

資 料

FDA Guidelines for Chemistry and Residue Data Requirements of Pesticide Petitions 農薬の申請に必要な化学的知見と残留資料のための FDA 指針

Bureau of Science, Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare Washington, D. C. 20204 米国保健教育福祉省科学局食品薬品管理部,

1968年3月

富沢長次郎・小林宏信訳、農林省農業技術研究所、
(Chojiro Tomizawa, Hironobu Kobayashi, National
Institute of Agricultural Sciences, Tokyo)

注 意

この文書は農薬の申請に必要な化学的知見と残留資料のためのFDA指針として発表されたものであって、農薬の取締り規則として解釈してはならない。

従来、この分野における農薬取締りの手続と解釈に必要な条件を充す種々の資料や情報に関して多くの問題が生じていた。農薬生産業者はここに附かれた指針が、それらの目的に役立つことを認めてもらいたい。

この文書が作られる際に、米国農務省農薬研究機関農薬規制部より与えられた有益な意見や提案に対して米国保健、教育、福祉省科学局、食品薬品管理部は感謝の意を表す。前記の農薬規制部は、この文書の作製が、彼等の目的にも合うことを食品薬品管理部に通告して来た。

序 言

農薬申請書の体裁、一般的内容、構成は法令CFR第1章21条の手続規定に示されている。農薬残留量の試験方法は120.34項に一般用語で記載されている。ここに示す指針は手続規定を推敲し、かつ明確にするもので、規定の一部あるいはまげることのできない必要条件と解釈されてはならない。

これらの指針の目的は申請書作成の際の参考としてFDAからの化学資料に関する要求事項の詳細な要約を申請者に示すことを目的としている。申請者はこの要約を使用することにより申請というものについて科

学的な見解を作りかつ評価を行なうことが極めて容易になるであろう。この指針はある農薬を提案された使用法に従って使った結果、食品あるいは飼料中の残留量と残留物質の同定に関する知見、ならびに許容量を施行するための一つあるいはそれ以上の方法の適否に関する知見を支持するのに必要な資料の形式と大きさを示している。この指針により示された資料あるいは知見のいずれかを省略したり他の形式の資料あるいは知見で代用する場合は、なぜその資料を省略したか、あるいは代用した資料がどのように手続規定の必要条件を充しているか、その理由を説明しなければならない。

申請書の構成

食品中の農薬残留対策は米国が最も早くから着手している。ここに紹介する解説は農薬の登録申請に際し、必要な残留資料の作製のための試験方法と成績の表示について米国の保健教育福祉省科学局食品薬品管理部(FDA)から最近発表された指針を蘇訳したものである。我が国でも既登録農薬について食品中の残留が再検討されつつあり、また新農薬の登録申請に際し残留資料を添付する必要が生じて来た。これらの問題の解決に対し、本文が参考となる点が多いので敢て翻訳した次第である。なお本文の蘇訳を快く許可されたFDA当局関係者に対し厚く感謝の意を表す。

この法令の第408(d)(1)条に規定されているAからG節までは申請書が単一の表装で提出される場合は索引表をつけてはっきりと見分けられるようにし、また条項が別々にとじられている場合は適当な表題を付けておかねばならない。むしろC節(毒性資料)とD節(残留資料)は別々にとじるべきである。とじこみには全体の表あるいは本文がとじこみからはずさなくても見えるように充分余白をとっておくべきである。

申請内容の詳細な表と、CおよびD節の詳細な索引

をつけなければならない。これらの条項は系統的にも論理的にも正しく構成されておらなければならない。動物組織中の農薬の代謝と蓄積に関するC節の知見は残留資料の評価に係る場合はD節において言及されなければならない。

以前すでに申請された書類や、既に発表された箇条中の資料は参考のため申請書に組入れてもよい。しかしさらに迅速な審査を行なう事を考え、できれば既に発表された箇条の別刷と以前の申請書からの適当な資料の写しを一緒に提出することが望ましい。

内 容

序言

申請書の構成

- A節 農薬の名称、化学的性質および組成—1. 農薬の本体の特性, 2. 物理化学的性質, 3. 使用形態, 4. 製造過程および関連物質, 5. 農薬の見本,
- B節 使用量, 使用回数, 使用時期—1. 使用量の表示 (a 穀類野菜類, b 果樹類, c 動物処理, d くん蒸剤, e その他の使用), 2. 使用上の制限,
- C節 毒物学的知見 (本書類ではふれない)
- D節 分析方法の記載を含む残留量の検査結果—1. 方法論 (a 分析法の確認, b 抽出効率, c 有害な全残留物質の測定, d 取締りに使用する分析法の必要条件), 2. 残留資料の必要条件 (a 残留物質の性質, b 試料採取法, c 残留試験計画, d 試験成績の表示法, e 加工食品中の残留物質, f 試験成績の解釈, g 無視可能残留許容量のための特別考察, h 暫定許容量のための特別考察,
- E節 提案された許容量を越える残留を除去するための実際的方法
- F節 提案された許容量
- G節 申請の助けとなる合理的根拠

