

1,4-ジメチルナフタレン (案)

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において厚生労働大臣からの依頼に伴う食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：1,4-ジメチルナフタレン [1,4-Dimethylnaphthalene]

(2) 分類：農薬

(3) 用途：植物成長調整剤

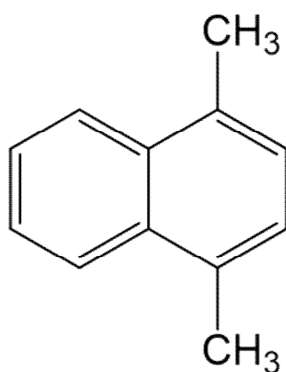
ばれいしょ塊茎中に内在するアルキルナフタレン化合物の植物成長調整剤であり、貯蔵中のばれいしょ塊茎に噴霧処理することによって休眠状態の維持及び萌芽抑制作用を有する。その作用機作については解明されていない。

(4) 化学名及びCAS番号

1,4-Dimethylnaphthalene (IUPAC)

1,4-Dimethylnaphthalene (CAS : No. 571-58-4)

(5) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{12}$
分子量	156.22
水溶解度	5.1×10^{-3} g/L (25±1°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 4.37 \pm 0.01$ (22.5±0.5°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。
海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 海外での使用方法

今般のインポートトレランス申請により新たに残留基準を設定する食品に関する作物名は以下のとおり。

① 980 g ai/kg 1,4-ジメチルナフタレン：剤 (EU)

作物名	適用	1回当たり 使用量	適用間隔	本剤の 使用 回数	総使用量	使用 時期	使用 方法
ばれいしょ	収穫後作物の休眠維持及び萌芽抑制	20ml	28日	6回	120ml	出荷 30日前 まで	貯蔵中のばれいしょ塊茎に噴霧処理。保管庫は処理後24～48時間締め切っておく。

ai : active ingredient (有効成分)

3. 代謝試験

(1) 植物代謝試験

植物代謝試験が、ばれいしょで実施されており、可食部で10%TRR^{注)}以上認められ代謝物は、代謝物C（グリコシド抱合体を含む。）であった。

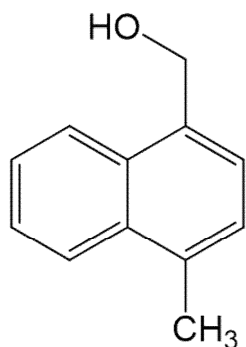
注) %TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

【代謝物略称一覧】

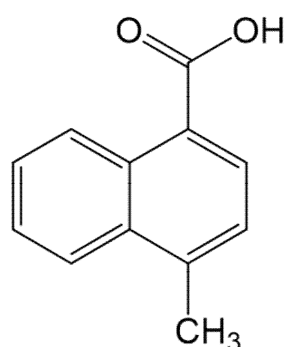
略称	JMPR評価書の略称	化学名
代謝物C (M21)	—	1-ヒドロキシメチル-4-メチルナフタレン
代謝物E (M23)	—	4-メチル-1-ナフトエ酸

括弧内はドシエ内で使用され、EFSAの評価書で用いられている略称名である。

—：JMPRで評価書されていない。



代謝物C



代謝物E

注) 残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

- ・ 1,4 - ジメチルナフタレン
- ・ 代謝物C
- ・ 代謝物E

② 分析法の概要

i) 1,4-ジメチルナフタレン

試料からエタノール・2,2,4-トリメチルペンタン（7：3）混液で抽出し、水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフ（GC-FID）で定量する。

定量限界：0.03～0.07 mg/kg

ii) 1,4-ジメチルナフタレン、代謝物C及び代謝物E

試料からアセトニトリルで抽出し、硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムを加えて振とうした後遠心分離し、アセトニトリル層を採り蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-FL）により定量する。なお、代謝物C及び代謝物Eの分析値は、それぞれ換算係数0.91及び0.84を用いて1,4-ジメチルナフタレン濃度に換算した値として示した。

定量限界：	1,4-ジメチルナフタレン	0.05～0.94 mg/kg
	代謝物C	0.04 mg/kg（1,4-ジメチルナフタレン換算濃度）
	代謝物E	0.04 mg/kg（1,4-ジメチルナフタレン換算濃度）

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については、別紙1を参照。

5. ADI及びARfDの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた1,4-ジメチルナフタレンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：10 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） 雌ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.10 mg/kg 体重/day

(参考)

