotinic Acetylcholine Receptor*; Yamamoto, I., Casida, J. E., Eds.; Springer: Tokyo, Japan, 1999.
- (2) In *The Pesticide Manual*, 15th ed.; Tomlin, C. D. S., Ed.; British Crop Protection Council: Hampshire, UK, 2009.
- (3) Navalón, A.; González-Casado, A.; El-Khattabi, R.; Vilchez, J. L.; Fernández-Alba, A. R. Determination of imidacloprid in vegetable samples by gas chromatography-mass spectrometry. *Analyst* **1997**, *122*, 579–581.
- (4) MacDonald, L. M.; Meyer, T. R. Determination of imidacloprid and triadimefon in white pine by gas chromatography/mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 3133–3138.
- (5) Mateu-Sánchez, M.; Moreno, M.; Arrebola, F. J.; Martínez Vidal, J. L. Analysis of acetamiprid in vegetables using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Sci.* **2003**, *19*, 701–704.
- (6) Obana, H.; Okihashi, M.; Akutsu, K.; Kitagawa, Y.; Hori, S. Determination of acetamiprid, imidacloprid, and nitenpyram residues in vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography with diode-array detection. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 4464–4467.
- (7) Watanabe, E.; Baba, K.; Eun, H. Simultaneous determination of neonicotinoid insecticides in agricultural samples by solid-phase extraction clean-up and liquid chromatography equipped with diode-array detection. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 3798–3804.
- (8) Wu, Q.; Li, Z.; Wang, C.; Wu, C.; Wang, W.; Wang, Z. Dispersive solid-phase extraction clean-up combined with dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of neonicotinoid insecticides in vegetables samples by high-performance liquid chromatography. *Food Anal. Methods* **2011**, *4*, 559–566.
- (9) Wang, P.; Yang, X.; Wang, J.; Cui, J.; Dong, A. J.; Zhao, H. T.; Zhang, L. W.; Wang, Z. Y.; Xu, R. B.; Li, W. J.; Zhang, Y. C.; Zhang, H.; Jing, J. Multi-residue method for determination of seven neonicotinoid insecticides in grains using dispersive solid-phase extraction and dispersive liquid-liquid micro-extraction by high performance liquid chromatography. *Food Chem.* **2012**, *134*, 1691–1698.
- (10) Campillo, N.; Viñas, P.; Férrez-Melgarejo, G.; Hernández-Córdoba, M. Liquid chromatography with diode array detection and tandem mass spectrometry for the determination of neonicotinoid insecticides in honey samples using dispersive liquid-liquid micro-extraction. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4799–4805.
- (11) Hou, R.-Y.; Jiao, W.-T.; Qian, X.-S.; Wang, X.-H.; Xiao, Y.; Wan, X.-C. Effective extraction method for determination of neonicotinoid residues in tea. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 12565–12571.
- (12) Tapparo, A.; Giorio, C.; Soldà, L.; Bogioli, S.; Marton, D.; Marzaro, M.; Girolami, V. UHPLC-DAD method for the determination of neonicotinoid insecticides in single bees and its relevance in honeybee colony loss investigations. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, *405*, 1007–1014.
- (13) Obana, H.; Okihashi, M.; Akutsu, K.; Kitagawa, Y.; Hori, S. Determination of neonicotinoid pesticide residues in vegetables and fruits with solid phase extraction and liquid chromatography mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2501–2505.
- (14) Di Muccio, A.; Fidente, P.; Barbini, D. A.; Dommarco, R.; Seccia, S.; Morrica, P. Application of solid-phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry to the determination of neonicotinoid pesticide residues in fruit and vegetables. *J. Chromatogr., A* **2006**, *1108*, 1–6.
- (15) Yáñez, K. P.; Bernal, J. L.; Nozal, M. J.; Martín, M. T.; Bernal, J. Determination of seven neonicotinoid insecticides in beeswax by liquid chromatography coupled to electrospray-mass spectrometry using a fused-core column. *J. Chromatogr., A* **2013**, *1285*, 110–117.
- (16) Kobayashi, H. Development of residue analysis for pesticides by LC/MS and LC/MS/MS methods. *Bunseki Kagaku* **2009**, *58*, 985–997 (in Japanese).
- (17) Liu, S.; Zheng, Z.; Wei, F.; Ren, Y.; Gui, W.; Wu, H.; Zhu, G. Simultaneous determination of seven neonicotinoid pesticide residues in food by ultraperformance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 3271–3278.
- (18) Kamel, A. Refined methodology for the determination of neonicotinoid pesticides and their metabolites in honey bees and bee products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 5926–5931.
- (19) Xie, W.; Han, C.; Qian, Y.; Ding, H.; Chen, X.; Xi, J. Determination of neonicotinoid pesticides residues in agricultural samples by solid-phase extraction combined liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr., A* **2011**, *1218*, 4426–4433.
- (20) Xiao, Z.; Li, X.; Wang, X.; Shen, J.; Ding, S. Determination of neonicotinoid insecticides residues in bovine tissues by pressurized solvent extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr., B* **2011**, *879*, 117–122.
- (21) Zhang, F.; Li, Y.; Yu, C.; Pan, C. Determination of six neonicotinoid insecticides residues in spinach, cucumber, apple and pomelo by QuEChERS method and LC-MS/MS. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **2012**, *88*, 885–890.
- (22) Xiao, Z.; Yang, Y.; Li, Y.; Fan, X.; Ding, S. Determination of neonicotinoid insecticides residues in eels using subcritical water extraction and ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *777*, 32–40.
- (23) Jovanov, P.; Guzsány, V.; Franko, M.; Lazić, S.; Sakač, M.; Šarić, B.; Banjac, V. Multi-residue method for determination of selected neonicotinoid insecticides in honey using optimized dispersive liquid-liquid microextraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* **2013**, *111*, 125–133.
- (24) Yoshida, T.; Murakawa, H.; Toda, K. Determination of nitenpyram and its metabolites in agricultural products by using hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Pestic. Sci.* **2013**, *38*, 27–32.
- (25) Watanabe, E.; Kobara, Y.; Baba, K.; Eun, H. Reduction of hazardous organic solvent in sample preparation for hydrophilic pesticide residues in agricultural products with conventional liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4792–4798.
- (26) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Analytical methods for residual compositional substances of agricultural chemicals, feed additives, and veterinary drugs in food; <http://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/positivelist060228/dl/060526-1a.pdf> (accessed Nov 19, 2013).
- (27) Stahnke, H.; Kittlaus, S.; Kempe, G.; Alder, L. Reduction of matrix effects in liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry by dilution of the sample extracts: how much dilution is needed? *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 1474–1482.

(28) Niessen, W. M. A.; Manini, P.; Andreoli, R. Matrix effects in quantitative pesticide analysis using liquid chromatography–mass spectrometry. *Mass Spectrom. Rev.* **2006**, *25*, 881–899.

(29) Choi, B. K.; Hercules, D. M.; Gusev, A. I. Effect of liquid chromatography separation of complex matrices on liquid chromatography–tandem mass spectrometry signal suppression. *J. Chromatogr., A* **2001**, *907*, 337–342.

(30) Soler, C.; Mañes, J.; Picó, Y. Routine application using single quadrupole liquid chromatography–mass spectrometry to pesticides analysis in citrus fruits. *J. Chromatogr., A* **2005**, *1088*, 224–233.

(31) Mol, H. G. J.; Plaza-Bolaños, P.; Zomer, P.; deRijk, T. C.; Stolker, A. A. M.; Mulder, P. P. J. Toward a generic extraction method for simultaneous determination of pesticides, mycotoxins, plant toxins, and veterinary drugs in feed and food matrixes. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 9450–9459.

(32) Kmellár, B.; Fodor, P.; Pereja, L.; Ferrer, C.; Martínez-Uroz, M. A.; Valverde, A.; Fernandez-Alba, A. R. Validation and uncertainty study of a comprehensive list of 160 pesticide residues in multi-class vegetables by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr., A* **2008**, *1215*, 37–50.

(33) Lee, S. W.; Choi, J.-H.; Cho, S.-K.; Yu, H.-A.; El-Aty, A. M. A.; Shim, J.-H. Development of a new QuEChERS method based on dry ice for the determination of 168 pesticides in paprika using tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr., A* **2011**, *1218*, 4366–4377.

(34) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Revision of guideline on validation of analytical methods for residual compositional substances of agricultural chemicals, feed additives, and veterinary drugs in food; <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/dl/101224-1.pdf> (in Japanese) (accessed Nov 19, 2013).

(35) European Commission. Method validation and quality control procedures for pesticide residues analysis in food and feed, Document no. SANCO/10684/2009; [http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/qualcontrol\\_en.pdf#search=%27No.%20SANCO/10684/2009%27](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/qualcontrol_en.pdf#search=%27No.%20SANCO/10684/2009%27) (accessed Nov 19, 2013).

平成 25 年度学会等での発表実績一覧

1. 誌面発表

	誌名	題目	発表者名
1	Journal of Agricultural and Food Chemistry (2014,62,pp2790-2796)	Water-Based Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analysis of Neonicotinoid Insecticides and Their Metabolites in Green Pepper/Tomato Samples	<b><u>Takashi Iwafune,</u></b> <b><u>Tomomi Ogino</u></b> and Eiki Watanabe

2. 口頭発表

	学会名	題目	発表者名
1	水草研究会第 35 回全国集会 (2013.8.24~25)	水生シダ植物サンショウモを用いた化学物質の影響評価法 (ポスター)	(生態毒性検査課) <b><u>石原悟,</u></b> <b><u>加藤貴央</u></b>
2	水草研究会第 35 回全国集会 (2013.8.24~25)	水生植物に対する化学物質の影響評価へのクロロフィル遅延発光の利用 (ポスター)	(生態毒性検査課) <b><u>加藤貴央,</u></b> <b><u>石原悟,</u></b> 勝又政和, 竹内彩乃, 小林祐子
3	環境科学会 2013 年会シンポジウム (2013.9.3~4)	河川における水稻用農薬の代謝分解物の挙動と生態毒性	(環境影響検査課) <b><u>岩船敬,</u></b> 横山淳史, 永井孝志, 稲生圭哉, 堀尾剛, 岩崎亘典
4	平成 25 年度農業農村工学会大会講演会 (2013.9.3~5)	Simulation of pesticide dissipation in agricultural soil by SPEC model SPEC モデルによる農薬消長シミュレーション	渡邊裕純, ダン クオック テュエット, ジヤイケーウ ピヤヌッチ, ソムジュニヤクル ピニティ, (生態毒性検査課) <b><u>石原悟,</u></b> (環境影響検査課) <b><u>岩船敬,</u></b> (農薬調整指導官) <b><u>北村恭朗,</u></b> 山本幸洋

5	第 19 回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究合同研究発表会 (2013.9.7～8)	水生シダ植物サンショウモ幼体を用いた生長阻害試験法の検討	(生態毒性検査課) <u>石原悟</u> , <u>加藤貴央</u>
6	第 33 回農薬製剤・施用法シンポジウム (2013.9.12～13)	2013 年 CIPAC 関連会合の報告	(化学課) <u>渡辺高志</u> , <u>塚田勇輝</u>
7	第 36 回農薬残留分析研究会 (2013.10.24～23)	pH 変化が農薬の土壌残留性に及ぼす影響	元木裕, (環境影響検査課) <u>岩船敬</u> , 清家伸康, 大谷卓
8	第 30 回農薬環境動態研究会 (2013.10.31)	後作物残留問題についてー農薬検査部における調査研究の紹介ー	(環境影響検査課) <u>岩船敬</u>
9	第 31 回農薬環境科学研究会 (2013.11.21)	水生植物に対する化学物質の影響評価へのクロロフィル遅延発光の利用(ポスター)	(生態毒性検査課) <u>加藤貴央</u> , <u>石原悟</u> , 勝又政和, 竹内彩乃, 小林祐子
10	日本食品衛生学会第 106 回学術講演会 (2013.11.21～22)	水抽出による作物中のネオニコチノイド系殺虫剤の一斉分析法の検討ー前処理工程での有機溶媒消費量の削減ー	(環境影響検査課) <u>岩船敬</u> , <u>荻野知美</u> , 渡邊栄喜
11	第 21 回農薬レギュラトリーサイエンス研究会 (2013.12.9)	後作物残留試験の課題ー農薬検査部における調査研究等を踏まえてー	(環境影響検査課) <u>岩船敬</u> , 元木裕
12	日本農薬学会第 39 回大会 (2014.3.13～15)	水生植物に対する化学物質の影響評価へのクロロフィル遅延発光の利用	(生態毒性検査課) <u>加藤貴央</u> , <u>石原悟</u> , 勝又政和, 竹内彩乃, 小林祐子
13	日本農薬学会第 39 回大会 (2014.3.13～15)	農薬の後作物残留リスク評価に関する研究 第 4 報 温度変化が農薬の土壌残留性に及ぼす影響	元木裕, (環境影響検査課) <u>岩船敬</u> , 清家伸康, 大谷卓

アンダーラインが FAMIC 農薬検査部職員

## 残留農薬分析業務における分析法の検討 1

(イプロジオンとその代謝物を LC/MS による一斉試験法に追加することの妥当性検証)

安本明弘<sup>1</sup>, 加藤直樹<sup>1</sup>, 中村圭介<sup>1</sup>, 佐々木秀幸<sup>2</sup>, 中山祐輔<sup>3</sup>, 鈴木徹也<sup>4</sup>  
山田篤司<sup>4</sup>, 青山吉一<sup>5</sup>, 大谷有二<sup>6</sup>, 葛原茂広<sup>7</sup>, 臼井裕一<sup>7</sup>

イプロジオンとその代謝物について、厚生労働省の LC/MS による農薬等の一斉試験法 I (農産物) の最終試験液をメタノールからアセトニトリルに変更した試験法が導入可能か、各試験室においてシングルラボラトリーバリデーションを行い、妥当性が確認されたことから導入できると考えられた。

### 緒言

イプロジオンはジカルボキシイミド系の殺菌剤で幅広く農作物に使用されている。イプロジオンとその代謝物(以下「イプロジオン等」という。)は、最終試験液にメタノールを使用する厚生労働省の LC/MS による農薬等の一斉試験法 I (農産物)<sup>1)</sup>(以下「通知一斉試験法」という。)で分析可能とされている。しかし、農薬実態調査課では、通知一斉試験法による分析において、添加回収率が 70%を満たさず、妥当性が確認できなかった。イプロジオンはメタノール中で分解するとの報告<sup>2), 3)</sup>もあり、最終試験溶液がアセトニトリルの個別試験法<sup>4)</sup>で対応している。

平成 24 年度、全国の農薬実態調査課では 110 検体について個別試験法で分析を行った。個別試験法は通知一斉試験法に比べると操作が煩雑で多くの時間を要することから、イプロジオン等の分析を通知一斉試験法に組み入れることが可能であるならば、分析業務について、かなりの効率化が見込まれる。そこで、最終試験液の溶媒としてアセトニトリルを追加した通知一斉試験法の改良法によるイプロジオン等の分析について、妥当性を検証したので報告する。

### 材料および方法

#### 1. 検証を行った試験室

以下の 5 つの試験室で検証を行った。

- ・(独)農林水産消費安全技術センター(以下「FAMIC」という。)農薬検査部農薬実態調査課(以下「小平」という。)

- ・FAMIC 仙台センター 農薬実態調査課(以下「仙台」という。)
- ・FAMIC 本部横浜事務所 農薬実態調査課(以下「横浜」という。)
- ・FAMIC 名古屋センター 農薬実態調査課(以下「名古屋」という。)
- ・FAMIC 神戸センター 農薬実態調査課(以下「神戸」という。)

#### 2. 試料および添加濃度

試料は、「平成 24 年度 国内産農産物における農薬の使用状況及び残留状況調査」<sup>5)</sup>による農薬使用履歴データより、イプロジオンの使用頻度の高い農産物であるなす、ねぎおよびメロンを選択した。

添加回収用試料および添加標準溶液は、各試験室がそれぞれ調製したものをを用いた。

各試験室の試料および添加濃度は、表 1 のとおり。

表 1. 各試験室が調製した試料およびイプロジオン等の添加濃度

試験室	試料	添加濃度 (ppm)	
		高濃度	低濃度
小平	メロン	0.5	0.05
	ねぎ	0.2	0.02
仙台, 神戸	メロン, ねぎ	0.5	0.05
横浜, 名古屋	メロン, なす	0.5	0.05

<sup>1</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター農薬検査部

<sup>2</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター仙台センター, 現 農薬検査部

<sup>3</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター仙台センター, 現 表示監視部

<sup>4</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター本部横浜事務所

<sup>5</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター名古屋センター, 現 神戸センター

<sup>6</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター名古屋センター, 現 横浜事務所

<sup>7</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター神戸センター

### 3. 試薬等

イプロジオンおよびイプロジオン代謝物は Dr. Ehrenstorfer 社製の農薬分析用標準品を使用した。

抽出、精製過程の有機溶媒は、残留農薬試験用を使用した。LC/MS の移動相のメタノールは、LC/MS 用を使用した。

その他試薬は、残留農薬試験用または特級を使用した。

グラファイトカーボン/アミノプロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラム (500 mg/500 mg) は、SIGMA-ALDRICH 社製の SUPELCO Supelclean ENVI-Carb/NH<sub>2</sub> 6 mL SPE Tube を使用した。

### 4. 前処理方法

前処理方法は通知一斉試験法の最終試験液をメタノールからアセトニトリルに変更し、アセトニトリル溶解時の希釈率を通知一斉試験法より 10 倍高くした方法とした。

#### 4.1. 抽出

試料 20.0 g を量り採り、表 1 に示した添加濃度になるように調製した標準溶液を 1 mL 加えた。これにアセトニトリル 50 mL を加え、ワーリングブレンダー型またはポルトロン型ホモジナイザーを使用しホモジナイズした後、吸引ろ過した。ろ紙上の残留物にアセトニトリル 20 mL を加え、同様にホモジナイズした後、吸引ろ過した。得られたろ液を合わせ、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とした。

抽出液 20 mL を採り、塩化ナトリウム 10 g および 0.5 mol/L リン酸緩衝液 (pH7.0) 20 mL を加え、振とうした。静置後、分離した水層を捨て、アセトニトリル層に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を 40°C 以下で減圧濃縮し、溶媒を留去した。残留物をアセトニトリル：トルエン (3:1) 混液 2 mL で溶解した。

#### 4.2. 精製

アセトニトリル：トルエン (3:1) 混液 10 mL でコンディショニング済みのグラファイトカーボン/アミノプロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラムに 4.1 で得られた溶液を負荷した。次にアセトニトリル：トルエン (3:1) 混液 20 mL で溶出し、全流出液を 40°C 以下で 1 mL 以下に減圧濃縮した。これにアセトン 10 mL を加えて 40°C 以下で 1 mL 以下に減圧濃縮し、再度アセトン 5 mL を加えて減圧濃縮し、溶媒を留去した。残留物をリン酸トリフェニル 1 µg/mL を含むアセトン：n-ヘキサン (1:1) 混液で溶解し、正確に 1 mL とした。

この試験溶液 0.125 mL をマイクロピペットで量り採り、窒素ガスを穏やかに吹き付けて溶媒を留去した。残留物をアセトニトリルで溶解し、正確に 5 mL とした。これをメンブレンフィルター (0.45 µm 以下) でろ過し、LC/MS 用試験溶液とした。

### 5. 測定条件

LC/MS の条件を表 2 に示した。

表 2. LC/MS 条件

LC conditions			
Column	ODS ( i.d.×length, particle size ) 2.1mm×100mm, 3µm		
Column temp.	40°C		
Injection volume	2 µL		
Solvent A	aq. 5mmol/L ammonium acetate		
Solvent B	MeOH. 5mmol/L ammonium acetate		
Gradient profile	Solvent A %	Solvent B %	
Time (min.)	0	85	15
	0.67	60	40
	2.33	60	40
	4	50	50
	5.33	45	55
	11.67	5	95
	16.5	5	95
	20	85	15
Flow rate	0.2 mL/min		
MS conditions			
Ionization	ESI negative mode		
Date	SIM		
acquisition mode			
Monitor ion			
Iprodione	<i>m/z</i> 243 (Quantitative) <i>m/z</i> 245 (Qualifier)		
Iprodion metabolite	<i>m/z</i> 328 (Quantitative) <i>m/z</i> 330 (Qualifier)		

### 6. 試験法の妥当性評価方法

厚生労働省の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」<sup>6)</sup> (以下「ガイドライン」という。) に基づき、1 の各試験室において単一試験室による妥当性確認を行った。

農産物ごとに、試験対象である農薬を含まない試料 (ブランク試料) に試験対象の農薬を添加した試料 (添加試料) を試験法に従って試験し、その結果から以下の 6.1-4 に示した性能パラメータを求め、

それぞれの目標値（表 3）等に適合していることを確認した。

試験はガイドラインの枝分かれ実験計画（併行条件=2, 室内再現条件=5）に従った。

#### 6. 1. 選択性

ブランク試料を試験法に従って試験を行い、定量を妨害するピークの有無を確認した。

#### 6. 2. 真度（回収率）

添加試料 10 検体を試験法に従って試験を行い、得られた試験結果の平均値の添加濃度に対する比を求めた。

#### 6. 3. 精度

添加試料の試験を繰り返し、得られた試験結果の標準偏差および相対標準偏差を求め、併行精度および複数の分析者または分析日による室内精度を評価した。

#### 6. 4. 定量限界

標準溶液を機器分析したクロマトグラムのピークとノイズから S/N=10 相当の濃度を定量限界とした。

### 結果および考察

通知一斉試験法の最終試験液をメタノールからアセトニトリルに変更した結果、添加回収率が 70% を下回ることになった。また、最終試験液を 10 倍希釈したことにより LC/MS 分析でのキャリーオーバーの影響がなくなった。

#### 1. 妥当性評価の結果

##### 1. 1. 選択性

ブランク試料について試験を行ったところ、すべての試験室において、いずれの試料でもイプロジオン等の定量を妨害するピークは認められず、選択性に問題がないことを確認した。

##### 1. 2. 真度（回収率）および精度

すべての試験室で、真度（回収率）および精度（併行精度および室内精度）は、いずれの試料でもガイドラインに示された目標値を満たしていた。表 4-8 に各試験室の結果をまとめた（表 4：小平、表 5：仙台、表 6：横浜、表 7：名古屋、表 8：神戸）。

##### 1. 3. 定量限界

定量限界は通知法に示された 0.01ppm よりもすべての試験室で低かった。

#### 2. 室間再現精度

小平、仙台、横浜、名古屋および神戸の室間再現精度について、メロンの添加回収試験の結果より調査した（単一試験室妥当性確認に用いた各試験室におけるすべてのデータを併行データとした。）結果を表 9 にまとめた。

HORRAT 値<sup>7)</sup>を算出した結果、イプロジオンの高濃度添加では 0.33, 低濃度添加では 0.59, 代謝物では高濃度添加では 0.29, 低濃度添加では 0.53 と 2 を下回っており、本手法は FAMILIC 農薬実態調査課において十分な精度を持つことが確認された。

#### おわりに

すべての試験室、農産物において、単一試験室での妥当性評価の性能パラメータが、それぞれの目標値等に適合していることを確認した。

以上の結果から、検証を行ったすべての試験室において、イプロジオン等について最終試験液をアセトニトリルに変更した一斉試験法の改良法を導入できると考えられた。

#### 引用文献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/3-002.html> (2014 年 10 月 30 日閲覧)
- 2) A. K. M. Anisuzzaman, T. Storehalder, D. C. Williams, N. Ogg, T. D. Kilbourne, J. J. Samuel, C. E. Cottrell, J. Agric. Food Chem., 56, pp. 502-506 (2008)
- 3) 織田哲郎, 新家薫子, 相川恵子, 四尾秋寿 石川県保健環境センター研究報告, 45, 32-42 (2008)
- 4) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/2-020.html> (2014 年 10 月 30 日閲覧)
- 5) [http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/nouyaku/140716\\_1.html](http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/nouyaku/140716_1.html) (2014 年 10 月 30 日閲覧)
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/dl/101224-1.pdf> (2014 年 10 月 30 日閲覧)
- 7) AOAC Inc. (2005). Appendix D : Guidelines for Collaborative Study Procedures to Validate Characteristics of a Method of Analysis. In Official Methods of Analysis of AOAC Int. 18ed. Gaithersburg, MD, USA



表 3. 単一試験室妥当性確認の真度,併行精度および室内精度の目標値

Spike level (ppm)	Recovery %	RSD <sub>r</sub> %	RSD <sub>R</sub> %
0.01 < ~ ≤ 0.1	70 ~ 120	15 >	20 >
0.1 <	70 ~ 120	10 >	15 >

表 4. 小平における真度,併行精度および室内精度

Sample	Pesticide	Recovery % n=10		RSD <sub>r</sub> %		RSD <sub>R</sub> %	
		Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Melon	Iprodione	101.7	99.3	5.4	9.9	8.9	7.9
	Iprodione metabollite	101.5	102.0	4.0	6.1	6.3	5.7
Green onion	Iprodione	91.0	80.3	8.1	2.2	13.3	4.9
	Iprodione metabollite	83.5	81.8	5.3	3.2	9.9	5.4

表 5. 仙台における真度,併行精度および室内精度

Sample	Pesticide	Recovery % n=10		RSD <sub>r</sub> %		RSD <sub>R</sub> %	
		Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Melon	Iprodione	106.6	115.5	3.1	2.0	5.3	2.2
	Iprodione metabollite	106.2	113.8	4.5	1.6	8.2	2.2
Green onion	Iprodione	78.4	74.9	8.8	2.2	8.8	3.5
	Iprodione metabollite	85.4	84.4	3.6	3.8	10.4	4.5

表 6. 横浜における真度,併行精度および室内精度

Sample	pesticide	Recovery % n=10		RSD <sub>r</sub> %		RSD <sub>R</sub> %	
		Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Melon	Iprodione	108.0	92.1	4.0	3.4	4.5	3.7
	Iprodione metabollite	106.2	94.6	3.4	4.2	3.9	5.4
Eggeplant	Iprodione	102.4	94.2	9.0	3.3	9.0	4.4
	Iprodione metabollite	105.8	104.6	6.4	3.3	7.4	5.7

表 7. 名古屋における真度,併行精度および室内精度

Sample	Pesticide	Recovery % n=10		RSD <sub>r</sub> %		RSD <sub>R</sub> %	
		Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Melon	Iprodione	103.8	95.9	4.7	2.4	4.7	2.4
	Iprodione metabollite	103.6	99.3	2.5	2.1	3.4	2.4
Eggeplant	Iprodione	102.5	99.4	3.0	1.2	3.3	3.6
	Iprodione metabollite	109.2	99.7	0.8	2.0	3.6	3.5

表 8. 神戸における真度,併行精度および室内精度

Sample	Pesticide	Recovery % n=10		RSD <sub>r</sub> %		RSD <sub>R</sub> %	
		Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Melon	Iprodione	93.9	94.3	4.1	4.8	5.5	6.0
	Iprodione metabolite	94.7	97.7	4.8	2.9	4.8	6.6
Green onion	Iprodione	93.2	91.3	2.8	6.2	8.2	6.6
	Iprodione metabolite	86.9	93.3	6.8	5.4	9.3	7.5

表 9. FAMIC における真度,併行精度および室内再現精度

Pesticide	Spike level (ppm)	Mean level (ppm)	Recovery %	RSD <sub>r</sub> %	RSD <sub>R</sub> %	PRSD <sub>R</sub> %	HORRAT
Iprodione	0.05	0.0508	101.6	5.8	8.3	25.1	0.33
	0.5	0.496	99.2	4.8	10.5	17.8	0.59
Iprodion metabolite	0.05	0.0507	101.4	5.6	7.3	25.1	0.29
	0.5	0.510	102.0	4.8	9.3	17.6	0.53

## 残留農薬分析業務における分析法の検討 2 (マンジプロパミド試験法の導入のための妥当性検証)

安本明弘<sup>1</sup>, 加藤直樹<sup>1</sup>, 中村圭介<sup>1</sup>, 鈴木徹也<sup>2</sup>, 山田篤司<sup>2</sup>  
葛原茂広<sup>3</sup>, 白井裕一<sup>3</sup>

厚生労働省のマンジプロパミド試験法（農産物）について導入可能か、各試験所においてシングルラボラトリーバリデーションを行い、妥当性が確認されたことから導入できると考えられた。

### 緒言

マンジプロパミドは平成 21 年 6 月に国内登録されたマンデル酸アミド系の殺菌剤で、ばれいしょ、トマトの疫病や大豆、ぶどう、はくさいなどのべと病に効果がある。

農薬実態調査課では、農林水産省が行っている「国内産農産物における農薬の使用状況及び残留状況調査」<sup>1)</sup>の残留農薬分析を実施しており、平成 24 年度の本調査における野菜・果実類の試料のうち、マンジプロパミドは 22 件の使用履歴があったが試験法の妥当性確認をしていないため分析を行わなかった。

農林水産省から使用履歴のある農薬については分析対象にするよう要請されていることから、厚生労働省のマンジプロパミド試験法（農産物）<sup>2)</sup>（以下「通知試験法」という。）について、新規分析対象農薬に加えることを目的とし試験法の妥当性確認を行った。

### 材料および方法

#### 1. 検証を行った試験室

以下の 3 つの試験室で検証を行った。

- ・(独)農林水産消費安全技術センター(以下「FAMIC」という。) 農薬検査部 農薬実態調査課 (以下「小平」という。)
- ・FAMIC 本部横浜事務所 農薬実態調査課 (以下「横浜」という。)
- ・FAMIC 神戸センター 農薬実態調査課 (以下「神戸」という。)

#### 2. 試料および添加濃度

試料は、「平成 24 年度 国内産農産物における農薬の使用状況及び残留状況調査」による農薬使用履歴データより、マンジプロパミドの使用頻度の高い農産物であるほうれんそう、はくさいおよびトマトを選択した。トマトは小平のみ試験した。

添加回収用試料および添加標準溶液は、各試験室がそれぞれ調製したものをを用いた。

添加濃度は 0.1 ppm, 0.01 ppm の 2 濃度とした。

#### 3. 試薬等

マンジプロパミドは Dr. Ehrenstorfer 社製の農薬分析用標準品を使用した。

抽出、精製過程の有機溶媒は、残留農薬試験用を使用した。

LC/MS の移動相のアセトニトリルは、LC/MS 用を使用した。

その他試薬は、残留農薬試験用または特級を使用した。

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1000 mg) は、Waters 社製の Sep-Pak Vac 6cc (1 g) C18 Cartridge, グラファイトカーボンミニカラム (500 mg) は、SIGMA-ALDRICH 社製の SUPELCO Supelclean ENVI-Carb SPE Tube 0.5 g, 6 mL, シリカゲルミニカラム (690 mg) は、Waters 社製の Sep-Pak Plus Silica Cartridge を使用した。

<sup>1</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター農薬検査部

<sup>2</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター本部横浜事務所

<sup>3</sup> 独立行政法人農林水産消費安全技術センター神戸センター

## 4. 前処理方法

### 4.1. 抽出

試料 20.0 g を量り採り、添加濃度となるように調製した標準溶液を 1 mL 加えた。これにアセトニトリル 100 mL を加え、ワーリングブレンダー型またはポリントロン型ホモジナイザーを使用しホモジナイズした後、吸引ろ過した。ろ紙上の残留物にアセトニトリル 50 mL を加えてホモジナイズし、上記と同様にろ過した。得られたろ液を合わせ、アセトニトリルを加えて正確に 200 mL とし、この 2 mL を採り、これに水 6 mL を加えた。

### 4.2. 精製

#### ①オクタデシルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー及びグラファイトカーボンカラムクロマトグラフィー

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1000 mg) にアセトニトリル及び水各 5 mL を順次注入し、コンディショニングした。グラファイトカーボンミニカラム (500 mg) にアセトニトリル及び水各 5 mL を順次注入し、コンディショニングした。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムに、4.1 で得られた溶液を負荷した後、さらにアセトニトリル及び水 (1 : 1) 混液 5 mL を注入し、流出液は捨てた。次いでこのカラムの下部にグラファイトカーボンミニカラムを接続し、アセトニトリル及び水 (7 : 3) 混液 10 mL を注入し、流出液は捨てた。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムを除去した後、グラファイトカーボンミニカラムにアセトニトリル及び水 (9 : 1) 混液 10 mL を注入し、流出液は捨てた。次いでアセトン 20 mL を注入し、溶出液を 40°C 以下で減圧濃縮し、溶媒を留去した。この残留物に酢酸エチル及び n-ヘキサン (1 : 4) 混液 5 mL を加えて溶かした。

#### ②シリカゲルカラムクロマトグラフィー

シリカゲルミニカラム (690 mg) に酢酸エチル及び n-ヘキサン (1 : 4) 混液 5 mL を注入し、コンディショニングした。このカラムに①で得られた溶液を負荷した後、さらに酢酸エチル及び n-ヘキサン (1 : 4) 混液 5 mL を注入し、流出液は捨てた。次に酢酸エチル及び n-ヘキサン (2 : 3) 混液 10 mL を

注入し、溶出液を 40°C 以下で減圧濃縮し、溶媒を留去した。この残留物にアセトニトリル、ギ酸及び水 (500 : 1 : 500) 混液に溶解し、正確に 4 mL としたものを試験溶液とした。

## 5. 測定条件

LC/MS/MS の条件を表 1 に示した。

表 1. LC/MS/MS の条件

LC conditions	
Column	ODS(i.d.×length,particle size) 2.1×50mm, 1.8µm
Column temp.	40°C
Injection volume	2µL
Mobile phase	
Acetonitrile:Formic acid:water	500:1:500
Flow rate	0.2 mL/min
MS conditions	
Ionization	ESI positive mode
Date acquisition mode	MRM
Precursor ion	m/z 412
Product ion	m/z 328(quantitative) m/z 124 (qualifier)

## 6. 試験法の妥当性評価方法

厚生労働省の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」<sup>3)</sup> (以下「ガイドライン」という。) に基づき、各センター・事務所において単一試験室による妥当性確認を行った。

農産物ごとに、試験対象である農薬等を含まない試料 (ブランク試料) に試験対象の農薬等を添加した試料 (添加試料) を、試験法に従って試験し、その結果から以下の性能パラメータを求め、それぞれの目標値 (表 2) 等に適合していることを確認した。

試験は枝分かれ実験計画 (併行条件=2, 室内再現条件=5) に従い行った。

### 6.1. 選択性

ブランク試料を試験法に従って試験を行い、定量を妨害するピークの有無を確認した。

## 6.2. 真度（回収率）

添加試料 10 検体を試験法に従って試験し得られた試験結果の平均値の添加濃度に対する比を求めた。

## 6.3. 精度

添加試料の試験を繰り返し、得られた試験結果の標準偏差および相対標準偏差を求め、併行精度および複数の分析者または分析日による室内精度を評価した。

## 6.4. 定量限界

標準溶液を機器分析したクロマトグラムのピークとノイズから S/N=10 相当の濃度を定量限界とした。

### 結果および考察

#### 1. 妥当性評価の結果

##### 1.1. 選択性

ブランク試料について試験を行ったところ、すべての試験室において、いずれの試料でもマンジプロパミドの定量を妨害するピークは認められず、選択性に問題がないことを確認した。

##### 1.2. 真度（回収率）および精度

すべての試験室で、真度（回収率）および精度（併行精度および室内精度）は、いずれの試料でもガイドラインに示された目標値を満たしていた。表 3-5 に各試験室の結果をまとめた。（表 3：小平，表 4：横浜，表 5：神戸）

##### 1.3. 定量限界

定量限界は通知試験法に示された 0.01ppm よりもすべての試験室で低かった。

#### 2. 室間再現精度

小平、横浜および神戸の室間再現精度について、ほうれんそうおよびはくさいの添加回収試験の結果より調査した。（単一試験室妥当性確認に用いた各試験室におけるすべてのデータを併行データとした。）結果を表 6 に示した。

HORRAT 値<sup>4)</sup>を算出した結果、ほうれんそうでは、低濃度添加回収試験で 0.24、高濃度添加回収試験で 0.28、はくさいでは、低濃度添加回収試験で 0.31、高濃度添加回収試験で 0.20 となり、2 を下回っており、通知試験法は、FAMIC 農薬実態調査課において十分な精度を持つことが確認された。

### おわりに

すべての試験室、農産物において、単一試験室での妥当性評価の性能パラメータが、それぞれの目標値等に適合していることを確認した。

以上の結果から、検証を行ったすべての試験室において、通知試験法を導入できると考えられた。

### 引用文献

- 1) [http://www.maff.go.jp/j/press/syoutan/nouyaku/140716\\_1.html](http://www.maff.go.jp/j/press/syoutan/nouyaku/140716_1.html)  
(2014 年 10 月 30 日閲覧)
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/dl/2-233.pdf>  
(2014 年 10 月 30 日閲覧)
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/dl/101224-1.pdf>  
(2014 年 10 月 30 日閲覧)
- 4) AOAC Inc.(2005).Appendix D : Guidelines for Collaborative Study Procedures to Validate Characteristics of a Method of Analysis. In Official Methods of Analysis of AOAC Int.18ed. Gaithersburg,MD,USA

表 2. 単一試験室妥当性確認の真度, 併行精度および室内精度の目標値

Spike level (ppm)	Recovery %	RSDr %	RSDR %
0.001 < ~ ≤ 0.01	70 ~ 120	25 >	30 >
0.01 < ~ ≤ 0.1	70 ~ 120	15 >	20 >

表 3. 小平における真度, 併行精度および室内精度

Sample	Recovery % n=10		RSDr %		RSDR %	
	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Tomato	95.1	96.1	6.8	5.4	7.6	5.6
Spinach	92.2	98.9	7.2	3.5	7.8	5.9
Chinese cabbage	94.6	93.1	4.6	2.8	8.0	3.0

表 4. 横浜における真度, 併行精度および室内精度

Sample	Recovery % n=10		RSDr %		RSDR %	
	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Spinach	96.3	95.6	3.7	5.1	8.1	8.3
Chinese cabbage	99.8	97.7	9.0	4.4	9.8	5.5

表 5. 神戸における真度, 併行精度および室内精度

Sample	Recovery % n=10		RSDr %		RSDR %	
	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.	Low conc.	High conc.
Spinach	90.0	94.0	3.8	2.6	6.0	4.4
Chinese cabbage	90.1	93.4	3.5	1.6	8.9	1.7

表 6. FAMIC における真度, 併行精度および室内再現精度

Sample	Spike level	Mean level	Recovery %	RSDr %	RSDR %	PRSDR %	HORRAT
	(ppm)	(ppm)	n=30				
Spinach	0.01	0.00928	92.8	7.2	7.6	32.0	0.24
	0.1	0.0962	96.2	6.1	6.4	22.6	0.28
Chinese cabbge	0.01	0.00948	94.8	8.6	9.8	32.0	0.31
	0.1	0.0947	94.7	3.8	4.5	22.6	0.20

# Higher-tier laboratory methods for assessing the aquatic toxicity of pesticides の翻訳について

早川泰弘, 大石桂輔

独) 農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

## 1. 背景・趣旨

現在の水産動植物登録保留基準の設定の考え方は、「農薬取締法第三条第一項第四号から第七号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件の一部を改正する件について」

(平成 17 年 8 月 1 日付け環水土発第 050801002 号環境省環境管理局水環境部長通知) により示されている。この中で、登録保留基準値は、「魚類、甲殻類および藻類の 3 生物群をそれぞれ代表する種類の生物に関する毒性試験結果から導かれる急性毒性値を、種類差を考慮して設定する不確実係数で除した値の中で、最も低い値を用いて定める。」とされ、さらに「これらの試験法に加えて、より実環境に近い試験系による、国際的に整合がとれた試験法として、a) 追加試験生物種試験(生物種間の感受性差評価)、b) 異なる成長段階での試験(異なる成長段階の感受性差評価)および c) フミン酸を含む水での試験(環境中有機物影響試験)の 3 種類の試験(以下「追加試験」という。)を導入することとし、追加試験の結果は、不確実係数の設定および急性影響濃度の補正に用いる。」と定められている。

この追加試験は、「水生高次毒性室内試験」ともいべきもので、その内容については「平成 16 年度水産動植物登録保留基準設定検討会」報告<sup>1)</sup>において詳述されているが、「農薬生態毒性評価手法検討報告書」<sup>2)</sup>に取りまとめられた諸外国・国際機関等の各種研究等の情報がその検討に大きく寄与したと理解される。

これらの内容の一部も包含した総説が、Boxall らによって「Review: Higher-tier laboratory methods for assessing the aquatic toxicity of pesticides. *Pest Management Science* 58 :637-648 (online 2002)」として公表されている。この総説は、水生高次毒性室内試験に関して 2002 年現在で公表されてい

た文献を広範に収集・解析し取りまとめたものであり、その後の同種の総説の作成・公表は見当たらない。

我が国におけるこの総説の紹介・引用は、その一部が藤田<sup>3)</sup>によってなされているのみであり、一般的にはあまり知られていない。この総説の公表は 2002 年であり、既に古い情報となっているものもあるかと思われるが、情報の質と量、それらの解析の精度等の面から現在においても資料的な価値を十分に有すると考え、今般、関係者の許諾を得て、広範な情報提供に資することを目的とし本報告書に当該論文の翻訳と原文を掲載することとした。

## 2. 許諾の内容

この総説の著作権者は、©Society of Chemical Industry であるが、Society of Chemical Industry の代理人である John Wiley & Sons Ltd. と農林水産消費安全技術センター農薬検査部との間で以下の許諾契約を締結した。

①Alistar BA Boxall, Colin D Brown and Katie L Barrett, Higher-tier laboratory methods for assessing the aquatic toxicity of pesticides. *Pest Management Science* 58 :637-648 (online 2002) の原文およびその日本語翻訳文を「農薬調査研究報告(第 6 号, 平成 26 年)へ掲載すること

②①を農林水産消費安全技術センターのウェブサイト(ホームページ)へ掲載すること

したがって、これらに掲載された原文および翻訳文を第三者が無断で転載等行うことは禁じられる。

なお、翻訳文自体に関する責任は、早川泰弘および大石桂輔のみに属するものである。

## 引用文献

- 1) [http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/h16rep\\_suisan.pdf](http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/h16rep_suisan.pdf) (2014年7月30日閲覧)
- 2) [http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/15\\_dokusei/index.html](http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/15_dokusei/index.html) (2014年7月30日閲覧)
- 3) 藤田俊一: 野外試験における生態影響調査と評価, 農薬の環境科学最前線 (ソフトサイエンス社), p209, 2004



## 総説

# 農薬の水生毒性評価のための高次室内試験法

早川泰弘, 大石桂輔 翻訳\*

独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

Alistair BA Boxall,<sup>1\*</sup> Colin D Brown<sup>1</sup> and Katie L Barrett<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cranfield Centre for EcoChemistry, Cranfield University, Shardlow Hall, Shardlow, Derby DE72 2GN, UK

<sup>2</sup>Huntingdon Life Sciences, Alconbury, Huntingdon, Cambridgeshire PE17 5HS, UK

農薬の登録制度は、申請者に対し農薬の潜在的な生態リスクを段階的な方法で評価することを求めている。標準的な水生毒性試験が低次で用いられ、明確に定められた方法論が潜在的な環境リスクを評価するために利用可能となっている。低次の単一生物種の生態毒性試験の利用に伴う不確実性を説明するために評価過程で安全係数を取り入れている。低次評価において、ある物質が環境に対するリスクを引き起こすことが明らかになったときは、池型のメソコズム、人工的な小河川や野外モニタリング試験を利用した、さらに実環境に近い条件を用いることにより影響を評価できる。これらの方法は、より現実的な評価ではあるが、その結果を解釈するのは難しく、また他の系に外挿することには問題がある。最近、標準的な水生毒性試験と野外メソコズムの中間に位置付けられる実験的な方法により有用なデータが得られ、標準的な単一生物種試験に伴う不確実性を減らすのに役立つことが知られるようになってきた。しかし、どのような試験が利用でき、どのようにリスク評価過程に取り込めるかについて説明したガイダンスは限られている。この論文は、改良曝露試験、種感受性試験、個体群試験および高感受性成長段階試験を含む多数の高次室内試験手法をレビューしたものである。また、このような方法をどのようにリスク評価過程に取り込むかについての勧告も行っている。

Keywords : higher tier; risk assessment; aquatic; ecotoxicity; pesticides

### 1. はじめに

農薬の登録制度は、申請者に対し農薬の潜在的な生態リスクを段階的な方法で評価することを求めている。標準的な試験が低次で用いられ、明確に定められた方法論が潜在的な環境リスクを評価するために利用可能となっている（毒性/曝露比、リスク指数等）。より広範な環境を代表している低次の単一生物種試験では、①単一生物種室内試験で選定された生物の応答は自然系におけるより多数の一連の生物の応答と一致すること、②単一生物種試験で選択されたエンドポイントは他のいかなるレベルでの生物体

(organization) よりも高感受性であること、という要件を満たすことが必要である<sup>1)</sup>。標準試験生物種は必ずしもこれらの要件に適合しないことから、不確実係数をリスク評価過程に取り入れている。このような評価を精密化するために、基本データセットを厳密に評価することが適当である。しかし、これらの評価によってある物質が環境に対するリスクを引き起こす可能性が明らかになったときは、より実環境に近い条件を用いることにより影響を決定できる。予備評価により生じた懸念に対応するため、池型のメソコズム<sup>2)</sup>、人工的な小河川<sup>3,4)</sup>、野外モニタリング試験<sup>3)</sup>および実験用水路の使用<sup>5)</sup>を含む種々の方法が用いら

\*この翻訳は、Alistair BA Boxall, Colin D Brown and Katie L Barrett, Higher-tier laboratory methods for assessing the aquatic toxicity of pesticides. *Pest Management Science* 58 :637-648(online 2002), ©Society of Chemical Industry について、Society of Chemical Industry の代理人である John Wiley & Sons Ltd. の許諾を得て行ったものである。なお、翻訳文自体の責任は翻訳者に属する。

れてきた。これらの方法は農薬と界面活性剤に対して適用されており、(1) より高いレベルの生物体でのエンドポイント、(2) 生物種間の相互関係、(3) 間接的な効果の評価が可能であるということも含め、単一生物種試験を上回る数多くの利点をもっている。

しかし、モデルエコシステムによる方法には多くの限界が伴う。その最も大きなものは、試験結果の解釈および他の系に外挿することが難しいという点である。その理由としては、無影響濃度は試験濃度に依存すること、試験は異なった開始条件による異なった時期に実施されること、試験期間が異なること、感度が実験系によって異なること、および測定されたエンドポイントが常に一定である又は比較できるものではないことが挙げられる。試験に伴うバックグラウンド値が高い状態で変化することは、その試験の識別能力が低いことを意味する。さらに、自然条件をシミュレートし、基本的な生態学的特性と機能（すなわち異なった栄養段階、生物が新たな生息地を見つける可能性、エネルギー投入および栄養循環）の維持を確保するためには、試験系は十分大きく複雑なものにならざるを得ない<sup>6)</sup>。これは試験費用が高くなることを意味する。

標準的な水生毒性試験と野外試験・マイクロコズム試験の中間に位置する方法は、農薬のリスク評価に用いられる有用なデータを提供できる。これらの実験室レベルでの高次試験の目的には、次の内容が一つ以上含まれる。①不連続な曝露による影響を説明すること、②農薬に感受性の高い生物種の評価を改善すること、③感受性の高い成長段階および個体群 (population) に対する汚染物質の影響を評価すること、④生物、個体群および系 (system) が農薬に曝露した後の回復の可能性を決定すること、⑤生物群集 (biological communities) に対する化合物の間接的な影響を決定すること。主に過去5~10年の間に、高次室内試験の設計と応用に関して著しい進展があった。それゆえ、現状と将来の発展性についてここでレビューするのは時宜を得ている。

## 2. 現実的な曝露シナリオ

予備的な急性リスクに関するリスク判定法は、

一般的には標準的な生態毒性試験結果に対して初期環境中予測濃度 (PEC) を用いるというものである。しかし、環境への流入と化合物が環境中で消失していく速度は、用いられる標準的な生態毒性のエンドポイントとの関係に大きな影響を及ぼす。曝露シナリオ、消失および生物利用可能性 (bioavailability) の点で自然系と標準生態毒性試験との間の違いを説明するために多くの方法が提案されている。

### 2.1. 時間・事象 (Time-to-event) 分析

曝露濃度と曝露時間の両者により毒性物質の影響は決まる。しかし、毒性物質の影響を定量化する現在の主な方法は曝露濃度に焦点を当てるといものである (すなわち  $LC_{50}$  の決定)。試験は一定期間を通して行われるので曝露期間の影響は無視できる。時間・事象 (TTE) 法は、曝露の程度と期間を考慮して化合物の毒性を判定するものである<sup>7)</sup>。TTE法は毒性試験の初期の頃から用いられてきた。この方法は、曝露される個体の集団が時系列的な間隔をおいてある事象 (通常は死亡) が個別の個体で記録されるまで監視できるような試験設計となっている。結果のデータは、Kaplan-Meier法、生命表法、準パラメトリックCox比例法および完全パラメトリックモデルを含む広範な方法を用いて解析される<sup>8)</sup>。それぞれの方法は、時間・事象を予測し、時間・事象に関する共変量 (曝露濃度等) 有意差検定を行うために用いることができる。

TTE法の使用は、評価において曝露期間を明確に含んでいるが、通常のエンドポイント ( $LC_{50}$  等) を評価することも可能である。さらに、TTEの情報は一試験処理区当たりでより多くのデータが得られるため、統計学的な検定力が増し、共変量効果が測定できるので予測モデルに含めることができ、またその結果を直ちに生態学的、疫学および毒性学的なモデルに取り込むことができる。標準毒性試験による要約データはリスク評価過程において報告され使用されるのが一般的であるが、標準試験法 (OECDで推奨される試験法等) を使用するという事は、追加データが試験期間を通じて記録されていることを意味する。さらなる試験を行わずにこの追加データを TTE 評価に用いることができる場合が多い<sup>9)</sup>。

## 2.2. 変動的なパルス曝露試験

農薬による表面水の汚濁は、一般には飛散、地表流出および排水により起こり<sup>10)</sup>、消失が速い化合物については水生生物への曝露は短期間である。したがって標準試験で用いられるような連続曝露は、化合物の正しい生態毒性評価にはならず、生態毒性について過大評価および過小評価の両方をもたらす<sup>11,12)</sup>。その理由として考えられるのは、(1) 生物は曝露中に蓄積した試験化合物を解毒又は清浄化することができること<sup>13,14)</sup>、(2) 個体の耐性が誘導されること(最初のパルスが生き残った個体を馴化したり解毒酵素を誘導したりしてより強くすること)<sup>15,16)</sup>、(3) 個体選抜が起きること(弱い個体は最初のパルスで存在しなくなり、より頑強な個体が選抜され、その後の曝露に対して明らかに反応が低下すること)、(4) 生態学的に回復すること(曝露の後、影響を受けた生物種の特性に応じて、影響を受けた個体群は回復したり回復しなかったりする)が挙げられる。

消失が速い化合物では農薬への曝露時間は非常に短くなるかもしれない。その短い時間での影響を決定するためには、様々な曝露間隔による試験の実施があり得る。例えば、*Gammarus pulex* (L) にラムダ-シハロトリンを 1, 3, 6, 12, 96 時間それぞれ曝露させた。曝露後に生物をきれいな水に移し 96 時間後にその影響を観察した。影響と曝露時間との間には非常に有意な関係が見られた。1 時間の曝露による影響濃度は、96 時間の曝

露による影響濃度の 18 倍であった(即ち毒性はより低かった)<sup>17)</sup>。類似の結果がピレスロイド系のシペルメトリンを用いた *Hyalella azteca* による試験でも得られた<sup>17)</sup>。

標準毒性試験により得られたデータは汚染物質に断続的に曝露したときの影響の初期評価に用いることができるが<sup>18)</sup>、用いられる方法は断続的に曝露されることによる毒性が同等の試験濃度で連続的に曝露させたことによる毒性と同一であると仮定している。この問題を解決するためには、断続的な曝露の影響が「慣行的に設計された(custom-designed)」試験を用いることによっても評価できる。一定の幅のある生物(オタマシヤクシ、トビケラ、ユスリカおよび魚類を含む)について一定の幅のある農薬(フェノキシカルブ、フェニトロチオン、テブフェノジド、クロルピリホスおよびフェンバレートを含む)のパルス曝露による影響を調べた多くの試験がある<sup>11,19,20)</sup>。

通常は2つの方法が用いられている。止水系と流水系による試験である。止水系の改定試験は特に矩形パルス(square pulses)による曝露(即ち一定の期間中は一定の濃度に曝露)が生じる場合に有用である。この状態は現実の曝露が水流に支配される(例えば化学物質のパルスが速やかに小さな流れの中を流下する場合)と思われている場合に最も関係がある。水流による曝露系を用いることにより、パルスによる曝露についてゆるやかな濃度変化をより現実的にシミュレートすることが

表 1. 汚染物質の断続的曝露の影響を評価するメカニズムモデル

モデル	一般化モデル	入力データ
濃度×時間 <sup>22)</sup>	$A_m = C_w^y \cdot t_d$	$A_m = m\%$ 死亡率に対する種の固有定数 ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) $C_w =$ 水中の毒物濃度( $\mu\text{g/L}$ ) $t_d =$ 死亡時間( $m\%$ 死亡するのに必要な時間,h) $y =$ 次数
Mancini取り込み 浄化モデル <sup>23)</sup>	$dC_{soa}/dt = K_u C_w^y - K_{dep} \cdot C_{soa}$	$C_w =$ 水中の毒物濃度( $\mu\text{g/L}$ ) $C_{soa} =$ 発現部位の毒物濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) $K_u =$ 取り込み速度定数( $\text{h}^{-1}$ ) $K_{dep} =$ 浄化速度定数( $\text{h}^{-1}$ ) $t =$ 曝露時間 $y =$ 次数
Breck損傷修復モデル <sup>14)</sup>	$\ln(M/(1-M)) = d[y \cdot \ln(C_w) + \ln\{(1 - e^{-K_{rep}t})/K_{rep}\} + \ln(K_{dam}/D_{L50})]$	$M =$ 観察された死亡率 $D = \ln(C_w)$ の関数としてのロジット反応の傾斜 $C_w =$ 水中の毒物濃度( $\mu\text{g/L}$ ) $K_{dam} =$ 損傷速度定数( $\text{h}^{-1}$ ) $K_{rep} =$ 修復速度定数( $\text{h}^{-1}$ ) $D_{L50} = 50\%$ 致死損傷 $t =$ 曝露時間 $y =$ 次数

表 2. 水のみでの曝露試験に対する広範な修正により生じる観察された毒性の変化<sup>17,23,25,26</sup>

化合物	試験種	水のみでの試験に対する毒性又はBCFの低減係数					
		散布ドリフトのシミュレーション	飛散と懸濁された底質のシミュレーション	水添加前の土壌への散布	懸濁された底質のシミュレーション	河床底質のシミュレーション (攪拌なし)	底質のシミュレーション (攪拌あり)
ラムダ-シハロリン	オオシジコ	3	40	175	-	120-140	81-280
グリホサート	オオシジコ	-	-	-	3.3	-	-
エスフェンバレート	オオシジコ	-	-	-	-	3.0	-
	ブルーキル	-	-	-	-	5.0	-
フェンバレート	<i>Limephilus lunatus</i>	-	-	-	10-100	-	-
	グラスシュリンブ	-	-	-	-	-	9700
ピリミカーブ	オシジコ(BCF)	-	-	-	-	0.7	-
イソプロツロン	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	-	-	-	-	-	2
除草剤1	<i>Selenastrum capricornutum</i>	-	-	-	-	>17	-
		-	-	-	-	>900	-
除草剤2	<i>Navicula pelliculosa</i>	-	-	-	-	>17	-
		-	-	-	-	>900	-

可能になる。この方法は除草剤の分解による *Selenastrum capricornutum* への影響をシミュレートするのに用いられた<sup>21)</sup>。親化合物および2つの主要代謝物がシミュレーションに用いられ、それぞれのパルスが自然環境における化合物の変化をシミュレートしている。パルス曝露実験により、生物の回復能力、農薬曝露による抵抗性の発達およびその他隠れた影響に関する情報が得られる。

パルス状に放出された汚染物質による曝露は、その強度と時間が非常に幅広くなる可能性がある。パルスによる負荷に関するすべてのシナリオを網羅する試験設計はない。従って、時間により変化する曝露に対する毒性を予測するために数理モデルが提案され試験されている(表1)。モノクロロアミンのニジマス (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) とコモンシャイナ (*common shiner, Notropis cornutus* Mitch) に対する影響の試験により、(濃度×時間)と Mancini 型モデルが LC<sub>50</sub> を ±50% の範囲内で予測できることが明らかになった<sup>22)</sup>。Mancini モデルは長期間のパルス曝露の予測においてより能力を発揮する。

### 2.3. 消失過程の取り込み

化合物はいったん水環境に流入すると、その分布すなわち悪影響を起す可能性は、非生物的分解(加水分解、酸化、光分解等)、生物的分解(好気性および嫌気性分解)および底質と大気への分配を含む多くの要因に左右される。これらの過程の一つ以上を室内生態毒性試験に取り込むために多くの研究が行われてきた。シミュレートされたこれらの過程には、飛散(スプレードリフト)、