A節 農薬の名称、化学的性質および組成

1. 農薬の本体の特性
 - a 一般名: もしあるならその公称名あるいは提案されている名称,
 - b 化学名: Chemical Abstracts 事務局による命名法に従うが必ずしも Chemical Abstracts に索引されている形式をとる必要はない,
 - c その他の名称: もしあるならば假有名, 総称名あるいは国際標準機関により採用された名称,
 - d 実験式, 構造式, 分子量
2. 農薬の物理化学的性質

形態, 色, 臭, 融点, 蒸気圧, 溶解度, 安定性, 比重, できれば赤外スペクトルを提出すべきである。記載された性質が純品か工業製品のいずれであるか明記しなければならない。もし一般名が米国標準研究所分析法の下に採用されているならば, 技術的資料は純品についての記載で十分であろう。

3. 使用形態

製品名および組成は提案された使用形態ごとに粘土増量剤, 溶媒, 乳化剤, 展着剤, 安定化剤のような不活性成分の重量百分率などを含めて完全に記述すべきである。有効成分の検査法も含めなければならない。組成を記述する場合, 一般用語で“乳化剤”などとするよりむしろ化学名を使用すべきである。液剤の場合には施用量を計算することが便利のように, 1 ガロン当りの有効成分重量をポンドあるいは比重をもって示すべきである。便宜上, この記載のあるものは普通B節中に書入れられる内容表示のうちに含まれるが, A節にこの記載を一括しておくことが望ましい。

4. 製造法と関連不純物

製造法は簡単に記述すべきであるが, 試料中に関連した副反応生成物が主要殺虫剤に伴ってくるならば, それらの物質についても記述することが必要である。もし製品が異性体 (幾何異性体を含む) 混合物であるならば, 製造行程中に生ずる異性体の割合を記述すべきである。工業製品の技術的資料は可能な場合いつでも含めなければならない。

5. 農薬の見本

見本は申請書が審査中いつでも必要に応じられるように規制法規の中に述べられている。申請の事務処理の遅延防止のために少なくとも2gの農薬の純品の分析用標準試料および (あるいは) 主要な代謝残留生成物をワシントン D. C. 20204 の食品薬品管理局食品規格食品添加物部農薬課農薬規格照合係に提出することが示唆される。通報状の写しをA節にさし入れるべきである。通報状には分析標準試料の検定, 検定法, 主な不純物についての記載, 標準試料の精製法の記載, 分解防止のための貯蔵中の特別な予防法, 安全な取扱いに必要な予防措置を含めることが必要である。この必要條件は分析標準試料と関連した記載が同一農薬について既に行なった申請と共に提出してある場合は示さなくてもよいが, 前に提出した通報状について一応言及する必要がある。もし提案された許容量が確定したならば, FDA は精製した分析標準試料をさらに50g, 許容量の施行に使用するため要求するかも知れない。

B節 使用量, 使用回数, 使用時期

使用上希望する注意事項は申請書審査官ばかりでなく農業従事者が容易に理解し使用し得るように明確か

つ詳細に示すべきである。使用上の注意事項は連邦殺虫剤、殺菌剤、殺そ剤法の下に米国農務省で登録するため同時に提出した見本の添付表示（ラベル）中に通常含まれている。この添付表示は小売用容器の実際の表示か、あるいはそれとともに送られる回送状あるいは説明書を含むものと解釈される。申請書に数種の製品あるいは多目的使用法が記載されている時は、提案された許容量に関連する使用法全部について一覧表をB節に入れるべきである。この表は作物、施用量の範囲、使用計画、使用形態、収穫前の期間その他使用上の制限を指示すべきである。

米国農務省が残留について有益性あるいはその他の意見を出して、使用上の注意事項に変更が起り得るということを証明したと申請者が通告されたときは、要求された変更をおり込んだ改訂表示の写しを遅滞なくワシントン D. C. 20204 の科学局食品薬品管理局申請管理課に提出しなければならない。

農薬をどのように使用すべきか明確にしないため、かなりの数の申請書に手違いが生じている。そのような手違いから生ずる遅れは次のべる指針を順守することにより少なくすることができよう。

1. 施用量の表示

a 穀類野菜類

普通の地上散布器および水圧式スプレーヤーにより薬剤施用をするときは有効成分量をポンド/エーカーで表示すべきである。また散布量がガロン/エーカーで示され1エーカー当りの有効成分量が計算できるならば散布する際の指示として農薬施用量を水100ガロンに対し何ポイントあるいは何ポンドというように示してもさしつかえない。生育時期別に作物を十分被覆するための施用量の範囲を明記する。

バンド処理あるいは作条処理が提案された場合、1エーカー当りの有効成分量が実際に処理する土壌の面積をもとにしているか、あるいは全耕地面積1エーカー当りの有効成分量をポンドで示したものかどうか明記する必要がある。

農薬を航空機、少量濃厚散布器、ミスト機その他の特別な施用法で散布する場合、使用上の注意事項を示し、1エーカー当りの散布濃度および容量を記述すべきである。もし展着剤その他の添加剤を散布用タンクに加えるならば、表示はそのような指示を行なった上その量についても述べなければならない。

b 果樹

果樹園散布の施用量はふつうの水圧式散布器を使用する場合、100ガロンの散布容量当りの有効成分量をポンドで表示することが普通行なわれている。このような散布は完全に葉面が濡れるまで施用するものと考えられる。完全に葉面を被覆するに必要な1エーカー当