1,4-ジメチルナフタレン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験^{注1)}、ラット初代培養肝細胞を用いた*in vitro* UDS 試験^{注2)}、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた*in vivo* UDS 試験が実施された。（中略）マウスリンフォーマTK試験において、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られているが、ほかの試験では全て陰性であったことから、1,4-ジメチルナフタレンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

注1) マウスリンフォーマ TK 試験はマウスリンパ腫細胞 L5178Y 細胞を用いて、被験物質のチミジンキナーゼ遺伝子 (TK) 遺伝子における突然変異誘発性の有無を検索する試験。

注2) *in vitro* UDS 試験は処理動物の肝細胞で DNA 修復を誘導する物質を特定する試験。この試験により、化学物質の肝臓における遺伝毒性を測定する。

(2) ARfD 設定の必要なし

1,4-ジメチルナフタレンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた小核試験で得られた無毒性量500 mg/kg 体重であった。ラットを用いた急性毒性試験における最小毒性量は750 mg/kg 体重であり無毒性量が得られなかったが、認められた毒性所見の程度及びほかの試験結果を総合的に判断し、ラットにおける無毒性量はカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上とすることが妥当と考えられた。以上のことから、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量はカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU においてばれいしょ、畜産物に基準値が設定されている。

7. 残留規制

(1) 残留の規制対象

1,4-ジメチルナフタレンとする。

植物代謝試験において代謝物Cが10%TRR以上認められ、作物残留試験において分析が行われているが、主要な残留物は1,4-ジメチルナフタレンであること及び残留の指標としては1,4-ジメチルナフタレンのみを確認することで十分と考えられることから代謝物C及び代謝物Eは農産物の規制対象に含めないこととする。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

8. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

1,4-ジメチルナフタレン、代謝物C（抱合体を含む。）及び代謝物Eとする。

植物代謝試験において代謝物C及びその抱合体が10%TRR以上認められている。代謝物Cは、1,4-ジメチルナフタレンと同等の毒性を有すると考えられており（EFSA2021）。また代謝物Eはマイナーな代謝物であるが、毒性は1,4-ジメチルナフタレン及び代謝物Cと同等とされている（EFSA2021）。

作物残留試験においても残留が認められることから、暴露評価対象を1,4-ジメチルナフタレン、代謝物C（抱合体を含む。）及び代謝物Eとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質を1,4-ジメチルナフタレン及び代謝物C（抱合体を含む。）としている。

(2) 暴露評価結果

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体（1歳以上）	10.5
幼小児（1～6歳）	30.9
妊婦	10.7
高齢者（65歳以上）	9.4

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

<参考>

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体（1歳以上）	5.4
幼小児（1～6歳）	15.8
妊婦	5.5
高齢者（65歳以上）	4.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