懸濁した底質の影響、地表流出により環境に流入した農薬の影響および河床底質の影響が含まれている(表2)<sup>17,24)</sup>。

標準試験系に底質を添加することにより環境中で起こる分解や吸着の過程をシミュレートできる<sup>27)</sup>。疎水性の合成ピレスロイドであるラムダ-シハロリン(logK<sub>ow</sub>6.8)、エスフェンバレート(logK<sub>ow</sub>6.22)およびフェンバレート(logK<sub>ow</sub>5.0)を用いた試験で、試験系に土壌や底質が存在することにより農薬の観察された影響が大きく低下することが示された(表2)。この観察は、化合物が水相から底質相に移動することにより水相ではごくわずかな農薬(ラムダ-シハロリンで1%未満)しか作用しないという事実により説明できる<sup>28)</sup>。表2のデータは、底質の添加は親水性の化合物であるイソプロツロン(logK<sub>ow</sub>2.5)とピリミカーブ(logK<sub>ow</sub>1.7)についてはあまり効果がなかったことを示している。

自然環境下では、水は不溶性又はコロイド状の有機物質(DOM)を含んでいる。そのような物質は、有機化合物との相互作用により生物利用可能性に影響を及ぼすことが示されている。というのは、自由度のある不溶性化合物だけが一般に生物に蓄積されると仮定されているからである。農薬、界面活性剤および多環式芳香性炭化水素を用いたこれまでの試験では、DOMの存在により蓄積性と毒性が低下することが示されている<sup>24,29-31)</sup>。しかし、低濃度のDOMの存在下(10 mg/L以下)では生物蓄積性は高まる<sup>32)</sup>。

自然状態でのDOMの濃度が生態毒性に及ぼす影響をシミュレートするため、野外で採取した水を使った試験も行われた<sup>33)</sup>。様々な化合物の試験

表 3. ISO 標準培地を用いて得た EC<sub>50</sub> 値に対する 15 種類の自然水を用いた試験から得た EC<sub>50</sub> 値の比の平均値<sup>33</sup>

	Log K <sub>ow</sub>	Raphidocelis		ツボクサ	オオミズク
		subcapitata マイクロレイト	subcapitata erlens		
硫酸亜鉛	na	5.7	3	2.1	1.2
4-ニルフェノール	5.92	0.6	0.7	1.2	0.9
ホサロン	4.03	0.7	1.2	1.1	1.7
ペンタクロフェノール	5.12	2.7	2.1	1.2	3.1
2,4,5-トリクロアミン	3.45	1.9	2.2	2.1	1
平均		2.3	1.8	1.5	1.6

により、化学物質の見かけの毒性は自然水を用いた試験ではほんのわずかに低下した (表 3)<sup>33</sup>。これは、実験で使用する水は必ずしも大きな不確実性をもたらす要因とはならないことを意味する。標準生態毒性試験は、通常は試験濃度が試験期間を通じて開始濃度の 80% 以上に維持するよう求めている。このことは、揮発性の化合物又は (加水分解等による) 非生物的に分解しやすい化合物では、試験系に覆いを付けること、流水系の試験系が必要であること又は試験溶液を定期的に交換することを意味している。それゆえ、非生物的分解過程が毒性に及ぼす影響は、試験溶液を交換しない止水系の曝露試験系を用いることにより容易に評価できる。

改変した曝露試験による結果は、トキシコキネティクスモデルと併せて非定常状態での毒性影響を評価するために用いることができる。PULSETOX のようなコンパートメント<sup>34,35</sup>に基礎をおくモデルはコンパートメント間の毒性物質の動きを記述し、生理学に基礎をおくコード (code) は蓄積、除去および分布を記述し、FGETS と DEBtox のような生物エネルギーに基礎をおくモデルは生物のエネルギー要求の観点からの蓄積と損失を記述する<sup>36,37</sup>。これらのモデルを適用するためには、生体での残留量と毒性的な影響に関する情報が必要となる。これは、生態毒性では無視されてきた領域であり、リスク評価過程に取り込めるようにするためにはさらなる研究が必要である。

### 3. 追加の生物種を用いた試験

すべての生物階級の中で汚染物質に「最も感受性の高い」ような生物種はいない<sup>38-40</sup>。化学物質に対する生物種の感受性は、「桁」の単位で異

なる<sup>38-41</sup>。従って、水域環境に対する農薬のリスクの予備評価は、野外に存在し得る範囲の生物種と比較した場合の標準試験生物種の相対的感受性に関する不確実性を補うために 10 又は 100 という係数を導入している。このような不確実性を減らす一つの方法は、最も感受性の高いエンドポイントをもっと精度良く評価できるようにするため又は感受性分布を得るため、生物種を追加した試験を行うことである<sup>9</sup>。追加生物種の試験は、局所的 (site-specific) な分析に用いるためのより生態学的な情報を得ることができる。

#### 3.1. 追加試験生物種の選定

追加試験生物種の選定のために多数の試験が提案されてきた。より適した方法は、試験物質の性質と類似の作用機作をもつ化合物に対するデータの利用可能性を含む多くの要因に依存する。特定の生物分類群に特有の作用機作をもたない化合物については、Aquatic Dialogue Group<sup>42</sup>は試験生物種として少なくとも魚類 2 種類、無脊椎動物 1 種類および水生植物 1 種類 (macrophyte 又は藻類) プラスその他 4 種類を提案した。その他の 4 種類の試験生物種は、初期試験が終了した後に最も高い感受性を示したグループから選定すべきである<sup>42</sup>。慢性試験を実施するときは、魚類 1 種類、無脊椎動物 1 種類および水生植物 1 種類が推奨されている。急性試験で特定された最も高感受性のグループからさらに追加生物種を選ぶべきである<sup>42</sup>。既存物質と極めて類似した化合物について外挿する機会を見逃してはならない。例えば、生物種の感受性の範囲を明らかにするために必要な追加生物種の種類数は、類似の化合物のデータを基にすれば適切に減らすことができるかもしれない。

米国環境保護庁 (EPA)<sup>43</sup>は、追加データには無脊椎動物の急性および慢性試験、底質毒性試

験、有根植物試験および両生類試験によるものを含めなければならないと勧告している。無脊椎動物の毒性試験の数と種類の増加は、潜在的な応答の幅に関する考察をある程度得ようとする試みを反映したものである。水生無脊椎動物に対する影響を評価する際には、一般的には単為生殖で寿命の短い甲殻類であるオオミジンコ (*Daphnia magna* Straus) を中心に行う。追加生物種を選ぶに当たっては次のことを考慮すべきである。(1) 寿命の長さが様々であること、(2) 生育段階が予測できない程度に長いことおよび変態段階が異なること、(3) ある生物種では不確定な成長があること、(4) 脂肪の蓄積について有意差があること<sup>43</sup>。米国環境保護庁は、無脊椎動物の急性毒性試験の追加生物種としてはカワゲラと端脚目、慢性毒性試験は、橈脚類とユスリカ類を含む有性繁殖無脊椎動物に対する影響を把握できるものであることを提案している。両生類の急性試験は、両生類への影響を検討する必要性に応じて追加する。

個々の生物種の感受性は一義的には化合物の作用機作に依存し、同一の分類群(門又は綱)に属する生物種は、一般的には汚染物質に対して類似した方法で反応する<sup>44</sup>。非極性の作用機作をもつ化学物質については生物種の感受性の変動は小さい。しかし、反応性の高い化合物や特殊な作用機作をもつ化合物ではその変動は $10^5 \sim 10^6$ 程度まで大きくなり得る。毒性発現の作用機作を理解することにより、感受性の高い生物や低い生物を特定しグループ分けすることが可能になる。これにより、高いリスクにさらされるグループに焦点を当てた試験戦略が可能になる<sup>9</sup>。例えば Cuppen ら<sup>45</sup>は、殺菌剤のリスク評価の進んだ段階において非節足動物の大型無脊椎動物種を用いることを推奨している。これは、殺菌剤の水生生物に対する影響の幅は、カルベンダジムとペンタクロルフェノール(PCP)を用いて得られた結果に類似しているという仮定に基づいている。同様に、昆虫に関する試験は殺虫活性のある物質に対して推奨される。毒性発現の作用機作は、特に新規化合物についてはよくわかっていない場合が多いことに留意すべきである。農薬の作用機作は生物のグループ分けのための重要な要件であるが、生息地、繁殖様式およびライフサイクルも生物種の感受性に影響を及ぼすことがある。

最近の研究により<sup>46,47</sup>、化学物質が藻類、原生動物、ワムシ、甲殻類および双翅目昆虫に及ぼす亜致死的影响や致死的影响を評価する一連の生態毒性試験の適切さが評価されている。その研究の目的は、リスク評価の過程で採用可能な試験を特定することにあった。リンデン、3,4-ジクロロアニリン、アトラジンおよび銅化合物を用いて行った、それらの試験による結果と流水および池型メソコズム試験による結果を比較すると、室内試験で得られた LOEC (low observed effect concentration) は、池型メソコズムと人工流水を用いて得られた結果と概ね類似していた(すなわち係数6の範囲内であった)ことがわかった。例外は3,4-ジクロロアニリンであり、池型メソコズムの方が感受性は200倍高かった。イソプロツロン<sup>48</sup>を用いた類似の研究では、一定の範囲での単一生物種を用いた試験はマイクロコズム試験よりも厳しめな (conservative) 結果を生じることがわかった。

Campbell ら<sup>9</sup>は、特定の分類群に特有の作用機作をもつ化合物でなければ、水生生物の感受性分布をみるには最低8種類の生物種を用いて試験をすべきであると提案した。特定の生物グループが特に感受性が高いことが知られている場合には、追加する試験生物種は最も感受性の高いグループから選ぶべきである。しかし最も感受性が高いグループが魚類であるときは、それよりも少ない試験生物種でよく、おそらく5種類で十分である。これは動物福祉の観点からの理由であると共に、感受性分布が魚類では通常小さいためである。最低8種類の追加試験生物種(魚類では5種類)を用いることにより、最も感受性の高いエンドポイントについて良好な評価(すなわち1桁以内)が得られるだろう<sup>9</sup>。8種類の追加試験生物種の使用は、影響の判定に用いられる確率論的な方法も可能にする<sup>42</sup>。

### 3.2. データの解析

室内生態毒性試験の目的の一つは、自然生態系に対する化学物質の潜在的影響を評価することにある。不確実係数を用いるよりも単一生物種試験から得られるデータの方が、回帰法又は分布モデル (distribution models) のいずれかを用いることにより野外条件に外挿可能となる<sup>49</sup>。同様の一般的な原理に基づく様々な方法が利用可能であ

る（すなわち、実験による生態毒性データはある分布にあてはまると仮定している）が、ただし、それらが用いている統計的な分布は異なっている<sup>10,37,39,50-52</sup>。

それらの方法からのアウトプットは次のものを含む。（1）当該生物種について規定された百分率に対する有害（ハザード）濃度（HCx。ここでxは規定された有害性の百分率を表す）<sup>51,53</sup>，

（2）懸念レベル、すなわちその時点での生物の少なくとも95%に対し環境影響を引き起こすと予測されるレベル<sup>54</sup>，（3）最終慢性値（final chronic values），すなわち3つの慢性値（最終慢性値，最終植物値（the final plant value），最終残留値）の最小値から計算された、許容できない影響の閾値。最終慢性値は少なくとも8科（family）の生物における無影響濃度（NOECs）から決定される<sup>55</sup>。この8という数の慢性試験（例えば無脊椎動物に対する慢性試験）が国際的に承認され利用可能となっているかについては問題がある。

単一生物種の分布法による結果は、複数種試験の結果と比較されている（表4）<sup>56,57</sup>。ほとんどの場合、外挿することにより複数生物種試験によるNOECsよりも「安全な」値となり、作用機作に関連する不確実性（例えば試験生物種のグルー

プや曝露形態）を考慮すれば、野外の影響を予測できることを示している。それらの試験によって、生物種の数が多くなるほど複数生物種試験から導出されるNOECsと統計的手法により導出された「安全」値との差は小さくなることが示された。

広範な生物種の感受性の中のどの値が水生環境の保全に最も適しているかについては議論があるところである。Van den Brinkら<sup>57</sup>は、急性L(E)C<sub>50</sub>のデータに基づく5パーセンタイル値が、曝露される生物群集を保全する基準として一般的に適用可能なものであると提案している（試験生物種の数が多くなるほど生態系のNOECと5パーセンタイル値との差は小さくなる）。これにより5パーセンタイル値が許容された基準とされる一方、ピレスロイド系農薬<sup>60</sup>とアトラジン<sup>10</sup>を用いた以前の試験では、10パーセンタイルの影響濃度が適当であると提案されている。

直近では、有害濃度を導出するためにブートストラッピング法（bootstrapping）を利用する研究がなされている<sup>61</sup>。この方法は、リサンプリングデータセット（例えば100回の観測値）を作出するために1つの有効成分について1つの生態毒性データセットを無作為抽出（復元抽出）する。得

表 4. 単一生物種試験の毒性データの外挿手法を用いて得られた結果と複数生物種試験により得られたNOEC値の比較<sup>46,56,57</sup>

物質	MS NOEC	Aldenberg & Slob <sup>59</sup>		Wagner & Lokke <sup>53</sup>		SSD (方法未報告) <sup>a</sup>	USEPA <sup>54</sup>
		50%	95%	50%	95%	95%	
リンデン	0.22	0.12		0.13			
ジクロロアノリン	1.0-12	120		120			0.067
アトラジン	<3.0-5	0.82-2.2	0.12	0.87-2.1	0.17		0.15
銅化合物	1.1	0.28		0.30			
イプロロロン	2					0.63	
アトラジン	20					13	
ジフルベンスロン	0.3					0.18	
クロルピリホス	0.1					0.044	
ジフルベンスロン	0.1	-	-	-	-		0.001
ハラチオン	0.1	0.013	0.00013	0.011	0.00023		0.002
アジンホスメチル	0.20-0.25	0.15	0.085	0.077	0.018	0.037	0.01
ハラチオンメチル	0.1	-	-	-	-		0.024
ベンタクロフェノール	20	3.2	0.53	2.6	0.66		0.32
1,2,4-トリクロロベンゼン	57	44	1.1	39	1.7		19
トリクロロエチレン	2.8	3100	65	3100	97		130
トリフルリン	0.5	-	-	-	-		0.2
ジクロロベニル	5	-	-	-	-		7.8
ヘルメリン	0.023	-	-	-	-		0.066
トキサフェン	>1.5	0.003	<0.0001	0.003	<0.0001		0.0025

<sup>a</sup>種感受性分布

単位はすべてµg/L

られたデータセットを並べ5パーセンタイル値を選定し、HC<sub>5</sub>とする。多数のHC<sub>5</sub>の推定のためにリサンプリングは多数行われる（例えば1万回）。その次にこれらを並べ、50%に相当する数値をHC<sub>5</sub>の最良値とする。2.5%と95%における推定値は95%ブートストラップ信頼限界として用いられる。物質の作用機作と最も感受性の高い生物種に関する知見が考慮されていないので、信頼できるHC<sub>5</sub>の推定には膨大なデータが必要となる。

### 3.3. 追加生物種試験の現時点での限界

追加試験生物種の利用によって有益なデータが得られる一方、標準生態毒性試験と比較する方法には多数の限界がある。それらには次のものがある。①解析結果ができる限り代表的なものになることを確実にするためには大量のデータが必要であること、②試験種の数と分類学的分布 (taxonomic distribution) について意見が分かれていること、③試験結果は直接比較できないこと、④テストガイドラインはわずかな試験生物種にしか適用できないこと、⑤生物は同一の感受性分布に属さない可能性がありこれを検定する合意された方法がないこと、⑥試験生物の生態および生理が十分にわかっていないため個体群への影響への外挿を困難にしていること。さらに、多くの生物種は室内飼育方法がなく、試験生物種を野外から採取する必要がある。このことは生物の齢と質は保証できないことを意味する<sup>62)</sup>。野外から採取する生物は、可能ならば類似の毒性的作用機作をもつ被験物質や有効成分に曝露されていない汚染のない場所から採取すべきである。試験生物によっては年間を通して入手できない場合がある。従って、試験設計の際には、試験生物種は、年間を通して入手できる種にするか、いつでも選定できるように多種類の試験動物を利用できるようにすべきである。ある農薬に曝露される特定の生物種と生息地の割合を確認するための地理的情報システム (GIS) の使用も、追加試験種の特定の支援となる<sup>43)</sup>。

## 4. 生物の回復性

回復性の評価は、藻類や高次植物であるウキクサ種 (*Lemna* sp) の低次毒性試験に組み込まれる

要素となることが多い。細胞分裂が可逆的に抑制されるか不可逆的に抑制されるかを確認するために、あらかじめ曝露させた細胞や葉状体を小分けしたものを農薬のない媒体 (media) に置く。ただし、この原理は、水生の植物、無脊椎動物および魚類にも適用拡大できる。回復試験の例はわずかではあるが、有機リン系農薬とカーバメート系農薬を含む農薬と、ミジンコ類、ユスリカ類およびブユについて報告されている。

回復の可能性は、曝露と曝露の間の時間および検討対象化合物の毒性作用機作によって決まる。例えば、カーバメート系農薬のユスリカに対する影響試験では、6時間以上の回復期間があれば毒性影響は低減することがわかった。これはおそらく回復期間におけるアセチルコリンエステラーゼの再活性化によるものである。これによりカーバメート系農薬はアセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害剤であることが示された。有機リン系殺虫剤に曝露された生物ではこのような回復は見られなかったが、これは有機リン系殺虫剤が不可逆的阻害剤であるためと考えられる<sup>63)</sup>。

## 5. 系の回復性

いったん系が汚染物質によって影響を受けると、その系の回復率は、残留汚染物質の持続性並びにその系やそれに近い系における生物の生態学的、生理学および生化学的性質によって決まる。

系の回復性を予測する方法の1つは、化合物の半減期、初期曝露濃度および種の5%に有害となる濃度に基づいている<sup>65)</sup>。単回使用後一年以内に回復が必要となる場合には、化学物質の半減期は次の条件を満たすべきである。

$$T_{1/2} < \ln 2 / \ln \{C_0 / HC_5\}$$

$T_{1/2}$  が年単位で測定される場合、 $C_0$  は初期濃度、 $HC_5$  は生物種の5%に有害となる濃度である。完全な回復には農薬が消失することが必要だが、条件によっては消失だけでは不十分であり、生態の回復は化学物質の消失よりも遅れる可能性がある。その遅れは、避難場所へのアクセス性、(その化学物質に対する) 耐性をもつ生活段階にある



その生物の生存性およびコロニーが再形成できる無処理区域の存在を含む様々な要素に左右される。さらに、コロニー再形成能力は生息地の選択とライフサイクルに依存する。

影響を受けた系がコロニーを再形成できるかを定めるためにいくつかの実証実験が提案されている。これは特に、水域で短い間生息し毒性のある系から移動し得る、例えば魚類のような移動可能な生物に関するものである。実験の設計は、実験のはじめに試験生物を添加し、その後一定間隔ごとにさらに試験生物を添加していく構成になっている。類似の方法は高いコロニー再形成能力をもつ無脊椎動物種に対しても用いることができ、これはあらかじめ処理された系へ再導入させその後の生存と能力を監視するというものである。例えば、Craneら<sup>66)</sup>はヨコエビに対するピリメホスメチルの毒性について調査した。0日目にビーカーに試験化合物を添加し、24時間後、4、8、12日後にヨコエビに対する毒性を評価した。死亡率は曝露から時間が経つにつれて概ね下がった。おそらく農薬の減衰の結果であると思われる。

大きな攪乱 (perturbation) の後の個体数の回復に影響を及ぼす要因は複雑である。1つの重要な要因は個々の生物種のライフサイクルである<sup>67)</sup>。水生生物は再生と分散に関する特性の点で多様である。例えば、連続的に再生する生物種もあるし、一年のうちで断続的に再生する生物種もある。世代時間は数日 (ミジンコ等) から数年 (トンボ等) と様々である。コロニー再形成能力についても様々であり、多くの水生昆虫には羽をもつ成虫段階があるが、その他の生物類 (甲殻類、軟体動物等) のコロニー再形成は、より受動的分散形態 (風、水流、鳥による運搬等) に依存している。

## 6. 感受性の高い生育段階に関する試験

毒性に対する感受性は生物種によって異なることが知られているが、1つの生物の発達段階によっても異なる<sup>68-71)</sup>。標準環境毒性試験は一般的に最も感受性の高いと思われる生後直後又は幼若段階に焦点を当てて行われる。しかし、特定の物質は標準試験では試験されない生育段階に

対して (例えば関連する成分の試験結果やその物質の作用機作に基づき) より強い毒性を示すことが知られている場合には、この生育段階における追加試験を行い、その結果としてより小さい不確実係数をリスク評価に導入することが適切になることもある。例えば、特定の毒物に対して成体の方が幼体よりも高い感受性を示す例がある。ミジンコ類の試験<sup>20)</sup>では、クロルピリホスに対する感受性は幼体よりも成体の方が高いことが示された。この理由の1つとして考えられるのは、成体は濾過率が高く、餌の摂取とともに多くのクロルピリホスを摂取してしまうことである。Berrillら<sup>72)</sup>は2週齢のオタマジャクシは新しくふ化したオタマジャクシよりもエンドスルファンに対して高い感受性を持つことを示した。その理由は、エンドスルファンはふ化後の筋神経系の発達に影響を及ぼすためである。異なる種類の化学物質の異なる摂取経路の重要性と生物の生理の両者を理解することにより生物種の感受性に関してこれらのタイプによる差を予測し、試験すべき最適の生育段階を特定することが可能になるかもしれない。生育段階の感受性試験は、特定の生物種によっては試験方法と培養方法がないので問題が生じるかもしれない。

## 7. 個体群レベルでの試験

標準毒性試験は一般的に最も感受性の高い生育段階で行われるので、個体群への影響を過大評価する結果になるかもしれない。ライフサイクルと個体群レベル試験は、水生生物の個体群に対する農薬の影響を評価する有用なツールになり得る。毒物に曝露されたときの個体群の構造は毒性影響を決める重要な要素となる可能性がある<sup>73)</sup>。自然界における個体群では様々な生育段階が混在しているが、毒性試験は通常1つの発達段階から開始される。従って、毒性影響を評価する際には年齢・生育段階の構造を考慮することが適切かもしれない。

モデリングの方法および実験的方法はいずれも個体群レベルの影響を決めるのに用いられる。室内試験は植物と無脊椎動物種<sup>9)</sup>を用いて行われ、限定された数の生育段階への影響を評価する単純な試験から、自然界の個体群の動態をシミュ

レートする複雑な多段階生育試験にまで及ぶ<sup>74-77)</sup>。このタイプの試験は、通常、比較的寿命の短い無脊椎動物、植物および魚類に限定されており、個体を隔離しなければ共食いしやすい生物群では利用できない。他の魚類を用いた実験は野外条件下で可能である<sup>78,79)</sup>。

個体群レベル試験と単純毒性試験から得られたデータは、野外の個体群に対する化合物の影響をモデル化するのに使用できる<sup>80-83)</sup>。個体群モデルは、個体の有限集団の動態を時系列的に記述できるので生態学と漁業経営の中で広範囲に使用されてきた。これらの方法は、魚類<sup>84,85)</sup>と無脊椎動物<sup>86-89)</sup>に対する使用に関してかなり発展している。モデルを用いることによって、室内試験の結果は様々なシナリオ<sup>9)</sup>を評価するために使用でき、短期間又は長期間の個体群構造の変化を特定するのに役立つ。

個体群モデルの適切な利用は、毒物がどのようにその生態に影響を及ぼすかに関する知見のみならず、検討対象の生物種の自然界における成長に対する理解が必要である。モデルの入力データには、生体成長速度、生理的な割合 (physiological rates)、繁殖力、個体群における様々な段階の生存率、およびこれらが試験物質に対してどのように変化するか等が含まれる<sup>90)</sup>。さらに個体群密度への影響も重要である。

## 8. 農業の環境リスク評価における高次室内試験

高次試験は、一般的に低次評価において許容できないリスクが示された場合に実施される。実施される試験の正確な特性 (nature) は、低次試験の結果、物理的・化学的性質、対象成分の環境動態および使用パターンを含む多くの要因によって決まる。主な高次試験の種類概要と、それらの方法が現行の農業のリスク評価手法のどこに当てはまるかについて表5に示す。これらの方法による結果は、低次評価を精密化するため次の3つの試験に用いられる。(1) 小さな不確実係数を使用することの妥当性を示すための試験 (種感受性試験、生物回復試験、個体群レベル試験等) 、

(2) リスク評価に用いられる影響濃度の増加の妥当性を示すための試験 (修正曝露試験 (modified exposure studies) 等) 、 (3) 確率論的な評価を実

施するための試験 (種感受性試験等) 。複数の方法の組み合わせ (パルス曝露・消失試験と結合させた個体群試験の利用等) が適切であることもある。

高次室内試験法には標準毒性試験やメソコズム試験、野外試験を上回る多くの利点がある。これらの利点には次のものが含まれる。(1) エンドポイントと実環境曝露との関係がより深いこと、(2) 環境動態や曝露に関する「現実的な」測定値をリスク評価過程に組み込む余地を提供すること、(3) 環境への実際の影響を予測する際により高い信頼性を与えるはずであること、(4) 死亡、成長、行動等の特定のエンドポイントに対する影響を決定するための設計ができること、(5) リスクにさらされる可能性のある生物種をより明確に特定するため、また複数生物種試験の役に立てるために利用することが可能であること、(6) 試験結果が観察された影響 (作用機作、作用特性等) を説明するのに役立つ可能性があること、(7) 回復性が個体と個体群の両者について評価できること、(8) 複数種試験のようなデータの解釈に伴う複雑さがなく、(9) メソコズム試験と比較して、季節にそれほど依存せずに実施でき、試験生物種を通常は入手しやすく、かつ試験系をコントロールしやすいこと、(10) 亜致死影響を明らかにできること。

しかしこれらの方法にも次のような限界がある。(1) 生物種間の相互作用に関する情報を得ることができないこと、(2) 標準単一生物種試験よりも結果の解釈と比較が難しいこと、(3) 標準単一生物種試験よりもコストがかかるかもしれないこと、(4) 標準化された高次手法がまだないこと、(5) 入手可能な生物種の質が常に保証されているわけではないこと。さらに、異なった試験設計とその結果との関係に関して現在多くの議論と意見の不一致が存在する。多くの不一致が存在する例として次のものが挙げられる。

(1) 追加生物種を用いて試験されるべき生物種の数について推奨されているのは10未満から30-40までと広範であること、(2) 確率論的リスク評価に用いたため選定される有害濃度レベルが5-10%となっていること、(3) 許容できる回復期間が異なっていること。

表 5. 高次毒性試験方法

試験の種類	試験の目的	可能な試験設計	データ解析	出力	長所/短所
追加生物種の試験	不確実係数の低減 又は 生物種の感受性分布の作成	広範な生物グループから多数の追加生物種(8種類で十分)を選定し試験 又は 作用機作が特定のグループに対して影響を示す化合物についてはそのグループの生物種について試験 又は 魚類が高感受性生物の場合は追加試験は5種類で可	不確実係数を一桁まで低減 又は 種の感受性分布を得るために統計的手法を使用	毒性曝露比(TER)や有害な濃度(HC <sub>5</sub> )の改定	高感受性生物種の特定 標準生物種よりも高い妥当性 毒性曝露比の精密化 確率論的リスク評価が可能 必要な試験生物種数に関する意見の不一致 用いられる不確実係数に関するガイダンスなし 個体群の保護に関する許容水準に関するガイダンスなし 追加生物種の標準試験法なし 野外から試験生物を採取する必要あり
時間・事象分析	標準試験期間よりも短期間での農業曝露による毒性影響の評価	標準毒性試験のデータを使用	想定される曝露期間と時間・事象データを比較	曝露期間が影響発現期間よりも短い場合は推定影響値を低減	より現実に近い生態毒性評価 「潜伏期間」に対応せず(すなわち初期曝露によりもたらされる影響のみ) 標準試験中での観察数では不十分となる可能性 推定影響値を低減する方法のガイダンスなし
短期間曝露試験	短期曝露による農薬の毒性影響の評価	野外で想定される曝露期間により試験を実施	標準毒性試験について統計的手法を使用	リスク判定に用いる影響測定値の改定	より現実に近い曝露評価 遅発性影響は考慮せず
パルス曝露試験	野外で生じ得るパルス曝露条件のシミュレート	必要に応じて、半止水系又は流水系	標準毒性試験について統計的手法・トキシコキネティックモデルを使用	リスク判定に用いる影響測定値の改定	より現実に近い曝露評価 生物の回復性を考慮可 多数の変動要因(パルスの継続時間、パルス間の時間、生物回復性)により影響されるので結果の解釈が困難
消失試験	消失過程が毒性に及ぼす影響の評価	通常は底質/水系を用いて実施。光分解(照明を用いた試験)、加水分解(流水系ではなく止水系による試験)及び揮発による影響を評価するための試験も実施可	標準毒性試験について統計的手法を使用	リスク判定に用いる影響測定方法の改定	より現実に近い曝露評価 代謝物の影響を考慮可 試験基質(matrices)の選定に関するガイドラインなし すべての生物種に適しているわけではない(藻類等) 光分解性と揮発性を評価する方法なし
自然の基質を用いた試験	自然条件下と室内系での生物利用可能性の差の説明	野外から採取した水試料を用いた毒性試験の実施	標準毒性試験について統計的手法を使用	リスク判定に用いる影響測定値の改定	自然条件下における生物利用可能性の評価 試験基質の選定に関するガイダンスなし
感受性が高い生育段階への影響	特定の生育段階が高感受性か否かの決定	多数の生物種に対して広範な方法が利用可	標準毒性試験について統計的手法を使用	高感受性の生育段階に対する毒性 →不確実係数の低減可	不確実係数の低減
個体群試験	長期間にわたって特定生物種の個体群に対して試験を実施	実験的方法とモデリング的方法が利用可	結果を解釈するために個体群モデリング手法を使用	より生態学的な関連性が高い影響評価 →不確実係数の低減可	回復性の効果を含む(耐性のある生物種の選定を含む) 生態をより代表した試験となる可能性
回復性試験	農薬曝露後の個体群の回復性の決定	農業に曝露させた生物を清浄な媒体に移し回復時間を決定		生物が回復するのに必要な時間の評価	魚類では実施困難 許容可能な回復期間についての意見の不一致

## 9. 結論

室内高次試験は、標準毒性試験と野外・半野外試験の中間に位置付けられる有用な試験となっている。このレビューでは、利用できる広範囲の高次試験が存在することとその試験方法の重要な部分の多く（すべてではないが）は現在作成中であることを明らかにした。融通の利くガイドラインが作成される必要がある。ただし、融通が利きすぎて異なる試験施設で得られた結果の比較ができなくなってしまう。今後5年間で、試験の方法論の発展面およびデータ解析とリスク評価の支援となるモデルの利用面で著しい進展がみられるだろう。

高次室内試験法に伴う最大の制約は妥当性検証に関することである。標準室内試験、高次室内試験およびメソコズム試験により得られたデータとリスク評価結果を比較するという一貫性があり体系的な方法によって、これらの方法の妥当性検証を行う必要がある。それによって、標準試験およびメソコズム試験と比較した室内高次試験の利点と限界に関する評価が可能になるであろう。

生物種に対する化学物質の生態毒性に関するデータセットは、化合物の作用機作に関する情報に基づきさらに検討すべきである。試験生物の選定に当たって、特定の作用機作に対して感受性の高い生物種のリストを作成することは極めて有益であろう。生物種の感受性分析を支援するために利用できる多くの試験法が北米で開発されており、また他の地域では登録申請の際に追加試験が要求されることもある。生物種の感受性分布から個体群への影響を評価する現在の方法は、すべての生物種が同等に重要であることを前提としている。これは明らかに事実とは異なっており、水生生態系において重要な生物種の特定について検討すべきである。それらの生物種には、経済的に重要な生物、キーストーン種又は特定の水系における美的観点から重要な生物種が含まれる。

## 謝辞

プロジェクトの実施中に有用な対話をして下さった Mike Collins 博士、Steve Norman 氏、この

原稿の初期の案に建設的なコメントを下さった Allen Burton 教授、Andy Girling 博士、Martin Streloke 博士に謝意を表す。なお、この研究は環境・運輸・地域省により助成されたものである。

## 引用文献

- 1) Crane M, Research needs for predictive multispecies tests in aquatic toxicology. *Hydrobiologia* **346**:149-155 (1997).
- 2) Giddings JM, Biever RC, Annunziato MF and Hosmer AJ, Effects of diazinon on large outdoor pond microcosms. *Environ Toxicol Chem* **15**:618-629 (1996).
- 3) Dyer SD and Belanger SE, Determination of the sensitivity of macroinvertebrates in stream mesocosms through field derived assessments. *Environ Toxicol Chem* **18**:2903-2907 (1999).
- 4) Kostel JA, Wang H, Amand ALS and Gray KA, Use of a novel laboratory stream system to study the ecological impact of PCB exposure in a periphytic biolayer. *Water Research* **33**:3735-3748 (1999).
- 5) Van Geest GJ, Zwaardemaker NG, Van Wijngaarden RPA and Cuppen JGM, Effects of a pulsed treatment with the herbicide afalon (active ingredient linuron) on macrophyte-dominated mesocosms. II. structural responses. *Environ Toxicol Chem* **18**:2866-2874 (1999).
- 6) Debus R, Fliedner A and Schafers C, An artificial stream mesocosm to simulate fate and effects of chemicals: technical data and initial experience with biocenosis. *Chemosphere* **32**:1813-1822 (1996).
- 7) Newman MC and McCloskey J, Time-to-event analysis of ecotoxicity data. *Ecotoxicology* **5**:187-196 (1996).
- 8) Hendley P and Giddings J, Draft report of the Aquatic Work-groups of ECOFRAM (Ecological Committee on FIFRA Risk Assessment)-Aqex\_ecofram\_Peer01\_may499.doc (1999).
- 9) Campbell PJ, Arnold DJS, Brock TCM, Grandy NJ, Heger W, Heimbach F, Maund SJ and Streloke M,

- Guidance document on higher-tier aquatic risk assessment for pesticides(HARAP), SETAC-Europe, Brussels, 179p (1999).
- 10) Solomon KR, BakerD, Richard PR, Dixon KD, Klaine SJ, LaPoint TW, Kendall RJ, Weisskopf CP, Giddings JM, Giesy JP, Hall LW and Williams WM, Ecological risk assessment of atrazine in North American surface waters. *Environ Toxicol Chem* **15**:31-76 (1996).
  - 11) Hosmer AJ, Warren LW and Ward TJ, Chronic toxicity of pulsed-dosed fenoxycarb to *Daphnia magna* exposed to environmentally realistic concentrations. *Environ Toxicol Chem* **17**:1860-1866 (1998).
  - 12) Hansen CR and Kawatski JA, Application of the 24h post-exposure observation to acute toxicity studies with invertebrates. *J Fish Res Boar Can* **33**:198-1201 (1976).
  - 13) Wright A, The use of recovery as a criterion for toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol* **15**:747-749 (1976).
  - 14) Breck JE, Relationships among models for acute toxicity effects: applications to fluctuating concentrations. *Environ Toxicol Chem* **7**:75-778(1988)
  - 15) Parrot JL, Hodson PV, Servos MR, Huestis SL and Dixon DG, Relative potency of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans for inducing mixed-function oxygenase activity in rainbow trout. *Environ Toxicol Chem* **14**:1041-1050 (1995).
  - 16) Burnison BK, Hodson PV, Nuttley DJ and EferS, A bleached-kraft mill effluent fraction causing induction of a fish mixed function oxygenase enzyme. *Environ Toxicol Chem* **15**:1524-1531 (1996).
  - 17) Maund SJ, Hamer MJ, Warinton JS and Kedwards TJ, Aquatic ecotoxicology of the pyrethroid insecticide lamda-cyhalothrin: considerations for higher-tier aquatic risk assessment. *Pestic Sci* **54**:408-417 (1998).
  - 18) Handy RD, Intermittent exposure to aquatic pollutants: assess-ment, toxicity and sublethal responses in fish and invertebrates. Mini review: *Comp Biochem Physiol C* **107**:171-184 (1994).
  - 19) Pauli BD, Coulson DR and BerrillM, Sensitivity of amphibian embryos and tadpoles to Mimic 240 1v insecticide following single or double exposures. *Environ Toxicol Chem* **18**:2538-2544 (1999).
  - 20) Naddy RB, Johnson KA and Klaine SJ, Response of *daphnia magna* to pulsed exposures of chlorpyrifos. *Environ Toxicol Chem* **19**:423-431 (2000).
  - 21) GradeR, Gonzalez-ValeroJ, Hocht P and PfeifeV, A higher tier fow-through toxicity test with the green alga *Selenastrum capricornutum*. *Sci Total Environ* **247**:355-361 (2000).
  - 22) Meyer JS, Gulley DD, Goodrich MS, Szmania DC and Brooks AS, Modeling toxicity due to intermittent exposure of rainbow trout and common shiners to monochloroamine. *Environ Toxicol Chem* **14**:165-175 (1995).
  - 23) Mancini JL, A method for calculating effects, on aquatic organisms, of time-varying concentrations. *Water Res* **10**:1355-1362 (1983).
  - 24) Kusk KO, Bioavailability and effect of pirimicarb on *Daphnia magna* in a laboratory freshwater/sediment system. *Arch Environ Contam Toxicol* **31**:252-255 (1996).
  - 25) Clark JR, Goodman LR, Bothwick PW, Patrick JR, Cripe GM, Moody PM, Moore JC and Lores EM, Toxicity of pyrethroids to marine invertebrates and fish: a literature review and test results with sediment-sorbed chemicals. *Environ Toxicol Chem* **8**:393-401 (1989).
  - 26) Shillabeer N, Smyth DV and Tattersfeld L, Higher tier risk assessment of agrochemicals, incorporating sediment into algal test systems, in *Proc Brighton Crop Prot Conf-Pests and Diseases*, BCPC, Farnham, Surrey, UK, pp 359-364 (2000).
  - 27) Hamer MJ, Maund SJ and Hill IR, Laboratory methods for evaluating the impact of pesticides on water/sediment organisms, in *Prct Brighton Crop Prot Conf, Pests and Diseases*, BCPC, Farnham, Surrey, UK 2:487-496 (1992).
  - 28) Hamer MJ, Goggin UM, Muller K and Maund SJ, Bioavailability of lamda-cyhalothrin to *Chironomus riparius* in sediment-water and

- water-only systems. *Aquatic Ecosystem Health and Management* 2:403-412 (1999).
- 29) Black MC and McCarthy JF, Dissolved organic macromolecules reduce the uptake of hydrophobic organic contaminants by the gills of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Environ Toxicol Chem* 7:593-600 (1988).
- 30) Kukkonen J and Oikari A, Bioavailability of organic pollutants in boreal waters with varying levels of dissolved organic material. *Water Res* 25:455-463 (1991).
- 31) Weinstein JE and Oris JT, Humic acids reduce the bioaccumulation and photoinduced toxicity of fluoranthene to fish. *Environ Toxicol Chem* 18:2087-2094 (1999).
- 32) Haitzer M, Hoss S, Traunspurger W and Steinberg C, Effects of dissolved organic matter (DOM) on the bioconcentration of organic chemicals in aquatic organisms: a review. *Chemosphere* 37:1335-1362 (1998).
- 33) Isnard P, Vasseur P, Graff L, Narbonne JF, Clerandau C, Budzinski H, Augagneur S, Bastide J, Cambon JP, Cellier Pand Roman G, Comparing the ecotoxicity of chemicals in standard media and natural waters, Poster presented at the 3rd SETAC World Congress, 21-25 May, 2000, Brighton, UK (2000).
- 34) Landrum PF, Lee H and Lydy MJ, Toxicokinetics in aquatic systems: model comparisons and use in hazard assessment. *Environ Toxicol Chem* 11:1709-1725 (1992).
- 35) Hickie BE, McCarty LS and Dixon DG, A residue-based toxicokinetic model for pulse exposure toxicity in aquatic systems. *Environ Toxicol Chem* 14:2187-2197 (1995).
- 36) Barber MC, Suarez LA and Lassiter RR, Bioconcentration of nonpolar organics by fish. *Environ Toxicol Chemistry* 7:545-558 (1988).
- 37) Kooijman SALM and Bedaux JJM, *The analysis of aquatic toxicity data* (includes DEBtox, vers. 1.0), VU University Press, Amsterdam (1996).
- 38) Cairns J, The myth of the most sensitive species. *Bio Science* 36:670-672 (1986).
- 39) Slooff W, Van Oers JAM and DeZwart D, Margins of uncertainty in ecotoxicological hazard assessment. *Environ Toxicol Chem* 5:841-852 (1986).
- 40) Slooff W and Canton JH, Comparison of the susceptibility of 11 freshwater species to 8 chemical compounds. 2. (semi) chronic toxicity tests. *Aquat Toxicol* 4:271-282 (1983).
- 41) Blanck H, Wallin G and Wangberg SA, Species-dependent variation in algal sensitivity to chemical compounds. *Ecotoxicol Environ Safety* 8:339-341 (1984).
- 42) Aquatic Dialogue Group, *Pesticide risk assessment and mitigation*, SETAC Press, Pensacola, FL (1994).
- 43) USEPA, *Technical report of the implementation plan for probabilistic ecological assessments: aquatic systems*, USEPA, Duluth, MN (2000).
- 44) Vaal MA, Van Leeuwen CJ, Hoekstra JA and Hermens JLM, Variation on sensitivity of aquatic species to toxicants: Practical consequences for effect assessment of chemical substances. *Environ Manag* 25:415-423 (2000).
- 45) Cuppen JGM, Van den Brink PJ, Camps E, Uil KF and Brock TCM, Impact of the fungicide carbendazim in freshwater microcosms. 1. Water quality, breakdown of particulate organic matter and responses of macroinvertebrates. *Aquat Toxicol* 48:233-250 (2000).
- 46) Girling AE, Pascoe D, Janssen CR, Peither A, Wenzel A, Schafer H, Neumeier B, Mitchell GC, Taylor EJ, Maund SJ, Lay JP, Juttner I, Crossland NO, Stephenson RR and Personne G, Development of methods for evaluating toxicity to freshwater ecosystems. *Ecotoxicol Environ Safety* 45:148-176 (2000).
- 47) Pascoe D, Wenzel A, Janssen C, Girling AE, Juttner I, Fliedner A, Blockwell SJ, Maund SJ, Taylor EJ, Diedrich M, Persoone G, Verhelst P, Stephenson RR, Crossland NO, Mitchell GC, Pearson N, Tattersfeld L, Lay J-P, Peither A, Neumeier B and Velletti A-R, The development of toxicity tests for freshwater pollutants and their validation in stream and pond mesocosms. *Water Res* 34:2323-2329 (2000).
- 48) Traunspurger W, Schafer H and Remde A, Comparative investigation on the effect of a

- herbicide on aquatic organisms in single species tests and aquatic microcosms. *Chemosphere* **33**:1129-1141 (1996).
- 49) Roman G, Isnard P and Jouany JM, Critical analysis of methods for assessment of predicted no-effect concentration. *Ecotoxicol Environ Safety* **43**:117-125 (1999).
- 50) Blanck H, Species dependent variation among aquatic organisms in their sensitivity to chemicals. *Ecol Bull* **36**:107-119 (1984).
- 51) Van Straalen NM and Denneman GAJ, Ecotoxicological evaluation of soil quality criteria. *Ecotoxicol Environ Safety* **18**:241-251 (1989).
- 52) Suter GW, Barnhouse LW, Breck JE, Gardner RH and O'Neill RV, Extrapolation from the laboratory to the field: how uncertain are you?, in *Aquatic toxicology and hazard assessment*, ed by Cardwell RD and Bahner RC, American Society for Testing of Materials, Philadelphia, Pa, pp 400-413(1985).
- 53) Wagner C and Lokke H, Estimation of ecotoxicological protection levels from NOEC toxicity data. *Water Res* **25**:1237-1242 (1991).
- 54) USEPA, *Estimating concern levels for concentrations of chemical substances in the environment*, Environmental Effects Branch, Health and Environmental Review Division, USEPA (1984).
- 55) Stephan CE, Mount DI, Hansen DJ, Gentile JH, Chapman GA and O'Neill R, *Guidelines for deriving numerical national water quality criteria for the protection of aquatic organisms and their uses*, USEPA, PB85-227049 (1985).
- 56) Okkerman PC, Plassche EJVD, Emans HJB and Canton JH, Validation of some extrapolation methods with toxicity data derived from multiple species experiments. *Ecotoxicol Environ Safety* **25**:341-359 (1993).
- 57) Van den Brink PJ, Posthuma L and Brock TCM, Verification of the SSD-concept: field relevance and implications for ecological risk assessment, Poster presented at the SETAC World Congress, Brighton, May 2000 (2000).
- 58) Schulz R and Liess M, Toxicity of aqueous-phase and suspended-particle-associated fenvalerate: chronic effects following pulse-dosed exposure of *Limnephilus lunatus* (trichoptera). *Environ Toxicol Chem* **20**:185-190 (2001).
- 59) Aldenberg T and Slob W, Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicol Environ Safety* **25**:48-63 (1993).
- 60) Giddings JM, *Aquatic mesocosm studies and field studies with pyrethroids: observed effects and their ecological significance*, Springborn Laboratories Report 97-6-7014 (1997).
- 61) Newman M, Ownby DR, Mezin LCA, Powell DC, Christensen TRL, Lerberg SB and Anderson BA, Applying species-sensitivity distributions in ecological risk assessment: assumptions of distribution type and sufficient numbers of species. *Environ Toxicol Chem* **19**:508-515 (2000).
- 62) Persoone G and Janssen CR, Freshwater invertebrate tests, in *Handbook of ecotoxicology* Vol 1, ed by Calow P, Blackwell Science Ltd, London, pp 51-65 (1993).
- 63) Kallander DB, Fisher SW and Lydy MJ, Recovery following pulsed exposure to organophosphorous and carbamate insecticides in the midge, *Chironomus riparius*. *Arch Environ Contam Toxicol* **33**:29-33 (1997).
- 64) Sanchez M, Ferrando MD, Sancho E and Andreu E, Assessment of the toxicity of a pesticide with a two generation reproduction test using *Daphnia magna*. *Comp Biochem Physiol C* **124**:247-252 (1999).
- 65) Van Straalen NM, Schobben JHM and Traas TP, The use of ecotoxicological risk assessment in deriving maximum acceptable half-lives of pesticides. *Pestic Sci* **34**:227-231 (1992).
- 66) Crane M, Attwood C, Sheahan D and Morris S, Toxicity and bioavailability of the organophosphorous insecticide pirimiphos methyl to the freshwater amphipod *Gammarus pulex* Lin laboratory and mesocosm systems. *Environ Toxicol Chem* **18**:1456-1461 (1999).
- 67) Sherratt TN, Roberts G, Williams P, Whitfield M, Biggs J, Shillabeer N and Maund SJ, A

- life-history approach to predicting the recovery of aquatic invertebrate populations after exposure to xenobiotic chemicals. *Environ Toxicol Chem* **18**:2512-2518 (1999).
- 68) Green DWJ, Williams KA and Pascoe D, The acute and chronic toxicity of cadmium to different life history stages of the freshwater crustacean *Asellus aquaticus* (L). *Arch Environ Contam Toxicol* **15**:465-471 (1986).
- 69) Shazili NAM and Pascoe D, Variable sensitivity of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) eggs and alevins to heavy metals. *Bull Environ Contam Toxicol* **36**:468-474 (1986).
- 70) Williams KA, Green DWJ, Pascoe D and Gower DE, The acute toxicity of cadmium to different larval stages of *Chironomus riparius* (diptera: chironomidae) and its ecological significance for pollution regulation. *Oecologia* **70**:362-366 (1986).
- 71) McCahon CP and Pascoe D, Cadmium toxicity to the freshwater amphipod *Gammarus pulex* (L) during the molt cycle. *Fresh water Biol* **19**:197-203 (1988).
- 72) Berrill M, Coulson D, McGillivray L and Pauli B, Toxicity of endosulfan to aquatic stages of anuran amphibians. *Environ Toxicol Chem* **17**:1738-1744 (1998).
- 73) Stark JD and Banken JAO, Importance of population structure at the time of toxicant exposure. *Ecotoxicol Environ Safety* **42**:282-287 (1999).
- 74) Maund SJ, Taylor EJ and Pascoe D, Population responses of the freshwater amphipod crustacean *Gammarus pulex* (L) to copper. *Freshwater Biol* **28**:29-36 (1992).
- 75) Taylor EJ, Blockwell SJ, Maund SJ and Pascoe D, Effects of lindane on the life cycle of the a freshwater invertebrate *Chironomus riparius* Meigen (Insecta: Diptera). *Arch Environ Contam Toxicol* **29**:145-150 (1992).
- 76) Chandler GT and Green AS, A 14-day harpacticoid copepod reproduction bioassay for laboratory and field contaminated muddy sediments, in *New techniques in aquatic toxicology*, ed by Ostrander G, Lewis Publishers, Boca Raton, pp 23-39 (1995).
- 77) Blockwell SJ, Maund SJ and Pascoe D, Effects of the organochlorine insecticide lindane ( $\gamma$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>) on the population responses of the freshwater amphipod *Hyalella azteca*. *Environ Toxicol Chem* **18**:1264-1269 (1999).
- 78) Johnson PC, Kennedy JH, Morris RG and Hambleton FE, Fate and effects of cyfuthrin (pyrethroid insecticide) in pond mesocosms and concrete microcosms, in *Aquatic mesocosm studies in ecological risk assessment*, ed by Graney RL, Kennedy JH and Rodgers JH, Lewis Publishers, Michigan, pp 337-371 (1994).
- 79) Shaw JL, Maund SJ and Hill IR, Fathead minnow (*Pimephales promelas* Rafinesque) reproduction in outdoor microcosms: an assessment of the ecological effects of fish density. *Environ Toxicol Chem* **14**:1763-1772 (1995).
- 80) Hallam TG and Lassiter RR, Individual-based mathematical modelling approaches in ecotoxicology: a promising direction for aquatic population and community ecological risk assessment, in *Wildlife toxicology and population modelling*, ed by Kendall RJ and Lacher TE, Lewis Publishers, Boca Raton, pp 531-542 (1994).
- 81) Sibly RM, Effects of pollutants on individual life histories and population growth rates, in *Ecotoxicology: a hierarchical approach*, ed by Newman MC and Jagoe CH, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, pp 197-219 (1996).
- 82) Calow P, Sibly RM and Forbes VE, Risk assessment on the basis of simplified life history scenarios. *Environ Toxicol Chem* **16**:1983-1989 (1997).
- 83) Maund SJ, Sherratt TN, Stickland T, Biggs J, Williams N, Shillabeer N and Jepson P, Ecological considerations in risk assessment for pesticides in aquatic ecosystems. *Pestic Sci* **49**:185-190 (1997).
- 84) Barnhouse LW, Suter GW, Rosen AE and Beauchamp JJ, Estimating responses of fish populations to toxic contaminants. *Environ Toxicol Chem* **6**:811-824 (1987).
- 85) De Angelis D, Godbout LL and Shuter BJ, An individual-based approach to predicting



- density-dependent compensation in smallmouth bass populations. *Ecol Modelling* 57:91-115 (1991).
- 86) Kooijman SALM and Metz JAJ, On the dynamics of chemically stressed populations: the deduction of population consequences from effects on individuals. *Ecotoxicol Environ Safety* 8:254-274 (1984).
- 87) Gurney WSC, Mc Cauley E, Nisbet RM and Murdoch WW, The physiological ecology of Daphnia: a dynamic model of growth and reproduction. *Ecology* 71:716-732 (1990).
- 88) Acevedo MF, Waller WT, Smith DP, Poage DW and Mc Intyre PB, Modelling cladoceran population to stress with particular reference to sexual reproduction. *Nonlinear World* 2:97-129 (1995).
- 89) Roex EWM, Van Gestel CAM, Van Wezel AP and Van Straalen NM, Ratios between acute aquatic toxicity and effects on population growth rates in relation to toxicant mode of action. *Environ Toxicol Chem* 19:685-693 (2000).
- 90) USEPA, *Guidelines for ecological risk assessment*, USEPA Risk Assessment Forum, Washington, DC (1998).

## Review

# Higher-tier laboratory methods for assessing the aquatic toxicity of pesticides

Alistair BA Boxall,<sup>1\*</sup> Colin D Brown<sup>1</sup> and Katie L Barrett<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cranfield Centre for EcoChemistry, Cranfield University, Shardlow Hall, Shardlow, Derby DE72 2GN, UK

<sup>2</sup>Huntingdon Life Sciences, Alconbury, Huntingdon, Cambridgeshire PE17 5HS, UK

**Abstract:** Registration schemes for plant-protection products require applicants to assess the potential ecological risk of their products using a tiered approach. Standard aquatic ecotoxicity tests are used at lower tiers and clearly defined methodologies are available for assessing the potential environmental risks. Safety factors are incorporated into the assessment process to account for the uncertainties associated with the use of lower-tier single-species ecotoxicity studies. If lower-tier assessments indicate that a substance may pose a risk to the environment, impacts can be assessed using more environmentally realistic conditions through the use of either pond mesocosms, artificial streams or field monitoring studies. Whilst these approaches provide more realistic assessments, the results are difficult to interpret and extrapolation to other systems is problematic. Recently it has been recognised that laboratory approaches that are intermediate between standard aquatic toxicity tests and field/mesocosm studies may provide useful data and help reduce the uncertainties associated with standard single-species tests. However, limited guidance is available on what tests are available and how they can be incorporated into the risk-assessment process. This paper reviews a number of these higher-tier laboratory techniques, including modified exposure studies, species sensitivity studies, population studies and tests with sensitive life stages. Recommendations are provided on how the approaches can be incorporated into the risk-assessment process.

© 2002 Society of Chemical Industry

**Keywords:** higher tier; risk assessment; aquatic; ecotoxicity; pesticides

## 1 INTRODUCTION

Registration schemes for plant-protection products require applicants to assess the potential ecological risk of their products using a tiered approach. Standard tests are used at the lower tiers and clearly defined methodologies are available for assessing the potential environmental risks (eg toxicity exposure ratios or risk quotients). For a lower-tier single-species study to be representative of the wider environment the following criteria would need to be fulfilled:<sup>1</sup> the response of selected organisms in single-species laboratory tests should correspond to those of a larger array of organisms in natural systems and the chosen endpoints in single-species tests should be more sensitive than any other at any level of organisation. As standard test organisms do not necessarily meet these criteria, uncertainty factors are incorporated into the risk-assessment process. In order to refine the assessments, it will be appropriate to evaluate critically the base data set. However, if these assessments indicate that a compound is likely to pose a risk to the environment, impacts can be determined using more environmentally realistic conditions.

A number of approaches have been used to address concerns arising from the preliminary assessments, including the use of pond mesocosms,<sup>2</sup> artificial streams,<sup>3,4</sup> field monitoring studies<sup>3</sup> and experimental ditches.<sup>5</sup> These approaches have been applied to pesticides and surfactants, and have a number of advantages over single-species investigations, including the ability to assess: (1) endpoints at higher levels of biological organisation, (2) species interactions and (3) indirect effects. The approaches also allow the assessment of population and community recovery.

There are, however, a number of limitations associated with model ecosystem approaches, most notably that the results are difficult to interpret and extrapolate to other situations. Reasons for this include the fact that no-effect concentrations are dependent on the choice of test concentrations; studies are performed at different times using different starting conditions; studies vary in duration; sensitivities may vary across experimental systems; and measured endpoints are not always consistent or comparable. The high background variation associated with the studies means that the discriminatory

\* Correspondence to: Alistair BA Boxall, Cranfield Centre for EcoChemistry, Shardlow Hall, Shardlow, Derby DE72 2GN, UK

E-mail: ecochemistry@cranfield.ac.uk

Contract/grant sponsor: Department of Environment, Transport and the Regions

(Received 31 August 2001; revised version received 9 January 2002; accepted 18 January 2002)

power of the tests can be low. Moreover, in order to simulate natural conditions and to ensure the maintenance of basic ecological characteristics and functions (ie different trophic levels, possibilities for organisms to find new habitats, energy input and nutrient cycles), the test systems need to be of a sufficient size and complexity.<sup>6</sup> This means that the studies can be costly.

Approaches that are intermediate between standard aquatic toxicity tests and field and microcosm studies can provide valuable data for use in the risk assessment of plant-protection products. The objectives of these laboratory-based higher-tier studies include one or more of the following: to account for the effects of non-continuous exposure; to improve the assessment of species sensitivities to pesticides; to assess the effects of contaminants on sensitive life stages and populations; to determine the potential for organisms, populations and systems to recover after exposure to a pesticide; and to determine indirect effects of compounds on biological communities. There have been significant developments in the design and application of higher-tier laboratory toxicity tests, primarily over the last 5–10 years. It is thus timely to review the current position and opportunities for future development.

## 2 REALISTIC EXPOSURE SCENARIOS

Preliminary acute-risk characterisation methods typically use the initial predicted environmental concentration (PEC) along with the results from standard ecotoxicity studies. However, the method of entry and rate at which a compound dissipates in the environment may have a significant impact on the relevance of the standard ecotoxicity endpoints used. A number of approaches have been proposed that account for differences in exposure scenarios, dissipation and bioavailability between natural systems and standard toxicity studies.

### 2.1 Time-to-event analyses

Both exposure concentration and duration determine the effect of a toxicant. However, the main approach to quantifying the effects of a toxicant currently focuses on the exposure concentration (eg determination of LC<sub>50</sub>). As the tests are performed over a set time period, they can neglect the effect of exposure duration. Time-to-event (TTE) approaches characterise the toxicity of a compound by considering both the intensity and duration of exposure.<sup>7</sup> TTE analyses have been used since the earliest days of toxicity testing. The approaches draw upon experimental designs where groups of exposed individuals are monitored through time and the intervals to some event, usually death, are recorded for each individual. The resulting data can then be analysed using a range of approaches, including: Kaplan–Meier methods, life table methods, the semi-parametric Cox proportional model and fully parametric models.<sup>8</sup> Each of the approaches can be used to predict time-to-event and to

test the significance of a co-variate (eg exposure concentration) on a time-to-event.