りの散布容量は果樹の大きさと空間により変わるが、1エーカー当りの散布容量の推定範囲を指示すべきである。

ミスト機、少量濃厚散布器その他の特別な施用法が使用されるときは、使用上の注意事項に1エーカー当りの散布濃度と容量を加えなければならない。

C 動物処理

動物を薬剤で処理する際には特別な投与制限の問題がある。使用液中の農薬の濃度は浸漬および湿式散布を行なうとき、まず第一に考慮すべきことである。浸漬処理上の注意事項は浸漬槽内に一定濃度の浸漬液を補給し維持するための指示を加えなければならない。残留物質の付着に影響する要因すなわち動物にあびせかけたりする特別な処理のためのタンク中の動物浸漬時間、ノズルの形、圧力、散布液の流出速度、1頭当りの投与液量などは、いずれも使用上の注意事項として網羅されていなければならない。

農薬が自動装置（光電式あるいはベクトル式駆動散布器）あるいは背部マッサージ（backrubbers）により代用される場合は、使用上の注意事項として農薬の補給回数と動物の接触程度が推定されるような投与位置などの要因を考慮に入れなければならない。

d くん蒸剤

くん蒸剤の施用量は貯蔵室空間容積に対するくん蒸剤の重量（1000立方フィートあたりの有効成分重量ポンド）で表わすか、あるいはくん蒸される品物の単位重量当りのくん蒸剤の重量（穀粒1000ポンド当りの有効成分重量をポンド）で表示される。くん蒸処理された品物の効果と残留の蓄積は温度、くん蒸時間（くん蒸室の）圧力、容器の形態と気密度、通気方法により左右されるので使用上の注意事項としてこれらの条件を明記しなければならない。施用量、温度、処理時間の関係を示す早見表はしばしば使用される。

e その他の施用法

農薬を含有するワックスで収穫後の果実を被って糸状菌病害を防止する包装紙の製造のような特殊な方法には一般的な基準はあてはまらない。そのような条件下で農薬製品を使用する者は可なり複雑な機械装置の取扱いに経験を有する熟練技術がなければならない。また小売用の包装に使用するための注意事項は必ずしも必要としない。しかし、処理方法は品質管理方法も含めB節の部分に完全に記載しなければならない。

2. 農薬使用上の制限

申請書審査官が残留を生ずる可能性を推定し得るよう実際使用上の制限事項を明記することが必要である。次のべる制限事項はその使用に関して指定されなければならない。

a 全生育期間中に許される最高使用回数と処理時

期。

b 最終使用時期と収穫期（あるいは屠殺時期）の間隔、これは収穫前の日数で表わすか「第1回の莢が開く前」のように作物の成熟期と結びつけてもよい。

c 許容量が提案されている主要農産物以外の植物体を食糧あるいは飼料として使用する際の制限、このような制限は実際のなものでなければならない。また合理的に考えても生産者がその制限に従うべきである。たとえばテンサイに農薬を使用したとき動物飼料として地上部を使用することに警告が与えられる、というのは地上部の処分も農薬使用者の管理下におかれているからである。他方農薬で処理された実から作った柑橘の乾燥パルプはその製造工程中にその残留の本体を失うので、パルプの使用について警告することは必要ないであろう。

以上のような使用制限が必要であることを示すため資料は常に準備されておらなければならない。すなわち、家畜飼料として作物の副産物を使用することを制限するためには農薬が飼料を通してミルクあるいは肉に移行するか否かを調査した上でなされなければならない。

d 使用制限はできるだけ明確にすべきである。

「着床発芽後の使用禁止」のような制限はある作物にとっては、着床期間が栽培法や地理的条件の相異により可なり変化するので不明瞭である。「屠殺用に作られた動物に使用しないこと」のような不明瞭な用語は避けるべきであり特別の停止期間を明記すべきである。同様に、制限はできるだけ総括的にすべきである。たとえば、農薬が処理動物のミルクに運び込まれることが明らかな場合には、「泌乳動物に使用しない」という方が「乳牛に使用しない」という警告より望ましい。たとえば後者の方では泌乳羊を含んでいないことになる。

D節 分析方法の記載を含む残留量の検査結果

1. 方法論

残留分析法は2つの機能をもつ。(1) 提案された使用法に由来する残留物質の特性と量が判断される残留資料がこれら分析法から得られなければならない。(2) これらの分析法により許容量を施行するための手段が提供されなければならない。

分析法は、当該分析者が、その分析操作に経験がなくてもその分析法を応用できるように充分詳細に記載されなければならない。既に公表した分析法の別刷があればD節に含めてもよい。しかし許容量が提案されている作物に基本分析法を適用させるため修正が行なわれた場合は、修正した点を詳細に述べる必要がある。農薬取締の目的に最も適すると考えられる完全分析法などは、分析法の検討に参与しているFDAの実験室に配布するためその写し4部を余分に準備し