1,4-ジメチルナフタレンの作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計 (mg/kg) 1, 4-ジメチルナフタレン+代謝物C (抱合体を含む。) +代謝物E	最大残留濃度 (mg/kg) 1, 4-ジメチルナフタレン (GC-FID) ^{注1)} / 1, 4-ジメチルナフタレン (HPLC-FL) ^{注2)} / 代謝物C/代謝物E ^{注3)}
		剤型	使用量・使用方法	回数	最終処理後日数		
ばれいしょ (塊茎全体)	16	剤	20(g ai/t 塊茎) 収穫後・ 噴霧処理	6	25, 42	12.4 ^{注4)注5)}	圃場A : 6.8/-/-/-
					25, 42	10.4 ^{注4)注5)}	圃場B : 5.7/-/-/-
					25, 42	12.9 ^{注4)注5)}	圃場C : 7.1/-/-/-
					25, 42	14.8 ^{注4)注5)}	圃場D : 8.1/-/-/-
					24	5.1 ^{注4)注5)}	圃場E : 2.8/-/-/-
					24	5.5 ^{注4)注5)}	圃場F : 3.0/-/-/-
					24	3.3 ^{注4)注5)}	圃場G : 1.8/-/-/-
					24	3.5 ^{注4)注5)}	圃場H : 1.9/-/-/-
					28	6.5 ^{注4)}	圃場I : 4.1/3.7/3.0/0.2
					28	5.4 ^{注4)}	圃場J : 3.7/3.6/1.8/0.3
					28	6.6 ^{注4)}	圃場K : 3.6/3.5/3.5/0.3
					28	7.2 ^{注4)}	圃場L : 3.2/3.8/3.9/0.3
					28	7.0 ^{注4)}	圃場M : 4.0/4.9/1.5/0.5
					28	7.1 ^{注4)}	圃場N : 4.5/5.1/1.8/0.4
28	5.5 ^{注4)}	圃場O : 2.3/2.9/2.3/0.3					
28	9.6 ^{注4)}	圃場P : 3.7/4.5/4.7/0.3					
ばれいしょ (皮)	16	剤	20(g ai/t 塊茎) 収穫後・ 噴霧処理	6	25, 42	74.6 ^{注5)}	圃場A : 56.0/-/-/-
					25, 42	65.3 ^{注5)}	圃場B : 49.0/-/-/-
					25, 42	94.6 ^{注5)}	圃場C : 71.0/-/-/-
					25, 42	76.0 ^{注5)}	圃場D : 57.0/-/-/- (6回, 42日)
					24	25.3 ^{注5)}	圃場E : 19.0/-/-/-
					24	25.3 ^{注5)}	圃場F : 19.0/-/-/-
					24	16.0 ^{注5)}	圃場G : 12.0/-/-/-
					24	16.0 ^{注5)}	圃場H : 12.0/-/-/-
					28	41.4	圃場I : 32.8/29.9/16.0/1.3
					28	30.5	圃場J : 25.0/26.1/5.2/1.2
					28	37.5	圃場K : 24.9/25.3/14.7/1.7
					28	35.2	圃場L : 18.8/23.4/17.2/1.2
					28	45.4	圃場M : 29.3/37.0/5.4/3.0
					28	41.0	圃場N : 30.6/33.5/6.4/2.6
28	30.7	圃場O : 20.9/24.4/5.0/1.9					
28	50.1	圃場P : 30.6/31.2/17.3/2.5					
ばれいしょ (果肉)	12	剤	20(g ai/t 塊茎) 収穫後・ 噴霧処理	6	24	<0.80 ^{注5)}	圃場E : <0.07/-/-/-
					24	3.19 ^{注5)}	圃場F : 0.28/-/-/-
					24	<0.80 ^{注5)}	圃場G : <0.07/-/-/-
					24	2.16 ^{注5)}	圃場H : 0.19/-/-/-
					28	1.61	圃場I : 0.255/0.13/1.41/0.06
					28	1.31	圃場J : 0.198/<0.05/1.21/0.05
					28	1.98	圃場K : 0.149/<0.05/1.88/0.08
					28	2.30	圃場L : 0.327/0.23/1.96/0.07
					28	1.02	圃場M : 0.19/0.09/0.85/0.08
					28	1.53	圃場N : 0.296/0.27/1.17/0.05
28	2.41	圃場O : 0.139/0.37/1.92/0.05					
28	3.73	圃場P : 0.71/0.83/2.69/0.06					

- : 分析せず
今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1) 水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフを用いて分析

注2) 蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフを用いて分析

注3) 当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。代謝物C及び代謝物Eの残留濃度は、1,4-ジメチルナフタレン濃度に換算した値で示した。

表中、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注4) 果肉及び果皮の重量比から塊茎全体の残留濃度を算出した。

注5) 1,4-ジメチルナフタレン、代謝物C (抱合体を含む。) 及び代謝物Eの合計濃度 (1,4-ジメチルナフタレンに換算した値) を示した。代謝物C (抱合体を含む。) 及び代謝物Eを含む残留濃度相当値を塊茎全体 については、換算係数1.821、皮については1.333及び果肉については11.375を用いて算出した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
ばれいしょ	15		IT		⋮	【1.8~8.1(n=16)(EU)】

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
 「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

1,4-ジメチルナフタレンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	15	7.68	576.0	294.9	510.0	261.1	628.5	321.8	526.5	269.6
計			576.0	294.9	510.0	261.1	628.5	321.8	526.5	269.6
ADI比 (%)			10.5	5.4	30.9	15.8	10.7	5.5	9.4	4.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

令和	3年	5月	7日	インポートトレランス申請（ばれいしょ）
令和	3年	12月	8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康響評価について要請
令和	5年	5月	9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康響評価について通知
令和	5年	6月	26日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和	5年	7月	11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

◎	穂山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
	井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
	大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○	折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
	加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
	神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
	魏	民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
	佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
	佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
	須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
	瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
	田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
	中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
	根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
	野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
	二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

(◎：部会長、○：部会長代理)

答申（案）

1,4 - ジメチルナフタレン

今回残留基準値を設定する「1,4 - ジメチルナフタレン」の規制対象は、1,4 - ジメチルナフタレンのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
ばれいしょ	15