The use of TTE methods explicitly includes exposure duration in the assessment, but still allows conventional endpoints (eg LC<sub>50</sub>) to be estimated. In addition, TTE information enhances the power of statistical tests as more data are extracted per test treatment, the effects of covariates can be measured and included in predictive models, and results can be incorporated directly into ecological, epidemiological and toxicological models. Whilst summary data from standard toxicity tests are usually reported and used in the risk-assessment process, the use of standard methods (eg those recommended by OECD) means that additional data will have been recorded throughout the duration of the test. It may often be possible to use this supplementary data for TTE assessments without the need for further experimental study.<sup>9</sup>

### 2.2 Variable and pulsed-exposure studies

Pesticide contamination of surface waters typically occurs in pulses as a result of spray drift, overland flow and drainage inputs,<sup>10</sup> and exposure of aquatic organisms may be short for compounds that dissipate rapidly. Continuous exposure, as used in standard tests, may therefore not provide a true estimate of the ecotoxicity of compounds and could result in both over- and under-estimations of ecotoxicity.<sup>11,12</sup> Possible reasons for this include: (1) organisms are able to detoxify or depurate any accumulated test compound during the exposure interval;<sup>13,14</sup> (2) induced individual tolerance—the first pulse may strengthen survivors through acclimation or induction of detoxification enzymes;<sup>15,16</sup> (3) individual selection—weaker individuals may be removed by the first pulse, resulting in selection of more robust individuals and an apparent reduction in responses to future exposure; and (4) ecological recovery—after exposure, an impacted population may or may not recover, depending on the characteristics of the species that are affected.

For compounds that dissipate rapidly, the duration of exposure to a pesticide may be very short. Studies can be performed with varying exposure intervals to determine the impact, if any, of such short exposures. For example, *Gammarus pulex* (L) were exposed to lambda-cyhalothrin for either 1, 3, 6, 12 or 96 h.<sup>17</sup> After exposure, organisms were transferred to clean water for 96 h and after this time the effects were observed. There was a highly significant relationship between effects and duration of exposure. The numerical value of the effect concentration after exposure for 1 h was 18 times larger (ie less toxic) than that for 96 h.<sup>17</sup> Similar results have been obtained for *Hyalella azteca* using the pyrethroid cypermethrin.<sup>17</sup>

Whilst data from standard toxicity studies can be used to provide an initial assessment of the effects of intermittent exposure to a contaminant,<sup>18</sup> the approaches used assume that the toxicity of an inter-

mittent event is the same as that of a continuous exposure test of equivalent dose. To overcome this problem, the effects of intermittent exposure can also be assessed using 'custom-designed' tests. A number of studies have investigated the effects of pulsed exposure on a range of organisms (including daphnids, amphibian tadpoles, caddis flies, chironomids and fishes) for a range of pesticides (including fenoxycarb, fenitrothion, tebufenozide, chlorpyrifos and fenvalerate).<sup>11,19,20</sup>

Two approaches have generally been used, namely static exposure studies and flow-through studies. Static renewal studies are particularly useful for generating 'square pulses' (ie constant exposure for a set duration). This situation is most relevant when real-world exposure is expected to be dominated by water flow—for example, where a pulse of chemical travels quickly down a small stream. The use of flow-through exposure systems allows pulsed exposure to be more realistically simulated with gradual changes in concentration. This approach has been used to simulate the effects of degradation of a herbicide on *Selenastrum capricornutum*.<sup>21</sup> Three compounds were used in the simulation, namely the parent compound and two major metabolites, and the pulses of each mimicked the fate of the compound in the natural environment. Pulsed-exposure experiments can provide information on the potential for organisms to recover, the development of resistance to pesticide exposure and any latent effects.

As a wide range of possibilities exists for the intensity and duration of exposure to pulsed release of contaminants, no testing regime can cover all pulse discharge scenarios. Mechanistic models have therefore been proposed and tested for predicting the toxicity of time-varying exposures (Table 1). Investigations into the effects of monochloroamine on rain-

bow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) and common shiners (*Notropis cornutus* Mitch) demonstrated that concentration  $\times$  time and Mancini-type models can predict an LC<sub>50</sub> to within  $\pm 50\%$ .<sup>22</sup> The Mancini model performed better for longer-term pulse exposures.

### 2.3 Inclusion of dissipation processes

Once a compound has entered the aquatic environment, its distribution, and hence potential to cause adverse effects, will depend on a number of factors, including the potential for abiotic (eg hydrolysis, oxidation, photolysis) and biotic (aerobic and anaerobic) degradation and the partitioning behaviour of the compound to sediment and air. A number of studies have investigated the incorporation of one or more of these processes into laboratory ecotoxicity studies. The processes simulated have included spray drift, effects of suspended sediment, effects of pesticide entering the environment in run-off and the effects of bed sediment (Table 2).<sup>17,24</sup>

By adding sediment to the standard test system, the degradation and adsorption processes occurring in the environment can be simulated.<sup>27</sup> Studies using the hydrophobic synthetic pyrethroids, lambda-cyhalothrin (log  $K_{ow}$  6.8), esfenvalerate (log  $K_{ow}$  6.22) and fenvalerate (log  $K_{ow}$  5.0) have demonstrated that the presence of soil or sediment in the test system results in a significant reduction in the observed effect of a pesticide (Table 2). This observation can be explained by the fact that very little pesticide (ie  $<1\%$  for lambda-cyhalothrin) is available in the water column due to partitioning of the compound from the aqueous phase to sediment.<sup>28</sup> The data in Table 2 indicate that the addition of sediment had less effect on the hydrophilic compounds isoproturon (log  $K_{ow}$  2.5) and pirimicarb (log  $K_{ow}$  1.7).

**Table 1.** Mechanistic models for assessing the effects of intermittent exposure to contaminants

Model	Generalized model	Inputs
Concentration $\times$ time <sup>22</sup>	$A_m = C_w^y \cdot t_d$	$A_m$ = a species specific constant for $m\%$ mortality ( $\mu\text{g litre}^{-1}\text{h}^{-1}$ ) $C_w$ = toxicant concentration in exposure water ( $\mu\text{g litre}^{-1}$ ) $t_d$ = time to death (exposure time required for $m\%$ mortality; h) $y$ = a power term
Mancini uptake-depuration model <sup>23</sup>	$\frac{dC_{soa}}{dt} = K_u C_w^y - K_{dep} \cdot C_{soa}$	$C_w$ = toxicant concentration in exposure water ( $\mu\text{g litre}^{-1}$ ) $C_{soa}$ = concentration of toxicant at site of action ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) $K_u$ = uptake rate constant ( $\text{h}^{-1}$ ) $K_{dep}$ = depuration rate constant ( $\text{h}^{-1}$ ) $t$ = exposure time (h) $y$ = a power term
Breck damage-repair model <sup>14</sup>	$\ln\left(\frac{M}{1-M}\right) = d\left[y \cdot \ln(C_w) + \ln\left(\frac{1 - e^{-k_{rep}t}}{k_{rep}}\right) + \ln\left(\frac{K_{dam}}{D_{L,50}}\right)\right]$	$M$ = the observed mortality proportion $D$ = slope of logit response as a function of $\ln(C_w)$ $C_w$ = toxicant concentration in exposure water ( $\mu\text{g litre}^{-1}$ ) $K_{dam}$ = damage rate constant ( $\text{h}^{-1}$ ) $K_{rep}$ = repair rate constant ( $\text{h}^{-1}$ ) $D_{L,50}$ = lethal damage at 50% mortality $t$ = exposure time (h) $y$ = a power term

**Table 2.** Changes in observed toxicity caused by a range of modifications to water-only exposure studies<sup>17,23,25,26</sup>

Compound	Test species	Reduction factor in toxicity or BCF relative to water-only study					
		Simulation of spray drift	Simulation of drift and suspended sediment	Application to soil prior to addition of water	Simulation of suspended sediment	Simulation of bed sediment (not stirred)	Simulation of sediment (stirred)
lambda-Cyhalothrin	<i>Daphnia magna</i>	3	40	175	—	120–140	81–280
Glyphosate	<i>Daphnia magna</i>	—	—	—	3.3	—	—
Esfenvalerate	<i>Daphnia magna</i>	—	—	—	—	3.0	—
	<i>Lepomis macrochirus</i>	—	—	—	—	5.0	—
Fenvalerate	<i>Limephilus lunatus</i>	—	—	—	10–100	—	—
	<i>Palaemonetes pugio</i>	—	—	—	—	—	9700
Pirimicarb	<i>Daphnia magna</i> (BCF)	—	—	—	—	0.7	—
Isoproturon	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	—	—	—	—	—	2
Herbicide 1	<i>Selenastrum capricornutum</i>	—	—	—	—	>17	—
		—	—	—	—	>900	—
Herbicide 2	<i>Navicula pelliculosa</i>	—	—	—	—	>17	—
		—	—	—	—	>900	—

In the natural environment, water contains dissolved or colloidal organic matter (DOM). These substances have been shown to interact with organic compounds, resulting in effects on bioavailability because only freely dissolved compounds are generally assumed to be accumulated by organisms. Previous studies using pesticides, surfactants and polycyclic aromatic hydrocarbons have demonstrated that the presence of DOM reduces accumulation and toxicity.<sup>24,29–31</sup> However, at low concentrations of DOM (ie less than 10 mg litre<sup>-1</sup>) bioaccumulation may be enhanced.<sup>32</sup>

In order to simulate the effects of natural concentrations of DOM on ecotoxicity, studies have also been performed using water samples collected in the field.<sup>33</sup> Studies on a range of compounds have demonstrated that the apparent toxicity of chemicals is only slightly reduced in tests using natural waters (Table 3).<sup>33</sup> This suggests that the use of laboratory water does not necessarily introduce a significant source of uncertainty.

Standard ecotoxicity studies usually require that the test concentration is maintained at >80% of the starting concentration throughout the test. For compounds that are volatile or degraded abiotically (eg via hydrolysis) this can mean that the test system is covered, that a flow-through test system is required or that the test solution is replaced regularly. Thus the impact of abiotic degradation processes on toxicity

could readily be assessed using a static exposure system with no replacement of test solution.

The results of modified exposure studies can be used in conjunction with toxico-kinetic models to assess toxicant effects under non-steady state conditions. Compartment-based models such as PULSETOX describe the movement of toxicants between compartments;<sup>34,35</sup> physiologically based codes describe accumulation, elimination and distribution, and bioenergetically based models such as FGETS and DEBtox simulate accumulation and loss in terms of the organism's energy requirements.<sup>36,37</sup> To apply the models, information is required on body residue levels and toxic effects. This is a neglected area in ecotoxicology, and further work is required before it can be incorporated into the risk-assessment process.

### 3 STUDIES USING ADDITIONAL SPECIES

There is no species that is 'most sensitive' to all classes of contaminant.<sup>38–40</sup> Species can vary in their sensitivity to chemicals by orders of magnitude.<sup>41</sup> Preliminary assessments of pesticide risk to the aquatic environment therefore incorporate factors of either 10 or 100, in part to cover uncertainties regarding the relative sensitivities of the standard test organisms compared with the range of species that are likely to be present in the field. One approach to reducing these uncertainties is to test additional organisms in order to

**Table 3.** Mean ratios of EC<sub>50</sub> values obtained using tests on 15 natural waters to EC<sub>50</sub> values obtained using ISO standard media<sup>33</sup>

	Log K <sub>ow</sub>	<i>Raphidocelis subcapitata</i> microplates	<i>Raphidocelis subcapitata</i> erlens	<i>Brachionus calyciflorus</i>	<i>Daphnia magna</i>
Zinc sulphate	na	5.7	3.0	2.1	1.2
4-Nonylphenol	5.92	0.6	0.7	1.2	0.9
Phosalone	4.30	0.7	1.2	1.1	1.7
Pentachlorophenol	5.12	2.7	2.1	1.2	3.1
2,4,5-Trichloroaniline	3.45	1.9	2.2	2.1	1.0
Mean		2.3	1.8	1.5	1.6

gain a more precise estimate of the most sensitive endpoint and/or to derive a distribution of sensitivity.<sup>9</sup> The testing of additional organisms also generates more ecological information for use in site-specific analyses.

### 3.1 Selection of additional test species

A number of approaches have been proposed for selecting additional test species. The preferred approach will depend on a number of factors, including the nature of the compound being tested and the availability of data for compounds with a similar mode of action. For compounds that do not have a mode of action that is specific to a particular taxon, the Aquatic Dialogue Group<sup>42</sup> proposed that the test species should include at least two species of fish, one invertebrate and one aquatic plant (macrophyte or algae) plus four other species. The other four test species should be selected from the group(s) that is/are shown to be the most sensitive after the initial studies have been completed.<sup>42</sup> If chronic studies are to be performed, it is recommended that one fish, one invertebrate and one plant be used. A further organism should be selected from the most sensitive group identified in acute tests.<sup>42</sup> Opportunities for extrapolation should not be overlooked for compounds with a strong similarity to an existing substance. For example, the number of additional organisms required to show the range of species sensitivity might justifiably be reduced on the basis of data for a similar compound.

The USEPA<sup>43</sup> have recommended that additional data should include invertebrate acute and chronic tests, sediment toxicity tests, rooted plant testing and amphibian testing. The increase in the number and type of invertebrate toxicity tests reflects an attempt to provide some consideration of the range of potential responses. In assessing impact on aquatic invertebrates, risk assessments generally focus on *Daphnia magna* Straus, a parthenogenic, short-lived crustacean. The following should be considered when selecting additional species: (1) different and often variable life spans; (2) unpredictable lengths of life stages and different metamorphic stages; (3) indeterminate growth in some species; and (4) significant differences in adipose stores.<sup>43</sup> The USEPA suggest that additional species for invertebrate acute toxicity tests could include stoneflies and amphipods, whereas chronic tests should address effects on sexually reproducing invertebrate species including copepods and chironomids. The addition of an acute amphibian test reflects the need to consider effects on amphibian species.

The sensitivity of individual species is primarily dependent on the compound's mode of action, and species from the same taxonomic group (either phylum or class) generally respond to contaminants in a similar manner.<sup>44</sup> For chemicals with a non-polar mode of action, variation in species sensitivity is small. However, for compounds that are either reactive or have a specific mode of action, the variation can be as

large as  $10^5$ – $10^6$ . Based on an understanding of the mode of toxic action of a compound, it may be possible to identify and group sensitive and less sensitive organisms. This allows the testing strategy to be focused on groups at high risk.<sup>8</sup> For example, Cuppen *et al.*<sup>45</sup> recommended the use of non-arthropod macroinvertebrate species at an advanced stage of the risk assessment of fungicides. This is based on the assumption that the spectrum of effects of fungicides in aquatic systems is similar to results obtained for carbendazim and pentachlorophenol. Similarly, tests on insects would be recommended for substances with an insecticidal activity. It should be noted that mode of toxic action is often not well understood, particularly for new compounds. Whilst the mode of action of a pesticide is an important criterion for grouping of organisms, habitat, reproductive strategy and life cycle may also affect the sensitivity of species.

Recent studies<sup>46,47</sup> have assessed the suitability of a battery of ecotoxicity tests that evaluate the sub-lethal and lethal effects of chemicals on algae, protozoans, rotifers, crustaceans and dipterans. The aim of the studies was to identify tests that could be adopted in the risk-assessment process. Comparison of the results from the tests with those from stream and pond mesocosm studies for lindane, 3,4-dichloroaniline, atrazine and copper compounds demonstrated that lowest observed effect concentrations obtained in the laboratory were generally similar to results obtained using pond mesocosms and artificial streams (ie within a factor of 6). The exception to this was 3,4-dichloroaniline, for which the pond mesocosm was 200 times more sensitive. Similar studies on isoproturon<sup>48</sup> demonstrated that single-species tests using a range of organisms resulted in a more conservative assessment than a microcosm study.

Campbell *et al.*<sup>9</sup> suggest that, for compounds that do not have a mode of action specific to a particular taxa, eight species should be tested as a minimum to describe the distribution of sensitivities of aquatic organisms. In cases where it is known that a specific group of organisms is particularly sensitive, the additional test species should be selected from the most sensitive group. However, if fish are the most sensitive group, fewer test species are required and five species are probably sufficient. This is for animal welfare reasons and because distributions of sensitivity are usually narrow for fish. By using at least eight additional test species (five for fish), there is a high probability that a good estimate (ie within an order of magnitude) of the most sensitive endpoint will be obtained.<sup>9</sup> The use of eight additional species also allows a probabilistic approach to be used for effects characterisation.<sup>42</sup>

### 3.2 Analysis of data

One of the objectives of laboratory ecotoxicity testing is to assess the potential for impact of a chemical on natural ecosystems. Rather than using uncertainty factors, the data from single-species studies can be

extrapolated to field conditions using either regression techniques or distribution models.<sup>49</sup> A wide range of approaches are available that are based on the same general principle (ie they assume that experimental ecotoxicity data fit a given distribution), but differ in the statistical distributions that they use.<sup>10,37,39,50–52</sup>

Outputs from the methods include: (1) hazardous concentrations for a specified percentage of species ( $HC_x$  where  $x$  is the specified percentage);<sup>51,53</sup> (2) concern levels—levels that can be expected to cause an environmental effect at least 95% of the time<sup>54</sup> and (3) final chronic values—a threshold concentration for unacceptable effects that is calculated from the lowest of three chronic values (the final chronic value, the final plant value and the final residue value). The final chronic value is calculated from the no observed effect concentrations (NOECs) for at least eight families.<sup>55</sup> There may be problems with availability of internationally accepted methods for this number of chronic tests (eg for invertebrates).

The results of single-species distribution methods have been compared with those from multi-species studies (Table 4).<sup>56,57</sup> In most cases, the extrapolation procedures lead to lower ‘safe’ values than NOECs from multi-species studies and demonstrate that field effects can be predicted if uncertainties related to mode of action (eg species groups tested and exposure regimes) are accounted for. The studies have demonstrated that the larger the number of species, the smaller the difference between the NOECs derived using multi-species studies and the ‘safe’ values derived using statistical techniques.

There is debate over which value from a range of species sensitivities is most appropriate to protect the aquatic environment. Van den Brink *et al*<sup>57</sup> suggest that the 5th percentile value that is based on acute

$L(E)C_{50}$  data is a generically applicable criterion that is protective for exposed communities (the higher the number of species tested, the lower the difference between the NOEC for an ecosystem and the 5th percentile value). Whilst the 5th percentile is therefore the accepted norm, previous studies with pyrethroids<sup>60</sup> and atrazine<sup>10</sup> have proposed that the 10th percentile effect concentration is adequate.

More recently, the use of bootstrapping to derive hazardous concentrations has been investigated.<sup>61</sup> The approach involves random sampling (with replacement) of an ecotoxicity data set for a compound to create a resampling data set (eg of 100 observations). The resulting data set is then ranked and the 5th percentile value is selected as the  $HC_5$ . The resampling is performed a number of times (eg 10 000) to produce a number of  $HC_5$  estimates. These are then ranked, and the value corresponding to 50% is taken as the best estimate of  $HC_5$ . Estimates at 2.5% and 95% are used as the 95% bootstrap confidence limits. Large data sets are required to derive reliable  $HC_5$  estimates because knowledge of the mode of action of the substance and most sensitive species is not accounted for.

### 3.3 Current limitations to the approach

Whilst the use of additional test species provides useful data, there are a number of limitations to the approaches compared to standard ecotoxicity studies. These include: large datasets are required to ensure that the resulting analyses are as representative as possible; there is disagreement about the number and taxonomic distribution of species to be tested; test results may not be directly comparable; test guidelines are only available for a few test species; organisms may not be from the same sensitivity distribution and there

**Table 4.** Comparison of multi-species NOEC values with results obtained using extrapolation techniques on single-species toxicity data.<sup>46,56,57</sup> All values are  $\mu\text{g litre}^{-1}$

Compound	MS NOEC <sup>58</sup>	Aldenberg and Slob <sup>59</sup> 50%	Aldenberg and Slob <sup>59</sup> 95%	Wagner and Lokke <sup>53</sup> 50%	Wagner and Lokke <sup>53</sup> 95%	SSD (method not reported) <sup>a</sup> 95%	USEPA <sup>54</sup>
Lindane	0.22	0.12		0.13			
Dichloroaniline	1.0–12	120		120			0.067
Atrazine	<3.0–5	0.82–2.2	0.12	0.87–2.1	0.17		0.15
Copper compounds	1.1	0.28		0.30			
Isoproturon	2					0.63	
Atrazine	20					13	
Diflubenzuron	0.3					0.18	
Chlorpyrifos	0.1					0.044	
Diflubenzuron	0.1	—	—	—	—		0.001
Parathion	0.1	0.013	0.00013	0.011	0.00023		0.002
Azinphos-methyl	0.20–0.25	0.15	0.085	0.077	0.018	0.037	0.01
Parathion-methyl	0.1	—	—	—	—		0.024
Pentachlorophenol	20	3.2	0.53	2.6	0.66		0.32
1,2,4-Trichlorobenzene	57	44	1.1	39	1.7		19
Trichloroethylene	2.8	3100	65	3,100	97		130
Trifluralin	0.5	—	—	—	—		0.2
Dichlobenil	5.0	—	—	—	—		7.8
Permethrin	0.023	—	—	—	—		0.066
Toxaphene	>1.5	0.003	<0.0001	0.003	<0.0001		0.0025

<sup>a</sup> Species sensitivity distribution.

is no agreed way of testing this; and the ecology and physiology of the test organism may not be fully understood, making extrapolations to population effects problematic. Moreover, for many species, laboratory culturing procedures are not available and the test species will need to be collected from the field. This can mean that the age and quality of the organisms cannot be guaranteed.<sup>62</sup> Where possible, organisms collected from the field should be taken from an uncontaminated site that has not been exposed to the test substance or chemicals with a similar toxic mode of action. In some instances, the test organism may not be available throughout the year. Therefore, when designing such studies, either species should be selected that are available all of the year or a wider range of possible test animals should be available so that a selection can be made at any time. The use of geographical information systems (GIS) to identify the proportion of a particular species and habitat exposed to a given pesticide could also assist in the identification of additional species for testing.<sup>43</sup>

#### 4 ORGANISM RECOVERY

Assessment of recovery is often a component incorporated into lower-tier toxicity tests for algae and the higher plant *Lemna* sp. An aliquot of previously exposed cells or fronds is placed in clean medium to establish whether cell division is reversibly or irreversibly retarded. However, the principle can be extended to other aquatic plants, invertebrates and fish. A few recovery studies have been reported for pesticides, including organophosphorus and carbamate pesticides, and for organisms including daphnids, chironomids and blackfly.<sup>63,64</sup>

The potential for recovery will be determined by the length of time between exposures and the specific mode of action of the compound being considered. For example, studies into the effects of carbamate pesticides on chironomids indicated that toxic effects were reduced if animals had been allowed to recover for more than 6 h.<sup>63</sup> This observation was probably due to the reactivation of acetylcholinesterase during the recovery period—carbamate pesticides have been shown to be reversible inhibitors of AChE. No such recovery was observed for organisms exposed to organophosphorus insecticides, which are considered to be irreversible inhibitors.<sup>63</sup>

#### 5 SYSTEM RECOVERY

Once a system has been impacted by a contaminant, its rate of recovery will be determined by the persistence of the contaminant and the ecology, physiology and biochemistry of organisms in the system and in proximity to the system.

One approach to predict the likely recovery of a system is based on the dissipation half-life of the compound, the initial exposure concentration and the hazardous concentration for 5% of species.<sup>65</sup> If

recovery is required within a year after a single application, then the chemical's half-life should meet the condition:

$$T_{1/2} < \frac{\ln 2}{\ln \left\{ \frac{C_0}{HC_5} \right\}}$$

where  $T_{1/2}$  is measured in years,  $C_0$  is the initial concentration and  $HC_5$  is the hazardous concentration for 5% of species. Although dissipation will be necessary for complete recovery, under some conditions it may not be sufficient and ecological recovery may lag behind the disappearance of the chemical. This lag will depend on a range of factors including accessibility of shelters, survival of resistant life stages and presence of untreated areas from which recolonisation can occur. In addition, ability to recolonise will depend on habitat selection and life history.

A number of experimental studies have been proposed for determining whether an impacted system is likely to be re-colonised. This is particularly relevant for mobile organisms such as fish, which may be resident in a section of a water body for a short time and may move from a toxic system. The study design consists of adding the test organism at the start of the study and at regular intervals thereafter. A similar approach can also be used with those invertebrate species with a high potential for re-colonisation, with the re-introduction of individuals into a previously treated system and monitoring of their subsequent survival and performance. For example, Crane *et al.*<sup>66</sup> investigated the toxicity of pirimiphos-methyl to *Gammarus pulex*. Beakers were spiked with the study compound at day 0 and toxicity to *Gammarus pulex* was assessed over 24 h at 1, 4, 8 and 12 days after application. Generally, mortality decreased with increasing time from spiking, probably as a result of pesticide degradation.

The factors that influence the recovery of a population after a significant perturbation are complex. One important factor is the life history of the individual species.<sup>67</sup> Aquatic organisms can vary widely in their reproductive and dispersal characteristics. For example some species may reproduce continuously, whereas others may reproduce at discrete times of the year. Generation times can vary from days (eg daphnids) to years (eg dragonflies). The ability for recolonisation can also vary—many aquatic insects have adult life stages with wings whereas other taxa (eg crustaceans and molluscs) will rely on recolonisation by more passive forms of dispersal (wind, flooding, transportation by birds).

#### 6 SENSITIVE LIFE STAGE STUDIES

Sensitivity to toxicants is known to vary between species, but sensitivity can also vary between the different development stages of an organism.<sup>68–71</sup> Standard ecotoxicity studies generally focus on neo-



nate or juvenile animals, which are likely to be the most sensitive life stage(s). However, in instances where it is known that a particular substance is likely to be more toxic to a life stage not studied in the standard tests (eg based on the results of studies with related compounds or based on the mode of action of the substance), it may be appropriate to test this additional life stage and, as a result, incorporate a smaller uncertainty factor into the risk-assessment process. For example, there are instances where older organisms have been shown to be more sensitive to a particular toxicant than younger ones. Studies with daphnids<sup>20</sup> have indicated that older organisms are more sensitive than neonates to chlorpyrifos. One possible reason for this is that the older animals have an increased filtration rate and receive a higher dose of chemical, as chlorpyrifos is likely to be associated with food. Berrill *et al*<sup>72</sup> showed that 2-week-old tadpoles were more sensitive to endosulfan than newly hatched tadpoles because endosulfan affected the post-hatch development of the neuromuscular system. By understanding both the significance of different routes of uptake for different classes of chemical and the physiology of an organism, it may be possible to predict these types of difference in species sensitivity and hence identify the most appropriate life stage to test. The testing of sensitive life stages may be problematic due to the lack of test and culture methods for certain species.

## 7 POPULATION LEVEL STUDIES

As standard toxicity studies are generally performed on the most sensitive life stages, results may overestimate effects on populations. Life-cycle and population-level studies can be useful tools for assessing the likely impact of a pesticide on populations of aquatic organisms. The structure of a population at the time of toxicant exposure may be an important factor in determining toxicant impact.<sup>73</sup> Populations in nature consist of a mixture of life stages, yet toxicological studies usually only start with one life stage. Consequently it may be appropriate to consider age/stage structure when evaluating toxicant effects.

Both modelling and experimental approaches can be used to determine population level effects. Laboratory experimental studies have been performed using plant and invertebrate species<sup>9</sup> and have ranged from simple studies evaluating effects on a limited number of life stages to complex multi-life-stage studies that simulate natural population dynamics.<sup>74-77</sup> This type of test is normally restricted to invertebrates, plants and fish species that have relatively short life histories, and may not be possible with groups prone to cannibalism unless the individuals are held separately. Experiments with other fish may be possible under field conditions.<sup>78,79</sup>

The data generated from population-level studies and from simple toxicity studies can be used to model the effects of compounds on populations in the field.<sup>80-83</sup> Population models describe the dynamics

of a finite group of individuals through time and have been used extensively in ecology and fisheries management. These approaches are well developed for use on fish<sup>84,85</sup> and invertebrates.<sup>86-89</sup> By using models, the results of laboratory studies can be used to evaluate a range of scenarios<sup>9</sup> and can assist in identifying short- and long-term changes in population structure.

Appropriate use of population models requires an understanding of the natural history of the species under consideration, as well as knowledge of how the toxicant influences its biology. Model inputs can include somatic growth rates, physiological rates, fecundity, survival rates of various classes within populations, and how these change in response to the study compound.<sup>90</sup> In addition, population-density effects may be important.

## 8 HIGHER-TIER LABORATORY STUDIES WITHIN ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT FOR PESTICIDES

Higher-tier studies are generally carried out in response to indications of unacceptable risk from a lower-tier assessment. The exact nature of the study or studies to be performed will depend on a number of factors including the results of lower-tier studies and the physicochemical properties, environmental fate and use pattern of the compound of interest. A summary of the major higher-tier study types and where they fit within current procedures for risk assessment of pesticides is provided in Table 5. Generally the results from the approaches can be used in three ways to refine the lower-tier assessment: (1) the results can be used to justify the use of a lower uncertainty factor (eg species-sensitivity studies, organism-recovery studies; population-level studies); (2) the results can be used to justify an increase in the effects concentration used in the risk assessment (eg modified exposure studies); and/or (3) the results can be used to perform a probabilistic assessment (eg species-sensitivity studies). The combination of a number of the approaches (eg use of population studies coupled to pulsed exposure and dissipation studies) may also be appropriate.

Higher-tier laboratory approaches have a number of advantages over the use of standard ecotoxicity tests and/or mesocosm/field studies. These include: (1) the endpoints are more pertinent to actual environmental exposure; (2) they provide scope for the integration of 'realistic' measures of fate and exposure into the risk-assessment process; (3) they should provide more confidence when predicting actual effects in the environment; (4) they can be designed to determine effects on specific endpoints, eg mortality, growth, behaviour; (5) they can be used to identify more clearly those species that may be at risk, and assist in the targeting of multi-species tests; (6) the results may help explain observed effects (eg mode/specificity of action); (7) recovery can be assessed for both individuals and populations; (8) there are none of

**Table 5.** Higher-tier toxicity methods

<i>Test type</i>	<i>Rationale for test</i>	<i>Possible design of test</i>	<i>Data analysis</i>	<i>Output</i>	<i>Advantages/disadvantages</i>
Testing of additional species	To reduce uncertainty factors and/or develop species sensitivity distributions	Test a number of (8 may suffice) additional species:- From a range of groups  or  For compounds whose mode of action indicates that a particular group will be sensitive, tests should be performed on species from this group  or  If fish are likely to be sensitive, then only 5 additional species should be tested	Lower uncertainty factors by up to an order of magnitude or use statistical approaches to generate species-sensitivity distributions	Revised Toxicity Exposure Ratio (TER) or Hazardous Concentration for a specified percentage of species (HCx)	Identification of most sensitive species More relevance than standard species Refinement of TERs Allows probabilistic risk assessment There is disagreement on the Number of species that need to be tested No guidance available on uncertainty factors to use  No guidance available on what level of population protection is acceptable Lack of standard test methods for additional species May need to obtain organisms from the field
Time-to-event analysis	To assess the toxic effects of exposure to pesticides over durations shorter than the standard test duration	Use data recorded over time for standard ecotoxicity tests	Compare time-to-event data with expected exposure duration	If duration < time to effect then reduce effect estimate	More realistic assessment of ecotoxicity Does not address 'latency'—ie effects brought on by earlier exposure Number of observations made during the standard test may not be adequate No guidance on how effects estimate can be reduced
Short-term exposure studies	To assess effects of short exposure durations on pesticide toxicity	Perform test over exposure duration predicted for the field	Use standard toxicity test statistical procedures	Revised effect measurement for use in risk characterisation	More realistic assessment of exposure Does not consider delayed effects
Pulsed-exposure studies	To simulate pulsed exposure conditions that are likely in the field	Static renewal or flow-through system, depending on detail required	Use standard toxicity test statistical procedures and/or toxico-kinetic models	Revised effect measurement for use in risk characterisation	More realistic assessment of exposure Includes potential for organisms to recover Results affected by a number of variables (including pulse duration, time between pulsed, organism recovery) so difficult to interpret
Dissipation studies	To assess the impact of dissipation processes on toxicity	Generally performed using sediment/water systems. Studies could also be performed to assess effects of photodegradation (by performing studies in the light), hydrolysis (by performing a static test rather than a flow-through study) or volatilisation.	Use standard toxicity test statistical procedures	Revised effect measurement for use in risk characterisation	More realistic assessment of exposure Can include effects of metabolites Guidelines not available on selection of test matrices Not suitable for all species (eg algae) Methods not available for assessing photodegradation and volatilisation
Studies using natural matrices	Account for differences between bioavailability in natural and laboratory systems	Perform toxicity studies using water samples collected from the field	Use standard toxicity test statistical procedures	Revised effect measurement for use in risk characterisation	Assessment of bioavailability under natural conditions No guidance available on selection of test matrix
Effects on sensitive life stages	To determine whether a particular life stage is sensitive or not	A range of approaches are available for a number of species.	Use standard toxicity test statistical procedures	Toxicity to sensitive life stages—possible reduction in uncertainty factor	Reduction of uncertainty factors
Population studies	Perform studies on a population of a particular species over a prolonged time period	Experimental and modelling approaches are available	Use population modelling approaches to interpret results	More ecologically relevant assessment of effects—possible reduction in uncertainty factor	Includes effects of recovery includes selection of tolerant organisms May be more ecologically representative
Recovery studies	To determine whether populations can recover after exposure to a pesticide	Expose organisms and transfer to clean media to determine time to recovery		Assessment of time required for organisms to recover	Difficult to perform on fish Disagreement over acceptable recovery period

the complications that are associated with the interpretation of data from multi-species studies; (9) relative to mesocosm studies, they can be performed with less regard to the season, the test organisms are usually readily available and the system is more controlled; and (10) sub-lethal effects can be determined.

However the approaches also have limitations: (1) they cannot provide information on species interactions; (2) results can be more difficult to interpret and compare than those from standard single-species tests; (3) the tests may be more costly than standard single-species studies; (4) standardised higher-tier procedures are not available; and (5) the quality of available organisms cannot always be guaranteed. Moreover, there is currently considerable debate and disagreement over the relevance of different test designs and outcomes. For example there is considerable disagreement over (1) the number of species that should be studied using the additional-species approach, recommended numbers range from less than 10 to 30–40; (2) the hazardous concentration level selected for use in probabilistic risk assessment (ranging from 5 to 10%); and (3) the acceptability of different recovery periods.

## 9 CONCLUSION

Higher-tier laboratory tests provide a useful intermediate between standard toxicity studies and semi-field/field tests. The review presented here has shown that there are a wide range of higher-tier studies available and that a significant body of work has been generated on most, but not all, of these methods. There is a need for flexible guidelines to be developed. However these guidelines should not be so flexible that it is impossible to compare results generated in different laboratories. The next 5 years are likely to see significant advances in the development of test methodologies and in the use of models in support of data analysis and risk assessment.

The most important constraint associated with higher-tier laboratory methods concerns their validation status. There is a need to validate the methods in a consistent and systematic way by comparing data and risk assessments generated from standard laboratory testing, higher-tier laboratory testing and mesocosms. This would allow evaluation of the advantages and limitations of laboratory higher-tier testing compared to standard studies and mesocosm studies.

Data sets on the ecotoxicity of chemicals to species should be further analysed on the basis of information on the mode of action of a compound. The development of lists of sensitive species associated with a particular mode of action would be highly beneficial when selecting organisms for testing. Many of the available test methods to support species-sensitivity analyses were developed in North America and additional tests may be required for application in other regions. Current methods for assessing effects on

communities from distributions of species sensitivity assume that all species are equally important. This is clearly not the case and consideration should be given to identifying important species in aquatic ecosystems. These species could include economically important organisms, keystone species or species that are aesthetically important in a particular water body.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr Mike Collins and Mr Steve Norman for useful dialogue during the course of the project and Professor Allen Burton, Dr Andy Girling, Dr David Pascoe and Dr Martin Streloke for their constructive comments on an early draft of this manuscript. This study was funded by the Department of Environment, Transport and the Regions.

## REFERENCES

- 1 Crane M, Research needs for predictive multispecies tests in aquatic toxicology. *Hydrobiologia* 346:149–155 (1997).
- 2 Giddings JM, Biever RC, Annunziato MF and Hosmer AJ, Effects of diazinon on large outdoor pond microcosms. *Environ Toxicol Chem* 15:618–629 (1996).
- 3 Dyer SD and Belanger SE, Determination of the sensitivity of macroinvertebrates in stream mesocosms through field derived assessments. *Environ Toxicol Chem* 18:2903–2907 (1999).
- 4 Kostel JA, Wang H, Amand ALS and Gray KA, Use of a novel laboratory stream system to study the ecological impact of PCB exposure in a periphytic biolayer. *Water Research* 33:3735–3748 (1999).
- 5 Van Geest GJ, Zwaardemaker NG, Van Wijngaarden RPA and Cuppen JGM, Effects of a pulsed treatment with the herbicide afalon (active ingredient linuron) on macrophyte-dominated mesocosms. II. structural responses. *Environ Toxicol Chem* 18:2866–2874 (1999).
- 6 Debus R, Fliedner A and Schafers C, An artificial stream mesocosm to simulate fate and effects of chemicals: technical data and initial experience with biocenosis. *Chemosphere* 32:1813–1822 (1996).
- 7 Newman MC and McCloskey J, Time-to-event analysis of ecotoxicity data. *Ecotoxicology* 5:187–196 (1996).
- 8 Hendley P and Giddings J, Draft report of the Aquatic Workgroups of ECOFRAM (Ecological Committee on FIFRA Risk Assessment)—Aqex\_ecofram\_Peer01\_may499.doc (1999).
- 9 Campbell PJ, Arnold DJS, Brock TCM, Grandy NJ, Heger W, Heimbach F, Maund SJ and Streloke M, Guidance document on higher-tier aquatic risk assessment for pesticides (HARAP), SETAC-Europe, Brussels, 179p (1999).
- 10 Solomon KR, Baker D, Richard PR, Dixon KD, Klaine SJ, LaPoint TW, Kendall RJ, Weisskopf CP, Giddings JM, Giesy JP, Hall LW and Williams WM, Ecological risk assessment of atrazine in North American surface waters. *Environ Toxicol Chem* 15:31–76 (1996).
- 11 Hosmer AJ, Warren LW and Ward TJ, Chronic toxicity of pulsed-dosed fenoxycarb to *Daphnia magna* exposed to environmentally realistic concentrations. *Environ Toxicol Chem* 17:1860–1866 (1998).
- 12 Hansen CR and Kawatski JA, Application of the 24h post-exposure observation to acute toxicity studies with invertebrates. *J Fish Res Board Can* 33:198–201 (1976).
- 13 Wright A, The use of recovery as a criterion for toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol* 15:747–749 (1976).
- 14 Breck JE, Relationships among models for acute toxicity effects: applications to fluctuating concentrations. *Environ Toxicol Chem* 7:75–778 (1988).

- 15 Parrot JL, Hodson PV, Servos MR, Huestis SL and Dixon DG, Relative potency of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans for inducing mixed-function oxygenase activity in rainbow trout. *Environ Toxicol Chem* 14:1041–1050 (1995).
- 16 Burnison BK, Hodson PV, Nuttley DJ and Efler S, A bleached-kraft mill effluent fraction causing induction of a fish mixed function oxygenase enzyme. *Environ Toxicol Chem* 15:1524–1531 (1996).
- 17 Maund SJ, Hamer MJ, Warinton JS and Kedwards TJ, Aquatic ecotoxicology of the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: considerations for higher-tier aquatic risk assessment. *Pestic Sci* 54:408–417 (1998).
- 18 Handy RD, Intermittent exposure to aquatic pollutants: assessment, toxicity and sublethal responses in fish and invertebrates. Mini review: *Comp Biochem Physiol C* 107:171–184 (1994).
- 19 Pauli BD, Coulson DR and Berrill M, Sensitivity of amphibian embryos and tadpoles to Mimic 240 1v insecticide following single or double exposures. *Environ Toxicol Chem* 18:2538–2544 (1999).
- 20 Naddy RB, Johnson KA and Klaine SJ, Response of daphnia magna to pulsed exposures of chlorpyrifos. *Environ Toxicol Chem* 19:423–431 (2000).
- 21 Grade R, Gonzalez-Valero J, Hocht P and Pfeifle V, A higher tier flow-through toxicity test with the green alga *Selenastrum capricornutum*. *Sci Total Environ* 247:355–361 (2000).
- 22 Meyer JS, Gulley DD, Goodrich MS, Szmania DC and Brooks AS, Modeling toxicity due to intermittent exposure of rainbow trout and common shiners to monochloroamine. *Environ Toxicol Chem* 14:165–175 (1995).
- 23 Mancini JL, A method for calculating effects, on aquatic organisms, of time-varying concentrations. *Water Res* 10:1355–1362 (1983).
- 24 Kusk KO, Bioavailability and effect of pirimicarb on *Daphnia magna* in a laboratory freshwater/sediment system. *Arch Environ Contam Toxicol* 31:252–255 (1996).
- 25 Clark JR, Goodman LR, Bothwick PW, Patrick JR, Cripe GM, Moody PM, Moore JC and Loes EM, Toxicity of pyrethroids to marine invertebrates and fish: a literature review and test results with sediment-sorbed chemicals. *Environ Toxicol Chem* 8:393–401 (1989).
- 26 Shillabeer N, Smyth DV and Tattersfield L, Higher tier risk assessment of agrochemicals, incorporating sediment into algal test systems, in *Proc Brighton Crop Prot Conf—Pests and Diseases*, BCPC, Farnham, Surrey, UK, pp 359–364 (2000).
- 27 Hamer MJ, Maund SJ and Hill IR, Laboratory methods for evaluating the impact of pesticides on water/sediment organisms, in *Proc Brighton Crop Prot Conf, Pests and Diseases*, BCPC, Farnham, Surrey, UK 2:487–496 (1992).
- 28 Hamer MJ, Goggin UM, Muller K and Maund SJ, Bioavailability of lambda-cyhalothrin to *Chironomus riparius* in sediment-water and water-only systems. *Aquatic Ecosystem Health and Management* 2:403–412 (1999).
- 29 Black MC and McCarthy JF, Dissolved organic macromolecules reduce the uptake of hydrophobic organic contaminants by the gills of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Environ Toxicol Chem* 7:593–600 (1988).
- 30 Kukkonen J and Oikari A, Bioavailability of organic pollutants in boreal waters with varying levels of dissolved organic material. *Water Res* 25:455–463 (1991).
- 31 Weinstein JE and Oris JT, Humic acids reduce the bioaccumulation and photoinduced toxicity of fluoranthene to fish. *Environ Toxicol Chem* 18:2087–2094 (1999).
- 32 Haitzer M, Hoss S, Traunspurger W and Steinberg C, Effects of dissolved organic matter (DOM) on the bioconcentration of organic chemicals in aquatic organisms: a review. *Chemosphere* 37:1335–1362 (1998).
- 33 Isnard P, Vasseur P, Graff L, Narbonne JF, Clerandau C, Budzinski H, Augagneur S, Bastide J, Cambon JP, Cellier P and Roman G, Comparing the ecotoxicity of chemicals in standard media and natural waters, Poster presented at the 3rd SETAC World Congress, 21–25 May, 2000, Brighton, UK (2000).
- 34 Landrum PF, Lee H and Lydy MJ, Toxicokinetics in aquatic systems: model comparisons and use in hazard assessment. *Environ Toxicol Chem* 11:1709–1725 (1992).
- 35 Hickie BE, McCarty LS and Dixon DG, A residue-based toxicokinetic model for pulse exposure toxicity in aquatic systems. *Environ Toxicol Chem* 14:2187–2197 (1995).
- 36 Barber MC, Suarez LA and Lassiter RR, Bioconcentration of nonpolar organics by fish. *Environ Toxicol Chemistry* 7:545–558 (1988).
- 37 Kooijman SALM and Bedaux JJM, *The analysis of aquatic toxicity data* (includes DEBtox, vers. 1.0), VU University Press, Amsterdam (1996).
- 38 Cairns J, The myth of the most sensitive species. *BioScience* 36:670–672 (1986).
- 39 Slooff W, Van Oers JAM and DeZwart D, Margins of uncertainty in ecotoxicological hazard assessment. *Environ Toxicol Chem* 5:841–852 (1986).
- 40 Slooff W and Canton JH, Comparison of the susceptibility of 11 freshwater species to 8 chemical compounds. 2. (semi)chronic toxicity tests. *Aquat Toxicol* 4:271–282 (1983).
- 41 Blanck H, Wallin G and Wangberg SA, Species-dependent variation in algal sensitivity to chemical compounds. *Ecotoxicol Environ Safety* 8:339–341 (1984).
- 42 Aquatic Dialogue Group, *Pesticide risk assessment and mitigation*, SETAC Press, Pensacola, FL (1994).
- 43 USEPA, *Technical report of the implementation plan for probabilistic ecological assessments: aquatic systems*, USEPA, Duluth, MN (2000).
- 44 Vaal MA, VanLeeuwen CJ, Hoekstra JA and Hermens JLM, Variation on sensitivity of aquatic species to toxicants: Practical consequences for effect assessment of chemical substances. *Environ Manag* 25:415–423 (2000).
- 45 Cuppen JGM, Van den Brink PJ, Camps E, Uil KF and Brock TCM, Impact of the fungicide carbendazim in freshwater microcosms. 1. Water quality, breakdown of particulate organic matter and responses of macroinvertebrates. *Aquat Toxicol* 48:233–250 (2000).
- 46 Girling AE, Pascoe D, Janssen CR, Peither A, Wenzel A, Schafer H, Neumeier B, Mitchell GC, Taylor EJ, Maund SJ, Lay JP, Juttner I, Crossland NO, Stephenson RR and Personne G, Development of methods for evaluating toxicity to freshwater ecosystems. *Ecotoxicol Environ Safety* 45:148–176 (2000).
- 47 Pascoe D, Wenzel A, Janssen C, Girling AE, Juttner I, Fliedner A, Blockwell SJ, Maund SJ, Taylor EJ, Diedrich M, Persoone G, Verhelst P, Stephenson RR, Crossland NO, Mitchell GC, Pearson N, Tattersfield L, Lay J-P, Peither A, Neumeier B and Velletti A-R, The development of toxicity tests for freshwater pollutants and their validation in stream and pond mesocosms. *Water Res* 34:2323–2329 (2000).
- 48 Traunspurger W, Schafer H and Remde A, Comparative investigation on the effect of a herbicide on aquatic organisms in single species tests and aquatic microcosms. *Chemosphere* 33:1129–1141 (1996).
- 49 Roman G, Isnard P and Jouany JM, Critical analysis of methods for assessment of predicted no-effect concentration. *Ecotoxicol Environ Safety* 43:117–125 (1999).
- 50 Blanck H, Species dependent variation among aquatic organisms in their sensitivity to chemicals. *Ecol Bull* 36:107–119 (1984).
- 51 Van Straalen NM and Denneman GAJ, Ecotoxicological evaluation of soil quality criteria. *Ecotoxicol Environ Safety* 18:241–251 (1989).
- 52 Suter GW, Barnhouse LW, Breck JE, Gardner RH and O'Neill RV, Extrapolation from the laboratory to the field: how uncertain are you?, in *Aquatic toxicology and hazard assessment*, ed by Cardwell RD and Bahner RC, American Society for Testing of Materials, Philadelphia, Pa, pp 400–413(1985).
- 53 Wagner C and Lokke H, Estimation of ecotoxicological protection levels from NOEC toxicity data. *Water Res* 25:1237–1242 (1991).

- 54 USEPA, *Estimating concern levels for concentrations of chemical substances in the environment*, Environmental Effects Branch, Health and Environmental Review Division, USEPA (1984).
- 55 Stephan CE, Mount DJ, Hansen DJ, Gentile JH, Chapman GA and O'Neill R, *Guidelines for deriving numerical national water quality criteria for the protection of aquatic organisms and their uses*, USEPA, PB85-227049 (1985).
- 56 Okkerman PC, Plassche EJVD, Emans HJB and Canton JH, Validation of some extrapolation methods with toxicity data derived from multiple species experiments. *Ecotoxicol Environ Safety* 25:341–359 (1993).
- 57 Van den Brink PJ, Posthuma L and Brock TCM, Verification of the SSD-concept: field relevance and implications for ecological risk assessment, Poster presented at the SETAC World Congress, Brighton, May 2000 (2000).
- 58 Schulz R and Liess M, Toxicity of aqueous-phase and suspended-particle-associated fenvalerate: chronic effects following pulse-dosed exposure of *Limnephilus lunatus* (trichoptera). *Environ Toxicol Chem* 20:185–190 (2001).
- 59 Aldenberg T and Slob W, Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicol Environ Safety* 25:48–63 (1993).
- 60 Giddings JM, *Aquatic mesocosm studies and field studies with pyrethroids: observed effects and their ecological significance*, Springborn Laboratories Report 97-6-7014 (1997).
- 61 Newman M, Ownby DR, Mezin LCA, Powell DC, Christensen TRL, Lerberg SB and Anderson BA, Applying species-sensitivity distributions in ecological risk assessment: assumptions of distribution type and sufficient numbers of species. *Environ Toxicol Chem* 19:508–515 (2000).
- 62 Persoone G and Janssen CR, Freshwater invertebrate tests, in *Handbook of ecotoxicology* Vol 1, ed by Calow P, Blackwell Science Ltd, London, pp 51–65 (1993).
- 63 Kallander DB, Fisher SW and Lydy MJ, Recovery following pulsed exposure to organophosphorous and carbamate insecticides in the midge, *Chironomus riparius*. *Arch Environ Contam Toxicol* 33:29–33 (1997).
- 64 Sanchez M, Ferrando MD, Sancho E and Andreu E, Assessment of the toxicity of a pesticide with a two generation reproduction test using *Daphnia magna*. *Comp Biochem Physiol C* 124:247–252 (1999).
- 65 Van Straalen NM, Schobben JHM and Traas TP, The use of ecotoxicological risk assessment in deriving maximum acceptable half-lives of pesticides. *Pestic Sci* 34:227–231 (1992).
- 66 Crane M, Attwood C, Sheahan D and Morris S, Toxicity and bioavailability of the organophosphorous insecticide pirimiphos methyl to the freshwater amphipod *Gammarus pulex* L in laboratory and mesocosm systems. *Environ Toxicol Chem* 18:1456–1461 (1999).
- 67 Sherratt TN, Roberts G, Williams P, Whitfield M, Biggs J, Shillabeer N and Maund SJ, A life-history approach to predicting the recovery of aquatic invertebrate populations after exposure to xenobiotic chemicals. *Environ Toxicol Chem* 18:2512–2518 (1999).
- 68 Green DWJ, Williams KA and Pascoe D, The acute and chronic toxicity of cadmium to different life history stages of the freshwater crustacean *Asellus aquaticus* (L). *Arch Environ Contam Toxicol* 15:465–471 (1986).
- 69 Shazili NAM and Pascoe D, Variable sensitivity of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) eggs and alevins to heavy metals. *Bull Environ Contam Toxicol* 36:468–474 (1986).
- 70 Williams KA, Green DWJ, Pascoe D and Gower DE, The acute toxicity of cadmium to different larval stages of *Chironomus riparius* (diptera: chironomidae) and its ecological significance for pollution regulation. *Oecologia* 70:362–366 (1986).
- 71 McCahon CP and Pascoe D, Cadmium toxicity to the freshwater amphipod *Gammarus pulex* (L) during the molt cycle. *Freshwater Biol* 19:197–203 (1988).
- 72 Berrill M, Coulson D, McGillivray L and Pauli B, Toxicity of endosulfan to aquatic stages of anuran amphibians. *Environ Toxicol Chem* 17:1738–1744 (1998).
- 73 Stark JD and Banken JAO, Importance of population structure at the time of toxicant exposure. *Ecotoxicol Environ Safety* 42:282–287 (1999).
- 74 Maund SJ, Taylor EJ and Pascoe D, Population responses of the freshwater amphipod crustacean *Gammarus pulex* (L) to copper. *Freshwater Biol* 28:29–36 (1992).
- 75 Taylor EJ, Blockwell SJ, Maund SJ and Pascoe D, Effects of lindane on the life cycle of the freshwater invertebrate *Chironomus riparius* Meigen (Insecta: Diptera). *Arch Environ Contam Toxicol* 29:145–150 (1992).
- 76 Chandler GT and Green AS, A 14-day harpacticoid copepod reproduction bioassay for laboratory and field contaminated muddy sediments, in *New techniques in aquatic toxicology*, ed by Ostrander G, Lewis Publishers, Boca Raton, pp 23–39 (1995).
- 77 Blockwell SJ, Maund SJ and Pascoe D, Effects of the organochlorine insecticide lindane ( $\gamma$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>) on the population responses of the freshwater amphipod *Hyaella azteca*. *Environ Toxicol Chem* 18:1264–1269 (1999).
- 78 Johnson PC, Kennedy JH, Morris RG and Hambleton FE, Fate and effects of cyfluthrin (pyrethroid insecticide) in pond mesocosms and concrete microcosms, in *Aquatic mesocosm studies in ecological risk assessment*, ed by Graney RL, Kennedy JH and Rodgers JH, Lewis Publishers, Michigan, pp 337–371 (1994).
- 79 Shaw JL, Maund SJ and Hill IR, Fathead minnow (*Pimephales promelas* Rafinesque) reproduction in outdoor microcosms: an assessment of the ecological effects of fish density. *Environ Toxicol Chem* 14:1763–1772 (1995).
- 80 Hallam TG and Lassiter RR, Individual-based mathematical modelling approaches in ecotoxicology: a promising direction for aquatic population and community ecological risk assessment, in *Wildlife toxicology and population modelling*, ed by Kendall RJ and Lacher TE, Lewis Publishers, Boca Raton, pp 531–542 (1994).
- 81 Sibly RM, Effects of pollutants on individual life histories and population growth rates, in *Ecotoxicology: a hierarchical approach*, ed by Newman MC and Jagoe CH, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, pp 197–219 (1996).
- 82 Calow P, Sibly RM and Forbes VE, Risk assessment on the basis of simplified life history scenarios. *Environ Toxicol Chem* 16:1983–1989 (1997).
- 83 Maund SJ, Sherratt TN, Stickland T, Biggs J, Williams N, Shillabeer N and Jepson P, Ecological considerations in risk assessment for pesticides in aquatic ecosystems. *Pestic Sci* 49:185–190 (1997).
- 84 Barnhouse LW, Suter GW, Rosen AE and Beauchamp JJ, Estimating responses of fish populations to toxic contaminants. *Environ Toxicol Chem* 6:811–824 (1987).
- 85 De Angelis D, Godbout LL and Shuter BJ, An individual-based approach to predicting density-dependent compensation in smallmouth bass populations. *Ecol Modelling* 57:91–115 (1991).
- 86 Kooijman SALM and Metz JAJ, On the dynamics of chemically stressed populations: the deduction of population consequences from effects on individuals. *Ecotoxicol Environ Safety* 8:254–274 (1984).
- 87 Gurney WSC, McCauley E, Nisbet RM and Murdoch WW, The physiological ecology of *Daphnia*: a dynamic model of growth and reproduction. *Ecology* 71:716–732 (1990).
- 88 Acevedo MF, Waller WT, Smith DP, Poage DW and McIntyre PB, Modelling cladoceran population to stress with particular reference to sexual reproduction. *Nonlinear World* 2:97–129 (1995).
- 89 Roex EWM, VanGestel CAM, Van Wezel AP and VanStraalen NM, Ratios between acute aquatic toxicity and effects on population growth rates in relation to toxicant mode of action. *Environ Toxicol Chem* 19:685–693 (2000).
- 90 USEPA, *Guidelines for ecological risk assessment*, USEPA Risk Assessment Forum, Washington, DC (1998).

植物防疫剤の販売並びに理事会指令 79/117/EEC 及び 91/414/EEC の廃止に関する 2009 年 10 月 21 日付け欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1107/2009  
(規則 (EC) 1107/2009 号)

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  
【最近改正：2013 年 5 月 13 日】

この仮訳は正式なものではなく、その作成に係る責任は独立行政法人農林水産消費安全技術センターにある。EU の公用語で作成されたものが正文である。

白戸洋章<sup>1</sup>、早川泰弘<sup>2</sup> 訳

<sup>1</sup>農林水産省横浜植物防疫所

<sup>2</sup>独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

欧州議会及び欧州連合理事会は、

欧州共同体を設立する条約、特にその第 37 条第 2 項、第 95 条及び第 152 条第 4 項第 b 号を考慮し、

欧州委員会からの提案を考慮し、

欧州経済社会委員会の意見を考慮し<sup>(1)</sup>、

地域委員会の意見を考慮し<sup>(2)</sup>、

条約第 251 条に定めた手続に従って行動し<sup>(3)</sup>、

次の(1)～(59)を考慮し、この規則を採択した。

- (1) 「植物防疫剤の販売に関する 1991 年 7 月 15 日付け理事会指令 91/414/EEC<sup>(4)</sup>」は、植物防疫剤及びそれらに含有される有効成分を管理する規定を定めている。
- (2) 指令 91/414/EEC に基づいて欧州委員会が提出した進捗状況報告に従い、欧州議会は 2002 年 5 月 30 日付け決議<sup>(5)</sup>により、理事会は 2001 年 12 月 12 日付け決定において、欧州委員会に指令 91/414/EEC を見直すことを求めるとともに欧州委員会が取り組むべき多くの課題を特定した。
- (3) 指令 91/414/EEC の適用から得られた経験及び近年の科学技術の発展を踏まえ、当該指令は置き換えられるべきである。
- (4) 簡素化のため、新法は「特定の有効成分を含む植物防疫剤の販売及び使用を禁止する 1978 年 12 月 21 日付け理事会指令 79/117/EEC<sup>(6)</sup>」も廃止すべきである。
- (5) 新法の適用を簡素にし、加盟国間の整合性を確保するため、新法は規則の形をとるべきである。
- (6) 植物生産は共同体において非常に重要な位置を占めている。植物及び植物産品を、雑草を含む有害生物から保護し、農業生産力を向上させるための最も重要な方法の一つが植物防疫剤の使用である。
- (7) しかしながら、植物防疫剤は植物生産に有益でない影響を有することもある。植物防疫剤の使用は、特にそれが公的に試験され、認可されることなく販売される場合、及び不適切に使用される場合には、ヒト、動物及び環境に対するリスクとハザードを伴う可能性がある。
- (8) この規則の目的は、ヒト及び動物の健康と環境の両方を高いレベルで保護し、同時に、共同体の農業の競争

<sup>(1)</sup> OJ C 175, 27.7.2007, p. 44.