なければならない。

a 申請者による分析法の確認

問題にしている物品の代表的なものについて適当な数の盲検と回収試験を行なって、分析法を確認しなければならない。盲検値は提案された許容量に比し当然低くあらねばならない。回収試験は提案された許容量に匹敵する添加レベルで行なわれなければならない。未加工農産物あるいはそれから磨砕したものは一般の作物抽出物よりむしろ多く添加されなければならない。申請者は作物体あるいは組織の実験材料のおのおのに応じた分析法の測定感度について大体的見込みを記載すべきである。盲検の試料の大きさとバラツキを考慮に入れて、合理的に検出が保証される農薬の最低濃度にもとづいて測定感度の評価を行なうべきである。

b 抽出効率

上に述べたことは普通の回収試験には受け入れられるが、しかし古くなった（風雨にさらされた）残留物質を作物体から抽出するさいの効率については触れていない。古くなった残留物質がその方法に従って完全に抽出されることが保証されなければならない。放射性同位元素標識法は抽出が完全であることをもっとも良く証明するが、徹底的抽出法による比較実験のような他の方法を使用してもよい。

表面をはぎとる実験で得られた成績は全残留物質が実際に表面にあるということが他の試験成績で確認されている堅い果実の場合をのぞき受け入れられない。

一般的に多汁質の野菜類からは極性溶媒と無極性溶媒の組合わせにより塩素系炭化水素殺虫剤を抽出すべきである。ある農薬あるいはそれから生じた分解物が植物体構成成分と結合し、遊離しているものの化合物を回収する方法で抽出しがたい例がある。このことはフェノキシ酸とトリアジン型のある除草剤の場合にとくにあてはまり、水溶性の複合物を作り、もとの化合物を抽出するために使用した非極性溶媒により回収することができない。フェノールグループの農薬は動物体内でグルクロン酸との抱合物を作ることが知られている。農薬自体の性質から考えて複合物を形成し、もとの化合物に使用する溶媒で抽出されない可能性のある場合はいつでも残留分析方法を適当に修正すべきである。

c 有毒な全残留物質の測定

使用した分析法は有毒な全残留物質について評価できるものでなければならない。すなわち、残留測定では有毒な分解、代謝あるいはその他の転換生成物を含めなければならない。これらの生成物は共通の化学構成を含み、あるいは共通の性質（たとえば、酵素コリンエステラーゼの阻害）を示すので全化合物を同時に測定するためには分析法に手を加える必要がある。

しかし、ある場合には、有毒な全残留物質中の重要な成分を測定するために個々別々に抽出—精製操作を行なうか、ほかの完全分析法に改めることが必要である。

d 取締りに使用する分析法の必要条件

申請に際し提案された一つあるいはいくつかの方法が取締りのための分析方法として適するものでなければならない。方法が採択された後、FDA農薬分析手引 (FDA Pesticide Analytical Manual) に公表するか引用するかして関係者に利用されるようになる。一般的に取締りのための分析法は以下に示すようなものでなければならない。

盲検あるいは内部標準物質のため未処理作物試料の使用を要しないこと。

合理的に迅速であり、また外国製の装置あるいは試薬を要しないこと。

同一物品について、他の農薬の残留が合理的に期待される場合に、目的とする農薬を確認し測定することが十分確実なこと。

コリンエステラーゼ阻害による分析法は、反応する化合物が多数あるので、取締りの目的に適しているとは必ずしも言えない。全燐の定量のような非特異的な方法はペーパーあるいは薄層クロマトグラフのような確認法と結びつけて使用する時は受入れられる。ガス—液体クロマトグラフ用のある検出装置は特異性を増加させる傾向があるけれども、ガス—液体クロマトグラフ—ファイバーは一般的に他の確認方法を用いて結果を確かめるべきである。ある種の抽出—精製操作は分析を妨害する農薬を取りのぞくので特異性を増加させる傾向がある。“P-値”の使用、臭素化あるいは脱塩酸により他の生成物へ変換、並列カラムの使用その他類似の方法は、ガス—液体クロマトグラフ分析の特異性を増加する手段として使用してもよい。

2. 残留資料の必要条件

残留試験はB節で提案された使用法に従って処理を行なったあとの未加工農産物の農薬残留を調べることから、本質的には成立っている。しかし、許容量が提案されている物品以外の媒体中の残留についてさらに考慮する必要がある。従って残留調査は全残留物質の状態を明確にするよう特別に計画されなければならない。食糧あるいは飼料に使用されるかも知れない植物体の他の部分に残留が存在するかどうかを示す資料がなければならない。残留が動物飼料に使用する植物体のある部分に存在する可能性のある場合、飼料中の残留レベルが肉、家禽、卵、牛乳に対する許容範囲をこえておらないという実験的証拠を提出する必要がある。薬剤処理した畑にひきついて他の作物が植えられた場合に残留問題が発生するかどうか決めるため、代表

的な土壌型について農薬の消長と持続性を示す資料を加える必要がある。

特に考慮すべき分野に関する指針は次の通りである。

a 残留の性質

多くの農薬は土壌、作物、家畜に施用した前後に変化する。農薬が加水分解、酸化還元その他の化学変化を受けるか否か、予備的に生体外実験を行なうことが必要である。さらにまた、変換生成物が植物あるいは動物の体内に存在するか否か調べる必要がある。

それらの生成物のうちいずれのものが、使用した分析法で測定されるか、はっきりと調べるべきである。またその農薬が植物体内に吸収されるか否か、もし吸収されるなら、いかなる過程を通して入るか、また植物体で代謝されるか否か知る必要がある。放射性同位元素標識法は植物あるいは動物体内の残留の行くえを調べるのに本来望ましい手段である。消失方法について充分議論することが望ましい(蒸発によるか、生長に伴う稀釈か、溶解か、風雨による消失か、酵素作用によるものか)。

b 試料採取法

調査すべき試料は本来州間の取引で移動する未加工農産物である。取締規則 120.1 (j) 項に例外となる場合が示されている。(たとえば、穀は残留調査以前に堅果から除去される)。物品は出荷前に商品としての普通の取りあつかいを受ける程度で、洗滌したり、刷毛をかけたり、皮をむいたり、商品としての手入をしてはならない。また物品内部の残留の分布(すなわち、バナナの食用果肉に対する皮)を調べることは一般的に必要である。未加工農産物自体、人間の食物にならないものである場合であっても、これから作った加工食品あるいは食糧について調査資料を作らなければならない。例：未加工農産物としての綿をとる前の棉実について許容量が提案される場合、棉実油と棉実粕を含む加工生産物についても調査試料が作られなければならない(取締規則の加工食品中の残留2部eを見よ)。収穫から分析までの間、試料がどのように取り扱われたか、D節に述べるべきである。試料がかなりの期間、凍結貯蔵されたときは、貯蔵に対する安定性も調べなければならない。試料の貯蔵と共に対照試料について添加実験を行ない、処理試料との同時分析を行なうことが望ましい。

試料調製方法は正当な統計の基礎に立って行なうべきである。飼料作物へのラテン方格法の使用、樹の四角対応隅の上、中、下部分から果実を選抜すること、かさばった物品の中心部分を除去するための穀類試料採取器の使用、四分法による試料の減少、その他類似の方法により代表的な試料を確実に採るようになることが望ましい。

試料をそのまま保つためには、定められた方法に従うべきである。たとえば、適当な注意を払わないと飼料用豆科植物は刈りとった後、水分蒸発により重量が本質的に変化する。しかし、許容量が、調製した乾草についてもあてはまるならば、キューリングや乾燥のような普通の農作業に従って調製することが必要である。

c 残留試験の設計

圃場試験

残留試験は実際圃場での作業に近いものと考えられるだけでなく、残留に必要な知見を得られるよう特に設計されなければならない。使用した農薬が工場生産されたものでないならば、それがどのように異なるか明記すべきである。試験は施用量、使用方法、処理回数と時期、使用形態、地理的配置など、その化合物に対して提案されている使用目的に合ったものでなければならない。

以上の要因の一つあるいはそれ以上が提案されている使用目的に合わない場合、結果を外挿あるいは内挿して求めることが時には可能である。しかし、そのようにして判定を下す場合は不確実になるので、FDAの結論は安全性を考慮に入れて巾を見ている。

土壌処理の試験設計は残留の取込と消失の形態を明らかにするため、処理後ある間隔で未熟の作物を試料として採取すべきである。穀類の播種前処理をした場合は、収穫した穀粒の分析と共に生長期間中作物の葉の部分の残留を調べることが望ましい。果実、野菜への直接施用を行なう試験では減少（消失）速度を明らかにするため処理後ある間隔で試料を採取すべきである。

動物飼育試験の設計

許容量が牧草飼料について提案されている場合、あるいは果実野菜について提案された使用方法が他の植物部分への残留の原因となっている場合は、残留が肉類（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪）、家禽、卵、ミルク中に現われるかどうかを調べた資料を提出しなければならない。食べた毒物は飼料中に見出される古くなった残留に相当するものであり、それはもとの農薬自体のこともあり、そうでないこともある。過大な施用量を含むいくつかの施用量で給飼してることが望ましい。過大な施用量を用いることは試験がミルクあるいは組織中へ持ちこまないことを示すために行なう場合、とくに必要である。動物における農薬の生化学を解明する資料は、この目的に対してとくに望ましい。残留試験方法に要求される感度は物質の毒性と関係がある。施用量レベルは審査官が提案された使用から期待される残留と施用量を関係づけることができるように、飲料水を除き総ての食料について濃度（ppm）で表わすことが必要である。全食料に基づいて施用量レベルを選

ぶ際に、申請者は、食物中の残留を有する食品の割合を考慮に入れなければならない。たとえば乾燥した柑橘の果肉はある場合には乳牛の全飼料の33%まで含まれる。もしある農薬の許容量が乾燥した柑橘果肉について3 ppmと提案されると、取込の期待レベルに見合うようにするには食品全体で1 ppmレベルにされなければならない。前に注意したように過大な施用量での試験がまた必要であろう。その農薬の毒性に耐える範囲での二つの過大な施用量のレベル、できれば3倍と10倍あるいはそれ以上のレベルでの試験を行なうべきである。

許容量が提案されている問題の飼料が1種以上の食用動物の餌に普通含まれるならば、その飼料を食べる動物について十分説明しなければならない。たとえば、トウモロコシは牛、豚、家禽の食料の成分である。牛での飼育試験で得た資料は反芻類以外の動物には普通あてはまらない。家禽が残留している飼料を食べると考えられる場合には、卵と家禽組織の残留もまた調べなければならない。

薬物混入前の期間において基準線あるいは無処理の状態を確立するほか、さらに試験期間を通じて処理動物のほか対照動物を併用しなければならない。対照動物の測定値は飼育実験の間に変化することが観察されているので、対照動物も全試験期間維持することが非常に望ましい。各処理レベルおよび対照の動物数は条件によって異なるが、一般的には各群最低3頭用意すべきである。