<sup>(2)</sup> OJ C 146, 30.6.2007, p. 48.

<sup>(3)</sup> 2007 年 10 月 23 日付け欧州議会意見 (OJ C 263 E, 16.10.2008, p. 181)、2008 年 9 月 15 日付け理事会共通ポジション (OJ C 266 E, 21.10.2008, p. 1) 及び 2009 年 1 月 13 日付け欧州議会ポジション (官報上は未公表)。2009 年 9 月 24 日付け理事会決定。

<sup>(4)</sup> OJ L 230, 19.8.1991, p.1.

<sup>(5)</sup> OJ C 187 E, 7.8.2003, p. 173.

<sup>(6)</sup> OJ L 33, 8.2.1979, p. 36.

力を守ることにある。妊婦、乳児及び子供といった、ヒトにおける脆弱な集団の保護については特別な配慮が払われるべきである。予防原則が適用されるべきであり、この規則は、製造若しくは販売される物質や製剤がヒト及び動物の健康にいかなる有害な影響も及ぼさず、又は環境に対していかなる許容できない影響も及ぼさないことを産業界が実証することを確保すべきである。

- (9) 加盟国間の保護レベルの相違が原因で存在する植物防疫剤の貿易障壁を可能な限り取り除くため、この規則は、有効成分の承認及び植物防疫剤の販売に関し、認可の相互承認及び並行貿易に関するものも含めて調和された規定を定めるべきである。このように、この規則の目的は、加盟国間での当該製剤の自由な移動と利用可能性を向上させることにある。
- (10) 植物生産上、明確な利益があり、ヒト及び動物の健康にいかなる有害な影響も及ぼさず、又は環境に対していかなる許容できない影響も及ぼさないことが見込まれることが実証された場合にのみ、物質は植物防疫剤に含まれるべきである。全ての加盟国で同じレベルの保護を達成するため、物質の許容可能性又は許容不可能性は、調和された基準に基づき、共同体レベルで決定されるべきである。これらの基準は、この規則に基づく有効成分の初回承認に適用される。既に承認されている有効成分については、承認の更新又は見直しの際にこの基準が適用されるべきである。
- (11) ヒトへの安全性データを作成するため、及び現在使われている動物実験を代替するため、動物を使用しない実験方法の開発が進められるべきである。
- (12) 予測可能性、効率性及び整合性のため、有効成分を承認することができるか否かを評価(assess)するための詳細な手続が定められるべきである。物質の承認を目的として利害関係者から提出される情報は規定されるべきである。承認手続に関連する作業量の観点から、この情報の評価(evaluation)はラポター国として対応する加盟国により実施される。評価(evaluation)の整合性を確保するため、「食品法の一般原則と要求事項を定め、欧州食品安全機関を設立し、かつ食品安全の手続を定める 2002 年 1 月 28 日付け欧州議会及び理事会規則 (EC) No 178/2002<sup>(1)</sup>」により設立された欧州食品安全機関 (以下「EFSA」という。)が、独立した科学的審査を実施すべきである。欧州委員会がリスク管理の役割を果たし、有効成分に関する最終決定を行う一方で、EFSAがリスク評価を行うことを明確にすべきである。評価プロセスの透明性を確保するための規定が含まれるべきである。
- (13) 倫理的な理由により、有効成分又は植物防疫剤の評価(assessment)は、ヒトに対する有効成分の「無作用量」を決定することを目的とした、有効成分又は植物防疫剤のヒトへの意図的な投与を含む実験又は試験に基づくべきではない。同様に、有効成分又は植物防疫剤の安全マージンを小さくするためにヒトに対して毒性試験を実施すべきではない。
- (14) 有効成分の承認を加速化するため、手続の段階別に厳格な締切が設定されるべきである。
- (15) 安全のため、有効成分の承認期間には期限を定めるべきである。承認期間は物質の使用に伴う潜在的なリスクに比例すべきである。承認の更新に係る決定がなされる際には、当該物質を含有する植物防疫剤の実際の使用により得られた経験及び科学技術の発展が考慮されるべきである。承認の更新は 15 年を超えない期間につきなされるべきである。
- (16) 承認に係る基準が満たされなくなる場合、又は「水政策分野の欧州共同体行動の枠組を策定する 2000 年 10 月 23 日付け欧州議会及び理事会指令 2000/60/EC<sup>(2)</sup>」が遵守されない場合には、特定の状況下において、有効成分の承認を変更し、又は取り消すことができるよう規定すべきである。
- (17) 有効成分の評価により、当該有効成分がその他の物質よりも著しくリスクが低いことが明らかになることがある。そのような物質を植物防疫剤に優先的に含めるためには、当該物質を特定し、それらを含有する植物防疫剤の販売を促進することが適切である。低リスク植物防疫剤の販売にインセンティブを付与すべきである。
- (18) 植物防疫剤としての使用が多くはない特定の物質は、植物防疫用の価値があるかもしれないが、承認申請の経済的利益が限定されることがある。それゆえ、特定の規定により、そのような物質は、それらのリスクが許容できる限り植物防疫用途にも承認できるよう確保すべきである。
- (19) 特定の性質を有する幾つかの有効成分は、代替候補として共同体レベルで特定されるべきである。当該有効成分を含有する植物防疫剤を、リスク軽減をより必要としない有効成分を含有する植物防疫剤や非化学的な管理法又は防除法により代替することを目的として、加盟国は当該特定の性質を有する有効成分を含有する植物防疫剤を定期的に審査すべきである。

<sup>(1)</sup> OJ L 31, 1.2.2002, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 327, 22.12.2000, p. 1.

- (20) ある加盟国においては、ヒト及び動物の健康と環境にとってより一層安全な非化学的な管理法又は防除法が確立され、特定の用途に一般的に適用されている。例外的に、加盟国は植物防疫剤の認可を付与する際に比較評価(comparative assessment)を行うこともできるようにすべきである。
- (21) 植物防疫剤は、有効成分に加えて、同様の規定が定められるべき薬害軽減剤や協力剤を含有することがある。そのような物質の評価に必要な技術的規定(rule)が定められるべきである。現在販売されている物質については、当該規定が定められた後にのみ評価されるべきである。
- (22) 植物防疫剤は製剤助剤を含有することもある。植物防疫剤に含めるべきではない製剤助剤のリストを作成することが適切である。
- (23) 有効成分を含有する植物防疫剤は、多くの方法で製剤化され、異なる農業、植物衛生及び環境（気候を含む）条件下において、多様な植物及び植物産品に使用される。それゆえ、植物防疫剤の認可は加盟国により付与されるべきである。
- (24) 認可に関する規定は、高い保護水準を確保するものでなければならない。特に、植物防疫剤の認可を付与する際には、植物生産の改善という目的よりもヒト及び動物の健康と環境の保護という目的を優先すべきである。それゆえ、植物防疫剤が販売される前に、植物生産上、明確な利益があり、脆弱な集団も含めてヒト及び動物の健康にいかなる有害な影響も及ぼさず、又は環境に対していかなる許容できない影響も及ぼさないことが実証されるべきである。
- (25) 予測可能性、効率性及び整合性のため、植物防疫剤の認可の基準、手続及び条件は調和され、ヒト及び動物の健康と環境の保護の一般原則を考慮したものとするべきである。
- (26) 申請者の責任に属さない理由により承認の決定が定められた期間内に行われなかった場合には、この規則に定められた承認手続への移行を促進するため、加盟国は期間を限定して暫定認可を付与することができるようにすべきである。この規則に基づく有効成分の承認から得られた経験を踏まえ、暫定認可に関する規定は必要に応じて5年後に適用を停止するか、延長すべきである。
- (27) 植物防疫剤に含有される有効成分は、異なる製造工程で生産されることにより、規格が異なることがある。そのような違いが安全性に影響を与えることがある。これらの違いに係る評価(assessment)については、効率性の理由により共同体レベルで調和された手続が定められるべきである。
- (28) 加盟国間の行政上の緊密な協力が認可手続の全ての段階で促進されるべきである。
- (29) 相互承認の原則は、共同体内での物品の自由な移動を確保する手段の一つである。作業の重複を避け、産業界及び加盟国に対する行政上の負担を軽減し、植物防疫剤の利用可能性をより調和させるため、農業、植物衛生及び環境（気候を含む）条件が同等の場合には、ある加盟国が付与した認可は他の加盟国に受け入れられるべきである。それゆえ、そのような相互承認を円滑にするために、共同体は同等な区域に分割されるべきである。ただし、1つ以上の国の領土に特有な環境又は農業の条件により、加盟国が他の加盟国から交付された認可を、申請に基づいて認め、又は変更する必要があるかもしれない。また、特有の環境又は農業の条件の結果により妥当とされた場合、又はこの規則で必要とされるヒト及び動物の健康と環境の高いレベルでの保護が達成されない場合には、それらの領土における植物防疫剤の認可を拒絶する必要があるかもしれない。「農薬の持続可能な使用を達成する欧州共同体行動の枠組を定める2009年10月21日付け欧州議会及び理事会指令2009/128/EC<sup>(1)</sup>」に従い採択された国内行動計画（National Action Plan）に定められた目的を考慮して、適切な条件を付すこともできるようにすべきである。
- (30) 特定の用途については、産業界にとって認可を申請する経済的な動機が限定されている。植物防疫剤の不足によって農業及び園芸の多様性が損なわれないことを確保するためには、マイナー使用について特別な規定が定められるべきである。
- (31) 同一の植物防疫剤が異なる加盟国で認可された場合には、加盟国間の当該剤の貿易を円滑にするため、並行貿易の許可の付与に係る簡略手続について、この規則に定められるべきである。
- (32) 例外的に、その他いかなる合理的な方法によっても阻止することができない植物生産又は生態系への危険又は脅威により必要があるときには、加盟国はこの規則に定められた条件に適合しない植物防疫剤を認可することが許されるべきである。そのような暫定認可は共同体レベルで見直されるべきである。
- (33) 共同体の種子に係る法律は、共同体内での種子の自由な移動を定めているが、植物防疫剤により処理された種子に関する特定の規定は定めていない。それゆえ、そのような規定はこの規則に含まれるべきである。処理された種子がヒト又は動物の健康や環境に重大なリスクをもたらす場合には、加盟国は保護措置をとるこ

<sup>(1)</sup> 本官報（OJ L 309, 24.11.2009）71 ページ参照。



とができるようにすべきである。

- (34) イノベーションを促進するため、認可されていない場合でも、実験における植物防疫剤の使用を許可する特別規定が定められるべきである。
- (35) ヒト及び動物の健康と環境を高いレベルで保護するため、総合的病害虫・雑草管理の原則を考慮し、可能な限り非化学的かつ天然の代替物を優先させつつ、植物防疫剤はその認可に従い適切に使用されるべきである。理事会は、「共通農業政策の下での直接支援対策及び農家支援特別対策の共通規定(rule)を定める 2003 年 9 月 29 日付け理事会規則 (EC) No 1782/2003<sup>(1)</sup>」附属書Ⅲにいう法的管理要件（訳者注；EU共通の支援の受給にあたって農家に遵守することを求める、環境、食品安全、動植物衛生及び動物福祉の分野における法的基準）に優良植物防疫規範（Good Plant Protection Practice）と植物保護及び病害虫・雑草・作物管理の非化学的方法を盛り込んだ総合的病害虫・雑草管理の原則を含めるべきである。
- (36) この規則及び指令 2009/128/EC に加え、持続可能な農薬の使用に関する主題戦略（thematic strategy）が採択された。これらの法令間における一貫性を達成するため、使用者は、どこで、いつ、どのような条件下で植物防疫剤を使用することができるか、製剤のラベルから知っておくべきである。
- (37) 情報交換システムが設けられるべきである。加盟国は、植物防疫剤の認可申請に伴って提出された詳細かつ科学的な文書を各加盟国、欧州委員会及び EFSA が利用できるようにすべきである。
- (38) 補助剤（Adjuvant）は植物防疫剤の薬効を強化するために用いることができる。それらが禁止されている製剤補助剤を含有する場合には、その販売又は使用が禁じられるべきである。認可に必要な技術的規定が定められるべきである。
- (39) 試験は大きな投資である。この投資は研究を促すために保護されるべきである。この理由から、義務的データ共有の対象となる脊椎動物に関するものを除き、申請者から加盟国に提出される実験及び試験は、他の申請者による利用から保護されるべきである。ただしこの保護は、競争を可能にするために、期間が限定されるべきである。それはまた、不必要な新しい試験を提出することにより申請者が人為的に保護期間を延長させることを避けるため、規制のために真に必要な試験に限定される。事業者、特に中小企業者は、市場アクセスの点で同じ機会を与えられるべきである。
- (40) 動物を使用しない実験方法及びその他のリスク評価戦略の利用が促進されるべきである。この規則の目的のための動物実験は最低限であるべきであり、脊椎動物の実験は最終手段として行われるべきである。「実験及びその他の科学的な目的のために使用される動物の保護に係る加盟国の法律・規則及び行政規定を近似させる 1986 年 11 月 24 日付け理事会指令 86/609/EEC<sup>(2)</sup>」に従い、脊椎動物の実験は代替され、制限され、又は精密化されなければならない。それゆえ、重複実験を避けるための規定が定められるべきであり、脊椎動物の実験及び試験の重複は禁じられるべきである。新しい植物防疫剤の開発のため、合理的な条件で脊椎動物の試験へのアクセスを強制的に許可できるようにすべきである。また、動物の実験及び試験の結果と費用は共有されるべきである。事業者が、他の事業者によってどのような試験が実施されたかを知ることができるようにするため、加盟国は、上記の強制的アクセスのシステムの対象外であっても、そのような試験のリストを保持する。
- (41) 文書へのアクセスと機密性に関し、加盟国、欧州委員会及び EFSA は異なる規定を適用しているため、これらの当局が所有する文書に含まれる情報へのアクセス及びこれらの文書の機密性に関する規定を明確にすることが適切である。
- (42) 「危険な調製物の分類、包装及び表示に関する加盟諸国の法律、規則及び行政規定を近似させる 1999 年 5 月 31 日付け欧州議会及び理事会指令 1999/45/EC<sup>(3)</sup>」が植物防疫剤の分類、包装及び表示に適用される。ただし、植物防疫剤の使用者、植物及び植物製品の消費者並びに環境の保護を更に改善するためには、植物防疫剤の特定の使用条件を考慮した特定の追加規定が適切である。
- (43) 広告が植物防疫剤の使用者又は一般人を誤解させないことを確保するため、製剤の広告について規定を定めることが適切である。
- (44) 曝露の可能性のトレーサビリティを確保することによりヒト及び動物の健康と環境の保護のレベルを上げ、モニタリングと管理の効率性を改善し、水質モニタリングの費用を低減するために、植物防疫剤の使用の記録の保管及び情報に関する規定が定められるべきである。
- (45) 植物防疫剤の販売と使用に係る管理及び立入検査(inspection)の取り決め(arrangement)に関する規定は、ヒト及

<sup>(1)</sup> OJ L 270, 21.10.2003, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 358, 18.12.1986, p. 1.

<sup>(3)</sup> OJ L 200, 30.7.1999, p. 1.

び動物の健康と環境を高いレベルで保護するためにこの規則で定められた要件の、的確で安全な、調和された実施を確実なものとなるようにすべきである。

- (46) 「飼料及び食品法並びに動物衛生及び動物福祉規定の遵守の検証を確実なものとするために実施される公的  
管理に関する 2004 年 4 月 29 日付け欧州議会及び理事会規則 (EC) No 882/2004<sup>(1)</sup>」は、植物防疫剤の使用の  
記録の保管を含め、食品生産の全ての段階で、植物防疫剤の使用のための管理措置を定めている。規則 (EC)  
No 882/2004 の対象ではない植物防疫剤の保管と使用に関するモニタリング及び管理については、同様の規定  
が欧州委員会により採択されるべきである。農家への事務的負担は可能な限り限定されるべきである。
- (47) この規則に定められた措置は、他の共同体の法令、特に指令 2009/128/EC、指令 2000/60/EC、「動植物由来の  
食品及び飼料中の農薬の残留基準に関する 2005 年 2 月 23 日付け欧州議会及び理事会規則 (EC) No  
396/2005<sup>(2)</sup>」及び遺伝子組換え体の封じ込め使用及び意図的な放出に関する作業等関係者の保護に関する  
共同体の法令を損なうことなく適用されるべきである。
- (48) 承認された有効成分、薬害軽減剤、協力剤又は植物防疫剤がヒト又は動物の健康や環境に重大なリスクをも  
たらすおそれがある場合に、緊急措置をとる手順を定める必要がある。
- (49) 加盟国はこの規則の違反に適用される罰則を定めるべきであり、それらを確実に実施するために必要な措置  
をとるべきである。
- (50) 製造者及び該当する場合には植物防疫剤の販売又は使用に責任を有する者の、加盟国における一般的な民事  
及び刑事責任は引き続き適用されるべきである。
- (51) 加盟国は、この規則の適用に関連する手続の費用を、植物防疫剤又は補助剤の販売しようとし、又は販売し  
ている者及び有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の承認を申請している者から回収することができるようにす  
べきである。
- (52) 加盟国は、必要な国内の権限ある当局を指定すべきである。
- (53) 欧州委員会はこの規則の適用を円滑にすべきである。それゆえ、必要な財源を提供し、経験を踏まえてこの  
規則の特定の規定を改正すること又はガイダンスの技術的注釈を作成することができるようにすることが適切  
である。
- (54) この規則の実施に必要な措置は、「欧州委員会に付与された実施権限の行使に係る手続を定める 1999 年 6 月  
28 日付け理事会決定 1999/468/EC<sup>(3)</sup>」に従ってとられるべきである。
- (55) 特に欧州委員会は、有効成分、薬害軽減剤、協力剤及び必要に応じ、関連不純物と製剤助剤の性質と品質並  
びに放出される植物防疫剤の最大量を測定する調和された方法を採用する権限を有すべきである。また、欧  
州委員会は、データ要求と評価及び認可に係る統一原則に関する規則と附属書の改正のほか、補助剤の表示  
要件、管理及び規定に関する規則、薬害軽減剤及び協力剤に係る作業プログラム策定の規則、データ要求を  
含む規則、承認期限を延長する規則、暫定認可の期日を延長する規則、並行貿易に係る情報要求を定める規  
則並びに製剤助剤の添加に関する規則を採用する権限を有する。当該措置は一般的なものであり、とりわけ、  
新しい重要でない部分を補足することによりこの規則の重要でない部分を改正するものであるため、決定  
1999/468/EC 第 5a 条に定められた審査を伴う規制手続に従って採択されなければならない。
- (56) 効率性を理由に、審査を伴う規制手続の標準的な期限は、承認期限を延長する規則の採択に関しては、申請  
を審査するのに十分な期間に短縮されるべきである。
- (57) さらに、指令 91/414/EEC の附属書に定められている特定の現行規定は、別の法令文書に移し、この規則の発  
効後 18 ヶ月以内に欧州委員会によって採択されることが適切である。これらの現行規定は、第一段階で新し  
い法令文書に移され、いかなる実質的な変更もなく採択されるべきものであるため、諮問手続が最も適切で  
ある。
- (58) 純粋に技術的な措置、特に技術的ガイドラインの採択はその非強制的性質に鑑み、諮問手続を利用すること  
が適切である。
- (59) 91/414/EEC の特定の規定は移行期間の間、適用されるべきである。

## 第 I 章

<sup>(1)</sup> OJ L 165, 30.4.2004, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 70, 16.3.2005, p. 1.

<sup>(3)</sup> OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

## 総則

### 第1条

#### 対象及び目的

1. この規則は、共同体における商業形態の植物防疫剤の認可について並びにそれらの販売、使用及び管理に関する規定を定めるものである。
2. この規則は、植物防疫剤に含有され、又は植物防疫剤を構成する有効成分、薬害軽減剤及び協力剤の承認に関する規定並びに補助剤及び製剤助剤に関する規定を定めるものである。
3. この規則の目的は、農業生産力を向上させつつ、ヒト及び動物の健康と環境の両方を高いレベルで保護することを確認し、植物防疫剤の販売に係る規定の調和を通じて域内市場の機能を改善することにある。
4. この規則の規定は、販売される有効成分又は製剤がヒト又は動物の健康や環境に悪影響をもたらさないようにするため、予防原則に支えられている。特に、ヒト又は動物の健康や環境に関し、加盟国内で認可を受けることになる植物防疫剤がもたらすリスクに科学的な不確かさがある場合には、加盟国が予防原則を適用することを妨げてはならない。

### 第2条

#### 適用範囲

1. この規則は、有効成分、薬害軽減剤及び協力剤を含有し、又はそれらから構成され、使用者に供給される形態の製剤であって、以下の用途の一つを意図したものに適用される。
  - (a) 製剤の主な目的が植物又は植物製品の保護ではなく、衛生上の理由によるものとみなされる場合を除き、全ての有害生物から植物又は植物製品を保護し、又はそれらの有害生物の活動を阻害すること。
  - (b) 栄養としてではなく、植物の生長に影響を及ぼす物質のように、植物の生育プロセスを調整すること。
  - (c) 保存料に関する共同体の特別規定の対象ではない物質又は製剤である限りにおいて、植物製品を保存すること。
  - (d) 植物を保護するために製剤が土壌又は水に散布される場合を除き、藻類以外の望ましくない植物又は植物の部分を枯らすこと。
  - (e) 植物を保護するために製剤が土壌又は水に散布される場合を除き、藻類以外の望ましくない植物の生長を抑え、又は妨げること。

これらの製剤を「植物防疫剤」という。

2. この規則は、有害生物又は植物、植物の一部若しくは植物製品に一般的な又は特別な作用をもつ物質及び微生物（「有効成分」という。）に適用される。
3. この規則は以下の物質に適用される。
  - (a) 植物防疫剤の薬害影響を取り除き又は低減させるために植物防疫剤に添加される物質又は調製物（「薬害軽減剤」という。）
  - (b) 第1項にいう活性がないか弱い活性しか示さないが、有効成分の作用を活性化させることができる、植物防疫剤に含まれる物質又は調製物（「協力剤」という。）
  - (c) 植物防疫剤又は補助剤に用いられる又は用いようとする物質又は調製物であるが、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤のいずれでもないもの（「製剤助剤」という。）
  - (d) 製剤助剤又は一つ以上の製剤助剤を含有する調製物から構成される物質又は調製物であって、使用者に供給される形態のものであり、使用者によって植物防疫剤と混合されるために販売され、植物防疫剤の効果又はその他の農薬特性を強化するもの（「補助剤」という。）

### 第3条

#### 定義

この規則の目的のため、以下の定義を適用する。

1. 「残留物 (residues)」とは、植物産品、食用動物産品、飲料水又は環境中のいずれかの中又は表面に存在する一つ以上の物質であって、植物防疫剤の使用の結果生ずるものをいい、それらの代謝産物、分解産物又は反応産物を含む。
2. 「物質 (substances)」とは、化学元素及びその化合物であって、自然に又は工業的に生成するものをいい、製造工程により必然的に生じる不純物を含む。
3. 「調製物 (preparations)」とは、植物防疫剤又は補助剤として使用することを意図して作成される、複数の物質の混合物又は溶液をいう。
4. 「懸念物質 (substance of concern)」とは、ヒト、動物又は環境に悪影響をもたらす固有の性質があり、当該影響のリスクを示すのに十分な濃度で植物防疫剤中で存在又は生産されるものをいう。

それらの物質は「物質及び混合物の分類、表示及び包装に関する 2008 年 12 月 16 日付け欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1272/2008<sup>(1)</sup>」に従い、「有害性あり (hazardous)」に分類される基準に合致した物質を含むが、それに限定はされず、指令 1999/45/EC 第 3 条にいう「有害性あり」とみなされる濃度で植物防疫剤中に存在する。

5. 「植物 (plant)」とは、生鮮果実、野菜及び種子を含む、生きた植物及びその部分をいう。
6. 「植物産品 (plant product)」とは、加工されていない又は製粉、乾燥若しくは圧縮のような単純な処理のみを受けた状態の植物由来産品をいい、植物を除く。
7. 「有害生物 (harmful organism)」とは、動物界若しくは植物界に属するあらゆる種、系統若しくはバイオタイプ又は病原体であって、植物又は植物産品に有害なものをいう。
8. 「非化学的方法 (non-chemical method)」とは、植物保護又は病害虫・雑草管理用の化学農薬に代わる方法であって、指令 2009/128/EC 附属書 III ポイント 1 にいうような農業技術 (agronomic technique) に基づくもの又は物理的、機械的又は生物的病害虫・雑草管理法をいう。
9. 「販売 (placing on the market)」とは、共同体内での販売 (sale) のために保持 (hold) することをいい、販売又はあらゆる様態の譲渡の申出及び、有料若しくは無料を問わず、販売、流通及びその他の様態の譲渡を含むが、前の販売者への返品は含まない。共同体内での無料配布は、この規則にいう販売に含める。
10. 「植物防疫剤の認可 (authorisation of a plant protection product)」とは、加盟国の権限ある当局が、領土内での植物防疫剤の販売を認可する行政行為をいう。
11. 「製造者 (producer)」とは、この規則を遵守するため、植物防疫剤、有効成分、葉害軽減剤、協力剤、製剤補助剤若しくは補助剤を自ら製造する者、他者とその製造を契約する者又は唯一の代理人として製造者から指定された者をいう。
12. 「同意書 (letter of access)」とは、この規則に基づき保護されるデータの所有者が、他の申請者の利益のために、植物防疫剤の認可又は有効成分、協力剤若しくは葉害軽減剤の承認を付与するための権限ある当局による特定の条件の下に当該データの利用に同意する文書の原本をいう。
13. 「環境 (environment)」とは、水 (地下水、地表水、移行水、沿岸水及び海水を含む)、底質、土壌、大気、陸地、動植物の野生種及びそれらのあらゆる相互関係並びにその他の生物とのあらゆる関係をいう。
14. 「脆弱な集団 (vulnerable group)」とは、植物防疫剤の急性及び慢性影響を評価する際に特別な考慮を必要とする者をいう。これには、妊婦、授乳婦、胎児、乳児及び子供、高齢者、長期間にわたって高濃度の農薬に曝露する作業員及び住民を含む。
15. 「微生物 (micro-organism)」とは、細胞性又は非細胞性で、繁殖能力又は遺伝物質の移動能力のあるあらゆる微生物体をいい、下等菌類及びウイルスを含む。
16. 「遺伝子組換え体 (genetically modified organism)」とは、「遺伝子組換え体の環境への意図的放出に関する 2001 年 3 月 12 日付け欧州議会及び理事会指令 2001/18/EC<sup>(2)</sup>」第 2 条第 2 項にいう遺伝物質が改変された生物をいう。
17. 「区域 (zone)」とは、附属書 I に定義する加盟国から構成されるまとまりをいう。

<sup>(1)</sup> OJ L 353, 31.12.2008, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 106, 17.4.2001, p. 1.

温室での使用又は収穫後処理としての使用、空いた保管庫の消毒及び種子消毒については、区域は、附属書 I に定義する全ての区域をいう。

18. 「優良植物防疫規範 (good plant protection practice)」とは、必要最少量で許容できる薬効を確保するために、認可された使用条件を遵守して対象の植物又は植物産品に施用される植物防疫剤の取扱に関する規範であって、地域の条件と耕種的及び生物的防除を十分に考慮して、選定され、投薬され、時期が決められるものをいう。
19. 「優良試験所規範 (good laboratory practice)」とは、「GLP の原則の適用及び化学物質の試験の適用の検証に係る法律、規則及び行政規定の調和に係る 2004 年 2 月 11 日付け欧州議会及び理事会指令 2004/10/EC<sup>(1)</sup>」附属書 I ポイント 2.1 に定義された規範をいう。
20. 「優良実験室規範 (good experimental practice)」とは、欧州地中海地域植物防疫機関 (EPPO) ガイドライン 181 及び 152 の規定に従った規範をいう。
21. 「データ保護 (data protection)」とは、実験又は試験の報告書の所有者が、他の申請者の利益のために当該報告書が利用されることを防ぐ暫定的な権利をいう。
22. 「ラポター国 (rapporteur Member State)」とは、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の評価業務を引き受ける加盟国をいう。
23. 「実験及び試験 (test and study)」とは、有効成分又は植物防疫剤の性質及び動態を測定することを目的とする調査又は実験であって、有効成分又はその関係代謝産物への曝露を予測し、曝露の安全レベルを決定し、及び植物防疫剤の安全な使用のための条件を設定するためのものをいう。
24. 「認可保有者(authorization holder)」とは、植物防疫剤の認可を有するあらゆる自然人又は法人をいう。
25. 「専門使用者 (professional user)」とは、指令 2009/128/EC 第 3 条第 1 項に定義された専門使用者をいう。
26. 「マイナー使用 (minor use)」とは、特定の加盟国において次の植物又は植物産品に対して行う植物防疫剤の使用をいう。
  - (a) 加盟国内で広く栽培されていないもの、又は
  - (b) 広く栽培されているが、例外的な植物防疫の需要があるもの
27. 「温室 (greenhouse)」とは、立つて入ることができ、固定され、密閉された作物生産の場所で、通常、半透明の外装を有しており、周囲との物質とエネルギーの交換ができるが、植物防疫剤の環境への放出は防ぐことができるものをいう。

この規則の目的のため、密閉されているが、外装が半透明ではない植物生産の場所（例えば、キノコやキクニガナの生産のためのもの）も、温室とみなす。
28. 「収穫後処理 (post-harvest treatment)」とは、倉庫のような流出の可能性がない隔離された空間において行う、収穫後の植物又は植物産品の処理をいう。
29. 「生物多様性 (biodiversity)」とは、陸域、海域及びその他の水域の生態系を含む全ての発生源及びそれらから成る生態学的複合体からの生きた生物間の変動性をいう。この変動性には、種内、種間及び生態系の多様性を含めることがある。
30. 「権限ある当局 (competent authority)」とは、この規則に定められた業務を実施する責任を有する、加盟国のあらゆる当局をいう。
31. 「広告 (advertisement)」とは、(認可保有者、植物防疫剤販売者及びその代理人以外の者に対し、) 植物防疫剤の販売又は使用を印刷物又は電子的な媒体により促進する手段をいう。
32. 「代謝産物 (metabolite)」とは、生体内又は環境中で形成される有効成分、薬害軽減剤又は協力剤のあらゆる代謝産物又は分解産物をいう。

生物学的な標的活性の点で親化合物と同等の内在的な性質を有すること、親化合物以上若しくは同等のリスクを生物にもたらすこと又は許容できないとみなされる特定の毒性を有することが推定される合理

<sup>(1)</sup> OJ L 50, 20.2.2004, p. 44.

的な理由がある場合には、代謝産物が関係するとみなされる。そのような代謝産物は、承認の決定全体又はリスク軽減措置の定義に関係する。

33. 「不純物 (impurity)」とは、純粋な有効成分以外のあらゆる成分又は変異体であって原体中に存在するもの（製造工程又は保管中の分解により生じる成分を含む）をいう。

## 第Ⅱ章

### 有効成分、薬害軽減剤、協力剤及び製剤助剤

#### 第1節

#### 有効成分

##### 第1小節

#### 承認の要件及び条件

##### 第4条

#### 有効成分の承認基準

1. 現在の科学技術の知識を踏まえ、附属書Ⅱポイント2及びポイント3に定められた承認基準を考慮して、有効成分を含有する植物防疫剤が第2項及び第3項に定められた要件を満たすことが見込まれる場合には、当該有効成分は附属書Ⅱに従い承認される。

有効成分の評価は、最初に附属書Ⅱポイント3.6.2からポイント3.6.4及びポイント3.7に定められた承認基準を満たすか否かを立証する。これらの基準が満たされれば、評価は附属書Ⅱポイント2及びポイント3に定められたその他の承認基準を満たすか否かの立証に続く。

2. 現実的な使用条件を考慮して、優良植物防疫規範に従った施用の結果生じる植物防疫剤の残留物は次の要件を満たさなければならない。

- (a) 既知の累積的(cumulative)及び相乗的(synergistic)な影響を評価するために EFSA が認めた科学的な方法が利用可能である場合には、当該影響を考慮して、脆弱な集団を含むヒト又は動物の健康や地下水に対し、いかなる有害な影響も有さないこと。
- (b) 環境に対し、いかなる許容できない影響も有さないこと。

毒性学上、生態毒性学上若しくは環境上の関係又は飲料水との関係がある残留物については、それらを測定するための一般的に使用される方法がなければならない。分析基準は一般的に利用できるものでなければならない。

3. 植物防疫剤は現実的な使用条件を考慮し、優良植物防疫規範に従った施用の結果として次の要件を満たさなければならない。

- (a) 十分に効果があること。
- (b) 既知の累積的及び相乗的な影響を評価するために EFSA が認めた科学的な方法が利用可能である場合には、当該影響を考慮して、脆弱な集団を含むヒト又は動物の健康に対し、直接に又は飲料水（水処理の結果生じる物質を考慮して）、食品、飼料若しくは大気を介して、又は労働環境の結果として、又はその他の間接的な影響を介して、急性又は遅発性の有害な影響を有さないこと。又は地下水に対し有害な影響を有さないこと。
- (c) 植物又は植物産品に対し、いかなる許容できない影響も有さないこと。
- (d) 管理される脊椎動物に対し、不必要な苦痛をもたらさないこと。
- (e) 環境に対する許容できない影響を評価するために EFSA が認めた科学的な方法が利用可能である場合には、次の事項を特に考慮し、当該影響がないこと。
  - (i) 環境中での運命及び拡散、特に、長距離の環境内移動によって使用場所から離れた場所を考慮して、汽水及び沿岸水を含む地表水、地下水、大気並びに土壌の汚染。
  - (ii) 非標的生物への影響（当該生物の現在の行動を含む）
  - (iii) 生物多様性及び生態系への影響

4. 第2項及び第3項の要件は、第29条第6項にいう統一原則を踏まえ、評価される。

5. 有効成分の承認のため、当該有効成分を含有する少なくとも一つの植物防疫剤の代表的な一つ以上の使用に関して、第1項、第2項及び第3項が満たされることが立証された場合には、当該規定が満たされたものとみなす。

6. ヒトの健康に関連し、動物の実験及び試験により得られた安全マージンを小さくするために、ヒトに関して集められたデータを利用してはならない。

7. 第1項によらず、申請に含まれる文書上の証拠に基づき、非化学的な方法を含むその他の利用可能な方法により阻止することができないような、植物の健康に対する重大な危険を管理するためある有効成分が必要とされる場合には、附属書IIポイント3.6.3、ポイント3.6.4、ポイント3.6.5又はポイント3.8.2に定められた基準を満たさない場合であっても、そのように重大な危険を管理するために必要な期間（5年を超えない）に限り、当該有効成分を承認することができる。ただし、当該有効成分の使用は、ヒト及び環境の曝露を最少にすることを確保するリスク軽減措置を受ける場合に限る。そのような物質については、残留基準が規則（EC）No 396/2005に従って設定される。

この例外は、規則（EC）No 1272/2008に従って発がん性カテゴリー1A、閾値のない発がん性カテゴリー1B又は繁殖毒性カテゴリー1Aに分類される又はされなければならない有効成分には適用しない。

加盟国は、自国の領土において植物の健康に対する重大な危険を管理するために必要があるときに限り、この項に従い承認された有効成分を含有する植物防疫剤を認可することができる。

同時に加盟国は、非化学的な方法を含むその他の措置を用いた管理による重大な危険の段階的廃止計画（phasing out plan）を作成し、遅滞なく欧州委員会に当該計画を送付しなければならない。

## 第5条

### 初回承認

初回承認は10年を超えない期間とする。

## 第6条

### 条件及び制限

承認は以下の条件及び制限を受ける。

- (a) 有効成分の最低純度
- (b) 特定の不純物の性質及び最大濃度
- (c) 第8条にいう情報の評価により生じた制限であって、気候も含めて当該農業上、植物の健康上及び環境上の条件を考慮したもの。
- (d) 調製物の種類
- (e) 施用の方法及び条件
- (f) 評価プロセスの期間中に又は新しい科学技術の知識の結果として新たな要件が定められる場合、追加の確認情報を加盟国、欧州委員会及びEFSAに提出すること。
- (g) 専門使用者及び非専門使用者といった使用者カテゴリーの指定
- (h) 土壌処理剤を含め、有効成分を含有する植物防疫剤の使用が認可されない地域又は特定の条件の下に使用が認可される地域の指定
- (i) 使用後にリスク軽減措置及びモニタリングを課す必要性
- (j) この規則に照らして利用できることとなった情報の評価の結果による、その他のあらゆる特定の条件

## 第2小節

### 承認手続

## 第7条

## 申請

1. 有効成分の承認の申請又は承認条件の変更の申請は、有効成分が第 4 条に定める承認基準を満たすことを実証するような、第 8 条第 1 項及び第 2 項に定められたサマリードシエ及びコンプリートドシエ又はそれらのドシエの特定の部分を提供しない科学的に合理的な根拠と共に、有効成分の製造者から加盟国（ラポター国）に提出される。

この規則を遵守するため、製造者が指定した製造者団体は、共同申請を提出することができる。

申請は、申請者から提案された加盟国により審査される。ただし、他の加盟国が当該審査を行うことに同意する場合を除く。

2. 申請の評価(assessment)は、共同ラポターシステムの下で、多くの加盟国により実施することができる。

3. 申請の提出時には、申請者は第 63 条に従って、ドシエの特定の部分を含む特定の情報について、機密性を保持するよう要請することができ、当該情報を物理的に分離する。

加盟国は機密性の要請について評価する。情報アクセスの要請に応じ、ラポター国はどの情報について機密性を保持するかを決定する。

4. 申請の提出時と同時に、申請者は第 8 条第 2 項に従って提出された実験及び試験の完全なリスト及び第 59 条に従ったデータ保護の請求項目のリストを加える。

5. 申請の評価時には、ラポター国は随時 EFSA と協議することができる。

## 第 8 条

### ドシエ

1. サマリードシエは次の事項を含む。

(a) 各区域において広く栽培されている作物への、有効成分を含有する少なくとも一つの植物防疫剤の代表的な一つ以上の使用に関する情報であって、第 4 条に定められた承認基準を満たすことを実証するもの。提出された情報が全ての区域を網羅しない場合又は広く栽培されていない作物に関するものである場合には、その根拠。

(b) 有効成分に係るデータ要求の各ポイントについて、実験及び試験の要約と結果、それらの所有者名並びに実験及び試験を実施した担当者名又は施設名。

(c) 植物防疫剤に係るデータ要求の各ポイントについて、実験及び試験の要約と結果、それらの所有者名並びに実験及び試験を実施した担当者名又は施設名。ただし、本条第 2 項に定めるとおり、提案された有効成分の代表的な使用の範囲が限定されていることにより生じるドシエのデータギャップが承認の制限をもたらすことがあるという事実を考慮し、第 a 号にいう使用を代表する一つ以上の植物防疫剤について、第 4 条第 2 項及び第 3 項に定められた基準の評価(assessment)に関係するもの。

(d) 脊椎動物に関する各実験又は各試験について、動物実験並びに脊椎動物の実験及び試験の重複を避けるためにとられた措置の根拠

(e) 本条第 2 項に定めるドシエが、施用方法の観点から完全なものであることを示すチェックリスト

(f) 提出された実験及び試験の報告書が、有効成分の初回承認又は承認の条件変更のために必要であることの理由

(g) 該当がある場合には、規則 (EC) No 396/2005 第 7 条にいう残留基準の申請書の写し又は当該情報を提出しない根拠

(h) 提出された全ての情報の評価(assessment)

2. コンプリートドシエは第 1 項第 b 号及び第 c 号にいう全ての情報に関する個々の実験及び試験の報告書の全文を含む。また、有効成分又は植物防疫剤のヒトへの意図的な投与を含む実験又は試験の報告書は含んではならない。

3. サマリードシエ及びコンプリートドシエの様式は第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従って定められる。

4. 第 1 項及び第 2 項にいうデータ要求は、指令 91/414/EEC 附属書 II 及び附属書 III に定められた有効成分及び植



物防疫剤の要件であって、実質的に変更されることなく第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従い採択される規則に定められるものを含む。その後のこれらの規則の改正は、第 78 条第 1 項第 b 号に従って採択される。

5. 有効成分及びその関連代謝産物に関する健康、環境及び非標的生物への副次的影響を対象とした科学的ピアレビューを受け、EFSA が公表することを決定した公表文献であって、かつドシエの提出日から過去 10 年以内に発行されたものは、申請者によりドシエに追加される。

## 第 9 条

### 申請の有効性

1. 申請受理後 45 日以内にラポター国は、受理日を記した受理確認書を申請者に送付し、第 8 条第 1 項第 e 号にいうチェックリストを用いて、申請と共に提出されたドシエが第 8 条に定められた全ての要素を含んでいるか否かを確認する。ラポター国は、第 7 条第 3 項にいう機密性の要請及び第 8 条第 2 項に従って提出された実験及び試験の完全なリストも確認する。

2. 第 8 条に定められた要素が一つ以上不足している場合には、ラポター国は申請者に連絡し、それらの提出の期限を定める。当該期間は最長 3 ヶ月とする。

当該期間の終了時に不足した要素が提出されていない場合は、ラポター国は申請者、他の加盟国及び欧州委員会に当該申請が無効であることを連絡する。

同一の物質に関する新たな申請は随時行うことができる。

3. 申請と共に提出されたドシエが第 8 条に定められた全ての要素を含んでいる場合には、ラポター国は申請者、他の加盟国、欧州委員会及び EFSA に申請の有効性を通知し、有効成分の評価を開始する。

当該通知を受理後、ドシエの一部には、第 7 条第 3 項にいう機密性が要請されているという情報も含めて、申請者は第 8 条に定められたドシエを他の加盟国、欧州委員会及び EFSA に速やかに送付する。

## 第 10 条

### サマリードシエへのアクセス

第 63 条に従って機密扱いが要請され、認められた情報を除き、EFSA は、第 8 条第 1 項にいうサマリードシエを遅滞なく公表する。ただし、当該機密扱いが認められた情報の公表により極めて大きな公共の利益が生じる場合を除く。

## 第 11 条

### 評価報告書案

1. 第 9 条第 3 項第 1 段落に定められた通知日から 12 ヶ月以内に、ラポター国は有効成分が第 4 条に定められた承認基準を満たすと見込まれるか否かを評価する「評価報告書案(draft assessment report)」という報告書を作成し、欧州委員会に提出すると共にその写しを EFSA に送付する。

2. 該当がある場合には、評価報告書案には残留基準を設定する提案も含める。

ラポター国は、現在の科学技術の知識を踏まえ、独自の客観的かつ透明性のある評価を行う。

第 4 条第 1 項に従い、附属書 II ポイント 3.6.2 から 3.6.4 及び 3.7 に定められた承認基準を満たさないことが評価により立証された場合には、評価報告書案はそれらの評価の部分に限定される。

3. ラポター国が追加の試験又は情報を必要とする場合には、ラポター国は申請者がそれらの試験又は情報を提出する期間を定める。その場合、12 ヶ月の期間はラポター国により与えられた追加期間につき延長される。当該追加期間は最長 6 ヶ月とし、ラポター国が追加情報を受理した時点で終了する。それに応じて、ラポター国は欧州委員会と EFSA に連絡する。

追加期間の終了時に、申請者が追加の試験又は情報を提出していない場合には、ラポター国は申請者、欧州委員会及び EFSA に連絡し、評価において不足した要素があることを評価報告書案に示す。

4. 評価報告書案の様式は、第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従って定められる。

## 第 12 条

## EFSA による結論

1. EFSA は、ラポター国から受理した評価報告書案を、その受理後 30 日以内に申請者及び他の加盟国に回付する。該当する場合には、EFSA は申請者に対し、ドシエの更新版を加盟国、欧州委員会及び EFSA に回付することを求める。

EFSA は、第 63 条に従い、評価報告書案の特定の部分について申請者が機密性の保持を要請するための 2 週間を与えた後、評価報告書案を公表する。

EFSA は 60 日間、意見書の提出を認める。

2. 必要に応じ、EFSA は、ラポター国からの専門家を含む、専門家協議会（consultation of experts）を開催する。

意見書を提出するための期間の終了時から 120 日間以内に、EFSA は現在の科学技術の知識を踏まえ、申請の時点で利用可能なガイダンス文書を用いて、有効成分が第 4 条に定められた承認基準を満たすことが見込まれるか否かに関する結論を採択し、申請者、加盟国及び欧州委員会に伝達し、公表する。本項に定める協議会が開催された場合には、120 日の期間は 30 日間延長される。

必要に応じ、EFSA は、その結論において評価報告書案で特定されたリスク軽減の選択肢に言及する。

3. EFSA が追加情報を必要とする場合には、それを加盟国、欧州委員会及び EFSA に提出するために申請者に対して最長 90 日間の期限を設ける。

ラポター国は追加情報を評価し、追加情報の受理後 60 日以内に遅滞なく EFSA に提出する。その場合、第 2 項に定められた 120 日間は、追加の評価を EFSA が受理した時点で停止する期間につき延長される

EFSA は、欧州委員会に対し、申請者から提案された残留物の定量のための分析方法が十分なものであり、かつこの規則の第 29 条第 1 項第 g 号の要件を満たすか否かを検証するため、規則（EC）No 882/2004 に従って指定された共同体参照試験所（Community reference laboratory）と協議することを求めることができる。申請者は、共同体参照試験所から求められた場合は、サンプル及び分析標準品を提供する。

4. EFSA の結論は、評価手続及び当該有効成分の性質に関する詳細を含む。

5. EFSA は、評価手続及び当該有効成分の性質に関する詳細を含む結論の様式を定める。

6. 規則（EC）No 396/2005 第 11 条に定められた残留基準に関する申請に関する EFSA の意見及び同規則第 14 条 0 に定められた残留基準に関する申請に関する決定に係る期限は、この規則に定められた期限を損なわない。

7. 本条第 2 項に定めた期限又は第 3 項に従った追加期間につき延長された期限内に EFSA の結論が採択された場合には、規則（EC）396/2005 第 11 条の規定は適用せず、当該規則第 14 条の規定が遅滞なく適用される。

8. 本条第 2 項に定めた期限又は第 3 項に従った追加期間につき延長された期限内に EFSA の結論が採択されなかった場合には、規則（EC）396/2005 第 11 条及び第 14 条の規定が遅滞なく適用される。

## 第 13 条

### 承認に関する規則

1. EFSA からの結論の受理後 6 ヶ月以内に、ラポター国からの評価報告書案及び EFSA の結論を考慮して、欧州委員会は「審査報告書（review report）」及び規則案を第 79 条第 1 項にいう委員会に提出する。

申請者は審査報告書への意見を提出することができる。

2. 規則（EC）No 178/2002 第 7 条第 1 項に定められた条件が関係する場合には、審査報告書、検討中の事項に関するその他の法的な要素及び予防原則に基づき、次の場合に限り、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って規則が採択される。

- (a) 必要に応じて第 6 条にいう条件及び制限を受けた上で有効成分が承認される場合
- (b) 有効成分が承認されない場合
- (c) 承認の条件が変更される場合

3. 承認のために第 6 条第 f 号にいう追加の確認情報の提出が必要な場合には、この規則により当該情報を加盟国、欧州委員会及び EFSA に提出する期限が定められる。

ラポター国は追加情報を評価し、追加情報の受理後 6 ヶ月以内に遅滞なく、その評価結果を他の加盟国、欧州委員会及び EFSA に提出する。

4. 承認された有効成分は、既に承認されている有効成分のリストを含む第 78 条第 3 項にいう規則に含める。欧州委員会は、承認された有効成分のリストを電子的に公表できる形で保持する。

### 第 3 小節

#### 更新及び見直し

#### 第 14 条

##### 承認の更新

1. 第 4 条に定められた承認基準が満たされることが立証された場合には、申請に応じて有効成分の承認が更新される。

有効成分を含有する少なくとも一つの植物防疫剤の代表的な一つ以上の使用に関して、第 4 条が満たされることが立証された場合には、当該規定が満たされたものとみなす。

そのような更新には、第 6 条にいう条件及び制限を含めることができる。

2. 承認の更新は 15 年を超えない期間につきなされる。第 4 条第 7 項の対象になる有効成分の承認の更新は、5 年を超えない期間につきなされる。

#### 第 15 条

##### 更新の申請

1. 第 14 条に定められた申請は、承認の期限の 3 年以上前に有効成分の製造者から加盟国に提出すると共に、写しを他の加盟国、欧州委員会及び EFSA に提出する。

2. 更新を申請するときは、データ要求若しくは最後にその有効成分が承認を受けた時点で適用されていなかった基準により、又は申請者が承認の変更を要請しているために、申請者が提出してその必要性を実証しようとする新しいデータを申請者は特定する。同時に、申請者は新規及び進行中の試験の予定表を提出する。

申請者は、提出した情報のうち、第 63 条に従って機密性の保持を要請する部分及びそれと同時に、第 59 条に従ったデータ保護の請求に関する部分を、理由を付して特定する。

#### 第 16 条

##### 更新に係る情報へのアクセス

第 63 条に従って機密扱いが要請され、認められた情報を除き、EFSA は第 15 条に基づき申請者から提供された情報を遅滞なく公表する。ただし、当該機密扱いが認められた情報の公表により極めて大きな公共の利益が生じる場合を除く。

#### 第 17 条

##### 手続の継続のための承認期間の延長

申請者が管理できない理由により、更新の決定がなされる前に承認が失効すると見込まれる場合には、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従い、申請を審査するために十分な期間、当該申請者への承認期限を延長する決定を採択する。

有効成分が 2014 年 6 月 14 日より前に失効するような期間、規則 91/414/EEC 附属書 I に記載されたことにより第 15 条第 1 項に基づき必要とされる 3 年の通知を申請者が提出できない場合には、第 79 条第 5 項にいう審査を伴う規制手続に従って、申請を審査するために十分な期間、承認期限を延長する決定が採択される。

当該期間の長さは、次の事項に基づき設定される。

- (a) 要求された情報を提供するのに必要な時間
- (b) 手続を完了するのに必要な時間

(c) 必要に応じ、第 18 条に定める一体的作業プログラムを策定する必要性

## 第 18 条

### 作業プログラム

ヒト及び動物の健康又は環境への安全性の懸念に基づき、かつ標的病虫害の効果的な管理と抵抗性管理の必要性を可能な限り考慮して、欧州委員会は、優先順位付けをしつつ、類似の有効成分をグループ化する作業プログラムを策定することができる。当該プログラムは、利害関係者に対し、全ての必要なデータを加盟国、欧州委員会及び EFSA に、プログラムで定める期間内に提出することを求めることができる。

プログラムは次の事項を含む。

- (a) 承認の更新申請の提出と評価に関する手続
- (b) 提出の必要があるデータであって、動物実験を最低限のものとするための措置、特に動物を使用しない実験方法と知的実験戦略 (intelligent testing strategy) の利用を含むもの。
- (c) 当該データの提出期間
- (d) 新しい情報の提出に関する規定
- (e) 評価及び意志決定の期間
- (f) ラポーター国としての加盟国間の責任と作業量のバランスを考慮して、有効成分の評価の加盟国への割当て

## 第 19 条

### 実施措置

第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って採択された規則は、該当がある場合には第 18 条に定める作業プログラムの実施を含む、更新手続の実施に必要な規定を定める。

## 第 20 条

### 更新に関する規則

1. 次の場合には、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って規則が採択される。

- (a) 必要に応じて条件及び制限を受けた上で有効成分の承認が更新される場合
- (b) 有効成分の承認が更新されない場合

2. 承認を更新しない理由が健康又は環境の保護に関係しない場合には、第 1 項にいう規則は、販売及び流通のために 6 ヶ月を超えない猶予期間並びに当該植物防疫剤の既存の在庫の廃棄、保管及び使用のために更に最大 1 年を追加した猶予期間を定める。販売及び流通のための猶予期間は植物防疫剤の通常の使用期間を考慮するが、合計猶予期間は 18 ヶ月を超えない。

ヒト又は動物の健康や環境への緊急の懸念により承認が撤回された場合又は承認が更新されない場合には、当該植物防疫剤は速やかに市場から回収される。

3. 第 13 条第 4 項を適用する。

## 第 21 条

### 承認の見直し

1. 欧州委員会は有効成分の承認を随時見直すことができる。欧州委員会は、第 44 条第 1 項に従った認可の見直し後に、指令 2000/60/EC 第 4 条第 1 項第 a 号(iv)及び第 b 号(i)並びに第 7 条第 2 項及び第 3 項に従って定められた目的の達成が危ぶまれる兆候がある場合を含め、新しい科学技術の知識及びモニタリングデータを踏まえて、有効成分の承認の見直しに関する加盟国からの要請を考慮する。

新しい科学技術の知識を踏まえ、当該物質が第 4 条に定められた承認基準を満たさなくなる兆候があると考えられる場合、又は第 6 条第 f 号に従って必要とされる追加情報が提供されない場合には、欧州委員会は製造者が意見を提出する期間を設けて、加盟国、EFSA 及び有効成分の製造者に連絡する。

2. 欧州委員会は、加盟国及び EFSA に対し、意見又は科学技術的支援を求めることができる。加盟国は、要請の日から 3 ヶ月以内に、欧州委員会に意見を提出することができる。EFSA は、要請の日から 3 ヶ月以内に、欧州委員会に意見又は作業の結果を提出する。

3. 第 4 条に定める承認基準が満たされなくなることを欧州委員会が結論付けた場合、又は第 6 条第 f 号に従い必要とされた追加情報が提供されない場合には、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って、承認を撤回又は変更する規則を採択する。

第 13 条第 4 項及び第 20 条第 2 項が適用される。

#### 第 4 小節

#### 例外

#### 第 22 条

#### 低リスク有効成分

1. 第 4 条に定められた基準に適合した有効成分が、低リスク有効成分とみなされる場合であって、かつ当該物質を含有する植物防疫剤がヒト及び動物の健康と環境に対し、第 47 条第 1 項で定めるとおり低いリスクのみもたらすことが見込まれる場合には、当該有効成分は、第 5 条によらず、15 年を超えない期間、承認される。

2. 第 4 条及び第 6 条から第 21 条並びに附属書 II ポイント 5 が適用される。低リスク有効成分は第 13 条第 4 項にいう規則に、区分して掲載される。

3. 欧州委員会は、第 78 条第 1 項第 a 号に従い、有効成分を低リスク有効成分として承認するための新しい基準を見直し、必要に応じて規定することができる。

#### 第 23 条

#### 基本物質の承認基準

1. 基本物質は、第 2 項から第 6 項に従って承認される。第 5 条によらず、承認は無期限である。

第 2 項から第 6 項の目的のため、基本物質とは次の有効成分とする。

- (a) 懸念物質ではないもの
- (b) 内分泌かく乱性影響、神経毒性影響又は免疫毒性影響の固有の性質がないもの
- (c) 植物保護を目的とした使用は多くないが、直接的に、又は当該物質から構成される製剤として及び単純な希釈剤として、植物保護に有用なもの
- (d) 植物防疫剤として販売されていないもの

この規則の目的のため、規則 (EC) No 178/2002 第 2 条で定義された「食品」の基準を満たす有効成分は基本物質とみなす。

2. 第 4 条によらず、植物防疫剤以外の目的で当該物質を使用することを規制する、その他の共同体の法令に従って実施された関係評価により、当該物質がヒト又は動物の健康に対し、急性又は遅発性の有害な影響を有さず、環境に対して許容できない影響も有さないことが示された場合には、基本物質は承認される。

3. 第 7 条によらず、基本物質の承認の申請は、加盟国又は利害関係者により欧州委員会に提出される。

申請には次の情報を添付する。

- (a) 当該物質の使用を規制するその他の共同体の法令に従って実施された、ヒト若しくは動物の健康又は環境に対する潜在的な影響の評価
- (b) ヒト若しくは動物の健康又は環境に対する潜在的な影響に関するその他の関係情報

4. 欧州委員会は、EFSA に意見又は科学技術的支援を求める。EFSA は、要請の日から 3 ヶ月以内に、欧州委員会に意見又は作業の結果を提出する。

5. 第 6 条及び第 13 条が適用される。基本物質は第 13 条第 4 項にいう規則に、区分して掲載される。

6. 欧州委員会は、基本物質の承認を随時見直すことができる。欧州委員会は、承認の見直しに関する加盟国からの要請を考慮することができる。

当該物質が第 1 項から第 3 項に定めた基準を満たさなくなる兆候があると欧州委員会が考える場合には、欧州委員会は、加盟国、EFSA 及び利害関係者に対し、意見を提出する期間を設けて連絡する。

欧州委員会は、EFSA に意見又は科学技術的支援を求める。EFSA は、要請の日から 3 ヶ月以内に、欧州委員会に意見又は作業の結果を提出する。

第 1 項にいう基準が満たされなくなることを欧州委員会が結論付けた場合には、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って、承認を撤回又は変更する規則を採択する。

## 第 24 条

### 代替候補

1. 第 4 条に定める基準に適合した有効成分は、附属書 II ポイント 4 に定める追加基準を 1 つ以上満たす場合には、7 年を超えない期間につき代替候補として承認される。第 14 条第 2 項によらず、当該承認は、7 年を超えない期間に 1 回以上更新することができる。

2. 第 1 項を損なうことなく、第 4 条から第 21 条が適用される。代替候補は第 13 条第 4 項にいう規則に、区分して掲載される。

## 第 2 節

### 薬害軽減剤及び協力剤

## 第 25 条

### 薬害軽減剤及び協力剤の承認

1. 第 4 条に適合する場合には、薬害軽減剤又は協力剤は、承認される。

2. 第 5 条から第 21 条が適用される。

3. 第 8 条第 4 項にいう同様のデータ要求が、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って薬害軽減剤及び協力剤について定められる。

## 第 26 条

### 既に販売されている薬害軽減剤及び協力剤

発効時に販売されている協力剤及び薬害軽減剤の段階的見直しに係る作業プログラムを策定する規則が、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って 2014 年 12 月 14 日までに採択される。規則には、動物実験を最低限のものとするための措置、通知、評価 (evaluation、assessment) 及び意志決定手続に関するものと共に、データ要求の策定が含まれる。当該規則により、利害関係者は特定の期間内に加盟国、欧州委員会及び EFSA に全ての必要なデータを提出することを求められる。

## 第 3 節

### 許容できない製剤助剤

## 第 27 条

### 製剤助剤

1. 次の事項が立証された場合には、製剤助剤を植物防疫剤に含めることが許容されてはならない。

(a) 現実的な使用条件を考慮して、優良植物防疫規範に従って施用した結果生じる残留物が、ヒト又は動物の健康や地下水に有害な影響を及ぼし、又は植物、植物産品若しくは環境に許容できない影響を及ぼすこと。

(b) 現実的な使用条件を考慮して、優良植物防疫規範に従って施用した結果として、その使用が、ヒト又は動物の健康に有害な影響を及ぼし、又は植物、植物産品若しくは環境に許容できない影響を及ぼすこと。

2. 第 1 項に従い、植物防疫剤に含めることが許容されない製剤助剤は、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従い、附属書 III に記載される。

3. 欧州委員会は、製剤助剤を随時見直すことができる。欧州委員会は、加盟国から提供される関係情報を考慮することができる。
4. 第 81 条第 2 項が適用される。
5. 本条の実施に関する詳細な規定は、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って定めることができる。

### 第三章

#### 植物防疫剤

##### 第 1 節

##### 認可

##### 第 1 小節

#### 要求及び内容

##### 第 28 条

#### 販売及び使用の認可

1. 植物防疫剤は、この規則に従って当該加盟国において認可された場合を除き、販売又は使用されてはならない。
2. 第 1 項によらず、次の場合には認可は必要とされない。
  - (a) 1 つ以上の基本物質だけを含有する製剤の使用
  - (b) 第 54 条に従い、研究又は開発を目的とした植物防疫剤の販売及び使用
  - (c) 他の加盟国での使用を意図した植物防疫剤の生産、保管又は移動。ただし、当該加盟国で当該製剤が認可され、かつ、生産、保管又は移動に係る加盟国が、その領土において使用されないことを確保するための立入検査要件が整備されている場合に限る。
  - (d) 第三国での使用を意図した植物防疫剤の生産、保管又は移動。ただし、生産、保管又は移動に係る加盟国が、その領土から植物防疫剤が輸出されることを確保するための立入検査要件が整備されている場合に限る。
  - (e) 第 52 条に従って並行貿易の許可が付与された植物防疫剤の販売及び使用

##### 第 29 条

#### 販売の認可要件

1. 第 6 項にいう統一原則に従い、植物防疫剤が次の要件に適合する場合には、第 50 条を損なうことなく、認可のみが付与される。
  - (a) 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤が承認されていること。
  - (b) 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤が異なる原料から製造される場合、又は同じ原料から製造されるが製造工程又は製造場所が異なる場合において、
    - (i) 規格が、第 38 条に従い、当該物質、薬害軽減剤又は協力剤を承認する規則に含まれる規格から著しく外れないこと。
    - (ii) 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤が、その不純物により、承認の根拠となったドシエに記載された製造プロセスに従って製造された場合以上に第 4 条第 2 項及び第 3 項にいう有害な影響を及ぼさないこと。
  - (c) 製剤助剤が附属書Ⅲに記載されていないこと
  - (d) 原体が、製剤の機能を損なわない範囲で、可能な限り使用者曝露又はその他のリスクが限定されるようなものであること
  - (e) 現在の科学技術の知識を踏まえ、第 4 条第 3 項に定める要件に適合すること
  - (f) 有効成分、薬害軽減剤及び協力剤の性質及び品質、並びに必要なに応じて、毒性学上、生態毒性学上又は環境

上関係する不純物及び製剤助剤が適切な方法によって測定できること。

- (g) 認可された使用の結果生じる残留物であって、毒性学上、生態毒性学上又は環境上関係するものが、当該試験につき適切な定量限界のある、全ての加盟国で一般的に使用されている適切な方法によって測定できること
  - (h) 製剤の適切な使用及び保管を目的として、物理的・化学的性質が測定され、許容できるとみなされること
  - (i) 飼料又は食品として使用される植物又は植物製品について、必要に応じ、認可における使用により影響を受ける農産物の残留基準が、規則（EC）No 396/2005 に従って設定又は変更されていること
2. 申請者は、第 1 項第 a 号から第 h 号で定められた要件を満たすことを実証する。
3. 第 1 項第 b 号及び第 e 号から第 h 号に定められた要件への適合性は、当該植物防疫剤の使用に関する、農業上、植物の健康上及び環境上の条件及び当該製剤を使用しようとする区域における代表的な条件下で実施された、公的な又は公的に認められた試験及び分析によって立証される。
4. 第 1 項第 f 号に関し、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って調和された方法を採用することができる。
5. 第 81 条が適用される。
6. 植物防疫剤の評価及び認可に係る統一原則は、指令 91/414/EEC 附属書 VI に定められた要件を含み、いかなる実質的な変更をすることなく第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従って採択される規則に定められる。その後の当該規則の改正は、第 78 条第 1 項第 c 号に従って採択される。

これらの原則に従い、有効成分、薬害軽減剤、協力剤及び製剤助剤の相互作用が、植物防疫剤の評価において考慮される。

### 第 30 条

#### 暫定認可

1. 第 29 条第 1 項第 a 号によらず、加盟国は次の場合に限り、3 年を超えない暫定期間につき、未承認の有効成分を含有する植物防疫剤の販売を認可することができる。
- (a) 承認の決定が、申請が有効となった日から 30 ヶ月以内、又は第 9 条第 2 項、第 11 条第 3 項又は第 12 条第 2 項若しくは第 3 項に従って設定された追加期間内になされなかった場合
  - (b) 第 9 条に従い、有効成分に関するドシエが、提案された使用に関して有効である場合
  - (c) 有効成分が第 4 条第 2 項及び第 3 項の要件を満たすことができること及び植物防疫剤が第 29 条第 1 項第 b 号から第 h 号の要件を満たすことが見込まれると、加盟国が結論付ける場合
  - (d) 規則（EC）No 396/2005 に従って残留基準が設定される場合
2. 以上のような場合は、加盟国は他の加盟国及び欧州委員会に対し、少なくとも第 57 条第 1 項に定める情報を提供しつつ、ドシエの評価及び認可の条件を速やかに連絡する。
3. 第 1 項及び第 2 項に定める規定は 2016 年 6 月 14 日まで適用する。必要に応じて当該期限は第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って延長することができる。

### 第 31 条

#### 認可の内容

1. 認可は、植物防疫剤を使用する植物、植物製品及び非農耕地（例えば、鉄道、公共の場、保管室）を定めると共に植物防疫剤を使用する目的を定める。
2. 認可は、植物防疫剤の販売及び使用に関する要件を定める。それらの要件は、最低限のものであり、有効成分、薬害軽減剤及び協力剤を承認する規則に定められた条件及び要件に適合するために必要な使用条件を含む。

認可は、指令 1999/45/EC の目的のため、植物防疫剤の分類を含む。加盟国は、認可保有者が指令 1999/45/EC に従った植物防疫剤の分類及び表示への変更の後不当に遅滞することなくラベルを分類し、又は更新しなければならない旨規定することができる。これに該当する場合は、認可保有者は、その旨を権限ある当局に速やかに連絡す



る。

3. 第2項にいう要件は、該当する場合には次の事項も含む。

- (a) 各施用におけるヘクタールあたりの最大使用量
- (b) 最後の施用と収穫の間の期間
- (c) 年間最大施用回数

4. 第2項にいう要件は、次の事項を含めることができる。

- (a) 共同体の他の規定により課せられた要件を考慮して、関係する販売者、使用者、第三者、住民、消費者若しくは作業者の健康又は環境を保護するための、植物防疫剤の流通及び使用に関する制限。当該制限はラベルで示される。
- (b) スプレードリフトに曝露する可能性があり、かつ通報を要請した近隣の者に対し、製剤の使用前に通報する義務
- (c) 指令 2009/128/EC 第 14 条及び附属書Ⅲにいう総合的病害虫・雑草管理の原則に従った適切な使用の指示
- (d) 専門使用者及び非専門使用者といった使用者カテゴリーの指定
- (e) 承認されたラベル
- (f) 施用間隔
- (g) 該当する場合には、最後の施用と植物製品の消費の間の期間
- (h) リエントリーの間隔
- (i) 包装の大きさと材料

## 第 32 条

### 認可の期間

1. 認可の期間は当該認可の中で定める。

認可の期間は、第 44 条を損なうことなく、植物防疫剤に含有される有効成分、葉害軽減剤及び協力剤の承認の期限日から 1 年を超えない期間、更には、植物防疫剤に含有される有効成分、葉害軽減剤及び協力剤が承認されている限りにおいて、定められる。

この期間中に第 43 条に定められた審査を実施することができる。

2. 第 50 条に定められた代替候補を含有する製剤の比較評価を目的として、同様の製剤の再評価を同時期に行うために、より短い期間の認可を付与することができる。

## 第 2 小節

### 手続

## 第 33 条

### 認可又は認可の変更の申請

1. 植物防疫剤の販売を希望する申請者は、自ら又は代理人を通して、当該植物防疫剤を販売しようとする各加盟国に、認可又は認可の変更を申請する。

2. 申請は、次の事項を含む。

- (a) 申請がなされた又は申請しようとする附属書 I に示された各区域及び加盟国における意図された使用のリスト
- (b) 申請者が当該区域において申請の評価を希望する加盟国に関する提案。温室での使用、収穫後処理としての使用、空いた保管庫の消毒及び種子消毒に関する申請である場合には、1 加盟国のみを提案するが、当該加盟

国は全ての区域を考慮して申請を評価する。この場合、申請者は、第 8 条にいうサマリードシエ又はコンプリートドシエを、要請に応じて他の加盟国に送付する。

- (c) 該当がある場合には、加盟国において既に与えられている、植物防疫剤の認可書の写し
  - (d) 該当がある場合には、第 38 条第 2 項にいう加盟国による同等性評価(assessing equivalence)の結論の写し
3. 申請には次のものを添付する。
- (a) 当該植物防疫剤については、植物防疫剤に関するデータ要求の各ポイントに関するコンプリートドシエ及びサマリードシエ
  - (b) 植物防疫剤に含有される各有効成分、薬害軽減剤及び協力剤については、有効成分、薬害軽減剤及び協力剤に関するデータ要求の各ポイントに関するコンプリートドシエ及びサマリードシエ
  - (c) 脊椎動物に関する各実験又は各試験について、動物実験並びに脊椎動物の実験及び試験の重複を避けるためにとられた措置の根拠
  - (d) 提出された実験及び試験の報告書が、初回認可のため又は認可の条件変更のために必要であることの理由
  - (e) 該当がある場合には、規則 (EC) No 396/2005 第 7 条にいう残留基準の申請書の写し又は当該情報を提出しない根拠
  - (f) 該当がある場合には、認可の変更については、第 8 条第 1 項第 h 号に従って提出された全ての情報の評価
  - (g) ラベル案
4. 申請の提出時には、申請者は第 63 条に従って、ドシエの特定の部分を含む特定の情報について、機密性を保持するよう要請することができ、当該情報を物理的に分離する。
- 同時に、申請者は第 8 条第 2 項に従って提出された試験の完全なリスト及び第 59 条に従ったデータ保護を請求する実験及び試験の報告書のリストを提出する。
- 情報アクセスの要請に応じ、申請を審査する加盟国はどの情報の機密性を保持するかを決定する。
5. 加盟国から要請があった場合には、申請者は当該国の国語若しくは公用語で又はそれらのうち一つの言語で申請を提出する。
6. 要請に応じ、申請者は加盟国に植物防疫剤のサンプル及び分析標準品を提供する。

## 第 34 条

### 試験提出の免除

1. 申請がなされた加盟国が関連する実験及び試験の報告書を保有しており、かつ申請者が、第 59 条、第 61 条若しくは第 62 条に従ってアクセス権が付与されていること又はあらゆるデータ保護期間が切れていることを実証した場合には、申請者は、第 33 条第 3 項にいう実験及び試験の報告書の提出を免除される。
2. ただし、第 1 項が適用される申請者は、次の情報を提供する。
  - (a) 許容できない製剤助剤が使用されていないことの宣言及び植物防疫剤の完全な組成を含む、植物防疫剤を特定するために必要な全てのデータ
  - (b) 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤が承認されている場合、それらを特定するために必要な情報並びに承認の条件が満たされているか否か、及び必要に応じ、第 29 条第 1 項第 b 号に適合しているか否かを立証するために必要な情報
  - (c) 当該加盟国の要請により、当該植物防疫剤が、保護データへのアクセス権のある植物防疫剤と同等の効果を有することを実証するために必要なデータ

## 第 35 条

### 申請を審査する加盟国

同じ区域の他の加盟国が審査することに同意する場合を除き、申請者から提案された加盟国が申請を審査する。申請を審査する加盟国は、申請者に連絡する。

申請を審査する加盟国の要請により、申請が提出された区域と同じ区域内のその他の加盟国は、協力して公平な作業量分担を確保する。

申請が提出された区域内のその他の加盟国は、当該申請を審査する加盟国によって評価中の案件(file)を進めることを控える。

一つ以上の区域で申請がなされている場合、環境条件及び農業条件に関係しないデータの評価については、当該申請を評価する加盟国間において一致しなければならない。

## 第 36 条

### 認可のための審査

1. 申請を審査する加盟国は、現在の科学技術の知識を踏まえ、申請の時点で利用可能なガイダンス文書を用いて、独自の客観的かつ透明性のある評価を行う。同じ区域の全ての加盟国は、意見を提出する機会を与えられ、当該意見は評価において考慮される。

第 55 条に従い、かつ現実的な使用条件の下で使用された場合に、植物防疫剤が同じ区域において第 29 条に定められた要件を満たすか否かを可能な限り立証するために、第 29 条第 6 項にいう植物防疫剤の評価及び認可に係る統一原則が適用される。

申請を審査する加盟国は、その評価を、同じ区域内の他の加盟国が利用できるようにする。評価報告書の様式は、第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従って定められる。

2. 当該加盟国は、第 31 条及び第 32 条に定められた申請を審査する加盟国による評価の結論に基づき、それに応じて認可を付与し、又は拒絶する。

3. 第 2 項によらず、共同体法に従い、第 31 条第 3 項及び第 4 項にいう要件並びに特定の使用条件に由来するその他のリスク軽減措置に関する適切な条件を付することができる。

ヒト又は動物の健康や環境に関する加盟国の懸念が、第 1 段落にいう国内リスク軽減措置の策定により管理できず、加盟国特有の環境又は農業の条件により、当該製剤が依然としてヒト又は動物の健康や環境に許容できないリスクをもたらすと考えられる、実証された理由が当該国にある場合、加盟国はその領土内において、植物防疫剤の認可を拒絶することができる。

当該加盟国は、申請者及び欧州委員会に速やかにその決定を連絡し、科学技術的根拠を提供する。

加盟国は、国内の裁判又はその他の抗告審判の前に、当該製剤の拒絶決定に異議を申し立てることができるよう、規定する。

## 第 37 条

### 審査期間

1. 申請を審査する加盟国は、その受理から 12 ヶ月以内に認可要件を満たすか否かを決定する。

加盟国が追加情報を必要とする場合には、申請者がそれを提出する期間を定める。その場合、12 ヶ月の期間は加盟国により与えられた追加期間につき延長される。当該追加期間は最長 6 ヶ月とし、加盟国が追加情報を受理した時点で終了する。当該期間の終了時に不足した要素が提出されていない場合は、加盟国は申請者に当該申請が無効であることを連絡する。

2. 第 1 項に定められた期限は、第 38 条に定められた手続の申請の間、保留される。

3. 未承認の有効成分を含有する植物防疫剤の認可の申請については、申請を審査する加盟国は、第 12 条第 1 項にいう評価報告書案を受理次第、評価を開始する。第 8 条にいうドシエの記載と同じ植物防疫剤及び同じ使用に関する申請の場合は、加盟国は当該申請について、有効成分の承認から 6 ヶ月以内に決定する。

4. その他の関係加盟国は、申請を審査する加盟国の評価報告書及び認可書の写しを受理して 120 日以内に第 36 条第 2 項及び第 3 項にいう申請について決定を行う。

## 第 38 条

### 第 29 条第 1 項第 b 号に基づく同等性評価(assessment of equivalence)

1. 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤について、異なった原料が又は同じ原料に係る製造工程若しくは製造場所の変更が、第 29 条第 1 項第 b 号に適合するか否かを立証する必要がある場合には、この評価は、第 7 条第 1 項にいう有効成分、薬害軽減剤又は協力剤のラポター国を務めた加盟国によりなされる。ただし、第 35 条にいう申請を審査する加盟国が同等性を評価(assess)することに同意する場合はこの限りでない。

2. 申請者が場合によりラポター国又は申請を審査する加盟国にも伝達する意見を提出する機会を申請者に与えた後、同等性を評価する加盟国は、申請の受理から 60 日以内に同等性に関する報告書を作成し、当該報告書を欧州委員会、他の加盟国及び申請者に伝達する。

3. 同等性に関する肯定的な結論があり、この結論に反対がない場合、第 29 条第 1 項第 b 号に適合しているとみなされる。ただし、申請を審査する加盟国がラポター国の結論に同意しない場合又はその逆の場合も同様に、申請者、他の加盟国及び欧州委員会にその理由を付してその旨を連絡する。

当該加盟国は、第 29 条第 1 項第 b 号に適合しているか否かについて合意に達するよう努める。当該加盟国は、意見を提出する機会を申請者に与える。

4. 当該加盟国が 45 日以内に同意に達しない場合、同等性を評価する加盟国は当該案件を欧州委員会に提出する。第 29 条第 1 項第 b 号に適合しているか否かに関する決定が、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って採択される。45 日の期間の起点は、第 3 項に従って認可の申請を審査する加盟国がラポター国の結論に同意しない旨をラポター国に連絡した日又はその逆の場合も同様にラポター国が当該加盟国に連絡した日とする。

当該決定が採択される前に、欧州委員会は、要請の日から 3 ヶ月以内に提出されるべき意見又は科学技術的支援を EFSA に求めることができる。

5. 第 1 項から第 4 項の実施のための詳細な規定及び手続は、EFSA の協議の後、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って定めることができる。

## 第 39 条

### 認可の申請に関する情報の報告及び交換

1. 加盟国は各申請に関するファイルを作成する。各ファイルは以下のものを含む。

- (a) 申請書の写し
- (b) 植物防疫剤の評価及び決定に関する情報を含む報告書。報告書の様式は第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従って定められる。
- (c) 申請に関して加盟国がとった行政決定の記録並びに第 33 条第 3 項及び第 34 条に定められた文書の記録及び要約
- (d) 該当する場合には、承認されたラベル

2. 要請に応じ、加盟国は遅滞なく、第 1 項第 a 号から第 d 号に定める文書を含むファイルを他の加盟国、欧州委員会及び EFSA が利用できるようにする。

3. 要請に応じ、申請者は、第 33 条第 3 項及び第 34 条に従って加盟国、欧州委員会及び EFSA に申請と共に提出される文書の写しを提供する。

4. 第 2 項及び第 3 項の実施に関する詳細な規定は、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って定めることができる。

## 第 3 小節

### 認可の相互承認

## 第 40 条

### 相互承認

1. 次の場合には、第 29 条に従って付与された認可の保有者は、同じ植物防疫剤の、同じ使用での及び同等の農業慣行の下での認可を、本小節で定めた相互承認手続に基づき、他の加盟国において申請することができる。

- (a) 同じ区域に属する加盟国（参照加盟国（reference Member State））により認可が付与された場合

- (b) 異なる区域に属する加盟国（参照加盟国）により認可が付与された場合。ただし、申請された認可が、同じ区域の他の加盟国における相互承認のために利用されない場合に限る。
- (c) 参照加盟国が属する区域にかかわらず、温室での使用若しくは収穫後処理としての使用又は植物及び植物産品の保管に使用される空いた保管庫若しくは保管容器の消毒並びに種子消毒のために加盟国により認可を付与された場合

2. 認可の申請が加盟国に提出されなかったことにより当該加盟国において植物防疫剤が認可されない場合には、農業活動に携わる公的団体若しくは科学団体又は専門農業機関は、認可保有者の同意を得て、同じ植物防疫剤の、同じ使用での及び当該加盟国における同等の農業慣行の下での認可を、第 1 項にいう相互承認手続に基づき、申請することができる。その場合、申請者は、当該植物防疫剤の使用が、導入する加盟国にとって一般的な利益となることを実証しなければならない。

認可保有者が同意を拒絶する場合は、当該加盟国の権限ある当局は、公共の利益を理由に申請を受理することができる。

## 第 41 条

### 認可

1. 第 40 条に基づいて申請が提出され、当該申請と第 42 条第 1 項にいう添付書類を審査した加盟国は、領土内の条件に関して必要に応じ、第 36 条第 3 項が適用される場合を除き、申請を審査する加盟国と同じ条件により当該植物防疫剤を認可する。

2. 第 1 項によらず、加盟国は次の場合に植物防疫剤を認可することができる。

- (a) 第 40 条第 1 項第 b 号に基づく認可が申請されたとき
- (b) 代替の候補を含有する場合
- (c) 第 30 条が適用された場合
- (d) 第 4 条第 7 項に従って承認された物質を含有する場合

## 第 42 条

### 手続

1. 申請には次のものを添付する。

- (a) 参照加盟国から付与された認可書の写し及び申請を受理する加盟国の公用語への当該認可の翻訳
- (b) 植物防疫剤が、参照加盟国に認可されたものと同一であることを記した公式陳述書
- (c) 加盟国から要請があったときは、第 33 条第 3 項で必要とされているコンプリートドシエ又はサマリードシエ
- (d) 植物防疫剤の評価及び決定に関する情報を含む参照加盟国の評価報告書

2. 第 40 条に基づき申請が提出された加盟国は、120 日以内に申請について決定を行う。

3. 加盟国から要請があった場合には、申請者は当該国の国語若しくは公用語で又はそれらのうち一つの言語で申請を提出する。

## 第 4 小節

### 更新、撤回及び変更

## 第 43 条

### 認可の更新

1. 第 29 条にいう要件が満たされている場合に限り、認可保有者の申請に基づき、認可は更新される。

2. 植物防疫剤に含有される有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の承認の更新から 3 ヶ月以内に申請者は次の情報を提出する。

- (a) 植物防疫剤の認可書の写し
- (b) データ要求又は基準の変更の結果必要となった新しい情報
- (c) 提出された新しいデータが、植物防疫剤の認可が付与されたときに発効していなかったデータ要求又は基準の結果であること又は承認の条件を変更するために必要であることの証拠
- (d) 植物防疫剤が、その中に含有する有効成分、葉害軽減剤又は協力剤の承認の更新に関して、規則に定められた要件を満たすことを実証するために必要な情報
- (e) 認可がモニタリングの対象であった場合には、モニタリング情報に関する報告書

3. 加盟国は、第 20 条に従って承認を更新する規則で定められた条件及び制限に関し、当該有効成分、葉害軽減剤又は協力剤を含有する全ての植物防疫剤の適合性を確認する。

第 35 条にいう各区域内の加盟国は、当該区域内の全加盟国に提出された情報の適合性確認と評価を連携して行う。

- 4. 適合性確認の組織に関するガイドラインは、第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従って定められる。
- 5. 加盟国は、植物防疫剤に含有される有効成分、葉害軽減剤又は協力剤の承認の更新の後、12 ヶ月以内に、植物防疫剤の認可の更新について決定を行う。
- 6. 認可の保有者が管理できない理由により、その期限の前に認可の更新に関する決定がなされない場合には、当該加盟国は、審査を完了し、更新に関する決定を採択するために必要な期間につき認可を延長する。

#### 第 44 条

##### 認可の撤回又は変更

- 1. 第 29 条にいう要件が満たされなくなる兆候がある場合、加盟国は認可を随時見直すことができる。  
加盟国が、指令 2000/60/EC 第 4 条第 1 項第 a 号 iv 及び第 b 号 i 並びに第 7 条第 2 項及び第 3 項の目的が達成されない可能性があるとして結論付ける場合には、加盟国は認可を見直す。
- 2. 加盟国が認可を撤回し、又は変更しようとする場合は、認可保有者に連絡し、意見又は追加情報を提出できるようにする。
- 3. 加盟国は次の場合、必要に応じ、認可を撤回し、又は変更する。
  - (a) 第 29 条にいう要件が満たされないか又は満たされなくなる場合
  - (b) 認可が付与された根拠となる事実に関し、誤った又は誤解を招く情報が提出された場合
  - (c) 認可に含まれる条件が満たされなくなった場合
  - (d) 科学技術の知識の発展に基づき、使用方法及び使用量に変更できる場合
  - (e) 認可保有者がこの規則の義務を遵守しない場合
- 4. 第 3 項に従い、加盟国が認可を撤回又は変更する場合、加盟国は、認可の保有者、他の加盟国、欧州委員会及び EFSA に速やかに連絡する。第 36 条第 3 項第 2 段落、第 3 段落及び第 4 段落が適用された場合を除き、同じ区域に属する他の加盟国は、国内の条件とリスク軽減措置を考慮し、それに応じて認可を撤回又は変更する。必要に応じ、第 46 条が適用される。

#### 第 45 条

##### 認可保有者の要請による認可の撤回又は変更

- 1. 認可の保有者の要請により認可は撤回又は変更することができる。認可の保有者はその要請の理由を示す。
- 2. 第 29 条にいう要件が引き続き満たされることが立証される場合には、変更だけを行うことができる。
- 3. 必要に応じ、第 46 条が適用される。

## 第 46 条

### 猶予期間

加盟国が認可を撤回若しくは変更し、又は更新しない場合、加盟国は、既存の在庫の廃棄、保管、販売及び使用のための猶予期間を付与することができる。

認可の撤回、変更又は非更新の理由がヒト及び動物の健康や環境の保護に関係しない場合には、猶予期間は、販売及び流通のためには 6 ヶ月を超えない期間並びに当該植物防疫剤の既存の在庫の廃棄、保管及び使用のためには更に最大 1 年を追加した期間に限定される。

## 第 5 小節

### 特例

## 第 47 条

### 低リスク植物防疫剤の販売

1. 植物防疫剤に含有される全ての有効成分が第 22 条にいう低リスク有効成分である場合には、当該製剤は、リスク評価の後、特定のリスク軽減措置が必要とされない低リスク植物防疫剤として認可される。この植物防疫剤は次の要件も満たす。

- (a) 植物防疫剤に含有される低リスク有効成分、薬害軽減剤及び協力剤が第 II 章に基づき承認されていること。
- (b) 懸念物質を含有しないこと。
- (c) 十分に効果があること。
- (d) 管理される脊椎動物に対し、不必要な苦痛をもたらさないこと。
- (e) 第 29 条第 1 項第 b 号、第 c 号及び第 f 号から第 i 号に適合すること。

これらの製剤を「低リスク植物防疫剤」という。

2. 低リスク植物防疫剤の認可の申請者は、第 1 項に定められた要件が満たされることを実証し、申請と共に、有効成分及び植物防疫剤のデータ要求の各ポイントに関するコンプリートドシエ及びサマリードシエを提出する。

3. 加盟国は、120 日以内に低リスク植物防疫剤の認可の申請を承認するか否かを決定する。

加盟国が追加情報を必要とする場合は、加盟国は、申請者がそれを提出する期限を定める。その場合、当該期間は、加盟国から与えられた追加期間につき延長される。

追加期間は最長 6 ヶ月とし、加盟国が追加情報を受領した時点で終了する。当該期間の終了時に不足した要素が提出されていない場合は、加盟国は申請者に当該申請が無効であることを連絡する。

4. 別に定める場合を除き、この規則に基づく認可に関する全ての規定が適用される。

## 第 48 条

### 遺伝子組換え体を含有する植物防疫剤の販売と使用

1. 指令 2001/18/EC の適用範囲となる生物を含有する植物防疫剤は、本章に基づく評価に加え、当該指令に従って遺伝子組換えに関する審査を受ける。

この規則に基づく認可は、指令 2001/18/EC 第 19 条にいう同意書が与えられている場合を除き、当該植物防疫剤には付与されない。

2. 別に定める場合を除き、この規則に基づく認可に関する全ての規定が適用される。

## 第 49 条

### 処理された種子の販売

1. 加盟国は、植物防疫剤で処理された種子については、少なくとも一つの加盟国において当該使用が認可されている場合には、販売及び使用を禁止しない。

2. 第 1 項にいう処理された種子が、ヒト又は動物の健康や環境に重大なリスクをもたらすおそれがあり、当該リスクが、当該加盟国がとる措置によっては十分に阻止できないという重大な懸念がある場合、そのような処理された種子の使用又は販売を制限又は禁止する措置が、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って速やかにとられる。当該措置がとられる前に、欧州委員会は証拠を審査し、EFSA に意見を求めることができる。欧州委員会は、当該意見が提出される期限を定めることができる。

3. 第 70 条及び第 71 条が適用される。

4. 種子の表示に関する他の共同体の法令を損なうことなく、ラベル及び処理された種子に添付される文書は、種子が処理された植物防疫剤の名称、当該製剤の有効成分の名称、指令 1999/45/EC に定められた安全上の注意事項の標準的な文言及び必要に応じ、当該製剤の認可で定められたリスク軽減措置を含む。

## 第 50 条

### 代替候補を含有する植物防疫剤の比較評価

1. 代替候補として承認された有効成分を含有する植物防疫剤の認可の申請を評価する際には、比較評価が加盟国により実施される。附属書 IV に定められたリスクと利益を比較評価することにより次のことが実証される場合には、加盟国は、特定の作物への使用について代替候補を含有する植物防疫剤の使用を認可しない又は制限する。

(a) 申請において記載された使用について、ヒト又は動物の健康や環境にとってより一層安全な、認可された植物防疫剤や非化学的な管理法又は防除法が既に存在すること。

(b) 第 a 号にいう植物防疫剤や非化学的な管理法又は防除法による代替が、経済上又は實際上著しい不利益を示さないこと。

(c) 有効成分の化学的多様性又は、該当がある場合には作物管理及び病虫害防除の方法及び慣行の多様性が、標的生物の抵抗性の発生を最小限にするために十分であること。

(d) マイナー使用の認可の結果が考慮されていること

2. 非化学的な管理法又は防除法が同じ用途で存在し、かつ、それが加盟国において一般的に使用されている場合には、代替候補又は低リスク有効成分を含有しない植物防疫剤の認可の申請の評価に当たって、第 36 条第 2 項によらず、加盟国は例外的に本条第 1 項の規定を適用することもできる。

3. 実際の製剤の使用を通じて、最初に経験を得ることが必要な場合には、第 1 項によらず、代替候補を含有する植物防疫剤は、比較評価をせずに認可する。

当該認可は、5 年を超えない期間につき一度付与される。

4. 代替候補を含有する植物防疫剤について、加盟国は、定期的に及び遅くとも認可の更新又は変更の際に、第 1 項に定められた比較評価を実施する。

当該比較評価に基づき、加盟国は認可を維持し、撤回し、又は変更する。

5. 第 4 項に従い、加盟国が認可を撤回し、又は変更することを決定した場合、当該撤回又は変更は、当該加盟国の決定の後 3 年が経過した時点で、又は代替候補の承認期間が先に終了する場合にはその終了時点で、発効する。

6. 別に定める場合を除き、この規則に基づく認可に関する全ての規定が適用される。

## 第 51 条

### マイナー使用への認可の拡大

1. 認可保有者、農業活動に携わる公的団体若しくは科学団体、専門農業機関又は専門使用者は、当該加盟国で既に認可されている植物防疫剤の認可を、当該認可の対象ではないマイナー使用に拡大することを求めることができる。

2. 次の場合に限り、加盟国は認可を拡大する。

(a) 意図された使用が事実上、マイナーである場合

(b) 第 4 条第 3 項第 b 号、第 d 号及び第 e 号並びに第 29 条第 1 項第 i 号にいう条件が満たされる場合

(c) 拡大が公共の利益となる場合



(d) 使用の拡大の根拠となる文書及び情報、特に残留物の程度に関するデータ並びに、必要に応じ、事業者、作業員及び第三者にとってのリスク評価に関するデータが第 1 項にいう者又は団体から提出されている場合

3. 加盟国は、既に認可されている植物防疫剤をマイナー使用に拡大する申請の提出を円滑にし、又は促進する措置をとることができる。

4. 拡大は、当該加盟国の行政手続に従い、既存の認可の変更という形をとることができ、又は別の認可とすることができる。

5. 加盟国がマイナー使用に認可を拡大するとき、必要に応じて認可保有者に連絡し、それに従って表示を変更することを求める。

認可保有者が拒否する場合には、加盟国は、使用上の注意事項について公的印刷物又は公的ウェブサイトにより十分かつ具体的に、使用者に対して通知することを確保する。

公的印刷物又は該当する場合にはラベルは、マイナー使用が認められた植物防疫剤の薬効不足又は薬害に関し、当該製剤を使用する者の責任に言及する。マイナー使用への拡大は、ラベルにおいて区分して確認できるようにする。

6. 本条に基づく拡大は区分して確認できるようにし、責任の制限について独立して言及する。

7. 第 1 項にいう申請者は、当該植物防疫剤が当該加盟国で認可されている場合に限り、第 40 条第 1 項に従い、マイナー使用への植物防疫剤の認可も申請することができる。申請に係る加盟国においてもマイナーであるとみなされる場合に限り、当該加盟国は、第 41 条の規定に従い、当該使用を認可する。

8. 加盟国はマイナー使用のリストを作成し、定期的に更新する。

9. 2011 年 12 月 14 日までに、欧州委員会は、欧州議会及び理事会に対し欧州マイナー使用基金の設立に関する報告書を提出し、必要に応じ、法案を添付する。

10. 別に定める場合を除き、この規則に基づく認可に関する全ての規定が適用される。

## 第 52 条

### 並行貿易

1. ある加盟国（原産加盟国）で認可された植物防疫剤は、他の加盟国（導入加盟国）が、その領土内において既に認可されている植物防疫剤（参照製剤）とその組成が同一であると決定する場合には、並行貿易の許可を受けた上で、当該加盟国において導入、販売又は使用することができる。申請は導入加盟国の権限ある当局に提出する。

2. 完全な申請の受理後、植物防疫剤が第 3 項の点で同一である場合、45 業務日以内に、簡略手続により並行貿易の許可が付与される。加盟国は要請に応じて、製剤が同一であるか否か評価(assess)するために必要な情報を、要請を受理してから 10 業務日以内に互いに提供し、並行貿易の許可を付与する手続は、情報要請が原産加盟国の権限ある当局に送付された日から、必要とされた完全な情報が導入加盟国の権限ある当局に届けられるまでの間、中断される。

3. 次の場合には、植物防疫剤は参照製剤と同一であるとみなされる。

(a) 植物防疫剤が、同じ企業又は関連企業によって又はライセンスに基づき、同じ製造工程に従って製造された場合

(b) 植物防疫剤が、有効成分、薬害軽減剤及び協力剤と、規格及び内容について同一であり、かつ製剤の種類について同一である場合

(c) 植物防疫剤が、ヒト又は動物の健康や環境への安全性に対する潜在的な悪影響の点で、存在する製剤助剤及び包装の大きさ、材料又は形態について、同じものであるか同等のものである場合

4. 並行貿易の許可の申請は、次の情報を含む。

(a) 原産加盟国における植物防疫剤の名称及び登録番号

(b) 原産加盟国

- (c) 原産加盟国における認可保有者の名前及び住所
- (d) 導入加盟国の権限ある当局による審査に必要であるとみなされる場合には、導入される植物防疫剤のラベルの原本及び使用上の注意事項が原産加盟国で流通していること。当該権限ある当局は、使用上の注意事項の原本の関係部分について、翻訳を求めることができる。
- (e) 申請者の名前と住所
- (f) 導入加盟国で流通する植物防疫剤に付される名称
- (g) 販売しようとする製剤のラベル案
- (h) 導入加盟国の権限ある当局により必要とみなされた場合には、導入しようとする製剤のサンプル
- (i) 参照製剤の名称及び登録番号

当該情報の要件は変更又は完了させることができ、既に並行輸入の許可が付与されている植物防疫剤に関する申請の場合、及び個人使用の植物防疫剤に関する申請の場合には、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って、追加の詳細かつ特定の要求を定める。

5. 並行貿易の許可が交付された植物防疫剤は、参照製剤の認可の規定だけに従って、販売又は使用される。モニタリング及び管理を円滑にするため、欧州委員会は、第 68 条にいう規則において、導入される製剤に関する特定の管理要件を定める。
6. 並行貿易の許可は、参照製剤の認可の期間につき有効である。参照製剤の認可保有者が第 45 条第 1 項に従って認可の撤回を申請し、かつ第 29 条の要件が満たされている場合には、並行輸入の許可の有効性は、参照製剤の認可が通常失効したであろう日までに失効する。
7. 本条の特定の規定を損ねることなく、第 44 条、第 45 条、第 46 条、第 55 条、第 56 条第 4 項及び第 VI 章から第 X 章が、並行貿易される植物防疫剤に、相応に適用される。
8. 導入された植物防疫剤の認可が、安全性又は薬効を理由に原産加盟国において撤回された場合、第 44 条を損ねることなく、並行貿易の許可を撤回することができる。
9. 第 3 項の点で製剤が参照製剤と同一でない場合は、導入加盟国は第 29 条に従い、販売と使用に必要な認可のみを付与することができる。
10. 本条の規定は、第 53 条又は第 54 条に従い、原産加盟国で認可された植物防疫剤には適用しない。
11. 第 63 条を損ねることなく、加盟国の当局は、並行貿易の許可に関する情報を公表する。

#### 第 6 小節

#### 例外

#### 第 53 条

#### 植物防疫上の緊急事態

1. 第 28 条によらず、特定の条件下で加盟国は、その他のいかなる合理的な方法によっても阻止することができない危険により必要と見込まれる場合、120 日を超えない期間につき、植物防疫剤の販売及び限定かつ管理された使用を認可することができる。

当該加盟国は、他の加盟国及び欧州委員会に速やかに連絡し、当該状況と消費者の安全性を確保するためにとられたあらゆる措置に関する詳細情報を提供する。

2. 欧州委員会は、意見又は科学技術的支援を EFSA に求めることができる。

EFSA は、要請の日から 1 ヶ月以内に、欧州委員会に意見又は作業の結果を提出する。

3. 必要に応じて第 79 条第 3 項にいう規制手続に従い、加盟国が行う次の事項についてその時期及び条件を決定する。

- (a) 措置の期間の延長の可否又は措置の反復

(b) 措置の撤回又は変更

4. 当該放出が指令 2001/18/EC に従って認められている場合を除き、第 1 項から第 3 項は、遺伝子組換え体を含む又は遺伝子組換え体から作成される植物防疫剤には適用しない。

第 54 条

研究及び開発

1. 第 28 条によらず、認可されていない植物防疫剤の環境中への放出を含む又は植物防疫剤の認可されていない使用を含む研究又は開発目的の実験又は試験 (experiments or tests) は、当該実験及び試験が実施される領土が属する加盟国において、利用可能なデータが評価され、試験 (trial) 目的の許可が付与された場合には、実施することができる。当該許可において、使用量及び処理地域を限定することができ、また、規則 (EC) No396/2005 に基づき関係規定が既に定められている場合を除き、残留物を含む飼料及び食品がフードチェーンに入るのを防ぐ必要等、ヒト又は動物の健康へのあらゆる有害な影響又は環境への許容できないあらゆる悪影響を防ぐために追加条件を付すことができる。

加盟国は、事前に実験若しくは試験に関するプログラムを認可することができ、又は各実験若しくは試験について許可を求めることができる。

2. 申請は、ヒト又は動物の健康への潜在的な影響 (effect) 又は環境への潜在的な影響 (impact) の評価を許可するための利用可能な全てのデータを含むドシエと共に、領土内で実験又は試験が行われる加盟国に提出される。

3. 環境中への遺伝子組換え体の放出が、指令 2001/18/EC に基づいて認められている場合を除き、試験目的の許可は、当該放出を含む実験又は試験には付与されない。

4. 加盟国が関係者に対し、特定の実験又は試験を引き受ける権利を与え、当該実験又は試験を引き受ける条件を決定した場合、第 2 項は適用されない。

5. 本条の実施、特に実験又は試験中に放出できる植物防疫剤の最大量及び第 2 項に従って提出される最低限のデータに関する詳細な規定は、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って採択することができる。

第 2 節

使用及び情報

第 55 条

植物防疫剤の使用

植物防疫剤は適切に使用されなければならない。

適切な使用には、優良植物防疫規範の適用及び、第 31 条に従って定められ表示に記載された条件の遵守を含む。また、適切な使用は、遅くとも 2014 年 1 月 1 日に適用される指令 2009/128/EC の規定、特に当該指令附属書 III 第 14 条にいう総合的病害虫・雑草管理の一般原則を遵守する。

第 56 条

潜在的に有害な又は許容できない影響に関する情報

1. 植物防疫剤の認可の保有者は、植物防疫剤、有効成分、代謝産物又は植物防疫剤に含有される薬害軽減剤、協力剤若しくは製剤助剤に関するあらゆる新しい情報であって、植物防疫剤が第 29 条及び第 4 条にそれぞれ定める基準に適合しなくなったことを示唆するものを、認可を付与した加盟国に速やかに通知する。

特に、ヒト又は動物の健康や地下水への、植物防疫剤又は有効成分、代謝産物、植物防疫剤に含有される薬害軽減剤、協力剤若しくは製剤助剤の残留物の潜在的に有害な影響又は植物若しくは植物産品や環境への潜在的に許容できない影響が通知される。

このため、認可保有者は、植物防疫剤の使用に関連してヒト、動物又は環境への疑いのある全ての悪影響を記録し、報告する。

通知義務は、国際組織又は第三国において植物防疫剤若しくは有効成分を認可した公的団体による決定又は評価に関する情報を含む。

2. 通知は、新しい情報により、植物防疫剤、有効成分、代謝産物、葉害軽減剤、協力剤又は製剤助剤が第 29 条及び第 4 条又は第 27 条にそれぞれ定められた要件に適合しなくなる結果になるか否か及びどのようにしてその結果になるのかに関する評価を含む。

3. 暫定的な保護措置をとる加盟国の権利を損なうことなく、各区域内で最初に認可を付与した加盟国は、受理した情報を評価した上で、第 44 条に基づき、認可を撤回又は変更することを決定した場合には、同じ区域に属する他の加盟国に連絡する。

植物防疫剤に含有される有効成分、葉害軽減剤又は協力剤の承認の条件が満たされなくなったとみなされる場合、又は製剤助剤については、許容できないとみなされたか否か、当該加盟国は他の加盟国及び欧州委員会に連絡し、承認の撤回又は条件の変更を提案する。

4. 植物防疫剤の認可の保有者は、期待された薬効の欠如、抵抗性の発達並びに植物、植物产品及び環境への予測できない影響に関し、利用可能な情報を得た場合、当該植物防疫剤を認可した加盟国の権限ある当局に毎年報告する。

## 第 57 条

### 利用可能な情報の保管義務

1. 加盟国は、この規定に従って認可され又は撤回された植物防疫剤に関し、少なくとも次の事項を含む情報を電子的に公表する。

(a) 認可の保有者の氏名又は法人名及び認可番号

(b) 製剤の商品名

(c) 調製物の種類

(d) 含有される各有効成分、葉害軽減剤又は協力剤の名称及び量

(e) 指令 1999/45/EC に従い、かつ第 65 条にいう規則に従った分類、リスク及び安全性に係る文言

(f) 認可された使用方法

(g) 安全性の懸念に関係する場合には、認可の撤回の理由

(h) 第 51 条第 8 項にいうマイナー使用のリスト

2. 第 1 項にいう情報は容易にアクセス可能なものとし、少なくとも 3 ヶ月に 1 度更新する。

3. 第 79 条第 3 項にいう規制手続に従い、本条第 1 項及び第 2 項の適用を円滑にするため、認可情報システムを設けることができる。

## 第 IV 章

### 補助剤

## 第 58 条

### 補助剤の販売と使用

1 補助剤は、第 2 項にいう規則で定められた条件に従って当該加盟国で認可された場合を除き、販売又は使用してはならない。

2 データ要求、通知、評価 (evaluation、assessment) 及び意志決定手続を含む補助剤の認可に関する詳細な規定が、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って採択される規則に定められる。

3 第 81 条第 3 項が適用される。

## 第 V 章

### データ保護及びデータ共有

## 第 59 条

## データ保護

1. 実験及び試験の報告書は、本条に定められた条件に基づき、データ保護の便益を受ける。

第8条第2項にいう有効成分、薬害軽減剤又は協力剤、補助剤及び植物防疫剤に関する実験及び試験の報告書が、この規則に基づき、申請者（第一申請者）から加盟国に提出されたとき、それらの実験及び試験の報告書が次の事項に該当した場合に、保護が適用される。

- (a) 認可に必要なか又はその他の作物に使用できるようにするための認可の変更に必要であること
- (b) 優良試験所規範の原則又は優良実験室規範の原則への適合が証明されていること。

報告書が保護される場合は、本条第2項、第62条又は第80条に定める場合を除き、植物防疫剤、薬害軽減剤又は協力剤及び補助剤に係る他の申請者の利益のために、当該報告書を受理した加盟国がそれを利用することはできない。

本条第2項又は第62条に定める場合を除き、データ保護の期間は、加盟国での初回認可の日から10年間とする。当該期間は、第47条の対象になる植物防疫剤については13年間に延長する。

当該期間は、第51条第1項で定義されたマイナー使用への認可の拡大に係る認可申請が当該加盟国での初回認可の日から5年以内に認可保有者によりなされる場合、マイナー使用への認可の拡大ごとに、3ヶ月につき延長する。ただし、認可の拡大が外挿に基づく場合を除く。データ保護の合計期間は、13年を超えることができない。第47条の対象になる植物防疫剤については、データ保護の合計期間は15年を超えることができない。

初回認可に関する同じデータ保護規定は、第51条第1項にいうマイナー使用への認可の拡大のために第三者から提出された実験及び試験の報告書にも適用される。

認可の更新又は見直しに必要な場合には、試験もまた保護される。データ保護の期間は30ヶ月とする。第1段落から第4段落が準用される。

2. 第1項は次の場合には適用しない。

- (a) 実験及び試験の報告書について申請者が同意書を提出した場合
- (b) 他の植物防疫剤に関連して、関係する実験及び試験の報告書に付与されたデータ保護期間が切れた場合

3. 第1項に基づくデータ保護は、第一申請者がドシエの提出時に有効成分、薬害軽減剤又は協力剤、補助剤及び植物防疫剤に関する実験及び試験の報告書のデータ保護を請求し、かつ、各実験及び試験の報告書に關係する加盟国に対し、第8条第1項第f号及び第33条第3項第d号にいう情報を、データ保護期間がこれまでに付与されていないこと又は付与された期間が切れていないことの確認と共に提出した場合にのみ付与される。

## 第60条

### 実験及び試験の報告書のリスト

1. 各有効成分、薬害軽減剤及び協力剤並びに補助剤について、ラポター国は初回承認、承認条件の変更又は承認の更新に必要な実験及び試験の報告書のリストを作成し、加盟国及び欧州委員会が利用できるようにする。
2. 認可した各植物防疫剤について、要請に応じ、加盟国は次のものをあらゆる利害関係者が利用できるようにする。
  - (a) 初回認可、認可条件の変更又は認可の更新に必要な、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤、補助剤及び植物防疫剤に関する実験及び試験の報告書のリスト
  - (b) 第59条に基づくデータ保護を請求する実験及び試験の報告書のリスト及び同条に従って提出されたあらゆる理由
3. 第1項及び第2項に定められたリストは、当該実験及び試験の報告書が優良試験所規範の原則又は優良実験室規範の原則に適合していることが証明されたか否かに関する情報を含む。

## 第61条

### 重複試験の回避に関する一般規定

1. 重複実験を避けるため、植物防疫剤の認可を得ようとしている者は、実験又は試験を実施する前に第57条に

いう情報を調べて、同じ有効成分、薬害軽減剤又は協力剤を含有する植物防疫剤への認可又は補助剤への認可が既に付与されているか否か及び誰に付与されているかを確認する。申請予定者からの要請に応じ、権限ある当局は第 60 条に従い、当該製剤について作成された実験及び試験の報告書のリストを提供する。

申請予定者は、使用しようとする有効成分の識別性及び不純物に関する全てのデータを提出する。当該調査は、申請予定者が認可を申請しようとすることの証拠により裏付けられる。

2. 加盟国の権限ある当局は、申請予定者が認可又はその更新若しくは見直しを申請しようとしていることに納得した場合、先行する関係認可の保有者の名前及び住所を提供し、同時に、認可の保有者に申請予定者の名前及び住所を連絡する。

3. 認可又はその更新若しくは見直しの申請予定者と関係認可の保有者は、公平で透明性があり、かつ非差別的な方法により、第 59 条に基づいて保護されるあらゆる実験及び試験の報告書の共有に関し合意に達するための全ての合理的な措置をとる。

## 第 62 条

### 脊椎動物に関する実験及び試験の共有

1. この規則の目的のための脊椎動物の試験は、他の方法が利用できない場合にのみ行われる。この規則の目的のための脊椎動物の実験及び試験の重複は、第 2 項から第 6 項に従い、回避される。

2. 加盟国は、重複した脊椎動物の実験及び試験又は指令 1999/45/EC 附属書 II に記載された従来の方法が合理的に利用できた場合に開始された重複した脊椎動物の実験及び試験は、認可の申請を裏付けるものとして受理しない。脊椎動物に関する実験及び試験を実施しようとする者は全て、それらの実験及び試験が未だ実施されておらず、又は開始されていないものであることを検証するために必要な措置をとる。

3. 申請予定者及び関係認可の保有者は、脊椎動物に関する実験及び試験の共有を確保するため、あらゆる努力をする。実験及び試験の報告書の共有費用は、公平で透明性があり、かつ非差別的な方法で決定される。申請予定者は、認可要件を満たすために提出が求められている情報の費用のみ、分担を求められる。

4. 同じ有効成分、薬害軽減剤若しくは協力剤を含有する植物防疫剤又は補助剤の申請予定者及び関係認可の保有者が、脊椎動物に関する実験及び試験の報告書の共有について合意に達することができない場合、申請予定者は第 61 条第 1 項にいう加盟国の権限ある当局に連絡する。

第 3 項に定めた合意に達しないときは、申請予定者の申請のために加盟国の権限ある当局が脊椎動物に関する実験及び試験の報告書を利用することを妨げない。

5. 2016 年 12 月 14 日までに、欧州委員会は、脊椎動物に関する実験及び試験のデータ保護について、この規則の規定の効果を報告する。欧州委員会は、必要に応じて適切な法案を添付して、欧州議会及び理事会にこの報告書を提出する。

6. 関係認可の保有者は、申請予定者が負担する費用の公平な分担について、申請予定者に申し立てる。加盟国の権限ある当局は、関係者に対し、国内法に所管される公式かつ拘束力のある調停によって問題を解決するよう指示することができる。そうでない場合には、関係者は、加盟国の法廷での訴訟を通して問題を解決することができる。調停又は訴訟の裁定は、第 3 項で決定される原則を考慮し、加盟国の法廷で執行できるものとする。

## 第 VI 章

### 情報へのパブリックアクセス

## 第 63 条

### 機密性

1. この規則に基づき提出される情報を機密性があるものとして扱うことを要請する者は、検証可能な証拠を提出して、当該情報の公開が商業的利益又はプライバシー保護及び個人の統合性(integrity)を損なう可能性があることを示す。

2. 次の情報の公開は、通常、商業的利益又はプライバシーの保護及び当該個人の統合性を損なうものとみなす。

(a) 製造方法

(b) 毒性学上、生態毒性学上又は環境上関係するとみなされる不純物を除く、有効成分の不純物の規格

- (c) 不純物を含む有効成分の生産バッチの結果
  - (d) 毒性学上、生態毒性学上又は環境上関係するとみなされるものを除く、製造時の有効成分の不純物の分析方法
  - (e) 製造者又は輸入者と申請者又は認可保有者の関係
  - (f) 植物防疫剤の完全な組成に関する情報
  - (g) 脊椎動物に関する実験に携わった者の名前及び住所
3. 本条は、「環境情報へのパブリックアクセスに関する 2003 年 1 月 28 日付け欧州議会及び理事会指令 2003/4/EC<sup>(1)</sup>」を損なわない。

## 第七章

### 植物防疫剤及び補助剤の包装、表示及び広告

#### 第 64 条

##### 包装及び展示

1. 食品、飲料又は飼料と間違える可能性のある植物防疫剤及び補助剤は、そのような間違いが起きる可能性を最小化するような方法で包装される。
2. 一般市民が利用可能な植物防疫剤及び補助剤であって、食品、飲料又は飼料と間違える可能性のあるものは、その消費を抑え又は防ぐ要素を含む。
3. 指令 1999/45/EC の対象にならない植物防疫剤及び補助剤にも、当該指令第 9 条が適用される。

#### 第 65 条

##### 表示

1. 植物防疫剤の表示は、指令 1999/45/EC の分類、表示及び包装の要件を含み、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って採択される規則に定められた要件に適合する。

当該規則は、指令 1999/45/EC に定められた文言を補足する、特別なリスク上及び安全上の注意事項の標準的な文言も含む。また、指令 91/414/EEC 第 16 条の文章並びに附属書 IV 及び V の文章を、あらゆる必要な変更を行った上で、取り入れる。

2. 加盟国は、包装のサンプル又は実物大模型並びにラベル及びリーフレットの案を認可が付与される前に提出することを求めることができる。
3. ヒト又は動物の健康や環境を保護するために追加の文言が必要であると加盟国が考える場合には、他の加盟国及び欧州委員会に早急に通知し、追加の文言とそれが必要である理由を送付する。

当該文言は、第 1 項にいう規則への記載が考慮される。

加盟国は、規則に記載するまでの間、追加文言の使用を求めることができる。

#### 第 66 条

##### 広告

1. 認可されていない植物防疫剤は、広告してはならない。植物防疫剤の全ての広告は、「植物防疫剤を安全に使用すること。使用前に必ずラベルと製剤情報を読むこと。」という文言を伴う。これらの文言は、広告全体との関連で読みやすく、かつ明確に識別できるものとする。「植物防疫剤」という文言は、殺菌剤、殺虫剤又は除草剤といったより簡潔な文言に置き換えることができる。
2. 広告は、ヒト又は動物の健康や環境への潜在的なリスクに関し、「低リスク (low risk)」、「無毒 (non-toxic)」又は「無害 (harmless)」といった誤解を招きうる情報を、文章又は図の形で含めてはならない。

低リスク植物防疫剤の場合のみ、「規則 (EC) No 1107/2009 に従い、低リスク植物防疫剤として認可された」とい

---

<sup>(1)</sup> OJ L 41, 14.2.2003, p. 26.