動物を薬剤処理した飼料で飼育する期間は個々の場合で異なる。しかし、試験の目的が残留が起こらない（検出方法の限界以内で）ことを示すだけの場合は、過大な投与量を用いて3週間以下が一般的な試験期間である。試験目的が飼料中の許容された残留物質から由来する肉類中の残留物質を規定するため、明確な許容レベルを確立することにあるならば組織中に貯蔵された残留のレベルが平衡に達するまで飼育実験を継続しなければならない。

動物処理を行なう研究の設計

食用動物に農薬を直接使用することが提案された場合、あるいは農薬残留が肉類（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚）、家禽類、ミルク、卵に存在することが合理的に考えられるような方法で条件付使用が提案された場合、その使用から生ずる残留の程度を示す資料が要求される。

農薬が商業上使用される条件にできるだけそって試験処理を行なうべきである。対照動物は処理動物と併用さるべきである。審査官の評価に関係する他の要因、すなわち一つの試験群の中の別々の動物から採取したミルクあるいは卵が混合されたものか否か、あるいは

浸漬槽を通過する羊が新たに毛を刈り込まれたか否かという点についても考察を行わなければならない。

農薬が一つ以上の使用形態あるいは処理方法で投与される場合、最も高い残留を与えるような使用方法を含む試験を組立てなければならない。かくして、牛について行なわれた浸漬あるいは高圧噴霧の試験資料は粉剤処理の資料の代りに受入れられるが、その逆は受入れられない。いくらでも近づけることができるような装置（たとえば、背部マッサージ (backrubbers)）を使用することが提案された場合には、合理的に期待し得る最高限度に牛が農薬と接触出来るように試験を設計すべきである。過大な処理を反映している試験資料を得ることは一般的に言って望ましい。

土壌中の持続性に関する研究の設計

次の作物が土壌に植えられた時、残留があるか否か最少限度判断するに足りる知見を用意すべきである。もし使用できるなら生物検定の結果は（たとえば除草剤に敏感な植物の反応）化学分析によって確かめる必要がある。試験研究は提案された使用条件に従って湿度、温度、pH、細菌群などにより条件を反映した種々のタイプの土壌中での農薬あるいはその有毒な変換生成物の半減期を示すことが望ましい。物質が土壌から溶脱したり、また土壌に結合する程度を調べることは有用である。実験のうちあるものは過大な施用量について行なった結果も示すべきである。

d 調査試料の表示

分析の平均よりもむしろ個々の分析を示すことが必要である。資料は対照試料の値と処理試料の未修正値の両者を示すべきである。対照値および回収値に対して補正を行なったかどうかを示すべきである。分析法として薄層ガスマトグラフを使用した場合、無処理のクロマトグラムにおける分離したピーク（求める農薬と同じ保持時間で）の高さについて補正を行なっていない。

作物、残留検出値、施用量、処理後の間隔、施用回数および使用形態を示す表中に調査結果を要約することは望ましいことである。しかし、表にした調査結果は生の結果と試料の履歴表の早見出しの索引となるようにすることが必要である。試料の履歴表には降雨その他の要因で残留レベルに影響した可能性のあるものを書くべきである。生の調査結果には標準曲線、吸光度の読み、適当に分類したガスクロマトグラムの写しをつける必要がある。少なくともクロマトグラムのあるものは分析者による稀釈倍数、注射した試料の量、ガスクロマトグラムのピークが定量された方法を示すことが望ましい。ある結果が資料の評価に大きく寄与している場合には、その結果を示す薄層クロマトグラフの板、ペーパークロマトグラフ、放射性同位元素標

識農薬で処理した植物のラジオオートグラフなどを加えるべきである。

調査結果の統計処理は分析結果の精度を示すため使用してもよい。対照試料の一連の測定値が処理試料の一連の測定値と有意差を示す信頼限界を計算する際に帰無仮設法は役に立つ。残留対時間の関係（減衰あるいは消失速度曲線）をグラフで表すこともまた望ましい。これは普通片対数座標に時間（処理後の日数）を書き込んで一次関数として表わされる。

e 加工食品中の残留

調査資料は消費するために作った食品すなわち、すぐ食べられる食品中の農薬残留レベルを示すために用意すべきである。これらの試料は洗滌、剥皮、手入れ（外側の葉を除去して棄てる）、料理、カン詰製造などを行なった場合、残留レベルにどのような影響があるか、すなわち残留の除去あるいは減少が実際に起こるか否かということを示すものでなければならない。