う文言を広告に入れることができる。当該文言は、植物防疫剤のラベルにおいて宣伝文句(claim)として使用することはできない。

3. 加盟国は、共同体法に従い、特定のメディアでの植物防疫剤の広告を禁止し、又は制限することができる。
4. 広告で使用される全ての記述は、技術的に正当化できなければならない。
5. 広告は、十分な保護服なしでの混合若しくは施用といった潜在的に危険な慣行、食品の近くでのあらゆる使用、子供による使用又は子供の近くでの使用に関する視覚的な表現を含まない。
6. 広告又は宣伝の材料は、表示で定めた適切な警告の文言及び記号について注意を引くものとする。

## 第VIII章

### 管理

#### 第 67 条

##### 記録の保管

1. 植物防疫剤の製造者、供給者、販売者、輸入者及び輸出者は、製造、輸入、輸出、保管、販売した植物防疫剤に関する記録を少なくとも 5 年間保管する。植物防疫剤の専門使用者は、使用した植物防疫剤の記録を、少なくとも 3 年間保管する。植物防疫剤を使用した場合、当該記録には、植物防疫剤の名称、施用の時期と量、地域及び作物を含める。

関係者は、これらの記録に含まれる関係情報を、要請に応じて権限ある当局が利用できるようにする。水道業界、小売業者又は住民といった第三者は、権限ある当局に申し入れてこの情報へのアクセスを要請することができる。

権限ある当局は、適用可能な国内法又は共同体法に従い、当該情報へのアクセスを提供する。

2012 年 12 月 14 日までに欧州委員会は、農産物への植物防疫剤の施用について、使用者から小売業者までの情報トレーサビリティの費用と便益に関する報告書を、必要に応じて適切な法案を添付して欧州議会及び理事会に提出する。

2. 植物防疫剤の製造者は、権限ある当局の要請により、認可後のモニタリングを行う。また、権限ある当局に關係結果を通知する。

3. 認可保有者は、植物防疫剤の統計に関する共同体の法令に従い、植物防疫剤の販売量に関する全てのデータを、加盟国の権限ある当局に提出する。

4. 第 1 項、第 2 項及び第 3 項が統一的に適用されることを確保するための実施措置は、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って採択することができる。

#### 第 68 条

##### モニタリング及び管理

加盟国は、この規則を遵守させるため、公的管理を実施する。加盟国は、これらの管理の適用範囲と結果に関する報告書を、報告書が関係する年の末日から 6 ヶ月以内に完成させ、欧州委員会に送付する。

欧州委員会の専門家は、加盟国によって実施された公的管理を検証するために、一般査察及び特定査察を実施する。

第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って採択された規則は、特に植物防疫剤の製造、包装、表示、保管、輸送、販売、製剤化、並行貿易及び使用に関する管理について規定を定める。当該規則は、情報収集及び中毒の疑いの報告に関する規定も含む。

## 第IX章

### 緊急事態

#### 第 69 条

##### 緊急措置

承認された有効成分、薬害軽減剤、協力剤若しくは製剤助剤又はこの規則に従って認可された植物防疫剤が、ヒ



ト又は動物の健康や環境に重大なリスクをもたらすおそれがあり、当該リスクが、当該加盟国がとる措置によっては十分に阻止できないということが明らかな場合、欧州委員会自身の発意により又は加盟国の要請により、当該物質又は製剤の使用又は販売を制限又は禁止する措置が、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って速やかにとられる。当該措置をとる前に、欧州委員会は証拠を審査し、EFSA に意見を求めることができる。欧州委員会は、当該意見が提出される期限を定めることができる。

## 第 70 条

### 極めて切迫している場合の緊急措置

第 69 条によらず、極めて切迫している場合には、欧州委員会は、加盟国又は当該加盟国と協議し、他の加盟国に連絡した後に緊急措置を採択することができる。

可能な限り早く、かつ 10 業務日以内に、これらの措置は、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って確認され、変更され、取り消され、又は延長される。

## 第 71 条

### その他の緊急措置

1. 加盟国が、緊急措置をとる必要性を公式に欧州委員会に連絡し、かつ第 69 条又は第 70 条に従って行動がなされない場合、加盟国は暫定的な保護措置を採択することができる。この場合、加盟国は、他の加盟国及び欧州委員会に速やかに連絡する。
2. 国内の暫定的な保護措置を延長、変更又は廃止するために、欧州委員会は 30 業務日以内に、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従い、第 79 条第 1 項にいう委員会に当該案件を諮る。
3. 加盟国は、共同体の措置が採択されるまで、国内の暫定的な保護措置を維持することができる。

## 第 X 章

### 行政及び会計規定

## 第 72 条

### 罰則

加盟国は、この規則の違反に適用される罰則を定め、それらを確実に実施するために必要な措置をとる。これらの罰則は、効果的でバランスがとれ、かつ抑止的なものとする。

加盟国は、これらの規定及びその後のあらゆる改正を遅滞なく欧州委員会に通知する。

## 第 73 条

### 民事及び刑事責任

この規則を遵守した認可の付与及びその他のあらゆる措置は、製造者及び該当する場合には植物防疫剤の販売又は使用に責任を有する者に係る、当該加盟国の一般的な民事及び刑事責任を損ねない。

## 第 74 条

### 手数料及び課徴金

1. 加盟国は、この規則の適用範囲内で実施したあらゆる作業に関連した費用を、手数料又は課徴金によって回収することができる。
2. 加盟国は、第 1 項にいう手数料又は課徴金に関し、次の事項を確保する。
  - (a) 透明性のある方法で設定されること
  - (b) 手数料又は課徴金を下げることが公共の利益となる場合を除き、関連業務の実費に相当すること手数料又は課徴金は、第 1 項にいう作業の平均費用に基づく段階的な固定額とすることができる。

## 第 75 条

## 権限ある当局

1. 各加盟国は、権限ある当局又はこの規則に定められた加盟国の義務を実施する当局を指定する。
2. 各加盟国は、申請者、他の加盟国、欧州委員会及び EFSA と調整し、及び必要な全ての連絡を確実に取るため、調整国内当局を指定する。
3. 加盟国は、権限ある当局が適切な資格と経験のある十分な数の職員を有し、この規則に定めた義務を効率的かつ効果的に実施することを確保する。
4. 各加盟国は、国内の権限ある当局に関する詳細を欧州委員会、EFSA 及び他の加盟国の調整国内当局に提供し、その変更についても連絡する。
5. 欧州委員会は、第 1 項及び第 2 項にいう当局のリストをウェブサイトに掲載し、更新する。

## 第 76 条<sup>1</sup>

### 欧州委員会の支出

1. 欧州委員会は、次の事項を行う組織を含む、この規則の目的に貢献する活動に対し、支出を負担することができる。
  - (a) 有効成分、薬害軽減剤、協力剤、製剤助剤、植物防疫剤及び補助剤に関する全ての情報を収集し、整理するための、並びに当該情報を加盟国、製造者及び他の利害関係者が利用できるようにするための調和されたシステムの開発
  - (b) 植物防疫剤及び補助剤の販売及び使用に関する追加法令を作成し、整備するために必要な試験の実施
  - (c) 手続、意志決定基準及びデータ要求を調和させるために必要な試験の実施
  - (d) 必要に応じて電子的な方法による、加盟国、欧州委員会及び EFSA の間の協力の調和及びワークシェアリングを円滑にする措置
  - (e) 電子文書の交換並びに申請者、加盟国、欧州委員会及び EFSA の間のワークシェアリングの促進を目的とした、調和された電子提出及び評価システムの開発と維持
  - (f) この規則の日常的な適用を円滑にするためのガイダンスの作成
  - (g) 第 68 条に定められた管理活動の枠組みで専門家を支援するために欧州委員会が加盟国の専門家を指名した結果生じる旅費及び最低経費
  - (h) 管理職員の研修
  - (i) 第 68 条に基づき採択された規則の適用を確保するために必要な、その他の措置への資金提供
2. 第 1 項に基づき必要とされる予算割当は、各会計年度に、財政当局の認可を受ける。

## 第 77 条

### ガイダンス文書

欧州委員会は、注釈又は微生物、フェロモン及び生物学的製剤に関する申請の内容に関するガイダンス文書といった、この規則の実施に関する技術的及びその他のガイダンス文書を 79 条第 2 項にいう諮問手続に従って、採択又は改正することができる。欧州委員会は、EFSA に当該ガイダンス文書を作成するよう、又は当該ガイダンス文書に貢献するよう求めることができる。

## 第 78 条

### 改正及び実施措置

1. 次の措置は、とりわけ補足することによってこの規則の重要でない部分を改正するためのものであり、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って採択される。

---

<sup>1</sup> 本条文は、「欧州議会及び理事会規則 (EU) No652/2014 (2014 年 5 月 15 日付け)」の第 53 条の規定により削除された。

- (a) 現在の科学技術の知識を考慮した、附属書の改正
  - (b) 現在の科学技術の知識を考慮した、第 8 条第 1 項第 b 号及び第 c 号にいう有効成分及び植物防疫剤に係るデータ要求に関する規則の改正
  - (c) 現在の科学技術の知識を考慮した、第 29 条第 6 号にいう植物防疫剤の評価と認可に係る統一原則に関する規則の改正
  - (d) 第 17 条第 2 段落にいう承認期限を延長する規則
  - (e) 第 25 条第 3 項にいう薬害軽減剤及び協力剤に係るデータ要求に関する規則
  - (f) 第 26 条にいう薬害軽減剤及び協力剤に係る作業プログラムを策定する規則
  - (g) 第 29 条第 4 項にいう調和された方法の採択
  - (h) 第 27 条第 2 項にいう製剤助剤の附属書Ⅲへの記載
  - (i) 第 30 条第 3 項にいう暫定認可へのこの規則の適用日の延期
  - (j) 第 52 条第 4 項にいう並行貿易に係る情報要求
  - (k) 第 54 条の適用に関する規定であって、特に放出される植物防疫剤の最大量に関するもの
  - (l) 第 58 条第 2 項にいう補助剤に関する詳細な規定
  - (m) 第 65 条第 1 項にいう植物防疫剤の表示要件を含む規則
  - (n) 第 68 条第 3 段落にいう管理に関する規則
2. この規則の実施に必要なあらゆる追加措置は、第 79 条第 3 項にいう規制手続に従って採択することができる。
3. 第 79 条第 2 項にいう諮問手続に従い、指令 91/414/EEC 附属書 I に記載された有効成分のリストを含める規則が採択される。これらの物質は、この規則に基づいて承認されたものとみなす。

## 第 79 条

### 欧州委員会の手続

1. 欧州委員会は、規則 (EC) No 178/2002 第 58 条により設置された「フードチェーン及び動物衛生に係る常任委員会」から支援を受ける。
2. この項が引用される場合、決定 1999/468/EC 第 8 条の規定を考慮して、同決定第 3 条及び第 7 条が適用される。
3. この項が引用される場合、決定 1999/468/EC 第 8 条の規定を考慮して、同決定第 5 条及び第 7 条が適用される。

決定 1999/468/EC 第 5 条第 6 項に定められた期間は 3 ヶ月とする。

4. この項が引用される場合、決定 1999/468/EC 第 8 条の規定を考慮して、同決定第 5a 条第 1 項から第 4 項及び第 7 条が適用される。
5. この項が引用される場合、決定 1999/468/EC 第 8 条の規定を考慮して、同決定第 5a 条第 1 項から第 4 項及び第 5 項第 b 号並びに第 7 条が適用される。

決定 1999/468/EC 第 5a 条第 3 項第 c 号並びに第 4 項第 b 号及び第 e 号に定められた期限はそれぞれ 2 ヶ月、1 ヶ月及び 2 ヶ月とする。

## 第 11 章

### 経過及び最終規定

#### 第 80 条

#### 経過措置

1. 次の有効成分の承認の手續及び条件に関しては、指令 91/414/EEC が引き続き適用される。
  - (a) 2011 年 6 月 14 日より前に指令 91/414/EEC 第 6 条第 3 項に従って決定が採択された有効成分
  - (b) 規則 (EC) No 737/2007<sup>(1)</sup> 附属書 I に掲載された有効成分
  - (c) 規則 (EC) No 33/2008<sup>(2)</sup> 第 16 条に従って完全性が立証された有効成分
  - (d) 2011 年 6 月 14 日より前に規則 (EC) No 33/2008 第 6 条に従って完全性が立証された有効成分

この規則の第 13 条第 2 項に従い、指令 91/414/EEC に基づき実施された審査を基に、当該物質の承認に関する規則が採択される。本項第 b 号にいう有効成分については、当該承認は、この規則の第 14 条にいう承認の更新とはみなさない。

2. 指令 91/414/EEC 附属書 I に記載された有効成分及び本条第 1 項に従って承認された有効成分に関しては、次の期間につき、同指令第 13 条第 1 項から第 4 項、附属書 II 及び附属書 III が引き続き適用される。
  - (a) 指令 91/414/EEC 第 8 条第 2 項の対象となる有効成分については、記載又は承認の日から 5 年の期間
  - (b) 1993 年 7 月 26 日に販売されていなかった有効成分については、記載又は承認の日から 10 年の期間
  - (c) 指令 91/414/EEC 附属書 I への記載が 2011 年 11 月 24 日までに失効する有効成分については、記載の更新又は承認の更新の日から 5 年の期間。この規定は、更新に必要なものであって、かつ当日までに優良試験所規範の原則に適合していることが証明されているデータにのみ適用される。
3. 本条第 1 項又は第 2 項により指令 91/414/EEC 第 13 条が適用される場合、共同体に加盟した加盟国の加盟法に定められた指令 91/414/EEC に関する特別規定の対象となる。
4. 2012 年 12 月 14 日までに初回承認が失効する有効成分については、第 14 条に定められた申請は、初回承認の期限の 2 年前までに、有効成分の製造者から加盟国に提出すると共に、写しを他の加盟国、欧州委員会及び EFSA に提出する。
5. 次の植物防疫剤の認可に係る 2011 年 6 月 14 日付け申請は、当日まで発効していた国内法に基づき決定される。
  - (a) 指令 91/414/EEC 第 4 条に基づき、当該加盟国で評価中のもの
  - (b) 指令 91/414/EEC 附属書 I への記載の後、又は本条第 1 項に従った承認の後、変更又は撤回されることになっているもの

当該決定の後、この規則が適用される。

6. 指令 91/414/EEC 第 16 条に従って表示された製剤は、2015 年 6 月 14 日まで引き続き販売することができる。
7. 2013 年 12 月 14 日までに、欧州委員会は指令 91/414/EEC 附属書 I に記載された物質であって、この規則の附属書 II ポイント 4 に定められた基準を満たし、かつこの規則の第 50 条の規定が適用されるもののリストを作成する。

## 第 81 条

### 薬害軽減剤及び協力剤、製剤助剤並びに補助剤に係る例外

1. 第 28 条第 1 項によらず、加盟国は、未承認の薬害軽減剤及び協力剤が第 26 条にいうプログラムに含まれる場合、当該薬害軽減剤及び協力剤を含有する植物防疫剤の領土内における販売について、当該プログラムの採択の後 5 年の期間につき、認可することができる。
2. 第 27 条によらず、かつ共同体法を損ねることなく、加盟国は附属書 III に記載されていない製剤助剤に係る国内規定を 2016 年 6 月 14 日まで適用することができる。

2016 年 6 月 14 日より後に、附属書 III に記載されていない製剤助剤が、ヒト又は動物の健康や環境に重大なリスクをもたらすおそれがあると考えられる重大な理由がある場合には、加盟国は、当該製剤助剤の申請を暫定的に禁止又は制限できる。加盟国は、当該決定について他の加盟国及び欧州委員会に速やかに連絡し、その理由を示す。第

<sup>(1)</sup> OJ L 169, 29.6.2007, p. 10.

<sup>(2)</sup> OJ L 15, 18.1.2008, p. 5.

71 条が適用される。

3. 第 58 条第 1 項によらず、加盟国は、第 58 条第 2 項にいう詳細規定が採択されるまで、補助剤の認可に国内規定を適用することができる。

## 第 82 条

### 見直し条項

2014 年 12 月 14 日までに、欧州委員会は、認可の相互承認の機能、特に第 36 条第 3 項及び第 50 条第 2 項にいう規定の加盟国による適用、共同体の 3 区域への分割並びに附属書 II に定められた有効成分、薬害軽減剤及び協力剤の承認に係る基準の適用、ヒトの健康と環境に対するその影響並びに農業の多様性及び競争力に対するその影響に関する報告書を欧州議会及び理事会に提出する。当該報告書は、必要に応じ、これらの規定を改正する適切な法案を添付することができる。

## 第 83 条

### 廃止

第 80 条を損なうことなく、附属書 V に掲載された法律により改正された指令 79/117/EEC 及び 91/414/EEC は、国内法への移行及び当該附属書に定められた指令の適用の期限に関する加盟国の義務を損なうことなく、2011 年 6 月 14 日から廃止される。

廃止された指令の引用は、この規則の引用と解釈される。特に、規則 (EC) No 1782/2003 といった他の共同体の法令における指令 91/414/EEC 第 3 条の引用は、この規則の第 55 条の引用と解釈される。

## 第 84 条

### 発効及び適用

この規則は、EU 官報で公表された後、20 日目に発効する。

2011 年 6 月 14 日までに、欧州委員会は次の規則を採択する。

- (a) この規則を採択した時点で既に承認されていた有効成分のリストを含む規則
- (b) 第 8 条第 1 項第 b 号にいう有効成分に係るデータ要求に関する規則
- (c) 第 8 条第 1 項第 c 号にいう植物防疫剤に係るデータ要求に関する規則
- (d) 第 36 条にいう植物防疫剤のリスク評価に係る統一原則に関する規則
- (e) 第 65 条第 1 項にいう植物防疫剤の表示要件を含む規則

この規則は、2011 年 6 月 14 日から適用される。

この規則は、全体として拘束力があり、全ての加盟国に直接適用される。

附属書 I

第 3 条第 17 項にいう植物防疫剤の認可に係る区域の定義

区域 A—北部

次の加盟国が本区域に属する。

デンマーク、エストニア、ラトビア、リトアニア、フィンランド、スウェーデン

区域 B—中部

次の加盟国が本区域に属する。

ベルギー、チェコ共和国、ドイツ、アイルランド、ルクセンブルク、ハンガリー、オランダ、オーストリア、ポーランド、ルーマニア、スロベニア、スロバキア、イギリス

区域 C—南部

次の加盟国が本区域に属する。

ブルガリア、ギリシャ、スペイン、フランス、クロアチア、イタリア、キプロス、マルタ、ポルトガル

第 II 章に従った有効成分、薬害軽減剤及び協力剤の承認に係る手続及び基準

1. 評価

- 1.1. 第 4 条から第 21 条に定められた評価と意志決定の手続の間、ラポター国及び EFSA は申請者と協力して、ドシエに関するあらゆる問題を速やかに解決し、又はあらゆる追加説明若しくはドシエの評価に必要な追加試験を早い段階で特定する。当該説明は、承認の制限を不要とする情報、この規則の要件を十分に満たすことを確保するための、植物防疫剤の提案された使用条件を変更する情報又はその性質若しくは組成を変更する情報を含む。
- 1.2. EFSA 及びラポター国の評価は、科学の原理に基づかなければならず、また、専門家の助言を受けなければならない。
- 1.3. 該当がある場合には、第 4 条から第 21 条に定められた評価と意志決定の手続の間、加盟国及び EFSA は、フードチェーン及び動物衛生に係る常任委員会の枠組みによりリスク評価を精密化するために作成された追加ガイダンスを考慮する。

2. 一般的意志決定基準

- 2.1. 提出されたドシエに基づき、少なくとも一つの加盟国において、当該有効成分を含有する少なくとも一つの植物防疫剤の少なくとも一つの代表的な使用に係る認可が付与されると見込まれる場合にのみ、第 4 条に適合したとみなされる。

2.2. 追加情報の提出

原則として、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は、コンプリートドシエが提出された場合にのみ承認される。

次の場合には例外的に、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は、特定の情報が提出されていないときでも承認することができる。

(a) ドシエの提出後にデータ要求が変更され、又は精密化された場合、又は

(b) 決定の信頼性を増すために必要とされる情報が、事実上、確認されたものとみなされる場合

2.3. 承認の制限

必要に応じ、承認は、第 6 条にいう条件及び制限の対象とすることができる。

ラポター国が、提出されたドシエに特定の情報が欠けているために、当該有効成分は制限付きでのみ承認できると考える場合、ラポター国は申請者に早い段階で連絡し、これらの制限の解除を可能にすると思われる追加情報を収集させる。

### 3. 有効成分の承認に係る基準

#### 3.1. ドシエ

第7条第1項に従って提出されたドシエは、該当がある場合には、1日摂取許容量（ADI）、許容安全曝露量（AOEL）及び急性参照用量（ARfD）を設定するために必要な情報を含む。

有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の一つ以上の代表的な使用が、飼料作物又は食品作物への使用を含む場合、又は間接的に食品又は飼料への残留物をもたらす場合、第7条第1項に従って提出されたドシエは、リスク評価を実施するために必要な情報及び執行のための情報を含む。

ドシエは、特に次の事項が可能になるものでなければならない。

- (a) 懸念がある残留物が定められること
- (b) 後作物を含め、食品及び飼料における残留物の信頼できる予測を行うこと
- (c) 該当がある場合には、加工又は混合の効果を反映した、相当する残留物の量に関する信頼できる予測を行うこと
- (d) 残留基準を定義し、かつ農産品及び、必要に応じ、農産品又はその一部を動物に給餌する場合には動物由来産品に一般に使用される適切な方法によって当該基準が決定できること
- (e) 該当がある場合には、加工又は混合による濃縮又は希釈の係数が定められること

第7条第1項に従って提出されたドシエは、該当がある場合には、有効成分の環境中の運命及び拡散並びに非標的生物へのその影響の推定が十分可能になるものでなければならない。

#### 3.2. 薬効

植物防疫剤の一つ以上の代表的な使用について、当該植物防疫剤が、優良植物防疫規範に従った施用の結果及び現実的な使用条件を考慮して十分に薬効があることが立証された場合にのみ、有効成分は単独で、又は薬害軽減剤若しくは協力剤と併せて承認される。この要件は、第29条第6項にいう植物防疫剤の評価及び認可に係る統一原則に従って評価される。



### 3.3. 代謝産物の関係

該当する場合には、提出された文書は、毒性学上、生態毒性学上又は環境上の代謝産物の関係を立証するのに十分なものでなければならない。

### 3.4. 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の組成

3.4.1. 規格は、最低純度、識別性並びに不純物、該当がある場合には異性体／ジアステレオ異性体及び添加物の最大濃度並びに許容限度内の毒性学上、生態毒性学上又は環境上の懸念がある不純物の濃度を定めたものでなければならない。

3.4.2. 規格は、関係する食糧農業機関の規格がある場合には、適宜、当該規格に適合したものでなければならない。ただし、ヒト又は動物の健康や環境の保護のため必要な場合には、より厳格な規格を採択することができる。

### 3.5. 分析方法

3.5.1. 製造時の有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の分析方法、毒性学上、生態毒性学上又は環境上の懸念がある不純物の定量方法及び製造時の有効成分、薬害軽減剤又は協力剤中に 1g/kg 以上の量が存在する不純物の定量方法は、妥当性が検証され、十分に特異的で、正確に校正され、正確で精密なものであることが示されたものでなければならない。

3.5.2. 植物、動物及び環境のマトリックス並びに必要に応じ、飲料水における有効成分及び関係代謝産物の残留物の分析方法は、妥当性が検証され、懸念のレベルに関して十分な感度があることが示されたものでなければならない。

3.5.3. 評価は、第 29 条第 6 項にいう植物防疫剤の評価及び認可に係る統一原則に従って実施されたものでなければならない。

### 3.6. ヒトの健康への影響

3.6.1. 該当がある場合には、ADI、AOEL 及び ARfD が設定される。当該値の設定時に、影響の種類と重大さ及びヒトにおける特定の集団の脆弱性を考慮して、少なくとも 100 の適切な安全マージンが確保される。発達神経毒性影響又は免疫毒性影響といった重大な影響が、特に重要なものと判断されたときは、より大きな安全マージンが検討され、必要に応じて適用される。

3.6.2. 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤に係るデータ要求に従って実施されたより高次の遺伝毒性実験の評価並びに科学文献の総括を含むその他の利用可能なデータ及び情報であって EFSA が審査したものの評価に基づき、規則 (EC) No 1272/2008 の規定に従った変異原物質カテゴリー 1A 又は 1B に分類されない、又は

分類されていない場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。

- 3.6.3. 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤に係るデータ要求に従って実施された発がん性実験の評価並びに科学文献の総括を含むその他の利用可能なデータ及び情報であって EFSA が審査したものの評価に基づき、規則 (EC) No 1272/2008 の規定に従って発がん性物質カテゴリー 1A 又は 1B に分類されない、又は分類されていない場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。ただし、植物防疫剤中の有効成分、薬害軽減剤又は協力剤へのヒトの曝露が、提案された現実的な使用条件下で無視できる場合、すなわち、当該製剤が閉鎖系やヒトとの接触を排除したその他の条件で使用され、かつ、食品及び飼料中の当該有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の残留物が規則 (EC) No 396/2005 第 18 条第 1 項第 b 号に従って設定されたデフォルト値を超えない場合には、発がん性カテゴリーにかかわらず承認することができる。
- 3.6.4. 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤に係るデータ要求に従って実施された繁殖毒性実験の評価並びに科学文献の総括を含むその他の利用可能なデータ及び情報であって EFSA が審査したものの評価に基づき、規則 (EC) No 1272/2008 の規定に従って繁殖毒性カテゴリー 1A 又は 1B に分類されない、又は分類されていない場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。ただし、植物防疫剤中の有効成分、薬害軽減剤又は協力剤へのヒトの曝露が、提案された現実的な使用条件下で無視できる場合、すなわち、当該製剤が閉鎖系やヒトとの接触を排除したその他の条件で使用され、かつ、食品及び飼料中の当該有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の残留物が規則 (EC) No 396/2005 第 18 条第 1 項第 b 号に従って設定されたデフォルト値を超えない場合には、繁殖毒性カテゴリーにかかわらず承認することができる。
- 3.6.5. 共同体において若しくは国際的に合意されたテストガイドラインの評価又は科学文献の総括を含むその他の利用可能なデータ及び情報であって EFSA が審査したものの評価に基づき、ヒトに悪影響をもたらす内分泌かく乱性を有さないとみなされる場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。ただし、植物防疫剤中の有効成分、薬害軽減剤又は協力剤へのヒトの曝露が、提案された現実的な使用条件下で無視できる場合、すなわち、当該製剤が閉鎖系やヒトとの接触を排除したその他の条件で使用され、かつ、食品及び飼料中の当該有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の残留物が規則 (EC) No 396/2005 第 18 条第 1 項第 b 号に従って設定されたデフォルト値を超えない場合には、ヒトへの内分泌かく乱性の有無にかかわらず承認することができる。

2013 年 12 月 14 日までに、欧州委員会はフードチェーン及び動物衛生に係る常任委員会に対し、内分泌かく乱性を決定する特別の科学的基準に関する措置の案を示し、当該案は、第 79 条第 4 項にいう審査を伴う規制手続に従って採択する。

これらの基準が採択されるまでの間は、規則 (EC) No 1272/2008 の規定に従って発がん性カテゴリー 2 及び繁殖毒性カテゴリー 2 に分類され、又は分類される必要がある物質は、内分泌かく乱性を有するとみなされる。

さらに、規則 (EC) No 1272/2008 の規定に従って繁殖毒性カテゴリー 2 に分類され、内分泌器官に毒性影響を有する物質は、当該内分泌かく乱性を有するとみなすことができる。

### 3.7. 環境中の運命及び動態

#### 3.7.1. 残留性有機汚染物質 (POP) とみなされない場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。

次の3つの基準全てを満たす物質は POP である。

##### 3.7.1.1. 残留性

水中で 50%に分解するのにかかる時間 (DT50) が 2 ヶ月を超えるか、土壌中の DT50 が 6 ヶ月を超えるか又は底質中の DT50 が 6 ヶ月を超えることの証拠がある場合、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は残留性基準を満たす。

##### 3.7.1.2. 生物蓄積性

次の証拠がある場合には、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は生物蓄積性基準を満たす。

—水生生物における生物濃縮係数又は生物蓄積係数が 5,000 を超えるか若しくは当該データがない場合に n-オクタノール/水分配係数 (log Ko/w) が 5 を超えること、又は

—有効成分、薬害軽減剤又は協力剤について、その他の非標的生物において高い生物蓄積性、高い毒性又は生態毒性といった懸念されるその他の理由があること

##### 3.7.1.3. 長距離環境移動可能性

次の場合には、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は長距離環境移動可能性の基準を満たす。

—放出源から離れた場所における有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の測定値が、潜在的な懸念を有するものである場合

—モニタリングデータにより、受け手となる環境への移動可能性がある有効成分、薬害軽減剤又は協力剤の長距離環境移動が、大気、水又は移動性生物を介して生じたことが示される場合、又は

—環境動態の性質又はモデルの結果により、放出源から離れた場所で受け手となる環境への移動の可能性がある有効成分、薬害軽減剤又は協力剤に、大気、水又は移動性生物を介した長距離環境移動可能性があることが実証された場合。大気を通じて著しく移動する有効成分、薬害軽減剤又は協力剤については、大気における DT50 が 2 日を超える場合

#### 3.7.2. 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤が残留性、生物蓄積性及び毒性のある (PBT) 物質とみなされない場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。

次の3つの基準全てを満たす物質はPBT物質である。

#### 3.7.2.1. 残留性

有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は次の場合に残留性基準を満たす。

－海水中の半減期が60日を超える場合

－淡水又は汽水中の半減期が40日を超える場合

－海洋底質中の半減期が180日を超える場合

－淡水底質又は汽水底質中の半減期が120日を超える場合、又は

－土壌中の半減期が120日を超える場合

環境中の残留性の評価は、適切な条件下で集められた、利用可能な半減期のデータに基づく。当該データは申請者により記述される。

#### 3.7.2.2. 生物蓄積性

生物濃縮係数が2,000を超える場合、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は生物蓄積性基準を満たす。

生物蓄積性の評価は、水生生物の生物濃縮に関する測定データに基づく。淡水生物及び海洋生物両方のデータを用いることができる。

#### 3.7.2.3. 毒性

次の場合には、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は毒性基準を満たす。

－海洋生物又は淡水生物に対する長期無影響濃度（NOEC）が0.01mg/l未満の場合

－物質が、規則（EC）No 1272/2008に従って発がん性（カテゴリー1A又は1B）、変異原性（カテゴリー1A又は1B）又は繁殖毒性（カテゴリー1A、1B又は2）に分類される場合、又は

－規則（EC）No 1272/2008に従って分類STOT RE 1又はSTOT RE 2により特定された慢性毒性に関するその他の証拠がある場合

3.7.3. 有効成分、薬害軽減剤又は協力剤が高残留性・高生物蓄積性物質（vPvB:very persistent and very bioaccumulative substance）とみなされない場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。

次の基準の両方を満たす物質は vPvB 物質である。

#### 3.7.3.1. 残留性

次の場合には、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は「高残留性(very persistent)」基準を満たす。

－海水、淡水又は汽水中の半減期が 60 日を超える場合

－海洋底質、淡水底質又は汽水底質中の半減期が 180 日を超える場合、又は

－土壌中の半減期が 180 日を超える場合

#### 3.7.3.2. 生物蓄積性

生物濃縮係数が 5,000 を超える場合、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は「高生物蓄積性(very accumulative)」基準を満たす。

### 3.8. 生態毒性

3.8.1. 第 29 条第 6 項にいう植物防疫剤の評価及び認可に係る統一原則に定められた基準に従い、リスク評価により、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤を含有する植物防疫剤の提案された現実的な使用条件下で、リスクが許容できると実証された場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。当該評価は、影響の重大さ、データの不確かさ及び有効成分、薬害軽減剤又は協力剤が意図された使用により悪影響をもたらすことが見込まれる生物集団の数を考慮しなければならない。

3.8.2. 共同体において又は国際的に合意されたテストガイドラインの評価に基づき、非標的生物に悪影響をもたらす内分泌かく乱性を有しないとみなされる場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。ただし、植物防疫剤中の有効成分に対する非標的生物の曝露が、提案された現実的な使用条件下で無視できる場合には、非標的生物への内分泌かく乱性の有無にかかわらず承認することができる。

3.8.3. 共同体において又は国際的に合意されたテストガイドラインに基づく適切なリスク評価の後、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤を含有する植物防疫剤の提案された使用条件下での使用が次の事項に該当することが立証された場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。

－ミツバチの曝露が無視できる結果となること、又は

－ミツバチ幼虫及びミツバチの行動への影響を考慮して、群の生存及び発達に対して許容できない急性又は慢性の影響を有さないこと

### 3.9. 規制対象残留物

該当がある場合には、リスク評価及び執行の目的のために規制対象残留物が定められる場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。

### 3.10. 地下水に関する運命と動態

一つ以上の代表的な使用について、現実的な使用条件に従った植物防疫剤の施用の結果として、地下水中の有効成分、代謝産物、分解産物又は反応産物の予測濃度が、第 29 条第 6 項にいう植物防疫剤の評価及び認可に係る統一原則の各基準に適合していることが立証された場合に限り、有効成分、薬害軽減剤又は協力剤は承認される。

## 4. 代替候補

次の条件のいずれかを満たす場合、有効成分は、第 24 条に従って代替候補として承認される。

—物質／使用カテゴリーのグループ内で、大部分の承認された有効成分の ADI、ARfD 又は AOEL よりも当該有効成分の ADI、ARfD 又は AOEL が著しく低い場合

—PBT 物質とみなされる基準を二つ満たす場合

—（大がかりな個人用保護具又は非常に大きな緩衝帯といった）非常に厳しいリスク管理措置をとってもなお、使用／曝露パターンの組み合わせから、例えば、地下水へのリスクの高い可能性といった懸念をもたらす使用状況になってしまうような、（発達神経毒性影響又は免疫毒性影響といった）重大な影響の性質に関係した、懸念される理由がある場合

—不活性異性体を著しく含有する場合

—当該物質がポイント 3.6.3 に定められた基準に従って除外されていない場合に、規則（EC）No 1272/2008 の規定に従って発がん性物質カテゴリー 1A 又は 1B に分類されている又はされることとなる場合

—当該物質がポイント 3.6.4 に定められた基準に従って除外されていない場合に、規則（EC）No 1272/2008 の規定に従って繁殖毒性カテゴリー 1A 又は 1B に分類されている又はされることとなる場合

—当該物質がポイント 3.6.5 に定められた基準に従って除外されていない場合に、共同体において若しくは国際的に合意されたテストガイドラインの評価又はその他の利用可能なデータ及び情報であって EFSA が審査したものの評価に基づき、ヒトに悪影響をもたらす内分泌かく乱性を有するとみなされる場合

## 5. 低リスク有効成分

規則（EC）No 1272/2008 に従って少なくとも次の一つに分類され、又はされなければならない場合には、有効成分は低リスクとみなされない。

－発がん性あり

－変異原性あり

－繁殖毒性あり

－感作物質

－猛毒性又は毒性あり

－爆発性あり

－腐食性あり

次の場合にも低リスクとはみなされない。

－残留性（土壌中の半減期が 60 日を超える）がある場合

－生物濃縮係数が 100 を超える場合

－内分泌かく乱性物質とみなされる場合、又は

－神経毒性影響又は免疫毒性影響を有する場合

附属書Ⅲ

第 27 条にいう植物防疫剤に含むことが許容されない製剤助剤のリスト

(空欄)



## 第 50 条に従った比較評価

### 1. 比較評価の条件

代替の植物防疫剤又は非化学的な管理法若しくは防除法を選好することにより植物防疫剤の認可を拒絶又は撤回すること（「代替（substitution）」という）を検討する場合、当該代替法は、科学技術の知識を踏まえ、健康又は環境へのリスクが著しく低いことを示さなければならない。標的生物に対して同様の効果を有し、経済上及び実際上の著しい不利益をもたらさずに利用することができるか否かを実証するため、代替法の評価が実施される。

認可の拒絶又は撤回の追加条件は次のとおり。

- (a) その他の方法又は有効成分の化学的な多様性が、標的生物における抵抗性の発生を最小化するのに十分な場合に限り、代替が適用される。
- (b) 植物防疫剤の使用によりヒトの健康又は環境への、著しく高いレベルのリスクがある場合、当該植物防疫剤に限り、代替が適用される。
- (c) まだ利用できない場合に、必要に応じ、実際の使用から経験を得る可能性を考慮した後に限り、代替が適用される。

### 2. リスクにおける有意差

リスクにおける有意差は、権限ある当局によりケースバイケースで特定される。有効成分及び植物防疫剤の性質並びに食品、飼料、飲料水又は環境を通じた直接的又は間接的な、ヒトにおける異なる部分集団（専門使用者若しくは非専門使用者、第三者、作業員、住民、特定の脆弱な集団又は消費者）に対する曝露の可能性が考慮される。使用に関して課された制約の厳格さ及び規定された個人用保護具といったその他の要素も考慮される。

環境については、該当がある場合には、異なる植物防疫剤の毒性曝露比（TER）の最小係数 10 が、リスクにおける有意差とみなされる。

### 3. 実際上及び経済上の著しい不利益

使用者の実際上又は経済上の著しい不利益とは、標的生物の十分な管理が維持できなくなる結果となるような、作業慣行又は事業活動の定量可能な大きな減損と定義される。例えば代替物の使用に係る技術的設備が利用できないか、又は経済的に実施できない場合に、そのような大きな減損がありうる。

比較評価により、植物防疫剤の使用の制約又は禁止がそのような不利益をもたらすことが示唆される場合には、意志決定手続においてこのことが考慮される。この状況は実証されなければならない。

比較評価では、認可されたマイナー使用を考慮する。

附属書V

第 83 条にいう廃止される指令及びそれらの後続する改正

A. 指令 91/414/EEC

指令 91/414/EEC の改正法	移行期限
略	略

B. 指令 79/117/EEC

指令 79/117/EEC の改正法	移行期限
略	略

This document is meant purely as a documentation tool and the institutions do not assume any liability for its contents

► **B** 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

(OJ L 309, 24.11.2009, p. 1)

Amended by:

		Official Journal		
		No	page	date
► <b><u>M1</u></b>	Council Regulation (EU) No 518/2013 of 13 May 2013	L 158	72	10.6.2013



**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**

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE  
EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and  
in particular Article 37(2), Article 95 and Article 152(4)(b) thereof,

Having regard to the proposal from the Commission,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social  
Committee <sup>(1)</sup>,

Having regard to the opinion of the Committee of the Regions <sup>(2)</sup>,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the  
Treaty <sup>(3)</sup>,

Whereas:

- (1) Council Directive 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the  
placing of plant protection products on the market <sup>(4)</sup> provides for  
rules governing plant protection products and the active  
substances contained in those products.
- (2) Following the progress report presented by the Commission  
under Directive 91/414/EEC, the European Parliament by its  
Resolution of 30 May 2002 <sup>(5)</sup> and the Council in its Conclusions  
of 12 December 2001 asked the Commission to review Directive  
91/414/EEC and identified a number of issues for the  
Commission to address.
- (3) In the light of the experience gained from the application of  
Directive 91/414/EEC and of recent scientific and technical  
developments, that Directive should be replaced.
- (4) By way of simplification, the new act should also repeal Council  
Directive 79/117/EEC of 21 December 1978 prohibiting the  
placing on the market and use of plant protection products  
containing certain active substances <sup>(6)</sup>.

<sup>(1)</sup> OJ C 175, 27.7.2007, p. 44.

<sup>(2)</sup> OJ C 146, 30.6.2007, p. 48.

<sup>(3)</sup> Opinion of the European Parliament of 23 October 2007 (OJ C 263 E,  
16.10.2008, p. 181), Council Common Position of 15 September 2008 (OJ  
C 266 E, 21.10.2008, p. 1) and European Parliament Position of 13 January  
2009 (not yet published in the Official Journal). Council Decision of  
24 September 2009.

<sup>(4)</sup> OJ L 230, 19.8.1991, p. 1.

<sup>(5)</sup> OJ C 187 E, 7.8.2003, p. 173.

<sup>(6)</sup> OJ L 33, 8.2.1979, p. 36.

**▼B**

- (5) To simplify application of the new act and to ensure consistency throughout the Member States, it should take the form of a Regulation.
- (6) Plant production has a very important place in the Community. One of the most important ways of protecting plants and plant products against harmful organisms, including weeds, and of improving agricultural production is the use of plant protection products.
- (7) Plant protection products can however also have non-beneficial effects on plant production. Their use may involve risks and hazards for humans, animals and the environment, especially if placed on the market without having been officially tested and authorised and if incorrectly used.
- (8) The purpose of this Regulation is to ensure a high level of protection of both human and animal health and the environment and at the same time to safeguard the competitiveness of Community agriculture. Particular attention should be paid to the protection of vulnerable groups of the population, including pregnant women, infants and children. The precautionary principle should be applied and this Regulation should ensure that industry demonstrates that substances or products produced or placed on the market do not have any harmful effect on human or animal health or any unacceptable effects on the environment.
- (9) In order to remove as far as possible obstacles to trade in plant protection products existing due to the different levels of protection in the Member States, this Regulation should also lay down harmonised rules for the approval of active substances and the placing on the market of plant protection products, including the rules on the mutual recognition of authorisations and on parallel trade. The purpose of this Regulation is thus to increase the free movement of such products and availability of these products in the Member States.
- (10) Substances should only be included in plant protection products where it has been demonstrated that they present a clear benefit for plant production and they are not expected to have any harmful effect on human or animal health or any unacceptable effects on the environment. In order to achieve the same level of protection in all Member States, the decision on acceptability or non-acceptability of such substances should be taken at Community level on the basis of harmonised criteria. These criteria should be applied for the first approval of an active substance under this Regulation. For active substances already approved, the criteria should be applied at the time of renewal or review of their approval.
- (11) The development of non-animal test methods should be promoted in order to produce safety data relevant to humans and to replace animal studies currently in use.

**▼B**

- (12) In the interest of predictability, efficiency and consistency, a detailed procedure should be laid down for assessing whether an active substance can be approved. The information to be submitted by interested parties for the purposes of approval of a substance should be specified. In view of the amount of work connected with the approval procedure, it is appropriate that the evaluation of such information be performed by a Member State acting as a rapporteur for the Community. To ensure consistency in evaluation, an independent scientific review should be performed by the European Food Safety Authority established by Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety <sup>(1)</sup> (the Authority). It should be clarified that the Authority performs a risk assessment whilst the Commission should perform the risk management role and take the final decision on an active substance. Provisions should be included to ensure the transparency of the evaluation process.
- (13) For ethical reasons, the assessment of an active substance or a plant protection product should not be based on tests or studies involving the deliberate administration of the active substance or plant protection product to humans with the purpose of determining a human ‘no observed effect level’ of an active substance. Similarly, toxicological studies carried out on humans should not be used to lower the safety margins for active substances or plant protection products.
- (14) To speed up the approval of active substances, strict deadlines should be established for the different procedural steps.
- (15) In the interest of safety, the approval period for active substances should be limited in time. The approval period should be proportionate to the possible risks inherent in the use of such substances. Experience gained from the actual use of plant protection products containing the substances concerned and any developments in science and technology should be taken into account when any decision regarding the renewal of an approval is taken. The renewal of the approval should be for a period not exceeding 15 years.
- (16) The possibility of amending or withdrawing the approval of an active substance in cases where the criteria for approval are no longer satisfied, or where compliance with Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy <sup>(2)</sup> is compromised, should be provided for under certain conditions.
- (17) The evaluation of an active substance may reveal that it presents considerably less of a risk than other substances. In order to favour the inclusion of such a substance in plant protection products, it is appropriate to identify such substances and to facilitate the placing on the market of plant protection products containing them. Incentives should be given for the placing on the market of low-risk plant protection products.

<sup>(1)</sup> OJ L 31, 1.2.2002, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 327, 22.12.2000, p. 1.

**▼B**

- (18) Certain substances which are not predominantly used as plant protection products may be of value for plant protection, but the economic interest of applying for approval may be limited. Therefore, specific provisions should ensure that such substances, as far as their risks are acceptable, may also be approved for plant protection use.
- (19) Some active substances with certain properties should be identified at Community level as candidates for substitution. Member States should regularly examine plant protection products containing such active substances with the aim of replacing them by plant protection products containing active substances which require less risk mitigation or by non-chemical control or prevention methods.
- (20) In certain Member States non-chemical control or prevention methods, which are significantly safer for human and animal health and for the environment, have been established and generally applied for certain uses. In exceptional cases Member States should also be able to apply the comparative assessment when granting authorisation for plant protection products.
- (21) In addition to active substances, plant protection products may contain safeners or synergists for which similar rules should be provided. The technical rules necessary for the evaluation of such substances should be established. Substances currently on the market should only be evaluated after those rules have been established.
- (22) Plant protection products may also contain co-formulants. It is appropriate to provide a list of co-formulants which should not be included in plant protection products.
- (23) Plant protection products containing active substances can be formulated in many ways and used on a variety of plants and plant products, under different agricultural, plant health and environmental (including climatic) conditions. Authorisations for plant protection products should therefore be granted by Member States.
- (24) The provisions governing authorisation must ensure a high standard of protection. In particular, when granting authorisations of plant protection products, the objective of protecting human and animal health and the environment should take priority over the objective of improving plant production. Therefore, it should be demonstrated, before plant protection products are placed on the market, that they present a clear benefit for plant production and do not have any harmful effect on human or animal health, including that of vulnerable groups, or any unacceptable effects on the environment.
- (25) In the interest of predictability, efficiency and consistency, criteria, procedures and conditions for the authorisation of plant protection products should be harmonised, account being taken of the general principles of protection of human and animal health and the environment.



**▼B**

- (26) Where the decision on approval cannot be finalised within the period provided for due to reasons not falling under the responsibility of the applicant, Member States should be able to grant the provisional authorisations for a limited period in order to facilitate the transition to the approval procedure provided for under this Regulation. In the light of the experience gained from the approval of the active substances under this Regulation, the provisions on provisional authorisations should cease to apply or be extended after the period of five years, if necessary.
- (27) The active substances contained in a plant protection product can be produced by different manufacturing processes, leading to differences in specifications. Such differences may have safety implications. For efficiency reasons, a harmonised procedure at Community level should be provided for the assessment of those differences.
- (28) Good administrative cooperation between Member States should be increased during all steps of the authorisation procedure.
- (29) The principle of mutual recognition is one of the means of ensuring the free movement of goods within the Community. To avoid any duplication of work, to reduce the administrative burden for industry and for Member States and to provide for more harmonised availability of plant protection products, authorisations granted by one Member State should be accepted by other Member States where agricultural, plant health and environmental (including climatic) conditions are comparable. Therefore, the Community should be divided into zones with such comparable conditions in order to facilitate such mutual recognition. However, environmental or agricultural circumstances specific to the territory of one or more Member States might require that, on application, Member States recognise or amend an authorisation issued by another Member State, or refuse to authorise the plant protection product in their territory, where justified as a result of specific environmental or agricultural circumstances or where the high level of protection of both human and animal health and the environment required by this Regulation cannot be achieved. It should also be possible to impose appropriate conditions having regard to the objectives laid down in the National Action Plan adopted in accordance with Directive 2009/128/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 establishing a framework for Community action to achieve a sustainable use of pesticides <sup>(1)</sup>.
- (30) The economic incentive for industry to apply for an authorisation is limited for certain uses. In order to ensure that diversification of agriculture and horticulture is not jeopardised by the lack of availability of plant protection products, specific rules should be established for minor uses.
- (31) Where identical plant protection products are authorised in different Member States, a simplified procedure for granting a parallel trade permit should be provided for in this Regulation, in order to facilitate the trade between Member States of such products.

<sup>(1)</sup> See page 71 of this Official Journal.

**▼B**

- (32) In exceptional cases, Member States should be permitted to authorise plant protection products not complying with the conditions provided for in this Regulation, where it is necessary to do so because of a danger or threat to plant production or ecosystems which cannot be contained by any other reasonable means. Such temporary authorisations should be reviewed at Community level.
- (33) Community seeds legislation provides for free movement of seeds within the Community but does not contain a specific provision concerning seeds treated with plant protection products. Such a provision should therefore be included in this Regulation. If treated seeds constitute a serious risk to human or animal health or to the environment, Member States should have the possibility of taking protective measures.
- (34) To promote innovation, special rules should be established permitting the use of plant protection products in experiments even where they have not yet been authorised.
- (35) To ensure a high level of protection of human and animal health and the environment, plant protection products should be used properly, in accordance with their authorisation, having regard to the principles of integrated pest management and giving priority to non-chemical and natural alternatives wherever possible. The Council should include in the statutory management requirement referred to in Annex III to Council Regulation (EC) No 1782/2003 of 29 September 2003 establishing common rules for direct support schemes under the common agricultural policy and establishing certain support schemes for farmers<sup>(1)</sup>, the principles of integrated pest management, including good plant protection practice and non-chemical methods of plant protection and pest and crop management.
- (36) In addition to this Regulation and Directive 2009/128/EC, a thematic strategy on the sustainable use of pesticides was adopted. In order to achieve coherence between these instruments, the user should know from the product label where, when and under what circumstances a plant protection product may be used.
- (37) A system of exchange of information should be established. Member States should make available to each other, the Commission and the Authority the particulars and scientific documentation submitted in connection with applications for authorisation of plant protection products.
- (38) Adjuvants may be used to increase the efficacy of a plant protection product. Their placing on the market or use should be forbidden where they contain a co-formulant which has been prohibited. The technical rules necessary for the authorisation should be established.

<sup>(1)</sup> OJ L 270, 21.10.2003, p. 1.

**▼B**

- (39) Studies represent a major investment. This investment should be protected in order to stimulate research. For this reason, tests and studies, other than those involving vertebrate animals, which will be subject to obligatory data sharing, lodged by one applicant with a Member State should be protected against use by another applicant. This protection should, however, be limited in time in order to allow competition. It should also be limited to studies which are genuinely necessary for regulatory purposes, to avoid applicants artificially extending the period of protection by submitting new studies which are not necessary. Business operators, in particular small and medium sized enterprises, should have the same opportunities in respect of market access.
- (40) The use of non-animal test methods and other risk assessment strategies should be promoted. Animal testing for the purposes of this Regulation should be minimised and tests on vertebrates should be undertaken as a last resort. In accordance with Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes<sup>(1)</sup>, tests on vertebrate animals must be replaced, restricted or refined. Therefore, rules should be laid down to avoid duplicative testing and duplication of tests and studies on vertebrates should be prohibited. For the purpose of developing new plant protection products, there should be an obligation to allow access to studies on vertebrates on reasonable terms and the results and the costs of tests and studies on animals should be shared. In order to allow operators to know what studies have been carried out by others, Member States should keep a list of such studies even where they are not covered by the above system of compulsory access.
- (41) As different rules are applied by Member States, the Commission and the Authority in relation to access to and confidentiality of documents, it is appropriate to clarify the provisions concerning access to information contained in the documents in the possession of these authorities and the confidentiality of these documents.
- (42) Directive 1999/45/EC of the European Parliament and of the Council of 31 May 1999 concerning the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the classification, packaging and labelling of dangerous preparations<sup>(2)</sup> applies to the classification, packaging and labelling of plant protection products. However, to improve further the protection of users of plant protection products, of consumers of plants and plant products and of the environment, further specific rules are appropriate which take account of the specific conditions of use of plant protection products.

<sup>(1)</sup> OJ L 358, 18.12.1986, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 200, 30.7.1999, p. 1.

**▼B**

- (43) To ensure that advertisements do not mislead users of plant protection products or the public, it is appropriate to lay down rules on the advertising of those products.
- (44) Provisions on record-keeping and information about the use of plant protection products should be established in order to raise the level of protection of human and animal health and the environment by ensuring the traceability of potential exposure, to increase the efficiency of monitoring and control and to reduce the costs of monitoring water quality.
- (45) Provisions on control and inspection arrangements with regard to the marketing and use of plant protection products should ensure correct, safe and harmonised implementation of the requirements laid down in this Regulation in order to achieve a high level of protection of both human and animal health and the environment.
- (46) Regulation (EC) No 882/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on official controls performed to ensure the verification of compliance with feed and food law, animal health and animal welfare rules <sup>(1)</sup> provides for control measures for the use of plant protection products at all stages of the production of food, including record-keeping on the use of plant protection products. Similar rules on monitoring and controls relating to the storage and use of plant protection products not covered by Regulation (EC) No 882/2004 should be adopted by the Commission. The bureaucratic burden on farmers should be as limited as possible.
- (47) The measures provided for in this Regulation should apply without prejudice to other Community legislation, in particular Directive 2009/128/EC, Directive 2000/60/EC, Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin <sup>(2)</sup> and Community legislation on the protection of workers and anyone concerned with the contained use and deliberate release of genetically modified organisms.
- (48) It is necessary to establish procedures for the adoption of emergency measures in situations where an approved active substance, a safener, a synergist or a plant protection product is likely to constitute a serious risk to human or animal health or the environment.
- (49) Member States should lay down rules on penalties applicable to infringements of this Regulation and should take the measures necessary to ensure that they are implemented.

<sup>(1)</sup> OJ L 165, 30.4.2004, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 70, 16.3.2005, p. 1.

**▼B**

- (50) General civil and criminal liability in the Member States of the manufacturer and, where applicable, of the person responsible for placing the plant protection product on the market or using it should remain applicable.
- (51) Member States should have the possibility of recovering the costs of the procedures associated with the application of this Regulation from those seeking to place, or placing, plant protection products or adjuvants on the market and from those applying for the approval of active substances, safeners or synergists.
- (52) Member States should designate the necessary national competent authorities.
- (53) The Commission should facilitate the application of this Regulation. Therefore, it is appropriate to provide for the necessary financial resources and the possibility of amending certain provisions of this Regulation in the light of experience or of developing technical notes for guidance.
- (54) The measures necessary for the implementation of this Regulation should be adopted in accordance with Council Decision 1999/468/EC of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission <sup>(1)</sup>.
- (55) In particular, the Commission should be empowered to adopt harmonised methods to determine the nature and quantity of active substances, safeners and synergists, and where appropriate of relevant impurities and co-formulants, and maximum quantities of plant protection products to be released, and to adopt Regulations concerning labelling requirements, controls and rules for adjuvants, establishing a work programme for safeners and synergists, including their data requirements, postponing the expiry of the approval period, extending the date for provisional authorisations, setting the information requirements for parallel trade and on inclusion of co-formulants, as well as amendments to the Regulations on data requirements and on uniform principles for evaluation and authorisation and to the Annexes. Since those measures are of general scope and are designed to amend non-essential elements of this Regulation, *inter alia*, by supplementing it with new non-essential elements, they must be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny provided for in Article 5a of Decision 1999/468/EC.
- (56) On grounds of efficiency, the normal time limits for the regulatory procedure with scrutiny should be curtailed for the adoption of a Regulation postponing the expiry of the approval period for a period sufficient to examine the application.
- (57) Furthermore, it is appropriate to transfer certain current provisions set out in the Annexes to Directive 91/414/EEC into separate legal instruments to be adopted by the Commission within 18 months after the entry into force of this Regulation. Since these current provisions should be, as a first step, transferred into new legal instruments and thus be adopted without any substantial modification, the advisory procedure is the most appropriate.

<sup>(1)</sup> OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

**▼B**

- (58) It is also appropriate to use the advisory procedure to adopt some purely technical measures, in particular technical guidelines in view of their non-binding character.
- (59) Certain provisions of Directive 91/414/EEC should remain applicable during the transitional period,

HAVE ADOPTED THIS REGULATION:

## CHAPTER I

## GENERAL PROVISIONS

*Article 1***Subject matter and purpose**

1. This Regulation lays down rules for the authorisation of plant protection products in commercial form and for their placing on the market, use and control within the Community.
2. This Regulation lays down both rules for the approval of active substances, safeners and synergists, which plant protection products contain or consist of, and rules for adjuvants and co-formulants.
3. The purpose of this Regulation is to ensure a high level of protection of both human and animal health and the environment and to improve the functioning of the internal market through the harmonisation of the rules on the placing on the market of plant protection products, while improving agricultural production.
4. The provisions of this Regulation are underpinned by the precautionary principle in order to ensure that active substances or products placed on the market do not adversely affect human or animal health or the environment. In particular, Member States shall not be prevented from applying the precautionary principle where there is scientific uncertainty as to the risks with regard to human or animal health or the environment posed by the plant protection products to be authorised in their territory.

*Article 2***Scope**

1. This Regulation shall apply to products, in the form in which they are supplied to the user, consisting of or containing active substances, safeners or synergists, and intended for one of the following uses:
- (a) protecting plants or plant products against all harmful organisms or preventing the action of such organisms, unless the main purpose of these products is considered to be for reasons of hygiene rather than for the protection of plants or plant products;
  - (b) influencing the life processes of plants, such as substances influencing their growth, other than as a nutrient;

**▼B**

- (c) preserving plant products, in so far as such substances or products are not subject to special Community provisions on preservatives;
- (d) destroying undesired plants or parts of plants, except algae unless the products are applied on soil or water to protect plants;
- (e) checking or preventing undesired growth of plants, except algae unless the products are applied on soil or water to protect plants.

These products are referred to as 'plant protection products'.

2. This Regulation shall apply to substances, including micro-organisms having general or specific action against harmful organisms or on plants, parts of plants or plant products, referred to as 'active substances'.

3. This Regulation shall apply to the following:

- (a) substances or preparations which are added to a plant protection product to eliminate or reduce phytotoxic effects of the plant protection product on certain plants, referred to as 'safeners';
- (b) substances or preparations which, while showing no or only weak activity as referred to in paragraph 1, can give enhanced activity to the active substance(s) in a plant protection product, referred to as 'synergists';
- (c) substances or preparations which are used or intended to be used in a plant protection product or adjuvant, but are neither active substances nor safeners or synergists, referred to as 'co-formulants';
- (d) substances or preparations which consist of co-formulants or preparations containing one or more co-formulants, in the form in which they are supplied to the user and placed on the market to be mixed by the user with a plant protection product and which enhance its effectiveness or other pesticidal properties, referred to as 'adjuvants'.

### *Article 3*

#### **Definitions**

For the purposes of this Regulation, the following definitions shall apply:

1. 'residues' means one or more substances present in or on plants or plant products, edible animal products, drinking water or elsewhere in the environment and resulting from the use of a plant protection product, including their metabolites, breakdown or reaction products;
2. 'substances' means chemical elements and their compounds, as they occur naturally or by manufacture, including any impurity inevitably resulting from the manufacturing process;
3. 'preparations' means mixtures or solutions composed of two or more substances intended for use as a plant protection product or as an adjuvant;

**▼B**

4. 'substance of concern' means any substance which has an inherent capacity to cause an adverse effect on humans, animals or the environment and is present or is produced in a plant protection product in sufficient concentration to present risks of such an effect.

Such substances include, but are not limited to, substances meeting the criteria to be classified as hazardous in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures<sup>(1)</sup>, and present in the plant protection product at a concentration leading the product to be regarded as dangerous within the meaning of Article 3 of Directive 1999/45/EC;

5. 'plants' means live plants and live parts of plants, including fresh fruit, vegetables and seeds;
6. 'plant products' means products of plant origin in an unprocessed state or having undergone only simple preparation, such as milling, drying or pressing, but excluding plants;
7. 'harmful organisms' means any species, strain or biotype belonging to the animal kingdom or plant kingdom or pathogenic agent injurious to plants or plant products;
8. 'non-chemical methods' means alternative methods to chemical pesticides for plant protection and pest management, based on agronomic techniques such as those referred to in point 1 of Annex III to Directive 2009/128/EC, or physical, mechanical or biological pest control methods;
9. 'placing on the market' means the holding for the purpose of sale within the Community, including offering for sale or any other form of transfer, whether free of charge or not, and the sale, distribution, and other forms of transfer themselves, but not the return to the previous seller. Release for free circulation into the territory of the Community shall constitute placing on the market for the purposes of this Regulation;
10. 'authorisation of a plant protection product' means an administrative act by which the competent authority of a Member State authorises the placing on the market of a plant protection product in its territory;
11. 'producer' means a person who manufactures plant protection products, active substances, safeners, synergists, co-formulants or adjuvants on his own, or who contracts this manufacturing to another party, or a person designated by the manufacturer as his sole representative for the purpose of compliance with this Regulation;
12. 'letter of access' means an original document by which the owner of data protected under this Regulation agrees to the use of such data under the specific terms and conditions by the competent authority for the purpose of granting an authorisation of a plant protection product or an approval of an active substance, synergist or safener for the benefit of another applicant;

<sup>(1)</sup> OJ L 353, 31.12.2008, p. 1.



**▼B**

13. 'environment' means waters (including ground, surface, transitional, coastal and marine), sediment, soil, air, land, wild species of fauna and flora, and any interrelationship between them, and any relationship with other living organisms;
14. 'vulnerable groups' means persons needing specific consideration when assessing the acute and chronic health effects of plant protection products. These include pregnant and nursing women, the unborn, infants and children, the elderly and workers and residents subject to high pesticide exposure over the long term;
15. 'micro-organisms' means any microbiological entity, including lower fungi and viruses, cellular or non-cellular, capable of replication or of transferring genetic material;
16. 'genetically modified organisms' means organisms in which the genetic material has been altered within the meaning of Article 2(2) of Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms <sup>(1)</sup>;
17. 'zone' means a group of Member States as defined in Annex I.

For the purpose of use in greenhouses, as post-harvest treatment, for treatment of empty storage rooms and for seed treatment the zone means all zones defined in Annex I;

18. 'good plant protection practice' means a practice whereby the treatments with plant protection products applied to given plants or plant products, in conformity with the conditions of their authorised uses, are selected, dosed and timed to ensure acceptable efficacy with the minimum quantity necessary, taking due account of local conditions and of the possibilities for cultural and biological control;
19. 'good laboratory practice' means a practice as defined in point 2.1 of Annex I to Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances <sup>(2)</sup>;
20. 'good experimental practice' means a practice in accordance with the provisions of European and Mediterranean Plant Protection Organisation (EPPO) Guidelines 181 and 152;
21. 'data protection' means the temporary right of the owner of a test or study report to prevent it being used for the benefit of another applicant;
22. 'rapporteur Member State' means the Member State which undertakes the task of evaluating an active substance, safener or synergist;

<sup>(1)</sup> OJ L 106, 17.4.2001, p. 1.

<sup>(2)</sup> OJ L 50, 20.2.2004, p. 44.

**▼B**

23. ‘tests and studies’ means investigations or experiments whose purpose is to determine the properties and behaviour of an active substance or of plant protection products, predict exposure to active substances and/or their relevant metabolites, determine safe levels of exposure and establish conditions for the safe use of plant protection products;
24. ‘authorisation holder’ means any natural or legal person holding an authorisation of a plant protection product;
25. ‘professional user’ means a professional user as defined in Article 3(1) of Directive 2009/128/EC;
26. ‘minor use’ means use of a plant protection product in a particular Member State on plants or plant products which are:
- (a) not widely grown in that Member State; or
  - (b) widely grown, to meet an exceptional plant protection need;
27. ‘greenhouse’ means a walk-in, static, closed place of crop production with a usually translucent outer shell, which allows controlled exchange of material and energy with the surroundings and prevents release of plant protection products into the environment.

For the purpose of this Regulation, closed places of plant production where the outer shell is not translucent (for example, for production of mushrooms or witloof) are also considered as greenhouses;

28. ‘post-harvest treatment’ means treatment of plants or plant products after harvest in an isolated space where no run-off is possible, for example in a warehouse;
29. ‘biodiversity’ means variability among living organisms from all sources, including terrestrial, marine and other aquatic ecosystems and the ecological complexes of which they are part; this variability may include diversity within species, between species and of ecosystems;
30. ‘competent authority’ means any authority or authorities of a Member State responsible for carrying out the tasks established under this Regulation;
31. ‘advertisement’ means a means of promoting the sale or use of plant protection products (to anyone other than the authorisation holder, the person placing the plant protection product on the market and their agents) by printed or electronic media;
32. ‘metabolite’ means any metabolite or a degradation product of an active substance, safener or synergist, formed either in organisms or in the environment.

A metabolite is deemed relevant if there is a reason to assume that it has intrinsic properties comparable to the parent substance in terms of its biological target activity, or that it poses a higher or comparable risk to organisms than the parent substance or that it has certain toxicological properties that are considered unacceptable. Such a metabolite is relevant for the overall approval decision or for the definition of risk mitigation measures;

**▼B**

33. 'impurity' means any component other than the pure active substance and/or variant which is present in the technical material (including components originating from the manufacturing process or from degradation during storage).

## CHAPTER II

## ACTIVE SUBSTANCES, SAFENERS, SYNERGISTS AND CO-FORMULANTS

## SECTION 1

*Active substances*

## Subsection 1

**Requirements and conditions for approval***Article 4***Approval criteria for active substances**

1. An active substance shall be approved in accordance with Annex II if it may be expected, in the light of current scientific and technical knowledge, that, taking into account the approval criteria set out in points 2 and 3 of that Annex, plant protection products containing that active substance meet the requirements provided for in paragraphs 2 and 3.

The assessment of the active substance shall first establish whether the approval criteria set out in points 3.6.2 to 3.6.4 and 3.7 of Annex II are satisfied. If these criteria are satisfied the assessment shall continue to establish whether the other approval criteria set out in points 2 and 3 of Annex II are satisfied.

2. The residues of the plant protection products, consequent on application consistent with good plant protection practice and having regard to realistic conditions of use, shall meet the following requirements:

- (a) they shall not have any harmful effects on human health, including that of vulnerable groups, or animal health, taking into account known cumulative and synergistic effects where the scientific methods accepted by the Authority to assess such effects are available, or on groundwater;
- (b) they shall not have any unacceptable effect on the environment.

For residues which are of toxicological, ecotoxicological, environmental or drinking water relevance, there shall be methods in general use for measuring them. Analytical standards shall be commonly available.

3. A plant protection product, consequent on application consistent with good plant protection practice and having regard to realistic conditions of use, shall meet the following requirements:

- (a) it shall be sufficiently effective;
- (b) it shall have no immediate or delayed harmful effect on human health, including that of vulnerable groups, or animal health, directly or through drinking water (taking into account substances resulting from water treatment), food, feed or air, or consequences in the workplace or through other indirect effects, taking into account known cumulative and synergistic effects where the scientific methods accepted by the Authority to assess such effects are available; or on groundwater;

**▼B**

- (c) it shall not have any unacceptable effects on plants or plant products;
- (d) it shall not cause unnecessary suffering and pain to vertebrates to be controlled;
- (e) it shall have no unacceptable effects on the environment, having particular regard to the following considerations where the scientific methods accepted by the Authority to assess such effects are available:
  - (i) its fate and distribution in the environment, particularly contamination of surface waters, including estuarine and coastal waters, groundwater, air and soil taking into account locations distant from its use following long-range environmental transportation;
  - (ii) its impact on non-target species, including on the ongoing behaviour of those species;
  - (iii) its impact on biodiversity and the ecosystem.

4. The requirements of paragraphs 2 and 3 shall be evaluated in the light of uniform principles as referred to in Article 29(6).

5. For approval of an active substance, paragraphs 1, 2 and 3 shall be deemed to be satisfied where this has been established with respect to one or more representative uses of at least one plant protection product containing that active substance.

6. In relation to human health, no data collected on humans shall be used to lower the safety margins resulting from tests or studies on animals.

7. By way of derogation from paragraph 1, where on the basis of documented evidence included in the application an active substance is necessary to control a serious danger to plant health which cannot be contained by other available means including non-chemical methods, such active substance may be approved for a limited period necessary to control that serious danger but not exceeding five years even if it does not satisfy the criteria set out in points 3.6.3, 3.6.4, 3.6.5 or 3.8.2 of Annex II, provided that the use of the active substance is subject to risk mitigation measures to ensure that exposure of humans and the environment is minimised. For such substances maximum residue levels shall be set in accordance with Regulation (EC) No 396/2005.

This derogation shall not apply to active substances which are or have to be classified in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008, as carcinogenic category 1A, carcinogenic category 1B without a threshold, or toxic for reproduction category 1A.

Member States may authorise plant protection products containing active substances approved in accordance with this paragraph only when it is necessary to control that serious danger to plant health in their territory.

At the same time, they shall draw up a phasing out plan concerning the control of the serious danger by other means, including non-chemical methods, and shall without delay transmit that plan to the Commission.

**▼B***Article 5***First approval**

First approval shall be for a period not exceeding 10 years.

*Article 6***Conditions and restrictions**

Approval may be subject to conditions and restrictions including:

- (a) the minimum degree of purity of the active substance;
- (b) the nature and maximum content of certain impurities;
- (c) restrictions arising from the evaluation of the information referred to in Article 8 taking account of the agricultural, plant health and environmental, including climatic, conditions in question;
- (d) type of preparation;
- (e) manner and conditions of application;
- (f) submission of further confirmatory information to Member States, the Commission and the European Food Safety Authority, (the Authority), where new requirements are established during the evaluation process or as a result of new scientific and technical knowledge;
- (g) designation of categories of users, such as professional and non-professional;
- (h) designation of areas where the use of plant protection products, including soil treatment products, containing the active substance may not be authorised or where the use may be authorised under specific conditions;
- (i) the need to impose risk mitigation measures and monitoring after use;
- (j) any other particular conditions that result from the evaluation of information made available in the context of this Regulation.

**Subsection 2****Approval procedure***Article 7***Application**

1. An application for the approval of an active substance or for an amendment to the conditions of an approval shall be submitted by the producer of the active substance to a Member State, (the rapporteur Member State), together with a summary and a complete dossier as provided for in Article 8(1) and (2) or a scientifically reasoned justification for not providing certain parts of those dossiers, demonstrating that the active substance fulfils the approval criteria provided for in Article 4.

A joint application may be submitted by an association of producers designated by the producers for the purpose of compliance with this Regulation.

**▼B**

The application shall be examined by the Member State proposed by the applicant, unless another Member State agrees to examine it.

2. Assessment of an application may be performed by a number of Member States together under a co-rapporteur system.

3. When submitting the application, the applicant may pursuant to Article 63 request certain information, including certain parts of the dossier, to be kept confidential and shall physically separate that information.

Member States shall assess the confidentiality requests. Upon a request for access to information, the rapporteur Member State shall decide what information is to be kept confidential.

4. When submitting the application the applicant shall at the same time join a complete list of tests and studies submitted pursuant to Article 8(2) and a list of any claims for data protection pursuant to Article 59.

5. When assessing the application the rapporteur Member State may at any time consult the Authority.

*Article 8***Dossiers**

1. The summary dossier shall include the following:
  - (a) information with respect to one or more representative uses on a widely grown crop in each zone of at least one plant protection product containing the active substance, demonstrating that the approval criteria provided for in Article 4 are met; where the information submitted does not cover all zones or concern a crop which is not widely grown, justification for this approach;
  - (b) for each point of the data requirements for the active substance, the summaries and results of tests and studies, the name of their owner and of the person or institute that has carried out the tests and studies;
  - (c) for each point of the data requirements for the plant protection product, the summaries and results of tests and studies, the name of their owner and of the person or institute that carried out the tests and studies, relevant to the assessment of the criteria provided for in Article 4(2) and (3) for one or more plant protection products which are representative of the uses referred to in point (a), taking into account the fact that data gaps in the dossier, as provided for in paragraph 2 of this Article, resulting from the proposed limited range of representative uses of the active substance, may lead to restrictions in the approval;
  - (d) for each test or study involving vertebrate animals, a justification of the steps taken to avoid animal testing and duplication of tests and studies on vertebrate animals;
  - (e) a checklist demonstrating that the dossier provided for in paragraph 2 of this Article is complete in view of the uses applied for;
  - (f) the reasons why the test and study reports submitted are necessary for first approval of the active substance or for amendments to the conditions of the approval;

**▼B**

(g) where relevant, a copy of an application for a maximum residue level as referred to in Article 7 of Regulation (EC) No 396/2005 or a justification for not supplying such information;

(h) an assessment of all information submitted.

2. The complete dossier shall contain the full text of the individual test and study reports concerning all the information referred to in points (b) and (c) of paragraph 1. It shall not contain any reports of tests or studies involving the deliberate administration of the active substance or the plant protection product to humans.

3. The format of the summary dossier and the complete dossier shall be established in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2).

4. The data requirements referred to in paragraphs 1 and 2 shall contain the requirements for active substances and plant protection products as set out in Annexes II and III to Directive 91/414/EEC and laid down in Regulations adopted in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2) without any substantial modifications. Subsequent amendments to these Regulations shall be adopted in accordance with Article 78(1)(b).

5. Scientific peer-reviewed open literature, as determined by the Authority, on the active substance and its relevant metabolites dealing with side-effects on health, the environment and non-target species and published within the last 10 years before the date of submission of the dossier shall be added by the applicant to the dossier.

#### *Article 9*

#### **Admissibility of the application**

1. Within 45 days of receiving the application, the rapporteur Member State shall send the applicant a written acknowledgement, stating the date of receipt, and check whether the dossiers submitted with the application contain all the elements provided for in Article 8, using the checklist referred to in point (e) of Article 8(1). It shall also check the requests for confidentiality referred to in Article 7(3) and the complete lists of tests and studies submitted pursuant to Article 8(2).

2. Where one or more of the elements provided for in Article 8 are missing, the rapporteur Member State shall inform the applicant, setting a period for their submission. Such period shall be a maximum of 3 months.

Where at the end of that period, the applicant has not submitted the missing elements, the rapporteur Member State shall inform the applicant, the other Member States and the Commission that the application is inadmissible.

A new application for the same substance may be submitted at any time.

3. Where the dossiers submitted with the application contain all the elements provided for in Article 8, the rapporteur Member State shall notify the applicant, the other Member States, the Commission and the Authority of the admissibility of the application and start assessing the active substance.

**▼B**

After receiving that notification, the applicant shall immediately forward the dossiers as provided for in Article 8 to the other Member States, the Commission and the Authority, including the information about those parts of the dossiers in respect of which confidentiality has been requested as referred to in Article 7(3).

*Article 10***Access to the summary dossier**

The Authority shall without delay make the summary dossier referred to in Article 8(1) available to the public, excluding any information in respect of which confidential treatment has been requested and justified pursuant to Article 63, unless there is an overriding public interest in its disclosure.

*Article 11***Draft assessment report**

1. Within 12 months of the date of the notification provided for in the first subparagraph of Article 9(3), the rapporteur Member State shall prepare and submit to the Commission, with a copy to the Authority, a report, referred to as the 'draft assessment report', assessing whether the active substance can be expected to meet the approval criteria provided for in Article 4.

2. The draft assessment report shall also include where relevant, a proposal to set maximum residue levels.

The rapporteur Member State shall make an independent, objective and transparent assessment in the light of current scientific and technical knowledge.

Where, pursuant to Article 4(1), the assessment establishes that the approval criteria set out in points 3.6.2 to 3.6.4 and 3.7 of Annex II are not satisfied, the draft assessment report shall be limited to those parts of the assessment.

3. Where the rapporteur Member State needs additional studies or information, it shall set a period in which the applicant must supply those studies or that information. In that case, the 12-month period shall be extended by the additional period granted by the rapporteur Member State. The additional period shall be of a maximum of 6 months and shall cease at the moment when the additional information is received by the rapporteur Member State. It shall inform the Commission and the Authority accordingly.

Where at the end of the additional period, the applicant has not submitted the additional studies or information, the rapporteur Member State shall inform the applicant, the Commission and the Authority and shall state the missing elements in the assessment included in the draft assessment report.

4. The format of the draft assessment report shall be established in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2).

*Article 12***Conclusion by the Authority**

1. The Authority shall circulate the draft assessment report received from the rapporteur Member State to the applicant and the other Member States at the latest 30 days after its receipt. It shall ask the applicant to circulate an update of the dossier where applicable to the Member States, the Commission and the Authority.



**▼B**

The Authority shall make the draft assessment report available to the public, after giving the applicant two weeks to request, pursuant to Article 63, that certain parts of the draft assessment report be kept confidential.

The Authority shall allow a period of 60 days for the submission of written comments.

2. The Authority, where appropriate shall organise a consultation of experts, including experts from the rapporteur Member State.

Within 120 days of the end of the period provided for the submission of written comments, the Authority shall adopt a conclusion in the light of current scientific and technical knowledge using guidance documents available at the time of application on whether the active substance can be expected to meet the approval criteria provided for in Article 4 and shall communicate it to the applicant, the Member States and the Commission and shall make it available to the public. In the event of a consultation as provided for in this paragraph, the 120-day period shall be extended by 30 days.

Where appropriate, the Authority shall address in its conclusion the risk mitigation options identified in the draft assessment report.

3. Where the Authority needs additional information, it shall set a period of a maximum of 90 days for the applicant to supply it to the Member States, the Commission and the Authority.

The rapporteur Member State shall assess the additional information and submit it to the Authority without delay and at the latest within 60 days after receipt of the additional information. In that case the 120-day period provided for in paragraph 2 shall be extended by a period which shall cease at the moment when the additional assessment is received by the Authority.

The Authority may ask the Commission to consult a Community reference laboratory, designated pursuant to Regulation (EC) No 882/2004 for the purposes of verifying whether the analytical method for the determination of the residues proposed by the applicant is satisfactory and meets the requirements in Article 29(1)(g) of this Regulation. The applicant shall, if requested by the Community reference laboratory, provide samples and analytical standards.

4. The conclusion of the Authority shall include details concerning the evaluation procedure and the properties of the active substance concerned.

5. The Authority shall establish the format for its conclusion which shall include details concerning the evaluation procedure and the properties of the active substance concerned.

6. The time limits for the Authority's opinion on applications concerning maximum residue levels set out in Article 11 and for decisions on applications concerning maximum residue levels set out in Article 14 of Regulation (EC) No 396/2005 shall be without prejudice to the time limits laid down in this Regulation.

7. Where the conclusion of the Authority is adopted within the time limit set out in paragraph 2 of this Article, extended by any additional period set in accordance with paragraph 3, the provisions of Article 11 of Regulation (EC) No 396/2005 shall not apply and the provisions of Article 14 of that Regulation shall apply without delay.

**▼B**

8. Where the conclusion of the Authority is not adopted within the time limit set out in paragraph 2 of this Article, extended by any additional period set in accordance with paragraph 3, the provisions of Articles 11 and 14 of Regulation (EC) No 396/2005 shall apply without delay.

*Article 13***Approval Regulation**

1. Within six months of receiving the conclusion from the Authority, the Commission shall present a report, referred to as 'the review report', and a draft Regulation to the Committee referred to in Article 79(1), taking into account the draft assessment report by the rapporteur Member State and the conclusion of the Authority.

The applicant shall be given the possibility to submit comments on the review report.

2. On the basis of the review report, other factors legitimate to the matter under consideration and the precautionary principle where the conditions laid down in Article 7(1) of Regulation (EC) No 178/2002 are relevant, a Regulation shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), providing that:

- (a) an active substance is approved, subject to conditions and restrictions, as referred to in Article 6, where appropriate;
- (b) an active substance is not approved; or
- (c) the conditions of the approval are amended.

3. Where the approval provides for the submission of further confirmatory information as referred to in Article 6(f), the Regulation shall provide the time limit to submit the information to the Member States, the Commission and the Authority.

The rapporteur Member State shall assess the additional information and submit its assessment to the other Member States, the Commission and the Authority without delay and at the latest six months after the receipt of the additional information.

4. Approved active substances shall be included in the Regulation referred to in Article 78(3) containing the list of active substances already approved. The Commission shall maintain a list of approved active substances electronically available to the public.

**Subsection 3****Renewal and review***Article 14***Renewal of approval**

1. On application the approval of an active substance shall be renewed where it is established that the approval criteria provided for in Article 4 are satisfied.

Article 4 shall be deemed to be satisfied where this has been established with respect to one or more representative uses of at least one plant protection product containing that active substance.

Such renewal of the approval may include conditions and restrictions, as referred to in Article 6.

**▼B**

2. The renewal of the approval shall be for a period not exceeding 15 years. The renewal of approval of active substances covered by Article 4(7) shall be for a period not exceeding five years.

*Article 15***Application for renewal**

1. The application provided for in Article 14 shall be submitted by a producer of the active substance to a Member State, with a copy to the other Member States, the Commission and the Authority, no later than three years before the expiry of the approval.

2. When applying for renewal, the applicant shall identify new data he intends to submit and demonstrate that they are necessary, because of data requirements or criteria which were not applicable at the time of the last approval of the active substance or because his request is for an amended approval. The applicant shall at the same time submit a timetable of any new and ongoing studies.

The applicant shall identify, giving reasons, the parts of the information submitted that he requests to be kept confidential in accordance with Article 63 and at the same time any data protection claims pursuant to Article 59.

*Article 16***Access to the information for renewal**

The Authority shall, without delay, make available to the public the information provided by the applicant under Article 15, excluding any information in respect of which confidential treatment has been requested and justified pursuant to Article 63, unless there is an overriding public interest in its disclosure.

*Article 17***Extension of approval period for the duration of the procedure**

Where for reasons beyond the control of the applicant it appears that the approval is likely to expire before a decision has been taken on renewal, a decision shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), postponing the expiry of the approval period for that applicant for a period sufficient to examine the application.

A Regulation postponing the expiry for a period sufficient to examine the application shall be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(5) where an applicant could not give the three years' notice required under Article 15(1) because the active substance was included in Annex I to Directive 91/414/EEC for a duration which expired before 14 June 2014.

The length of that period shall be established on the basis of the following:

- (a) the time needed to provide the information requested;
- (b) the time needed to complete the procedure;
- (c) where appropriate, the need to ensure the establishment of a coherent work programme, as provided for in Article 18.

*Article 18***Work programme**

The Commission may establish a work programme grouping together similar active substances setting priorities on the basis of safety concerns for human and animal health or the environment and taking into account, as far as possible, the need for an effective control and resistance management of target pest. The programme may require interested parties to submit all the necessary data to the Member States, the Commission and the Authority within a period provided for in the programme.

The programme shall include the following:

- (a) the procedures concerning the submission and assessment of applications for renewal of approvals;
- (b) the necessary data to be submitted, including measures to minimise animal testing, in particular the use of non-animal test methods and intelligent testing strategies;
- (c) the periods for submission of such data;
- (d) rules on the submission of new information;
- (e) period for assessment and decision making;
- (f) the allocation of evaluation of active substances to Member States, taking into account a balance in the responsibilities and work to be done among Member States acting as rapporteurs.

*Article 19***Implementing measures**

A Regulation, adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), shall set out the provisions necessary for the implementation of the renewal procedure, including, where relevant, the implementation of a work programme, as provided for in Article 18.

*Article 20***Renewal Regulation**

1. A Regulation shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), providing that:

- (a) the approval of an active substance is renewed, subject to conditions and restrictions where appropriate; or
- (b) the approval of an active substance is not renewed.

2. Where the reasons for not renewing the approval do not concern the protection of health or the environment, the Regulation referred to in paragraph 1 shall provide for a grace period not exceeding six months for the sale and distribution, and in addition a maximum of one year for the disposal, storage, and use of existing stocks of the plant protection products concerned. The grace period for the sale and distribution shall take into account the normal period of use of the plant protection product but the total grace period shall not exceed 18 months.

**▼B**

In the case of a withdrawal of the approval or if the approval is not renewed because of the immediate concerns for human health or animal health or the environment, the plant protection products concerned shall be withdrawn from the market immediately.

3. Article 13(4) shall apply.

*Article 21***Review of approval**

1. The Commission may review the approval of an active substance at any time. It shall take into account the request of a Member State to review, in the light of new scientific and technical knowledge and monitoring data, the approval of an active substance, including where, after the review of the authorisations pursuant to Article 44(1), there are indications that the achievement of the objectives established in accordance with Article 4(1)(a)(iv) and (b)(i) and Article 7(2) and (3) of Directive 2000/60/EC is compromised.

Where, in the light of new scientific and technical knowledge it considers that there are indications that the substance no longer satisfies the approval criteria provided for in Article 4, or further information required in accordance with Article 6(f) has not been provided, it shall inform the Member States, the Authority and the producer of the active substance, setting a period for the producer to submit its comments.

2. The Commission may ask the Member States and the Authority for an opinion, or for scientific or technical assistance. The Member States may provide their comments to the Commission within three months from the date of the request. The Authority shall provide its opinion or the results of its work to the Commission within three months of the date of the request.

3. Where the Commission concludes that the approval criteria provided for in Article 4 are no longer satisfied, or the further information required in accordance with Article 6(f) has not been provided, a Regulation to withdraw or amend the approval shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3).

Article 13(4) and Article 20(2) shall apply.

**Subsection 4****Derogations***Article 22***Low-risk active substances**

1. An active substance complying with the criteria provided for in Article 4 shall be approved for a period not exceeding 15 years by way of derogation from Article 5, where it is considered a low-risk active substance and where it may be expected that plant protection products containing that substance will pose only a low risk to human and animal health and the environment as provided for in Article 47(1).

2. Articles 4 and 6 to 21 and point 5 of Annex II shall apply. Low-risk active substances shall be listed separately in the Regulation referred to in Article 13(4).

**▼B**

3. The Commission may review and if necessary specify new criteria for approving an active substance as low-risk active substance in accordance with Article 78(1)(a).

*Article 23***Approval criteria for basic substances**

1. Basic substances shall be approved in accordance with paragraphs 2 to 6. By way of derogation from Article 5, the approval shall be for an unlimited period.

For the purpose of paragraphs 2 to 6, a basic substance is an active substance which:

- (a) is not a substance of concern; and
- (b) does not have an inherent capacity to cause endocrine disrupting, neurotoxic or immunotoxic effects; and
- (c) is not predominantly used for plant protection purposes but nevertheless is useful in plant protection either directly or in a product consisting of the substance and a simple diluent; and
- (d) is not placed on the market as a plant protection product.

For the purpose of this Regulation, an active substance which fulfils the criteria of a 'foodstuff' as defined in Article 2 of Regulation (EC) No 178/2002 shall be considered as a basic substance.

2. By way of derogation from Article 4, a basic substance shall be approved where any relevant evaluations, carried out in accordance with other Community legislation regulating the use of that substance for purposes other than for a plant protection product, show that the substance has neither an immediate or delayed harmful effect on human or animal health nor an unacceptable effect on the environment.

3. By way of derogation from Article 7 an application for the approval of a basic substance shall be submitted by a Member State or by any interested party to the Commission.

The application shall be accompanied by the following information:

- (a) any evaluations of its possible effects on human or animal health or the environment carried out in accordance with other Community legislation regulating the use of the substance; and
- (b) other relevant information on its possible effects on human or animal health or the environment.

4. The Commission shall ask the Authority for an opinion, or for scientific or technical assistance. The Authority shall provide its opinion or the results of its work to the Commission within 3 months of the date of the request.

5. Articles 6 and 13 shall apply. Basic substances shall be listed separately in the Regulation referred to in Article 13(4).

6. The Commission may review the approval of a basic substance at any time. It may take into account the request of a Member State to review the approval.

Where the Commission considers that there are indications that the substance no longer satisfies the criteria provided for in paragraphs 1 to 3 it shall inform the Member States, the Authority and the interested party, setting a period for their comments to be submitted.

**▼B**

The Commission shall ask the Authority for an opinion, or for scientific or technical assistance. The Authority shall provide its opinion or the results of its work to the Commission within three months of the date of the request.

Where the Commission concludes that the criteria referred to in paragraph 1 are no longer satisfied, a Regulation to withdraw or amend the approval shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3).

*Article 24***Candidates for substitution**

1. An active substance complying with the criteria provided for in Article 4 shall be approved, for a period not exceeding seven years, as a candidate for substitution if it meets one or more of the additional criteria laid down in point 4 of Annex II. By way of derogation from Article 14(2), the approval may be renewed once or more for periods not exceeding seven years.

2. Without prejudice to paragraph 1, Articles 4 to 21 shall apply. Candidates for substitution shall be listed separately in the Regulation referred to in Article 13(4).

*SECTION 2**Safeners and synergists**Article 25***Approval of safeners and synergists**

1. A safener or synergist shall be approved, where it complies with Article 4.

2. Articles 5 to 21 shall apply.

3. Similar data requirements to those referred to in Article 8(4) shall be defined for safeners and synergists in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).

*Article 26***Safeners and synergists already on the market**

By 14 December 2014, a Regulation shall be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4) establishing a work programme for the gradual review of synergists and safeners on the market when that Regulation enters into force. The Regulation shall include the establishment of data requirements, including measures to minimise animal testing, notification, evaluation, assessment and decision-making procedures. It shall require interested parties to submit all the necessary data to the Member States, the Commission and the Authority within a specified period.

**▼B***SECTION 3**Unacceptable co-formulants**Article 27***Co-formulants**

1. A co-formulant shall not be accepted for inclusion in a plant protection product where it has been established that:
  - (a) its residues, consequent on application consistent with good plant protection practice, and having regard to realistic conditions of use, have a harmful effect on human or animal health or on groundwater or an unacceptable effect on the environment; or
  - (b) its use, consequent on application consistent with good plant protection practice and having regard to realistic conditions of use, has a harmful effect on human or animal health or an unacceptable effect on plants, plant products or the environment.
2. Co-formulants which are not accepted for inclusion in a plant protection product pursuant to paragraph 1 shall be included in Annex III in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).
3. The Commission may review co-formulants at any time. It may take into account relevant information provided by Member States.
4. Article 81(2) shall apply.
5. Detailed rules for the implementation of this Article may be established in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3).

## CHAPTER III

**PLANT PROTECTION PRODUCTS***SECTION 1**Authorisation*

## Subsection 1

**Requirements and contents***Article 28***Authorisation for placing on the market and use**

1. A plant protection product shall not be placed on the market or used unless it has been authorised in the Member State concerned in accordance with this Regulation.
2. By way of derogation from paragraph 1, no authorisation shall be required in the following cases:
  - (a) use of products containing exclusively one or more basic substances;
  - (b) placing on the market and use of plant protection products for research or development purposes in accordance with Article 54;



**▼B**

- (c) production, storage or movement of a plant protection product intended for use in another Member State, provided that the product is authorised in that Member State and that the Member State of production, storage or movement has put in place inspection requirements to ensure that the plant protection product is not used in its territory;
- (d) production, storage or movement of a plant protection product intended for use in a third country provided that the Member State of production, storage or movement has put in place inspection requirements to ensure that the plant protection product is exported from its territory;
- (e) placing on the market and use of plant protection products for which a parallel trade permit has been granted in accordance with Article 52.

*Article 29***Requirements for the authorisation for placing on the market**

1. Without prejudice to Article 50 a plant protection product shall only be authorised where following the uniform principles referred to in paragraph 6 it complies with the following requirements:

- (a) its active substances, safeners and synergists have been approved;
- (b) where its active substance, safener or synergist is produced by a different source, or by the same source with a change in the manufacturing process and/or manufacturing location:
  - (i) the specification, pursuant to Article 38, does not deviate significantly from the specification included in the Regulation approving that substance, safener or synergist; and
  - (ii) the active substance, safener or synergist has no more harmful effects within the meaning of Article 4(2) and (3) due to its impurities than if it had been produced in accordance with the manufacturing process specified in the dossier that supported the approval;
- (c) its co-formulants are not included in Annex III;
- (d) its technical formulation is such that user exposure or other risks are limited as much as possible without compromising the functioning of the product;
- (e) in the light of current scientific and technical knowledge, it complies with the requirements provided for in Article 4(3);
- (f) the nature and quantity of its active substances, safeners and synergists and, where appropriate, any toxicologically, ecotoxicologically or environmentally relevant impurities and co-formulants can be determined by appropriate methods;
- (g) its residues, resulting from authorised uses, and which are of toxicological, ecotoxicological or environmental relevance, can be determined by appropriate methods in general use in all Member States, with appropriate limits of determination on relevant samples;
- (h) its physical and chemical properties have been determined and deemed acceptable for the purposes of the appropriate use and storage of the product;

**▼B**

- (i) for plants or plant products to be used as feed or food, where appropriate, the maximum residue levels for the agricultural products affected by the use referred to in the authorisation have been set or modified in accordance with Regulation (EC) No 396/2005.
2. The applicant shall demonstrate that the requirements provided for in points (a) to (h) of paragraph 1 are met.
  3. Compliance with the requirements set out in point (b) and points (e) to (h) of paragraph 1 shall be established by official or officially recognised tests and analyses carried out under agricultural, plant health and environmental conditions relevant to the use of the plant protection product in question and representative of the conditions prevailing in the zone where the product is intended to be used.
  4. With respect to point (f) of paragraph 1, harmonised methods may be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).
  5. Article 81 shall apply.
  6. Uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products shall contain the requirements set out in Annex VI to Directive 91/414/EEC and shall be laid down in Regulations adopted in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2) without any substantial modifications. Subsequent amendments to these Regulations shall be adopted in accordance with Article 78(1)(c).

Following these principles, interaction between the active substance, safeners, synergists and co-formulants shall be taken into account in the evaluation of plant protection products.

*Article 30***Provisional authorisations**

1. By way of derogation from Article 29(1)(a), Member States may authorise for a provisional period not exceeding 3 years, the placing on the market of plant protection products containing an active substance not yet approved, provided that:
  - (a) the decision on approval could not be finalised within a period of 30 months from the date of admissibility of the application, extended by any additional period set in accordance with Article 9(2), Article 11(3) or Article 12(2) or (3); and
  - (b) pursuant to Article 9 the dossier on the active substance is admissible in relation to the proposed uses; and
  - (c) the Member State concludes that the active substance can satisfy the requirements of Article 4(2) and (3) and that the plant protection product may be expected to satisfy the requirements of Article 29(1)(b) to (h); and
  - (d) maximum residue levels have been established in accordance with Regulation (EC) No 396/2005.
2. In such cases the Member State shall immediately inform the other Member States and the Commission of its assessment of the dossier and of the terms of the authorisation, giving at least the information provided for in Article 57(1).

**▼B**

3. The provisions laid down in paragraphs 1 and 2 shall apply until 14 June 2016. If necessary, that time limit may be extended in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).

*Article 31***Contents of authorisations**

1. The authorisation shall define plants or plant products and non-agricultural areas (for example railways, public areas, storage rooms) on which and the purposes for which the plant protection product may be used.

2. The authorisation shall set out the requirements relating to the placing on the market and use of the plant protection product. Those requirements shall as a minimum include the conditions of use necessary to comply with the conditions and requirements provided for in the Regulation approving the active substances, safeners and synergists.

The authorisation shall include a classification of the plant protection product for the purpose of Directive 1999/45/EC. Member States may provide that authorisation holders shall classify or update the label without undue delay following any change to the classification and labelling of the plant protection product in accordance with Directive 1999/45/EC. In such cases, they shall immediately inform the competent authority thereof.

3. The requirements referred to in paragraph 2 shall also include where applicable:

- (a) the maximum dose per hectare in each application;
- (b) the period between the last application and harvest;
- (c) the maximum number of applications per year.

4. The requirements referred to in paragraph 2 may include the following:

- (a) a restriction with respect to the distribution and use of the plant protection product in order to protect the health of the distributors, users, bystanders, residents, consumers or workers concerned or the environment, taking into consideration requirements imposed by other Community provisions; such restriction shall be indicated on the label;
- (b) the obligation before the product is used to inform any neighbours who could be exposed to the spray drift and who have requested to be informed;
- (c) indications for proper use according to the principles of Integrated Pest Management referred to in Article 14 of and Annex III to Directive 2009/128/EC;
- (d) designation of categories of users, such as professional and non-professional;
- (e) the approved label;
- (f) the interval between applications;
- (g) the period between the last application and consumption of the plant product where applicable;
- (h) the re-entry interval;
- (i) the packaging size and material.



*Article 32*

**Duration**

1. The period of authorisation shall be laid down in the authorisation.

Without prejudice to Article 44, the duration of an authorisation shall be set for a period not exceeding 1 year from the date of expiry of the approval of the active substances, safeners and synergists contained in the plant protection product and thereafter for as long as the active substances, safeners and synergists contained in the plant protection product are approved.

This period shall allow the examination as provided for in Article 43 to be carried out.

2. Authorisations may be granted for shorter periods to synchronise the re-evaluation of similar products for the purposes of a comparative assessment of products containing candidates for substitution as provided for in Article 50.

Subsection 2

**Procedure**

*Article 33*

**Application for authorisation or amendment of an authorisation**

1. An applicant who wishes to place a plant protection product on the market shall apply for an authorisation or amendment of an authorisation himself, or through a representative, to each Member State where the plant protection product is intended to be placed on the market.

2. The application shall include the following:

- (a) a list of intended uses in each zone as indicated in Annex I and the Member States where the applicant has made or intends to make an application;
- (b) a proposal as to which Member State the applicant expects to evaluate the application in the zone concerned. In the case of an application for use in greenhouses, as post-harvest treatment, for treatment of empty storage rooms and for seed treatment, only one Member State shall be proposed, which evaluates the application taking account of all zones. In this case the applicant shall send the summary or complete dossier as referred to in Article 8 to other Member States on request;
- (c) where relevant, a copy of any authorisations already granted for that plant protection product in a Member State;
- (d) where relevant, a copy of any conclusion of the Member State assessing equivalence as referred to in Article 38(2).

3. The application shall be accompanied by the following:

- (a) for the plant protection product concerned, a complete and a summary dossier for each point of the data requirements of the plant protection product;
- (b) for each active substance, safener and synergist contained in the plant protection product, a complete and a summary dossier for each point of the data requirements of the active substance, safener and synergist;

**▼B**

- (c) for each test or study involving vertebrate animals, a justification of the steps taken to avoid animal testing and duplication of tests and studies on vertebrate animals;
- (d) the reasons why the test and study reports submitted are necessary for first authorisation or for amendments to the conditions of the authorisation;
- (e) where relevant a copy of the application for a maximum residue level as referred to in Article 7 of Regulation (EC) No 396/2005 or a justification for not supplying such information;
- (f) where relevant for an amendment of an authorisation an assessment of all information submitted in accordance with point (h) of Article 8(1);
- (g) a draft label.

4. When submitting the application, the applicant may pursuant to Article 63, request certain information, including certain parts of the dossier, to be kept confidential and shall physically separate that information.

The applicant shall at the same time submit the complete list of studies submitted pursuant to Article 8(2) and a list of test and study reports for which any claims for data protection pursuant to Article 59 are requested.

Upon a request for access to information the Member State examining the application shall decide what information is to be kept confidential.

5. Where requested by the Member State the applicant shall submit his application in the national or official languages of that Member State or one of those languages.

6. On request, the applicant shall provide the Member State with samples of the plant protection product and analytical standards of its ingredients.

#### *Article 34*

##### **Exemption from the submission of studies**

1. Applicants shall be exempted from supplying the test and study reports referred to in Article 33(3) where the Member State to which an application is made has the test and study reports concerned and the applicants demonstrate that they have been granted access in accordance with Article 59, 61 or 62 or that any data protection period has expired.

2. However, applicants to whom paragraph 1 applies shall provide the following information:

- (a) all necessary data for the identification of the plant protection product including its complete composition as well as a declaration that no unacceptable co-formulants are used;
- (b) the information needed to identify the active substance, safener or synergist, where they have been approved, and to establish whether the conditions for approval are met and comply with point (b) of Article 29(1), where appropriate;
- (c) on the request of the concerned Member State, the data needed to demonstrate that the plant protection product has comparable effects to the plant protection product for which they show access to the protected data.



#### *Article 35*

##### **Member State examining the application**

The application shall be examined by the Member State proposed by the applicant, unless another Member State in the same zone agrees to examine it. The Member State which will examine the application shall inform the applicant.

At the request of the Member State examining the application, the other Member States in the same zone to which an application has been submitted shall cooperate to ensure a fair division of the workload.

The other Member States within the zone to which an application has been submitted shall refrain from proceeding with the file pending assessment by the Member State examining the application.

Where an application has been made in more than one zone, Member States evaluating the application shall agree on the evaluation of data which are not related to the environmental and agricultural conditions.

#### *Article 36*

##### **Examination for authorisation**

1. The Member State examining the application shall make an independent, objective and transparent assessment in the light of current scientific and technical knowledge using guidance documents available at the time of application. It shall give all Member States in the same zone the opportunity to submit comments to be considered in the assessment.

It shall apply the uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products, referred to in Article 29(6), to establish, as far as possible, whether the plant protection product meets the requirements provided for in Article 29 in the same zone, where used in accordance with Article 55, and under realistic conditions of use.

The Member State examining the application shall make available its assessment to the other Member States within the same zone. The format of the assessment report shall be established in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2).

2. The Member States concerned shall grant or refuse authorisations accordingly on the basis of the conclusions of the assessment of the Member State examining the application as provided for in Articles 31 and 32.

3. By way of derogation from paragraph 2 and subject to Community law, appropriate conditions may be imposed with respect to the requirements referred to in Article 31(3) and (4) and other risk mitigation measures deriving from specific conditions of use.

Where the concerns of a Member State relating to human or animal health or the environment cannot be controlled by the establishment of the national risk mitigation measures referred to in the first subparagraph, a Member State may refuse authorisation of the plant protection product in its territory if, due to its specific environmental or agricultural circumstances, it has substantiated reasons to consider that the product in question still poses an unacceptable risk to human or animal health or the environment.

**▼B**

That Member State shall immediately inform the applicant and the Commission of its decision and provide a technical or scientific justification therefor.

Member States shall provide for the possibility of challenging a decision refusing the authorisation of such products before national courts or other instances of appeal.

*Article 37***Period for examination**

1. The Member State examining the application shall decide within 12 months of receiving it whether the requirements for authorisation are met.

Where the Member State needs additional information, it shall set a period for the applicant to supply it. In that case, the 12-month period shall be extended by the additional period granted by the Member State. That additional period shall be a maximum of 6 months and shall cease at the moment when the additional information is received by the Member State. Where at the end of that period the applicant has not submitted the missing elements, the Member State shall inform the applicant that the application is inadmissible.

2. The time limits provided for in paragraph 1 shall be suspended during the application of the procedure set out in Article 38.

3. For an application for authorisation of a plant protection product containing an active substance not yet approved, the Member State examining the application shall start the evaluation as soon as it has received the draft assessment report referred to in Article 12(1). In case the application concerns the same plant protection product and the same uses as contained in the dossier referred to in Article 8, the Member State shall decide on the application at the latest within six months of the active substance being approved.

4. The other Member States concerned shall at the latest within 120 days of the receipt of the assessment report and the copy of the authorisation of the Member State examining the application decide on the application as referred to in Article 36(2) and (3).

*Article 38***Assessment of equivalence under point (b) of Article 29(1)**

1. Where it is necessary to establish for an active substance, safener or synergist whether a different source or, for the same source a change of the manufacturing process and/or manufacturing location complies with point (b) of Article 29(1), this shall be assessed by the Member State which acted as rapporteur for the active substance, safener or synergist as referred to in Article 7(1) unless the Member State examining the application as referred to in Article 35 agrees to assess the equivalence. The applicant shall submit all necessary data to the Member State assessing equivalence.

2. After giving the applicant the opportunity to submit comments, which the applicant shall also communicate to the rapporteur Member State or the Member State examining the application as the case may be, the Member State assessing equivalence shall prepare a report on equivalence within 60 days from receiving the application and shall communicate the report to the Commission, the other Member States and the applicant.

**▼B**

3. In the case of a positive conclusion on equivalence and where no objection to this conclusion has been raised, point (b) of Article 29(1) shall be considered to be complied with. However, where a Member State examining the application does not agree with the conclusion of the rapporteur Member State or vice versa, it shall inform the applicant, the other Member States and the Commission stating its reasons.

The Member States concerned shall try to reach agreement on whether point (b) of Article 29(1) is complied with. They shall provide the applicant with an opportunity to submit comments.

4. Where the Member States concerned do not reach agreement within 45 days, the Member State assessing equivalence shall submit the matter to the Commission. A decision on whether the conditions referred to in point (b) of Article 29(1) are complied with shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3). The 45-day period begins on the date on which the Member State examining the application for authorisation informed the rapporteur Member State or vice versa that it does not agree with the conclusion of the latter, in accordance with paragraph 3.

Before such a decision is adopted, the Commission may ask the Authority for an opinion, or for scientific or technical assistance which shall be provided within 3 months of the request.

5. Detailed rules and procedures for the implementation of paragraphs 1 to 4 may be established in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), after consultation of the Authority.

*Article 39*

**Reporting and exchange of information on applications for authorisation**

1. Member States shall compile a file on each application. Each file shall contain the following:

- (a) a copy of the application;
- (b) a report containing information on the evaluation of and decision on the plant protection product; the format of the report shall be established in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2);
- (c) a record of the administrative decisions taken by the Member State concerning the application and of the documentation provided for in Article 33(3) and Article 34 together with a summary of the latter;
- (d) the approved label, where applicable.

2. On request, Member States shall, without delay, make available to the other Member States, the Commission and the Authority a file containing the documentation provided for in points (a) to (d) of paragraph 1.

3. On request, applicants shall provide a copy of the documentation to be submitted with an application pursuant to Article 33(3) and Article 34 to Member States, the Commission and the Authority.

4. Detailed rules for the implementation of paragraphs 2 and 3 may be established in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3).





### Subsection 3

## Mutual recognition of authorisations

### Article 40

#### Mutual recognition

1. The holder of an authorisation granted in accordance with Article 29 may apply for an authorisation for the same plant protection product, the same use and under the comparable agricultural practices in another Member State under the mutual recognition procedure, provided for in this subsection, in the following cases:

- (a) the authorisation was granted by a Member State (reference Member State) which belongs to the same zone;
- (b) the authorisation was granted by a Member State (reference Member State) which belongs to a different zone provided that the authorisation for which the application was made is not used for the purpose of mutual recognition in another Member State within the same zone;
- (c) the authorisation was granted by a Member State for use in greenhouses, or as post-harvest treatment, or for treatment of empty rooms or containers used for storing plant or plant products, or for seed treatment, regardless of the zone to which the reference Member State belongs.

2. Where a plant protection product is not authorised in a Member State because no application for an authorisation has been submitted in that Member State, official or scientific bodies involved in agricultural activities or professional agricultural organisations may apply, with the consent of the authorisation holder, for an authorisation for the same plant protection product, the same use and under the same agricultural practices in that Member State under the mutual recognition procedure referred to in paragraph 1. In that case the applicant must demonstrate that the use of such a plant protection product is of general interest for the Member State of introduction.

Where the authorisation holder refuses its consent, the competent authority of the Member State concerned may accept the application, on grounds of public interest.

### Article 41

#### Authorisation

1. The Member State to which an application under Article 40 is submitted shall, having examined the application and the accompanying documents referred to in Article 42(1), as appropriate with regard to the circumstances in its territory, authorise the plant protection product concerned under the same conditions as the Member State examining the application, except where Article 36(3) applies.

2. By way of derogation from paragraph 1, the Member State may authorise the plant protection product where:

- (a) an authorisation under point (b) of Article 40(1) was applied for;
- (b) it contains a candidate of substitution;
- (c) Article 30 has been applied; or
- (d) it contains a substance approved in accordance with Article 4(7).

**▼B***Article 42***Procedure**

1. The application shall be accompanied by the following:
  - (a) a copy of the authorisation granted by the reference Member State as well as a translation of the authorisation into an official language of the Member State receiving the application;
  - (b) a formal statement that the plant protection product is identical to that authorised by the reference Member State;
  - (c) a complete or summary dossier as required in Article 33(3) when requested by the Member State;
  - (d) an assessment report of the reference Member State containing information on the evaluation and decision on the plant protection product.
2. The Member State to which an application under Article 40 is submitted shall decide on the application within 120 days.
3. Where requested by the Member State, the applicant shall submit the application in the national or official languages of that Member State or one of those languages.

## Subsection 4

**Renewal, withdrawal and amendment***Article 43***Renewal of authorisation**

1. An authorisation shall be renewed upon application by the authorisation holder, provided that the requirements referred to in Article 29 are still met.
2. Within 3 months from the renewal of the approval of an active substance, safener or synergist contained in the plant protection product, the applicant shall submit the following information:
  - (a) a copy of the authorisation of the plant protection product;
  - (b) any new information required as a result of amendments in data requirements or criteria;
  - (c) evidence that the new data submitted are the result of data requirements or criteria which were not in force when the authorisation of the plant protection product was granted or necessary to amend the conditions of approval;
  - (d) any information required to demonstrate that the plant protection product meets the requirements set out in the Regulation on the renewal of the approval of the active substance, safener or synergist contained therein;
  - (e) a report on the monitoring information, where the authorisation was subject to monitoring.
3. Member States shall check compliance of all plant protection products containing the active substance, safener or synergist concerned with any conditions and restrictions provided for in the Regulation renewing the approval under Article 20.

**▼B**

The Member State referred to in Article 35 within each zone shall coordinate the compliance check and assessment of the information submitted for all Member States within that zone.

4. Guidelines on the organisation of compliance checks may be established in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2).

5. Member States shall decide on the renewal of the authorisation of a plant protection product at the latest 12 months after the renewal of the approval of the active substance, safener or synergist contained therein.

6. Where, for reasons beyond the control of the holder of the authorisation, no decision is taken on the renewal of the authorisation before its expiry, the Member State in question shall extend the authorisation for the period necessary to complete the examination and adopt a decision on the renewal.

*Article 44***Withdrawal or amendment of an authorisation**

1. Member States may review an authorisation at any time where there are indications that a requirement referred to in Article 29 is no longer satisfied.

A Member State shall review an authorisation where it concludes that the objectives of Article 4(1)(a)(iv) and (b)(i) and Article 7(2) and (3) of Directive 2000/60/EC may not be achieved.

2. Where a Member State intends to withdraw or amend an authorisation, it shall inform the authorisation holder and give him the possibility to submit comments or further information.

3. The Member State shall withdraw or amend the authorisation, as appropriate, where:

- (a) the requirements referred to in Article 29 are not or are no longer satisfied;
- (b) false or misleading information was supplied concerning the facts on the basis of which the authorisation was granted;
- (c) a condition included in the authorisation has not been met;
- (d) on the basis of developments in scientific and technical knowledge, the manner of use and amounts used can be modified; or
- (e) the authorisation holder fails to comply with the obligations resulting from this Regulation.

4. Where a Member State withdraws or amends an authorisation in accordance with paragraph 3, it shall immediately inform the holder of the authorisation, the other Member States, the Commission and the Authority. The other Member States belonging to the same zone shall withdraw or amend the authorisation accordingly taking into account national conditions and risk mitigation measures except for cases where the second, third or fourth subparagraphs of Article 36(3) have been applied. Article 46 shall apply where appropriate.

**▼B***Article 45***Withdrawal or amendment of an authorisation at the request of the authorisation holder**

1. An authorisation may be withdrawn or amended at the request of the holder of the authorisation, who shall state the reasons for his request.
2. Amendments may only be granted where it is established that the requirements referred to in Article 29 continue to be met.
3. Article 46 shall apply where appropriate.

*Article 46***Grace period**

Where a Member State withdraws or amends an authorisation or does not renew it, it may grant a grace period for the disposal, storage, placing on the market and use of existing stocks.

Where the reasons for withdrawal, amendment or non-renewal of the authorisation are not related to the protection of human and animal health or the environment, the grace period shall be limited and shall not exceed 6 months for the sale and the distribution and an additional maximum of 1 year for the disposal, storage, and use of existing stocks of the plant protection products concerned.

## Subsection 5

**Special cases***Article 47***Placing on the market of low-risk plant protection products**

1. Where all the active substances contained in a plant protection product are low-risk active substances as referred to in Article 22, that product shall be authorised as a low-risk plant protection product provided no specific risk mitigation measures are needed following a risk assessment. This plant protection product shall also meet the following requirements:
  - (a) the low-risk active substances, safeners and synergists contained in it have been approved under Chapter II;
  - (b) it does not contain a substance of concern;
  - (c) it is sufficiently effective;
  - (d) it does not cause unnecessary pain and suffering to vertebrates to be controlled;
  - (e) it complies with points (b), (c) and (f) to (i) of Article 29(1).

These products are referred to as 'low-risk plant protection products'.

**▼B**

2. An applicant for authorisation of a low-risk plant protection product shall demonstrate that the requirements set out in paragraph 1 are met and shall submit with the application a complete and a summary dossier for each point of the data requirements of the active substance and the plant protection product.

3. The Member State shall decide within 120 days whether to approve an application for authorisation of a low-risk plant protection product.

Where the Member State needs additional information, it shall set a time limit for the applicant to supply it. In that case, the period specified shall be extended by the additional time limit granted by the Member State.

The additional period shall be of a maximum of 6 months and shall cease at the moment when the additional information is received by the Member State. Where at the end of that period the applicant has not submitted the missing elements, the Member State shall inform the applicant that the application is inadmissible.

4. Unless otherwise specified, all provisions relating to authorisations under this Regulation shall apply.

*Article 48***Placing on the market and use of plant protection products containing a genetically modified organism**

1. A plant protection product which contains an organism falling within the scope of Directive 2001/18/EC shall be examined in respect of the genetic modification in accordance with that Directive, in addition to the assessment under this Chapter.

An authorisation under this Regulation shall not be granted for such a plant protection product unless written consent, as referred to in Article 19 of Directive 2001/18/EC, has been granted for it.

2. Unless otherwise specified, all provisions relating to authorisations under this Regulation shall apply.

*Article 49***Placing on the market of treated seeds**

1. Member States shall not prohibit placing on the market and use of seeds treated with plant protection products authorised for that use in at least one Member State.

2. Where there are substantial concerns that treated seeds as referred to in paragraph 1 are likely to constitute a serious risk to human or animal health or to the environment and that such risk cannot be contained satisfactorily by means of measures taken by the Member State(s) concerned, measures to restrict or prohibit the use and/or sale of such treated seeds shall be taken immediately in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3). Before taking such measures the Commission shall examine the evidence and may request an opinion from the Authority. The Commission may set a time limit within which such an opinion shall be provided.

3. Articles 70 and 71 shall apply.

**▼B**

4. Without prejudice to other Community legislation concerning the labelling of seeds, the label and documents accompanying the treated seeds shall include the name of the plant protection product with which the seeds were treated, the name(s) of the active substance(s) in that product, standard phrases for safety precautions as provided for in Directive 1999/45/EC and risk mitigation measures set out in the authorisation for that product where appropriate.

*Article 50***Comparative assessment of plant protection products containing candidates for substitution**

1. A comparative assessment shall be performed by Member States when evaluating an application for authorisation for a plant protection product containing an active substance approved as a candidate for substitution. Member States shall not authorise or shall restrict the use of a plant protection product containing a candidate for substitution for use on a particular crop where the comparative assessment weighing up the risks and benefits, as set out in Annex IV, demonstrates that:

- (a) for the uses specified in the application an authorised plant protection product, or a non-chemical control or prevention method, already exists which is significantly safer for human or animal health or the environment;
- (b) the substitution by plant protection products or non-chemical control or prevention methods referred to in point (a) does not present significant economic or practical disadvantages;
- (c) the chemical diversity of the active substances, where relevant, or methods and practices of crop management and pest prevention are adequate to minimise the occurrence of resistance in the target organism; and
- (d) the consequences on minor use authorisations are taken into account.

2. By way of derogation from Article 36(2) Member States may in exceptional cases also apply the provisions of paragraph 1 of this Article when evaluating an application for authorisation of a plant protection product not containing a candidate for substitution or a low-risk active substance, if a non-chemical control or prevention method exists for the same use and it is in general use in that Member State.

3. By way of derogation from paragraph 1, a plant protection product containing a candidate for substitution shall be authorised without comparative assessment in cases where it is necessary to acquire experience first through using that product in practice.

Such authorisations shall be granted once for a period not exceeding five years.

4. For plant protection products containing a candidate for substitution Member States shall perform the comparative assessment provided for in paragraph 1 regularly and at the latest at renewal or amendment of the authorisation.

Based on the results of that comparative assessment, Member States shall maintain, withdraw or amend the authorisation.

**▼B**

5. Where a Member State decides to withdraw or amend an authorisation pursuant to paragraph 4, that withdrawal or amendment shall take effect 3 years after the decision of the Member State or at the end of the approval period of the candidate for substitution where that period ends earlier.

6. Unless otherwise specified, all provisions relating to authorisations under this Regulation shall apply.

*Article 51***Extension of authorisations for minor uses**

1. The authorisation holder, official or scientific bodies involved in agricultural activities, professional agricultural organisations or professional users may ask for the authorisation of a plant protection product already authorised in the Member State concerned to be extended to minor uses not yet covered by that authorisation.