未加工商品の残留が食品の加工の際に濃縮されることが合理的に考えられる場合には、濃縮が実際に起こるか否かを示す資料を提出する必要がある。もし加工食品中の農薬残留が、その食品が作られたもとの農産物の許容量より高いならば、409 項（食品添加物改正法）にもとづいて別に許容量を申請しなければならない。たとえば、もし未加工農産物小麦（穀粒）について許容量が提案されるならば製粉部分の残留を示す資料を用意しなければならない。もし残留の濃縮が製粉部分に起こることを資料が示すならば、農薬登録申請と同時に適切な食品添加物許容量を提案する必要がある。

f 資料の解釈

動物

毒物学的研究に使用するラット、犬その他の小動物における残留の組織蓄積に関する資料は食用動物における残留試料の代用としては受け入れられない。この指針にかんする 僅かな例外は無視可能残留許容量 (negligible residue tolerance) にかんする特別考察と関連した項目として後に述べる。飼育研究の資料は反芻類から反芻類以外のものへ言い換えられないし、他の食肉用動物から家禽類へも言い換えられないであろう。しかし、家禽類のうちでは、にわとりに関する資料はある場合には七面鳥の代りに受け入れてよい。乳牛からミルクへの残留の持ち越しに関する研究は普通泌乳中の山羊にも同じようにあてはめられるであろう。豚は脂肪対体重の比率が高いため豚の体脂肪における農薬の濃縮に関する資料は山羊その他の全体脂肪含量の低いものにはあてはめられないであろう。

作物

残留に関する調査資料を相互にあてはめてもよい作

物の分類表は取締規則 21CFR の 120.34 (e) 項に示してある。植物あるいは動物に吸収される農薬はこの分類の目的からはずされる (120.34 (c) 項)。さらにゆとりのある作物分類方法は無視可能残留許容量に適用されている (下の 8 項参照のこと)。

g 無視可能残留許容量の申請に関する特別考察

農薬使用に対して“残留なし”ということ登録する考え方は捨てられており、そのような使用は現在、無視可能残留許容量 (1966年4月の連邦記録(31, FR, 5723) の“無残留およびゼロ許容量の施行に関する声明”) の適用を受ける。[“無視可能残留許容量”の申請には以上の項目に記載されたものと同様な化学的性質と残留に関する資料が必要である。しかし、とくに無視可能残留許容量と関連して考察すべき点を以下の指針において述べる。

食品以外への使用

その施行に関する声明は食用作物から全く離れて農薬が施用される場合と、定められた許容量の適用を受けない場合として“食品以外への使用”について述べられている。農薬残留が食品中に生ずる多数の異なった経路があるので“食品以外への使用”という言葉は確固とした定義の役に立っていない。しかし一つの基準として、“残留なし”という古い考え方で登録をし易くするため、食品の残留分析を必要とする農薬を使用することは普通正しい意味での食品以外への使用とはならないであろう。これらの基準によると種子処理あるいは土壌処理のあるものは食品以外への使用とは解釈されない。使用停止期間やあるいは収穫前のある時期に使用することはいずれも食品以外への使用とは見なされない。本当の意味で食品以外への使用とは次のような例を言うものである。

収穫後の果樹の局部的に傷害を受けた部分の処理。
播種時に土壌中にないことを示す資料がすでに得られている場合、消失し易い土壌くん蒸剤で播種前に土壌処理を行なうこと。

きのこがない場合、培養室の内面に薬剤を塗布処理すること。

この範囲に属する使用計画は登録申請の前に米国農務省農薬規制部および食品薬品管理部食品規格食品添加物課農薬班と非公式に相談することが示唆される。

分析方法の感度と関連した提案許容量レベル

普通これらの許容量は 0.1 ppm あるいはそれ以下であり、良好な精製行程をそなえた分析方法の開発が必要である。大抵の場合、無視可能残留許容量は分析方法の感度と同じ程度、すなわち、使用した分析法が、共存物質の存在する場合に、よい回収を示すレベルにあることが必要である。取締りに当る化学者は対照の試料がない場合、最終決定段階における器械の反応を、

農薬残留によるものと解釈しなければならない。提案された許容量レベルは対照作物による試薬の反応、器械使用法、分析技術、地理的その他種々の相違に基づく変動を考慮に入れるべきである。

無視可能残留許容量の助けとなる飼育研究

提案された“無視可能残留”許容量が動物の飼料を含む場合、問題の物質が肉あるいはミルク中で第二次残留を生ずるか否かという点について資料がまた必要である。肉およびミルクに移行する動物飼料中の残留の傾向を知ることにより誤用の場合にとり得る取締行為の範囲を決めることができるようになるので、その必要性が認められる。序言に述べたように、そのような資料を省略したり、ほかの資料知見などでおきかえる場合はよく説明しなければならない。しかし、その資料は、大抵の場合、我々が分析方法の検出限界以下の残留を取扱っているので、正式の許容量ほど広い範囲のことは必要としない。毒物学的研究で使用する小動物における組織蓄積に関する資料は普通食用肉あるいは泌乳動物における飼養研究を代用することができる。しかし、動物組織中に蓄積したり、ミルク中に現われる傾向が著しいか、あるいは著しい疑いのあるある種の農薬では、家畜飼料について許容量が設定される前に食用動物と泌乳動物について飼養研究を行なう必要がある。

正規の許容量申請に必要な総ての化学的資料は、代謝研究および土壌持続性に関する資料も含めて、“無視可能残留”の申請に適用することができる。FDA法の予備試験は“無視可能残留”許容量の申請に際して実施される。

無視可能残留許容量のための作物分類

無視可能残留許容量を設定するため未加工農産物について分類がすでに採用されている (21 CFR 120.34 (b))。各グループについて無視可能残留許容量を設定するためには、表示 (ラベル) が登録のため呈出された時、米国農務省に参考資料を呈出する義務を申請者が免れることはできない。そのような資料はまた、省間規約に従ってFDAの審査を受ける。

h 暫定許容量のための特別考察

暫定許容量は米国農務省から与えられた試験許可と関連して設定される。暫定許容量の申請には、試験許可の下に使用される農薬の量、処理されるエーカー数、処理が行なわれる一般的な地理的配置を明記しなければならない。恒久的な許容量に必要な化学的資料は、広範な残留資料を必要とする点およびFDA法の予備試験を実施する点を除き、一般的には暫定許容量の申請と同じことが当てはまる。大抵の場合、土壌持続性に関する資料と完全な代謝研究は必要でない。代謝研究をなすべきかどうかは、その化合物自身あるいは可

能な代謝生成物の毒性、処理されるエーカー数、人間の食事におけるその食品の重要性その他の事項によって決まるものである。土壌持続性に関する資料ならびに代謝に関する資料は、試験許可が実施されている期間中に得られること、さらにその計画が進展した時に得られる残留の追加資料も食品薬品管理部に届け出ることが必要である。

暫定的な“無視可能残留”許容量の申請は上記の17頁(原文)に示した“無視可能残留”許容量と関連して述べた特別考察がそのままあてはまるであろう。

E節 提案された許容量を越える残留を除去する実際的方法

ある特殊な農薬施用を除き、許容量というものは残留を許容量レベルまで減少させるため物品に特別な加工を行わずに、提案された使用から生じる可能性のある残留を適当に包含したレベルに設定される。しかしながらある少数の農薬の使用の場合には、料理あるいはくん蒸物品の通気による残留の減少について安全性を判断することが予め可能である。E節では、安全な許容量レベルより大きい残留を生じるが、洗滌その他の申請において提案された手段により許容量レベルまで残留を減少することができるような必要にして有用な農薬の処理法について述べている。

F節 提案された許容量

許容量はもとの農薬あるいはその変化物、あるいはその両者の場合にせよ、未加工農産物中にある有毒な全残留物質を最もよく示すように提案されなければならない。提案された許容量は“平均残留”値ではなく、使える資料から合理的に期待される残留値を総て包含するような大きな値であることが必要である。多数の異なる作物について一つの農薬の許容レベルがいくつもばらばらになって決められるような事を避けるためには、この規約に制限を加えて調節を計ることが必要であるが、以上に示した使用提案に必要なものより大きくってはならない。分析方法は総ての残留物質に共通な化学構造の測定に基づいている場合には、一般

にもとの化合物と共に一つあるいはそれ以上の変換生成物を測定することになる。そのような場合、毒物学的に考察することができれば、もとの化合物として計算される全化合物について複合許容量を提案するのが適当である。

許容量に必要な条件を免除することは適当と考えられる場合には考えてもよいが、そのような例はむしろ稀である。免除が申し出られた時、期待される残留のレベルを示す資料を提出しなければならない。その他の化学的資料に必要な条件は一般的に、普通の許容量について必要な条件があてはまる。

未加工農産物から作った加工食品の残留が、未加工の物品について提案されている許容量を越える場合には法律409条の申請に関するF項に、加工食品に対して適切な許容量が提案されるべきことを述べている。

G節 申請の助けとなる合理的根拠

申請者は残留資料がどのようにして提案された許容量に適合するか、その理論的基礎を示すべきである。その分析方法の感度が十分であるか、また有毒な全残留物質の測定に適切か否か、報告に含まれる異状残留値の説明、これらの指針に示した必要条件の省略あるいは置きかえ、環境における農薬の行へについて論ずること(地下水あるいは流出水の土壌持続性農薬による汚染)、その他提案された使用に関係ある残留問題に対する考察などを簡潔に論じた項目を付け加える必要がある。適当と考えられる場合には、農薬改正法の下に使用形態の他の成分の状態についても述べるべきことを記している。提案された許容量が全体の食事に関係している場合、問題の農薬の平均量を評価し、また特殊な人達だけに寄与している農薬の最高量を算定することはG節に入れるべきである。

G節は以上に述べた残留レベルと方法論についてだけ論議するだけでなく、C節の毒物学的資料に基づいて提案された許容量の安全性の根拠を総括するためにも使用するためのものであることを注意しておく。

抄 録

アリの警報—防御物質系

The alarm-defence system of the and *Acanthomyops claviger*. F. E. Regnier and E. O. Wilson *J. Insect Physiol.* 14, 955 (1968).

Acanthomyops claviger の大腮腺から citronellal, geranial, 2,6-dimethyl-5-hepten-1-ol, 2,6-dimethyl-5-hepten-1-al が Dufour 氏腺から, *n*-undecane, *n*-tridecane, 2-tridecanone, 2-penta-

decanone, 2-heptadecanone が, TLC, GC, GC-MS で固定された, *n*-undecane は formic acid がクテクラ表面に拡がるのを助ける。 *n*-undecane をも含めて $C_{10} \sim C_{18}$ の化合物は初期濃度 $10^{10} \sim 10^{12}$ molecules/cm² で数 cm の距離まで信号を送れる警報物質として作用する。 2,6-dimethyl-5-hepten-1-ol, 2,6-dimethyl-5-hepten-1-al, *n*-tridecane, 2-pentadecanone, 2-heptadecanone は警報物質としての作用を