2. Member States shall extend the authorisation provided that:

- (a) the intended use is minor in nature;
- (b) the conditions referred to in points (b), (d) and (e) of Article 4(3) and Article 29(1)(i) are satisfied;
- (c) the extension is in the public interest; and
- (d) the documentation and information to support the extension of use has been submitted by the persons or bodies referred to in paragraph 1, especially data on the magnitude of residues and where necessary on the risk assessment to the operator, worker and bystander.

3. Member States may take measures to facilitate or encourage the submission of applications to extend the authorisation of already authorised plant protection products to minor uses.

4. The extension may take the form of an amendment to the existing authorisation or may be a separate authorisation, in accordance with the administrative procedures of the Member State concerned.

5. When Member States grant an extension of authorisation for a minor use, they shall inform if necessary the authorisation holder and request him to change the labelling accordingly.

Where the authorisation holder declines, the Member States shall ensure that users are fully and specifically informed as to instructions for use, by means of an official publication or an official website.

The official publication or where applicable the label shall include a reference to the liability of the person using the plant protection product with respect to failures concerning the efficacy or to phytotoxicity of the product for which the minor use was granted. The minor use extension shall be separately identified in the label.

6. Extensions on the basis of this Article shall be separately identified and separate reference shall be made to liability restrictions.

7. The applicants referred to in paragraph 1 may also apply for authorisation of a plant protection product for minor uses in accordance with Article 40(1) provided that a plant protection product concerned is authorised in that Member State. Member States shall authorise such uses in accordance with the provisions of Article 41 provided that those uses are also considered minor in the Member States of application.

**▼B**

8. Member States shall establish and regularly update a list of minor uses.
9. By 14 December 2011, the Commission shall present a report to the European Parliament and the Council on the establishment of a European fund for minor uses, accompanied, if appropriate, by a legislative proposal.
10. Unless otherwise specified, all provisions relating to authorisations under this Regulation shall apply.

*Article 52***Parallel trade**

1. A plant protection product that is authorised in one Member State (Member State of origin) may, subject to granting a parallel trade permit, be introduced, placed on the market or used in another Member State (Member State of introduction), if this Member State determines that the plant protection product is identical in composition to a plant protection product already authorised in its territory (reference product). The application shall be submitted to the competent authority of the Member State of introduction.
2. From receiving a complete application, a parallel trade permit shall be granted in a simplified procedure within 45 working days if the plant protection product to be introduced is identical in terms of paragraph 3. Member States shall on request provide each other with the information necessary to assess whether the products are identical within 10 working days of receiving the request. The procedure for granting a parallel trade permit is interrupted from the day the request for information is sent to the competent authority of the Member State of origin until the complete information required is delivered to the competent authority of the Member State of introduction.
3. Plant protection products shall be considered as identical to the reference products if:
  - (a) they have been manufactured by the same company or by an associated undertaking or under licence in accordance with the same manufacturing process;
  - (b) they are identical in specification and content to the active substances, safeners and synergists, and in the type of formulation; and
  - (c) they are either the same or equivalent in the co-formulants present and the packaging size, material or form, in terms of the potential adverse impact on the safety of the product with regard to human or animal health or the environment.
4. The application for a parallel trade permit shall include the following information:
  - (a) the name and registration number of the plant protection product in the Member State of origin;
  - (b) the Member State of origin;
  - (c) the name and address of the authorisation holder in the Member State of origin;
  - (d) the original label and instructions for use with which the plant protection product to be introduced is distributed in the Member State of origin if it is considered as necessary for the examination by the competent authority of the Member State of introduction. This competent authority may require a translation of the relevant parts of the original instructions for use;
  - (e) the name and address of the applicant;



**▼B**

- (f) the name to be given to the plant protection product to be distributed in the Member State of introduction;
- (g) a draft label for the product intended to be placed on the market;
- (h) a sample of the product which is intended to be introduced if it is considered as necessary by the competent authority of the Member State of introduction;
- (i) the name and registration number of the reference product.

The information requirements may be amended or completed and further details and specific requirements shall be established in cases of application for a plant protection product for which a parallel trade permit has already been granted and in cases of an application for a plant protection product for a personal use in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).

5. A plant protection product for which a parallel trade permit has been issued shall be placed on the market and used only in accordance with the provisions of the authorisation of the reference product. To facilitate monitoring and controls the Commission shall set out specific control requirements for the product to be introduced in a Regulation referred to in Article 68.

6. The parallel trade permit shall be valid for the duration of authorisation of the reference product. If the authorisation holder of the reference product applies for a withdrawal of authorisation in accordance with Article 45(1) and the requirements of Article 29 are still fulfilled, the validity of the parallel trade permit shall expire by the date on which the authorisation of the reference product would normally have expired.

7. Without prejudice to specific provisions of this Article, Articles 44, 45, 46, and 55 and Article 56(4) and Chapters VI to X shall apply to parallel traded plant protection products correspondingly.

8. Without prejudice to Article 44, a parallel trade permit may be withdrawn if the authorisation of the introduced plant protection product is withdrawn in the Member State of origin because of safety or efficacy reasons.

9. Where the product is not identical, in terms of paragraph 3, to the reference product, the Member State of introduction may only grant the authorisation required for placing on the market and use in accordance with Article 29.

10. The provisions of this Article shall not apply to plant protection products which are authorised in the Member State of origin in accordance with Article 53 or 54.

11. Without prejudice to Article 63, Member State authorities shall make publicly available information about parallel trade permits.

#### Subsection 6

#### **Derogations**

##### *Article 53*

#### **Emergency situations in plant protection**

1. By way of derogation from Article 28, in special circumstances a Member State may authorise, for a period not exceeding 120 days, the placing on the market of plant protection products, for limited and controlled use, where such a measure appears necessary because of a danger which cannot be contained by any other reasonable means.

**▼B**

The Member State concerned shall immediately inform the other Member States and the Commission of the measure taken, providing detailed information about the situation and any measures taken to ensure consumer safety.

2. The Commission may ask the Authority for an opinion, or for scientific or technical assistance.

The Authority shall provide its opinion or the results of its work to the Commission within 1 month of the date of the request.

3. If necessary, a decision shall be taken, in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), as to when and under what conditions the Member State:

(a) may or may not extend the duration of the measure or repeat it; or

(b) shall withdraw or amend its measure.

4. Paragraphs 1 to 3 shall not apply to plant protection products containing or composed of genetically modified organisms unless such release has been accepted in accordance with Directive 2001/18/EC.

*Article 54***Research and development**

1. By way of derogation from Article 28, experiments or tests for research or development purposes involving the release into the environment of an unauthorised plant protection product or involving unauthorised use of a plant protection product may be carried out if the Member State in whose territory the experiment or test is to be carried out has assessed the available data and granted a permit for trial purposes. The permit may limit the quantities to be used and the areas to be treated and may impose further conditions to prevent any harmful effects on human or animal health or any unacceptable adverse effect on the environment, such as the need to prevent entry into the food chain of feed and food containing residues unless a relevant provision has already been established under Regulation (EC) No 396/2005.

The Member State may authorise a programme of experiments or tests in advance or require a permit for each experiment or test.

2. An application shall be submitted to the Member State in whose territory the experiment or test is to be conducted, together with a dossier containing all the available data to permit an assessment of possible effects on human or animal health or the possible impact on the environment.

3. A permit for trial purposes shall not be granted for experiments or tests involving the release into the environment of a genetically modified organism unless such release has been accepted under Directive 2001/18/EC.

4. Paragraph 2 shall not apply if the Member State has granted the person concerned the right to undertake certain experiments and tests and has determined the conditions under which the experiments and tests have to be undertaken.

**▼B**

5. Detailed rules for the implementation of this Article, in particular the maximum quantities of plant protection products that may be released during experiments or tests and the minimum data to be submitted in accordance with paragraph 2, may be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).

*SECTION 2**Use and information**Article 55***Use of plant protection products**

Plant protection products shall be used properly.

Proper use shall include the application of the principles of good plant protection practice and compliance with the conditions established in accordance with Article 31 and specified on the labelling. It shall also comply with the provisions of Directive 2009/128/EC and, in particular, with general principles of integrated pest management, as referred to in Article 14 of and Annex III to that Directive, which shall apply at the latest by 1 January 2014.

*Article 56***Information on potentially harmful or unacceptable effects**

1. The holder of an authorisation for a plant protection product shall immediately notify the Member States that granted an authorisation of any new information concerning that plant protection product, the active substance, its metabolites, a safener, synergist or co-formulant contained in the plant protection product, which suggests that the plant protection product no longer complies with the criteria set out in Articles 29 and 4 respectively.

In particular, potentially harmful effects of that plant protection product, or of residues of an active substance, its metabolites, a safener, synergist or co-formulant contained in it, on human or animal health or on groundwater, or their potentially unacceptable effects on plants or plant products or the environment shall be notified.

To this end the authorisation holder shall record and report all suspected adverse reactions in humans, in animals and the environment related to the use of the plant protection product.

The obligation to notify shall include relevant information on decisions or assessments by international organisations or by public bodies which authorise plant protection products or active substances in third countries.

2. The notification shall include an assessment of whether and how the new information would result in the plant protection product or the active substance, its metabolites, a safener, or synergist or co-formulant no longer complying with the requirements set out in Article 29 and Article 4 or Article 27, respectively.

3. Without prejudice to the right of Member States to adopt interim protective measures, the Member State which first granted an authorisation within each zone shall evaluate the information received and inform the other Member States, belonging to the same zone, where it decides to withdraw or amend the authorisation under Article 44.

**▼B**

That Member State shall inform the other Member States and the Commission where it considers that the conditions of the approval of the active substance, safener or synergist contained in the plant protection product are no longer fulfilled or whether in the case of a co-formulant it has been considered unacceptable and propose that the approval be withdrawn or the conditions amended.

4. The holder of an authorisation for a plant protection product shall report annually to the competent authorities of the Member States which authorised his plant protection product if he has any information available relating to the lack of expected efficacy, the development of resistance and to any unexpected effect on plants, plant products or the environment.

*Article 57***Obligation to keep information available**

1. Member States shall keep information electronically available to the public on plant protection products authorised or withdrawn in accordance with this Regulation, containing at least:

- (a) the name or business name of the holder of the authorisation and the authorisation number;
- (b) the trade name of the product;
- (c) the type of preparation;
- (d) the name and amount of each active substance, safener or synergist which it contains;
- (e) the classification, risk and safety phrases in accordance to Directive 1999/45/EC and to the Regulation referred to in Article 65;
- (f) the use or uses for which it is authorised;
- (g) the reasons for withdrawal of an authorisation if they are related to safety concerns;
- (h) the list of minor uses referred to in Article 51(8).

2. The information referred to in paragraph 1 shall be readily accessible and updated at least once every 3 months.

3. In accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), an authorisation information system may be set up to facilitate the application of paragraphs 1 and 2 of this Article.

## CHAPTER IV

**ADJUVANTS***Article 58***Placing on the market and use of adjuvants**

1. An adjuvant shall not be placed on the market or used unless it has been authorised in the Member State concerned in accordance with the conditions established in the Regulation referred to in paragraph 2.

**▼B**

2. Detailed rules for the authorisation of adjuvants, including data requirements, notification, evaluation, assessment and decision making procedures shall be set out in a Regulation to be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).
3. Article 81(3) shall apply.

## CHAPTER V

## DATA PROTECTION AND DATA SHARING

*Article 59***Data protection**

1. Test and study reports shall benefit from data protection under the conditions laid down in this Article.

The protection shall apply to test and study reports concerning the active substance, safener or synergist, adjuvants and the plant protection product as referred to in Article 8(2) when they are submitted to a Member State by an applicant for authorisation under this Regulation, (the first applicant), provided that those test and study reports were:

- (a) necessary for the authorisation or an amendment of an authorisation in order to allow the use on another crop; and
- (b) certified as compliant with the principles of good laboratory practice or of good experimental practice.

Where a report is protected, it may not be used by the Member State which received it for the benefit of other applicants for authorisation of plant protection products, safeners or synergists and adjuvants, except as provided in paragraph 2 of this Article, in Article 62 or in Article 80.

The period of data protection is 10 years starting at the date of first authorisation in that Member State, except as provided in paragraph 2 of this Article or in Article 62. That period is extended to 13 years for plant protection products covered by Article 47.

Those periods shall be extended by 3 months for each extension of authorisation for minor uses as defined in Article 51(1), except where the extension of authorisation is based on extrapolation, if the applications for such authorisations are made by the authorisation holder at the latest 5 years after the date of the first authorisation in that Member State. The total period of data protection may in no case exceed 13 years. For plant protection products covered by Article 47 the total period of data protection may in no case exceed 15 years.

The same data protection rules as for the first authorisation shall also apply to test and study reports submitted by third parties for the purpose of extension of authorisation for minor uses as referred to in Article 51(1).

A study shall also be protected if it was necessary for the renewal or review of an authorisation. The period for data protection shall be 30 months. The first to fourth subparagraphs shall apply *mutatis mutandis*.

**▼B**

2. Paragraph 1 shall not apply:
  - (a) to test and study reports for which the applicant has submitted a letter of access; or
  - (b) where any period of data protection granted for the test and study reports concerned in relation to another plant protection product has expired.
3. Data protection under paragraph 1 shall only be granted where the first applicant has claimed data protection for test and study reports concerning the active substance, safener or synergist, adjuvant and the plant protection product at the time of submitting the dossier and has provided to the Member State concerned for each test or study report the information referred to in point (f) of Article 8(1) and in point (d) of Article 33(3) as well as confirmation that a period of data protection has never been granted for the test or study report or that any period granted has not expired.

*Article 60***List of test and study reports**

1. For each active substance, safener and synergist and adjuvant, rapporteur Member States shall prepare a list of the test and study reports necessary for first approval, amendment of approval conditions or renewal of the approval and make it available to the Member States and the Commission.
2. For each plant protection product which they authorise, Member States shall keep and make available to any interested party upon request:
  - (a) a list of the test and study reports concerning the active substance, safener or synergist, adjuvant and the plant protection product necessary for first authorisation, amendment of the authorisation conditions or renewal of the authorisation; and
  - (b) a list of test and study reports for which the applicant claimed data protection under Article 59 and any reasons submitted in accordance with that Article.
3. The lists provided for in paragraphs 1 and 2 shall include information on whether those test and study reports were certified as compliant with the principles of good laboratory practice or of good experimental practice.

*Article 61***General rules on avoidance of duplicative testing**

1. In order to avoid duplicative testing, any persons intending to seek an authorisation for a plant protection product shall, before carrying out tests or studies, consult the information referred to in Article 57 to ascertain if and to whom an authorisation has already been granted for a plant protection product containing the same active substance, safener or synergist or for an adjuvant. The competent authority shall on request from the prospective applicant provide him with the list of test and study reports prepared in accordance with Article 60 for that product.

**▼B**

The prospective applicant shall submit all data regarding the identity and impurities of the active substance he proposes to use. The enquiry shall be supported by evidence that the prospective applicant intends to apply for an authorisation.

2. The competent authority of the Member State, where satisfied that the prospective applicant intends to apply for an authorisation, or the renewal or review thereof, shall provide him with the name and address of the holder or holders of previous relevant authorisations and shall at the same time inform the holders of the authorisations of the name and address of the applicant.

3. The prospective applicant for the authorisation, or the renewal or review thereof, and the holder or holders of relevant authorisations shall take all reasonable steps to reach agreement on the sharing of any test and study reports protected under Article 59, in a fair, transparent and non-discriminatory way.

*Article 62***Sharing of tests and studies involving vertebrate animals**

1. Testing on vertebrate animals for the purposes of this Regulation shall be undertaken only where no other methods are available. Duplication of tests and studies on vertebrates undertaken for the purposes of this Regulation shall be avoided in accordance with paragraphs 2 to 6.

2. Member States shall not accept duplication of tests and studies on vertebrate animals or those initiated where conventional methods described in Annex II to Directive 1999/45/EC could reasonably have been used, in support of applications for authorisations. Any person intending to perform tests and studies involving vertebrate animals shall take the necessary measures to verify that those tests and studies have not already been performed or initiated.

3. The prospective applicant and the holder or holders of the relevant authorisations shall make every effort to ensure that they share tests and studies involving vertebrate animals. The costs of sharing the test and study reports shall be determined in a fair, transparent and non-discriminatory way. The prospective applicant is only required to share in the costs of information he is required to submit to meet the authorisation requirements.

4. Where the prospective applicant and the holder or holders of the relevant authorisations of plant protection products containing the same active substance, safener or synergist, or of adjuvants cannot reach agreement on the sharing of test and study reports involving vertebrate animals, the prospective applicant shall inform the competent authority of the Member State referred to in Article 61(1).

The failure to reach agreement, as provided in paragraph 3, shall not prevent the competent authority of that Member State from using the test and study reports involving vertebrate animals for the purpose of the application of the prospective applicant.

5. By 14 December 2016, the Commission shall report on the effects of the provisions in this Regulation concerning data protection of tests and studies involving vertebrate animals. The Commission shall submit this report to the European Parliament and the Council accompanied, if necessary, by an appropriate legislative proposal.

**▼B**

6. The holder or holders of the relevant authorisation shall have a claim on the prospective applicant for a fair share of the costs incurred by him. The competent authority of the Member State may direct the parties involved to resolve the matter by formal and binding arbitration administered under national law. Otherwise the parties may resolve the matter through litigation in the courts of the Member States. Awards from arbitration or litigation shall have regard to the principles determined in paragraph 3 and shall be enforceable in the courts of the Member States.

## CHAPTER VI

## PUBLIC ACCESS TO INFORMATION

*Article 63***Confidentiality**

1. A person requesting that information submitted under this Regulation is to be treated as confidential shall provide verifiable evidence to show that the disclosure of the information might undermine his commercial interests, or the protection of privacy and the integrity of the individual.

2. Disclosure of the following information shall normally be deemed to undermine the protection of the commercial interests or of privacy and the integrity of the individuals concerned:

- (a) the method of manufacture;
- (b) the specification of impurity of the active substance except for the impurities that are considered to be toxicologically, ecotoxicologically or environmentally relevant;
- (c) results of production batches of the active substance including impurities;
- (d) methods of analysis for impurities in the active substance as manufactured except for methods for impurities that are considered to be toxicologically, ecotoxicologically or environmentally relevant;
- (e) links between a producer or importer and the applicant or the authorisation holder;
- (f) information on the complete composition of a plant protection product;
- (g) names and addresses of persons involved in testing on vertebrate animals.

3. This Article is without prejudice to Directive 2003/4/EC of the European Parliament and of the Council of 28 January 2003 on public access to environmental information <sup>(1)</sup>.

## CHAPTER VII

## PACKAGING, LABELLING AND ADVERTISING OF PLANT PROTECTION PRODUCTS AND ADJUVANTS

*Article 64***Packaging and presentation**

1. Plant protection products and adjuvants that may be mistaken for food, drink or feed shall be packaged in such a way as to minimise the likelihood of such a mistake being made.

<sup>(1)</sup> OJ L 41, 14.2.2003, p. 26.



**▼B**

2. Plant protection products and adjuvants available to the general public that may be mistaken for food, drink or feed shall contain components to discourage or prevent their consumption.

3. Article 9 of Directive 1999/45/EC shall also apply to plant protection products and adjuvants not covered by that Directive.

*Article 65***Labelling**

1. The labelling of plant protection products shall include the classification, labelling and packaging requirements of Directive 1999/45/EC and shall comply with the requirements set out in a Regulation adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).

That Regulation shall also contain standard phrases for special risks and safety precautions which supplement the phrases provided for by Directive 1999/45/EC. It shall incorporate the text of Article 16 of and the text of the Annexes IV and V to Directive 91/414/EEC with any necessary modifications.

2. Member States may require samples or mock-ups of the packaging and drafts of labels and leaflets to be submitted before the authorisation is granted.

3. Where a Member State considers that additional phrases are necessary to protect human or animal health or the environment, it shall notify the other Member States and the Commission forthwith and shall forward the additional phrase or phrases and the reasons for these requirements.

Such phrases shall be considered for inclusion in the Regulation referred to in paragraph 1.

Pending that inclusion, the Member State may require the use of the additional phrase or phrases.

*Article 66***Advertising**

1. Plant protection products which are not authorised shall not be advertised. Every advertisement for a plant protection product shall be accompanied by the sentences 'Use plant protection products safely. Always read the label and product information before use'. These sentences shall be easily legible and clearly distinguishable in relation to the whole advertisement. The words 'plant protection products' may be replaced by a more precise description of the product-type, such as fungicide, insecticide or herbicide.

2. The advertisement shall not include information in text or graphic form which could be misleading as regards possible risks to human or animal health or to the environment, such as the terms 'low risk', 'non-toxic' or 'harmless'.

Only in the case of low-risk plant protection products shall the term 'authorised as low-risk plant protection product in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009' be allowed in the advertisement. It cannot be used as a claim on the label of the plant protection product.

**▼B**

3. Member States may prohibit or restrict the advertising of plant protection products in certain media, subject to Community law.
4. All statements used in advertising shall be technically justifiable.
5. Advertisements shall not contain any visual representation of potentially dangerous practices, such as mixing or application without sufficient protective clothing, nor any use near food or use by or in the vicinity of children.
6. Advertising or promotional material shall draw attention to the appropriate warning phrases and symbols as laid down in the labelling.

## CHAPTER VIII

**CONTROLS***Article 67***Record-keeping**

1. Producers, suppliers, distributors, importers, and exporters of plant protection products shall keep records of the plant protection products they produce, import, export, store or place on the market for at least 5 years. Professional users of plant protection products shall, for at least 3 years, keep records of the plant protection products they use, containing the name of the plant protection product, the time and the dose of application, the area and the crop where the plant protection product was used.

They shall make the relevant information contained in these records available to the competent authority on request. Third parties such as the drinking water industry, retailers or residents, may request access to this information by addressing the competent authority.

The competent authorities shall provide access to such information in accordance with applicable national or Community law.

By 14 December 2012, the Commission shall present a report to the European Parliament and the Council on the costs and benefits of the traceability of information from users to retailers concerning the applications of plant protection products on agricultural products, accompanied, if necessary, by appropriate legislative proposals.

2. Producers of plant protection products shall undertake post-authorisation monitoring on the request of the competent authorities. They shall notify the competent authorities of the relevant results.

3. Authorisation holders shall provide the competent authorities of the Member States with all data relating to the volume of sales of plant protection products in accordance with Community legislation concerning statistics on plant protection products.

4. Implementing measures to ensure the uniform application of paragraphs 1, 2 and 3 may be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3).

*Article 68***Monitoring and controls**

Member States shall carry out official controls in order to enforce compliance with this Regulation. They shall finalise and transmit to the Commission a report on the scope and the results of these controls within six months of the end of the year to which the reports relate.

Commission experts shall carry out general and specific audits in the Member States for purposes of verifying the official controls carried out by the Member States.

A Regulation, adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4), shall set out provisions for the controls, in particular on the production, packaging, labelling, storage, transport, marketing, formulation, parallel trade and use of plant protection products. It shall also contain provisions concerning the collection of information and reporting on suspected poisonings.

## CHAPTER IX

**EMERGENCIES***Article 69***Emergency measures**

Where it is clear that an approved active substance, safener, synergist or co-formulant or a plant protection product which has been authorised in accordance with this Regulation is likely to constitute a serious risk to human or animal health or the environment, and that such risk cannot be contained satisfactorily by means of measures taken by the Member State(s) concerned, measures to restrict or prohibit the use and/or sale of that substance or product shall be taken immediately in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3), either at the own initiative of the Commission or at the request of a Member State. Before taking such measures the Commission shall examine the evidence and may request an opinion from the Authority. The Commission may set a time limit within which such an opinion shall be provided.

*Article 70***Emergency measures in cases of extreme urgency**

By way of derogation from Article 69, the Commission may in cases of extreme urgency provisionally adopt emergency measures after consulting the Member State or Member States concerned and informing the other Member States.

As soon as possible, and at the latest after 10 working days, those measures shall be confirmed, amended, revoked or extended in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3).

*Article 71***Other emergency measures**

1. Where a Member State officially informs the Commission of the need to take emergency measures, and no action has been taken in accordance with Article 69 or 70, the Member State may adopt interim protective measures. In this event, it shall immediately inform the other Member States and the Commission.

**▼B**

2. Within 30 working days, the Commission shall put the matter before the Committee referred to in Article 79(1) in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3) with a view to the extension, amendment or repeal of the national interim protective measure.

3. The Member State may maintain its national interim protective measures until Community measures have been adopted.

## CHAPTER X

## ADMINISTRATIVE AND FINANCIAL PROVISIONS

*Article 72***Penalties**

The Member States shall lay down the rules on penalties applicable to infringements of this Regulation and shall take the measures necessary to ensure that they are implemented. The penalties provided for shall be effective, proportionate and dissuasive.

The Member States shall notify those rules and any subsequent amendment to the Commission without delay.

*Article 73***Civil and criminal liability**

The granting of authorisation and any other measures in conformity with this Regulation shall be without prejudice to general civil and criminal liability in the Member States of the producer and, where applicable, of the person responsible for placing the plant protection product on the market or using it.

*Article 74***Fees and charges**

1. Member States may recover the costs associated with any work they carry out within the scope of this Regulation, by means of fees or charges.

2. Member States shall ensure that the fees or charges referred to in paragraph 1:

- (a) are established in a transparent manner; and
- (b) correspond to the actual total cost of the work involved except if it is in public interest to lower the fees or charges.

The fees or charges may include a scale of fixed charges based on average costs for the work referred to in paragraph 1.

*Article 75***Competent authority**

1. Each Member State shall designate a competent authority or authorities to carry out the obligations of the Member States laid down in this Regulation.

**▼B**

2. Each Member State shall designate a coordinating national authority to coordinate and ensure all the necessary contacts with applicants, other Member States, the Commission and the Authority.
3. Member States shall ensure that competent authorities have a sufficient number of suitably qualified and experienced staff so that the obligations laid down in this Regulation shall be carried out efficiently and effectively.
4. Each Member State shall give the details concerning its national competent authority or authorities to the Commission, the Authority and the coordinating national authorities of the other Member States and inform them of any modifications thereof.
5. The Commission shall publish and keep updated on its website a list of the authorities referred to in paragraphs 1 and 2.

*Article 76***Expenditure by the Commission**

1. The Commission may incur expenditure for activities contributing to the aims of this Regulation including the organisation of the following:
  - (a) development of a harmonised system, including an appropriate database, for gathering and storing all information concerning active substances, safeners, synergists, co-formulants, plant protection products and adjuvants and for making such information available to the Member States, producers and other interested parties;
  - (b) performance of studies needed to prepare and develop further legislation on the placing on the market and use of plant protection products and adjuvants;
  - (c) performance of studies needed to harmonise procedures, decision-making criteria and data requirements;
  - (d) coordination, if necessary by electronic means, of cooperation between Member States, the Commission and the Authority and measures to facilitate work sharing;
  - (e) development and maintenance of a coordinated electronic submission and evaluation system aimed at promoting electronic document exchange and work sharing between the applicants, the Member States, the Commission and the Authority;
  - (f) development of guidance to facilitate the day-to-day application of this Regulation;
  - (g) travel and subsistence expenses that Member States' experts incur as a result of the Commission appointing them to assist its experts in the framework of control activities laid down under Article 68;
  - (h) training of control staff;
  - (i) financing of other measures needed to ensure application of the Regulation adopted under Article 68.
2. The appropriations required under paragraph 1 shall be subject to authorisation by the budgetary authority each financial year.



*Article 77*

**Guidance documents**

The Commission may, in accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2), adopt or amend technical and other guidance documents such as explanatory notes or guidance documents on the content of the application concerning micro-organisms, pheromones and biological products, for the implementation of this Regulation. The Commission may ask the Authority to prepare or to contribute to such guidance documents.

*Article 78*

**Amendments and implementing measures**

1. The following measures designed to amend non-essential elements of this Regulation, *inter alia*, by supplementing it shall be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4):

- (a) amendments to the Annexes, taking into account current scientific and technical knowledge;
- (b) amendments to the Regulations on data requirements for active substances and for plant protection products, as referred to in points (b) and (c) of Article 8(1), taking into account current scientific and technical knowledge;
- (c) amendments to the Regulation on uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products, as referred to in Article 29(6), taking into account current scientific and technical knowledge;
- (d) a Regulation postponing the expiry of the approval period referred to in the second subparagraph of Article 17;
- (e) a Regulation on data requirements for safeners and synergists referred to in Article 25(3);
- (f) a Regulation establishing a work programme for safeners and synergists referred to in Article 26;
- (g) adoption of the harmonised methods referred to in Article 29(4);
- (h) inclusion of co-formulants in Annex III, as referred to in Article 27(2);
- (i) extension of the date of application of this Regulation to provisional authorisations, as referred to in Article 30(3);
- (j) information requirements for parallel trade, as referred to in Article 52(4);
- (k) rules for the application of Article 54, in particular the maximum quantities of plant protection products to be released;
- (l) detailed rules for adjuvants, as referred to in Article 58(2);
- (m) a Regulation containing the requirements of the labelling of plant protection products, as referred to in Article 65(1);
- (n) a Regulation on controls, as referred to in the third subparagraph of Article 68.

**▼B**

2. Any further measures necessary for the implementation of this Regulation may be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 79(3).

3. In accordance with the advisory procedure referred to in Article 79(2), a Regulation shall be adopted containing the list of active substances included in Annex I to Directive 91/414/EEC. Those substances shall be deemed to have been approved under this Regulation.

*Article 79***Committee procedure**

1. The Commission shall be assisted by the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health, as established by Article 58 of Regulation (EC) No 178/2002.

2. Where reference is made to this paragraph, Articles 3 and 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

3. Where reference is made to this paragraph, Articles 5 and 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

The period laid down in Article 5(6) of Decision 1999/468/EC shall be set at 3 months.

4. Where reference is made to this paragraph, Article 5a(1) to (4) and Article 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

5. Where reference is made to this paragraph, Article 5a(1) to (4) and (5)(b) and Article 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

The time limits laid down in Article 5a(3)(c) and (4)(b) and (e) of Decision 1999/468/EC shall be set at two months, one month and two months respectively.

## CHAPTER XI

**TRANSITIONAL AND FINAL PROVISIONS***Article 80***Transitional measures**

1. Directive 91/414/EEC shall continue to apply, with respect to the procedure and the conditions for approval:

(a) to active substances for which a decision has been adopted in accordance with Article 6(3) of Directive 91/414/EEC before 14 June 2011;

(b) to active substances listed in Annex I to Regulation (EC) No 737/2007 <sup>(1)</sup>;

<sup>(1)</sup> OJ L 169, 29.6.2007, p. 10.

**▼B**

- (c) to active substances for which completeness has been established in accordance with Article 16 of Regulation (EC) No 33/2008 <sup>(1)</sup>;
- (d) to active substances for which completeness has been established in accordance with Article 6 of Regulation (EC) No 33/2008 before 14 June 2011.

On the basis of the examination carried out under Directive 91/414/EEC, a Regulation on the approval of such a substance shall be adopted in accordance with Article 13(2) of this Regulation. For active substances referred to in point (b) of this paragraph that approval shall not be considered as the renewal of approval referred to in Article 14 of this Regulation.

2. Article 13(1) to (4) and Annexes II and III to Directive 91/414/EEC shall continue to apply with respect to active substances included in Annex I to that Directive and to active substances approved in accordance with paragraph 1 of this Article:

- (a) for a period of five years from the date of their inclusion or approval, for active substances covered by Article 8(2) of Directive 91/414/EEC;
- (b) for a period of 10 years from the date of their inclusion or approval, for active substances which were not on the market on 26 July 1993;
- (c) for a period of five years from the date of the renewal of the inclusion or renewal of the approval, for active substances whose inclusion in Annex I to Directive 91/414/EEC expires by 24 November 2011. This provision shall only apply to data necessary for the renewal of the approval and which were certified as compliant with the principles of good laboratory practice by that date.

3. Where Article 13 of Directive 91/414/EEC applies by virtue of paragraph 1 or paragraph 2 of this Article, it shall be subject to any special rules concerning Directive 91/414/EEC laid down in the Act of Accession by which a Member State joined the Community.

4. For active substances for which the first approval expires by 14 December 2012, the application provided for in Article 14 shall be submitted by a producer of the active substance to a Member State, with a copy to the other Member States, the Commission and the Authority, no later than two years before the expiry of the first approval.

5. Applications for authorisations of plant protection products:

- (a) under Article 4 of Directive 91/414/EEC which are pending in the Member States; or
- (b) which are due to be amended or withdrawn following an inclusion in Annex I to Directive 91/414/EEC or following an approval in accordance with paragraph 1 of this Article;

on 14 June 2011 shall be decided on the basis of national law in force before that date.

After that decision, this Regulation shall apply.

6. Products labelled in accordance with Article 16 of Directive 91/414/EEC may continue to be placed on the market until 14 June 2015.

<sup>(1)</sup> OJ L 15, 18.1.2008, p. 5.



**▼B**

7. By 14 December 2013, the Commission shall establish a list of substances included in Annex I to Directive 91/414/EEC which satisfy the criteria set out in point 4 of Annex II to this Regulation and to which the provisions of Article 50 of this Regulation shall apply.

*Article 81***Derogation for safeners and synergists, co-formulants and adjuvants**

1. By way of derogation from Article 28(1), a Member State may, for a period of 5 years following the adoption of the programme referred to in Article 26, authorise the placing on the market in its territory of plant protection products containing safeners and synergists, which have not been approved, where they are included in that programme.

2. By way of derogation from Article 27 and without prejudice to Community law, Member States may apply national provisions for co-formulants not included in Annex III until 14 June 2016.

Where, after 14 June 2016, a Member State has serious grounds for considering that a co-formulant not included in Annex III is likely to constitute a serious risk to human or animal health or the environment, it may temporarily prohibit or restrict the application of a co-formulant in question within its territory. It shall immediately inform the other Member States and the Commission thereof and give reasons for its decision. Article 71 shall apply.

3. By way of derogation from Article 58(1) Member States may apply national provisions for authorisation of adjuvants until the adoption of detailed rules referred to in Article 58(2).

*Article 82***Review clause**

By 14 December 2014, the Commission shall present a report to the European Parliament and the Council on the functioning of mutual recognition of authorisations and in particular on the application by the Member States of the provisions referred to in Article 36(3) and Article 50(2), the division of the Community into three zones and on the application of the criteria for the approval of active substances, safeners and synergists as set out in Annex II and the impact thereof on the diversification and competitiveness of agriculture as well as on human health and on the environment. The report may be accompanied, if necessary, by the appropriate legislative proposals to amend those provisions.

*Article 83***Repeal**

Without prejudice to Article 80, Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC, as amended by the acts listed in Annex V, are repealed with effect from 14 June 2011, without prejudice to the obligations of the Member States relating to the time limits for transposition into national law and application of the Directives set out in that Annex.

**▼B**

References to the repealed Directives shall be construed as references to this Regulation. In particular, references in other Community legislation, such as Regulation (EC) No 1782/2003, to Article 3 of Directive 91/414/EEC shall be construed as references to Article 55 of this Regulation.

*Article 84***Entry into force and application**

This Regulation shall enter into force on the 20th day following its publication in the *Official Journal of the European Union*.

By 14 June 2011, the Commission shall adopt the following:

- (a) a Regulation containing the list of the active substances already approved at the moment of adoption of that Regulation;
- (b) a Regulation on data requirements for active substances, as referred to in Article 8(1)(b);
- (c) a Regulation on data requirements for plant protection products, as referred to in Article 8(1)(c);
- (d) a Regulation on uniform principles for risk assessment for plant protection products, as referred to in Article 36;
- (e) a Regulation containing the requirements of the labelling of plant protection products, as referred to in Article 65(1).

This Regulation shall apply from 14 June 2011.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

**▼ M1***ANNEX I*

Definition of zones for the authorisation of plant protection products as referred to in Article 3(17)

*Zone A — North*

The following Member States belong to this zone:

Denmark, Estonia, Latvia, Lithuania, Finland, Sweden

*Zone B — Centre*

The following Member States belong to this zone:

Belgium, Czech Republic, Germany, Ireland, Luxembourg, Hungary, Netherlands, Austria, Poland, Romania, Slovenia, Slovakia, United Kingdom

*Zone C — South*

The following Member States belong to this zone:

Bulgaria, Greece, Spain, France, Croatia, Italy, Cyprus, Malta, Portugal



*ANNEX II*

**Procedure and criteria for the approval of active substances, safeners and synergists pursuant to Chapter II**

1. Evaluation
  - 1.1. During the process of evaluation and decision-making provided for in Articles 4 to 21, the rapporteur Member State and the Authority shall cooperate with applicants to resolve any questions on the dossier quickly or to identify at an early stage any further explanations or additional studies necessary for the evaluation of the dossier, including information to eliminate the need for a restriction of the approval, or to amend any proposed conditions for the use of the plant protection product or to modify its nature or its composition in order to ensure full satisfaction of the requirements of this Regulation.
  - 1.2. The evaluation by the Authority and the rapporteur Member State must be based on scientific principles and be made with the benefit of expert advice.
  - 1.3. During the process of evaluation and decision-making provided for in Articles 4 to 21, Member States and the Authority shall take into consideration any further guidance developed in the framework of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health for the purposes of refining, where relevant, the risk assessments.
2. General decision-making criteria
  - 2.1. Article 4 shall only be considered as complied with, where, on the basis of the dossier submitted, authorisation in at least one Member State is expected to be possible for at least one plant protection product containing that active substance for at least one of the representative uses.
  - 2.2. Submission of further information
 

In principle an active substance, safener or synergist shall only be approved where a complete dossier is submitted.

In exceptional cases an active substance, safener or synergist may be approved even though certain information is still to be submitted where:

    - (a) the data requirements have been amended or refined after the submission of the dossier; or
    - (b) the information is considered to be confirmatory in nature, as required to increase confidence in the decision.
  - 2.3. Restrictions on approval
 

Where necessary, the approval may be subject to conditions and restrictions as referred to in Article 6.

Where the rapporteur Member State considers that the dossier provided lacks certain information, to the effect that the active substance could only be approved subject to restrictions, it shall contact the applicant at an early stage to obtain more information which may possibly enable these restrictions to be removed.
3. Criteria for the approval of an active substance
  - 3.1. Dossier
 

The dossiers submitted pursuant to Article 7(1) shall contain the information needed to establish, where relevant, Acceptable Daily Intake (ADI), Acceptable Operator Exposure Level (AOEL) and Acute Reference Dose (ARfD).

**▼B**

In the case of an active substance, safener or synergist for which one or more representative uses includes use on feed or food crops or leads indirectly to residues in food or feed, the dossier submitted pursuant to Article 7(1) shall contain the information necessary to carry out a risk assessment and for enforcement purposes.

The dossier shall in particular:

- (a) permit any residue of concern to be defined;
- (b) reliably predict the residues in food and feed, including succeeding crops;
- (c) reliably predict, where relevant, the corresponding residue level reflecting the effects of processing and/or mixing;
- (d) permit a maximum residue level to be defined and to be determined by appropriate methods in general use for the commodity and, where appropriate, for products of animal origin where the commodity or parts of it is fed to animals;
- (e) permit, where relevant, concentration or dilution factors due to processing and/or mixing to be defined.

The dossier submitted pursuant to Article 7(1) shall be sufficient to permit, where relevant, an estimate of the fate and distribution of the active substance in the environment, and its impact on non-target species.

### 3.2. Efficacy

An active substance alone or associated with a safener or synergist shall only be approved where it has been established for one or more representative uses that the plant protection product, consequent on application consistent with good plant protection practice and having regard to realistic conditions of use is sufficiently effective. This requirement shall be evaluated in accordance with the uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products referred to in Article 29(6).

### 3.3. Relevance of metabolites

Where applicable the documentation submitted shall be sufficient to permit the establishment of the toxicological, ecotoxicological or environmental relevance of metabolites.

### 3.4. Composition of the active substance, safener or synergist

3.4.1. The specification shall define the minimum degree of purity, the identity and maximum content of impurities and, where relevant, of isomers/diastereo-isomers and additives, and the content of impurities of toxicological, ecotoxicological or environmental concern within acceptable limits.

3.4.2. The specification shall be in compliance with the relevant Food and Agriculture Organisation specification as appropriate, where such specification exists. However, where necessary for reasons of protection of human or animal health or the environment, stricter specifications may be adopted.

### 3.5. Methods of analysis

3.5.1. The methods of analysis of the active substance, safener or synergist as manufactured and of determination of impurities of toxicological, ecotoxicological or environmental concern or which are present in quantities greater than 1 g/kg in the active substance, safener or synergist as manufactured, shall have been validated and shown to be sufficiently specific, correctly calibrated, accurate and precise.

**▼B**

- 3.5.2. The methods of residue analysis for the active substance and relevant metabolites in plant, animal and environmental matrices and drinking water, as appropriate, shall have been validated and shown to be sufficiently sensitive with respect to the levels of concern.
- 3.5.3. The evaluation has been carried out in accordance with the uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products referred to in Article 29(6).
- 3.6. Impact on human health
- 3.6.1. Where relevant, an ADI, AOEL and ARfD shall be established. When establishing such values an appropriate safety margin of at least 100 shall be ensured taking into account the type and severity of effects and the vulnerability of specific groups of the population. When the critical effect is judged of particular significance, such as developmental neurotoxic or immunotoxic effects, an increased margin of safety shall be considered, and applied if necessary.
- 3.6.2. An active substance, safener or synergist shall only be approved if, on the basis of assessment of higher tier genotoxicity testing carried out in accordance with the data requirements for the active substances, safeners or synergists and other available data and information, including a review of the scientific literature, reviewed by the Authority, it is not or has not to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as mutagen category 1A or 1B.
- 3.6.3. An active substance, safener or synergist shall only be approved, if, on the basis of assessment of carcinogenicity testing carried out in accordance with the data requirements for the active substances, safener or synergist and other available data and information, including a review of the scientific literature, reviewed by the Authority, it is not or has not to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as carcinogen category 1A or 1B, unless the exposure of humans to that active substance, safener or synergist in a plant protection product, under realistic proposed conditions of use, is negligible, that is, the product is used in closed systems or in other conditions excluding contact with humans and where residues of the active substance, safener or synergist concerned on food and feed do not exceed the default value set in accordance with Article 18(1)(b) of Regulation (EC) No 396/2005.
- 3.6.4. An active substance, safener or synergist shall only be approved if, on the basis of assessment of reproductive toxicity testing carried out in accordance with the data requirements for the active substances, safeners or synergists and other available data and information, including a review of the scientific literature, reviewed by the Authority, it is not or has not to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as toxic for reproduction category 1A or 1B, unless the exposure of humans to that active substance, safener or synergist in a plant protection product, under realistic proposed conditions of use, is negligible, that is, the product is used in closed systems or in other conditions excluding contact with humans and where residues of the active substance, safener or synergist concerned on food and feed do not exceed the default value set in accordance with point (b) of Article 18(1) of Regulation (EC) No 396/2005.

**▼B**

- 3.6.5. An active substance, safener or synergist shall only be approved if, on the basis of the assessment of Community or internationally agreed test guidelines or other available data and information, including a review of the scientific literature, reviewed by the Authority, it is not considered to have endocrine disrupting properties that may cause adverse effect in humans, unless the exposure of humans to that active substance, safener or synergist in a plant protection product, under realistic proposed conditions of use, is negligible, that is, the product is used in closed systems or in other conditions excluding contact with humans and where residues of the active substance, safener or synergist concerned on food and feed do not exceed the default value set in accordance with point (b) of Article 18(1) of Regulation (EC) No 396/2005.

By 14 December 2013, the Commission shall present to the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health a draft of the measures concerning specific scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties to be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 79(4).

Pending the adoption of these criteria, substances that are or have to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as carcinogenic category 2 and toxic for reproduction category 2, shall be considered to have endocrine disrupting properties.

In addition, substances such as those that are or have to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as toxic for reproduction category 2 and which have toxic effects on the endocrine organs, may be considered to have such endocrine disrupting properties.

3.7. Fate and behaviour in the environment

- 3.7.1. An active substance, safener or synergist shall only be approved where it is not considered to be a persistent organic pollutant (POP).

A substance that fulfils all three of the criteria of the points below is a POP.

3.7.1.1. Persistence

An active substance, safener or synergist fulfils the persistence criterion where there is evidence that the time it takes for a degradation of 50 % (DT50) in water is greater than 2 months, or that its DT50 in soil is greater than 6 months, or that its DT50 in sediment is greater than 6 months.

3.7.1.2. Bioaccumulation

An active substance, safener or synergist fulfils the bioaccumulation criterion where there is:

- evidence that its bio-concentration factor or bioaccumulation factor in aquatic species is greater than 5 000 or, in the absence of such data, that the partition coefficient n-octanol/water (log Ko/w) is greater than 5, or
- evidence that the active substance, safener or synergist present other reasons for concern, such as high bioaccumulation in other non-target species, high toxicity or ecotoxicity.

3.7.1.3. Potential for long-range environmental transport:

An active substance, safener or synergist fulfils the potential for long-range environmental transport criterion where:

- measured levels of the active substance, safener or synergist in locations distant from the sources of its release are of potential concern,

**▼B**

- monitoring data show that long-range environmental transport of the active substance, safener or synergist, with the potential for transfer to a receiving environment, may have occurred via air, water or migratory species, or
- environmental fate properties and/or model results demonstrate that the active substance, safener or synergist has a potential for long-range environmental transport through air, water or migratory species, with the potential for transfer to a receiving environment in locations distant from the sources of its release. For an active substance safener or synergist that migrates significantly through the air, its DT50 in air is to be greater than 2 days.

3.7.2. An active substance, safener or synergist shall only be approved if it is not considered to be a persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) substance.

A substance that fulfils all three of the criteria of the points below is a PBT substance.

3.7.2.1. Persistence

An active substance, safener or synergist fulfils the persistence criterion where:

- the half-life in marine water is higher than 60 days,
- the half-life in fresh or estuarine water is higher than 40 days,
- the half-life in marine sediment is higher than 180 days,
- the half-life in fresh or estuarine water sediment is higher than 120 days, or
- the half-life in soil is higher than 120 days.

Assessment of persistency in the environment shall be based on available half-life data collected under appropriate conditions, which shall be described by the applicant.

3.7.2.2. Bioaccumulation

An active substance, safener or synergist fulfils the bioaccumulation criterion where the bioconcentration factor is higher than 2 000.

Assessment of bioaccumulation shall be based on measured data on bioconcentration in aquatic species. Data from both freshwater and marine water species can be used.

3.7.2.3. Toxicity

An active substance, safener or synergist fulfils the toxicity criterion where:

- the long-term no-observed effect concentration for marine or freshwater organisms is less than 0,01 mg/l,
- the substance is classified as carcinogenic (category 1A or 1B), mutagenic (category 1A or 1B), or toxic for reproduction (category 1A, 1B or 2) pursuant to Regulation (EC) No 1272/2008, or
- there is other evidence of chronic toxicity, as identified by the classifications STOT RE 1 or STOT RE 2 pursuant to Regulation (EC) No 1272/2008.

3.7.3. An active substance, safener or synergist shall only be approved if it is not considered to be a very persistent and very bioaccumulative substance (vPvB).

A substance that fulfils both of the criteria of the points below is a vPvB substance.



**▼B**

## 3.7.3.1. Persistence

An active substance, safener or synergist fulfils the 'very persistent' criterion where:

- the half-life in marine, fresh- or estuarine water is higher than 60 days,
- the half-life in marine, fresh- or estuarine water sediment is higher than 180 days, or
- the half-life in soil is higher than 180 days.

## 3.7.3.2. Bioaccumulation

An active substance, safener or synergist fulfils the 'very bioaccumulative' criterion where the bioconcentration factor is greater than 5 000.

## 3.8. Ecotoxicology

3.8.1. An active substance, safener or synergist shall only be approved if the risk assessment demonstrates risks to be acceptable in accordance with the criteria laid down in the uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products referred to in Article 29(6) under realistic proposed conditions of use of a plant protection product containing the active substance, safener or synergist. The assessment must take into account the severity of effects, the uncertainty of the data, and the number of organism groups which the active substance, safener or synergist is expected to affect adversely by the intended use.

3.8.2. An active substance, safener or synergist shall only be approved if, on the basis of the assessment of Community or internationally agreed test guidelines, it is not considered to have endocrine disrupting properties that may cause adverse effects on non-target organisms unless the exposure of non-target organisms to that active substance in a plant protection product under realistic proposed conditions of use is negligible.

3.8.3. An active substance, safener or synergist shall be approved only if it is established following an appropriate risk assessment on the basis of Community or internationally agreed test guidelines, that the use under the proposed conditions of use of plant protection products containing this active substance, safener or synergist:

- will result in a negligible exposure of honeybees, or
- has no unacceptable acute or chronic effects on colony survival and development, taking into account effects on honeybee larvae and honeybee behaviour.

## 3.9. Residue definition

An active substance, safener or synergist shall only be approved if, where relevant, a residue definition can be established for the purposes of risk assessment and for enforcement purposes.

## 3.10. Fate and behaviour concerning groundwater

An active substance shall only be approved where it has been established for one or more representative uses, that consequently after application of the plant protection product consistent with realistic conditions on use, the predicted concentration of the active substance or of metabolites, degradation or reaction products in groundwater complies with the respective criteria of the uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products referred to in Article 29(6).

**▼B**

## 4. Candidate for substitution

An active substance shall be approved as a candidate for substitution pursuant to Article 24 where any of the following conditions are met:

- its ADI, ARfD or AOEL is significantly lower than those of the majority of the approved active substances within groups of substances/use categories,
- it meets two of the criteria to be considered as a PBT substance,
- there are reasons for concern linked to the nature of the critical effects (such as developmental neurotoxic or immunotoxic effects) which, in combination with the use/exposure patterns, amount to situations of use that could still cause concern, for example, high potential of risk to groundwater; even with very restrictive risk management measures (such as extensive personal protective equipment or very large buffer zones),
- it contains a significant proportion of non-active isomers,
- it is or is to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as carcinogen category 1A or 1B, if the substance has not been excluded in accordance with the criteria laid down in point 3.6.3,
- it is or is to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as toxic for reproduction category 1A or 1B if the substance has not been excluded in accordance with the criteria laid down in point 3.6.4,
- if, on the basis of the assessment of Community or internationally agreed test guidelines or other available data and information, reviewed by the Authority, it is considered to have endocrine disrupting properties that may cause adverse effects in humans if the substance has not been excluded in accordance with the criteria laid down in point 3.6.5.

## 5. Low-risk active substances

An active substance shall not be considered of low risk where it is or has to be classified in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 as at least one of the following:

- carcinogenic,
- mutagenic,
- toxic to reproduction,
- sensitising chemicals,
- very toxic or toxic,
- explosive,
- corrosive.

It shall also not be considered as of low risk if:

- persistent (half-life in soil is more than 60 days),
- bioconcentration factor is higher than 100,
- it is deemed to be an endocrine disrupter, or
- it has neurotoxic or immunotoxic effects.

**▼B**

*ANNEX III*

**List of co-formulants which are not accepted for inclusion in plant protection products as referred to in Article 27**

*ANNEX IV***Comparative assessment pursuant to Article 50**

## 1. Conditions for comparative assessment

Where refusal or withdrawal of an authorisation of a plant protection product in favour of an alternative plant protection product or a non-chemical control or prevention method is considered, referred to as 'substitution', the alternative must, in the light of scientific and technical knowledge, show significantly lower risk to health or the environment. An assessment of the alternative shall be performed to demonstrate whether it can be used with similar effect on the target organism and without significant economic and practical disadvantages to the user or not.

Further conditions for refusal or withdrawal of an authorisation are as follows:

- (a) substitution shall be applied only where other methods or the chemical diversity of the active substances is sufficient to minimise the occurrence of resistance in the target organism;
- (b) substitution shall be applied only to plant protection products where their use presents a significantly higher level of risk to human health or the environment; and
- (c) substitution shall be applied only after allowing for the possibility, where necessary, of acquiring experience from use in practice, where not already available.

## 2. Significant difference in risk

A significant difference in risk shall be identified on a case-by-case basis by the competent authorities. The properties of the active substance and plant protection product, and the possibility of exposure of different population subgroups (professional or non-professional users, bystanders, workers, residents, specific vulnerable groups or consumers) directly or indirectly through food, feed, drinking water or the environment shall be taken into account. Other factors such as the stringency of imposed restrictions on use and prescribed personal protective equipment shall also be considered.

For the environment, if relevant, a factor of at least 10 for the toxicity/exposure ratio (TER) of different plant protection products is considered a significant difference in risk.

## 3. Significant practical or economic disadvantages

Significant practical or economic disadvantage to the user is defined as a major quantifiable impairment of working practices or business activity leading to inability to maintain sufficient control of the target organism. Such a major impairment might be, for example, where no technical facilities for the use of the alternative are available or economically feasible.

Where a comparative assessment indicates that restrictions on and/or prohibitions of use of a plant protection product could cause such disadvantage, then this shall be taken into account in the decision-making process. This situation shall be substantiated.

The comparative assessment shall take authorised minor uses into account.



## ANNEX V

**Repealed Directives and their successive amendments as referred to in Article 83**

A. Directive 91/414/EEC

Acts amending Directive 91/414/EEC	Deadline for transposition
Directive 93/71/EEC	3 August 1994
Directive 94/37/EC	31 July 1995
Directive 94/79/EC	31 January 1996
Directive 95/35/EC	30 June 1996
Directive 95/36/EC	30 April 1996
Directive 96/12/EC	31 March 1997
Directive 96/46/EC	30 April 1997
Directive 96/68/EC	30 November 1997
Directive 97/57/EC	1 October 1997
Directive 2000/80/EC	1 July 2002
Directive 2001/21/EC	1 July 2002
Directive 2001/28/EC	1 August 2001
Directive 2001/36/EC	1 May 2002
Directive 2001/47/EC	31 December 2001
Directive 2001/49/EC	31 December 2001
Directive 2001/87/EC	31 March 2002
Directive 2001/99/EC	1 January 2003
Directive 2001/103/EC	1 April 2003
Directive 2002/18/EC	30 June 2003
Directive 2002/37/EC	31 August 2003
Directive 2002/48/EC	31 December 2002
Directive 2002/64/EC	31 March 2003
Directive 2002/81/EC	30 June 2003
Directive 2003/5/EC	30 April 2004
Directive 2003/23/EC	31 December 2003
Directive 2003/31/EC	30 June 2004
Directive 2003/39/EC	30 September 2004
Directive 2003/68/EC	31 March 2004
Directive 2003/70/EC	30 November 2004

## ▼B

Acts amending Directive 91/414/EEC	Deadline for transposition
Directive 2003/79/EC	30 June 2004
Directive 2003/81/EC	31 January 2005
Directive 2003/82/EC	30 July 2004
Directive 2003/84/EC	30 June 2004
Directive 2003/112/EC	30 April 2005
Directive 2003/119/EC	30 September 2004
Regulation (EC) No 806/2003	—
Directive 2004/20/EC	31 July 2005
Directive 2004/30/EC	30 November 2004
Directive 2004/58/EC	31 August 2005
Directive 2004/60/EC	28 February 2005
Directive 2004/62/EC	31 March 2005
Directive 2004/66/EC	1 May 2004
Directive 2004/71/EC	31 March 2005
Directive 2004/99/EC	30 June 2005
Directive 2005/2/EC	30 September 2005
Directive 2005/3/EC	30 September 2005
Directive 2005/25/EC	28 May 2006
Directive 2005/34/EC	30 November 2005
Directive 2005/53/EC	31 August 2006
Directive 2005/54/EC	31 August 2006
Directive 2005/57/EC	31 October 2006
Directive 2005/58/EC	31 May 2006
Directive 2005/72/EC	31 December 2006
Directive 2006/5/EC	31 March 2007
Directive 2006/6/EC	31 March 2007
Directive 2006/10/EC	30 September 2006
Directive 2006/16/EC	31 January 2007
Directive 2006/19/EC	30 September 2006
Directive 2006/39/EC	31 July 2007
Directive 2006/41/EC	31 January 2007
Directive 2006/45/EC	18 September 2006

## ▼B

Acts amending Directive 91/414/EEC	Deadline for transposition
Directive 2006/64/EC	31 October 2007
Directive 2006/74/EC	30 November 2007
Directive 2006/75/EC	31 March 2007
Directive 2006/85/EC	31 January 2008
Directive 2006/104/EC	1 January 2007
Directive 2006/131/EC	30 June 2007
Directive 2006/132/EC	30 June 2007
Directive 2006/133/EC	30 June 2007
Directive 2006/134/EC	30 June 2007
Directive 2006/135/EC	30 June 2007
Directive 2006/136/EC	30 June 2007
Directive 2007/5/EC	31 March 2008
Directive 2007/6/EC	31 July 2007
Directive 2007/21/EC	12 December 2007
Directive 2007/25/EC	31 March 2008
Directive 2007/31/EC	1 September 2007
Directive 2007/50/EC	31 May 2008
Directive 2007/52/EC	31 March 2008
Directive 2007/76/EC	30 April 2009
Directive 2008/40/EC	30 April 2009
Directive 2008/41/EC	30 June 2009
Directive 2008/45/EC	8 August 2008
Directive 2008/66/EC	30 June 2009

## B. Directive 79/117/EEC

Acts amending Directive 79/117/EEC	Deadline for transposition
Directive 83/131/EEC	1 October 1984
Directive 85/298/EEC	1 January 1986
Directive 86/214/EEC	—
Directive 86/355/EEC	1 July 1987
Directive 87/181/EEC	1 January 1988 and 1 January 1989
Directive 87/477/EEC	1 January 1988

**▼B**

Acts amending Directive 79/117/EEC	Deadline for transposition
Directive 89/365/EEC	31 December 1989
Directive 90/335/EEC	1 January 1991
Directive 90/533/EEC	31 December 1990 and 30 September 1990
Directive 91/188/EEC	31 March 1992
Regulation (EC) No 807/2003	—
Regulation (EC) No 850/2004	—