

厚生労働省発生食 0626 第 2 号  
令和 5 年 6 月 26 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 奥田 晴宏 殿

厚生労働大臣 加藤 勝信  
( 公 印 省 略 )

### 諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

### 記

1 次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

農薬及び動物用医薬品シフルトリン  
農薬ジクロロメゾチアズ  
農薬ジメスルファゼット  
農薬 1, 4-ジメチルナフタレン  
農薬ブプロフェジン

以上

令和5年9月19日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和5年6月26日付け厚生労働省発生食0626第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づく1,4-ジメチルナフタレンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# 1,4-ジメチルナフタレン

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

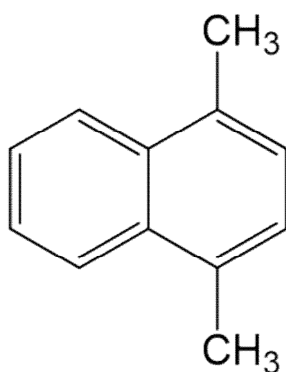
ばれいしょ塊茎中に内在するアルキルナフタレン化合物の植物成長調整剤であり、貯蔵中のばれいしょ塊茎に噴霧処理することによって休眠状態の維持及び萌芽抑制効果を有する。その作用機作については解明されていない。

(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 <sub>12</sub> H <sub>12</sub>
分子量	156.22
水溶解度	5.1 × 10 <sup>-3</sup> g/L (25±1°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 4.37±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製剤<sup>\*</sup> (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	20 mL	28日	6回	120 mL	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)

<sup>\*</sup> : 剤型Codeは、HN/KN

HN : Hot fogging concentrate    KN : Cold fogging concentrate

## 3. 代謝試験

### (1) 植物代謝試験

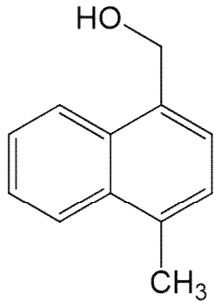
植物代謝試験が、ばれいしょで実施されており、可食部で10%TRR<sup>(注)</sup>以上認められ代謝物は、代謝物C (抱合体を含む。) であった。

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

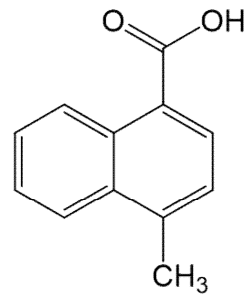
#### 【代謝物略称一覧】

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

— : 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、食品安全委員会にて意見を求めた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、ラット初代培養肝細胞を用いた*in vitro* UDS<sup>注</sup>試験、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) UDS：不定期DNA合成

(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においてはばれいしょ、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から代謝物C及び代謝物Eは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。EFSAの評価書によると代謝物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、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。

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 (%) <sup>注)</sup>
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 (%) <sup>注)</sup>
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)	最大残留濃度 (mg/kg)	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
ばれいしよ (塊茎全体)	16	1,4-ジメチルナフタレン製剤*	20(g ai/t 塊茎) 収穫後・噴霧処理	6	25,42	12.4 <sup>注5)</sup>	圃場A : 6.8/-/-/-
					25,42	10.4 <sup>注4) 注5)</sup>	圃場B : 5.7/-/-/-
					25,42	12.9 <sup>注4) 注5)</sup>	圃場C : 7.1/-/-/-
					25,42	14.8 <sup>注4) 注5)</sup>	圃場D : 8.1/-/-/-
					24	5.1 <sup>注4) 注5)</sup>	圃場E : 2.8/-/-/-
					24	5.5 <sup>注4) 注5)</sup>	圃場F : 3.0/-/-/-
					24	3.3 <sup>注4) 注5)</sup>	圃場G : 1.8/-/-/-
					24	3.5 <sup>注4) 注5)</sup>	圃場H : 1.9/-/-/-
					28	6.5 <sup>注4)</sup>	圃場I : 4.1/3.7/3.0/0.2
					28	5.4 <sup>注4)</sup>	圃場J : 3.7/3.6/1.8/0.3
					28	6.6 <sup>注4)</sup>	圃場K : 3.6/3.5/3.5/0.3
					28	7.2 <sup>注4)</sup>	圃場L : 3.2/3.8/3.9/0.3
					28	7.0 <sup>注4)</sup>	圃場M : 4.0/4.9/1.5/0.5
					28	7.1 <sup>注4)</sup>	圃場N : 4.5/5.1/1.8/0.4
ばれいしよ (果皮)	16	1,4-ジメチルナフタレン製剤	20(g ai/t 塊茎) 収穫後・噴霧処理	6	25,42	74.6 <sup>注5)</sup>	圃場A : 56.0/-/-/-
					25,42	65.3 <sup>注5)</sup>	圃場B : 49.0/-/-/-
					25,42	94.6 <sup>注5)</sup>	圃場C : 71.0/-/-/-
					25,42	76.0 <sup>注5)</sup>	圃場D : 57.0/-/-/- (6回, 42日)
					24	25.3 <sup>注5)</sup>	圃場E : 19.0/-/-/-
					24	25.3 <sup>注5)</sup>	圃場F : 19.0/-/-/-
					24	16.0 <sup>注5)</sup>	圃場G : 12.0/-/-/-
					24	16.0 <sup>注5)</sup>	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
ばれいしよ (果肉)	12	1,4-ジメチルナフタレン製剤	20(g ai/t 塊茎) 収穫後・噴霧処理	6	24	<0.80 <sup>注5)</sup>	圃場E : <0.07/-/-/-
					24	3.19 <sup>注5)</sup>	圃場F : 0.28/-/-/-
					24	<0.80 <sup>注5)</sup>	圃場G : <0.07/-/-/-
					24	2.16 <sup>注5)</sup>	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

※ : 剤型Codeは、HN/KN

HN : Hot fogging concentrate KN : Cold fogging concentrate

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を示した。

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代謝試験から得た、換算係数1.821 (塊茎全体)、1.333 (果皮) 及び11.375 (果肉) 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	
ぼれいしょ	15		IT		15 EU	【1.8~8.1(n=16)(EU)(ぼれいしょ(塊茎全体))】

「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影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影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-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



府 食 第 275 号  
令 和 5 年 5 月 9 日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 山本 茂貴

### 食品健康影響評価の結果の通知について

令和 3 年 12 月 8 日付け厚生労働省発給済通知書 1208 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた 1, 4-ジメチルナフタレンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

1, 4-ジメチルナフタレンの許容一日摂取量を 0.10 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

# 農薬評価書

## 1, 4-ジメチルナフタレン

令和5年（2023年）5月

食品安全委員会



## 目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 物理的・化学的性状	7
8. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 土壌中動態試験	8
2. 水中動態試験	8
3. 土壌残留試験	8
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験	8
(1) 植物代謝試験	8
(2) 作物残留試験	11
(3) 内在性1,4-ジメチルナフタレン等の測定試験	11
(4) 家畜代謝試験	13
(5) 畜産物残留試験	17
5. 動物体内動態試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	19
(3) ラット、マウス、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験 ( <i>in vitro</i> )	20
(4) ほかのアルキルナフタレン化合物との比較 (ラット、マウス及びモルモット)	22
6. 急性毒性試験等	29
(1) 急性毒性試験 (経口投与)	29
7. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、2,6-ジイソプロピルナフタレン) <参考資料>	

.....	31
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	32
(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	32
(2) 2年間発がん性試験 (ラット、ジイソプロピルナフタレン異性体混合物) <参考資料> .....	33
(3) 81週間発がん性試験 (マウス、1-メチルナフタレン) <参考資料> .....	34
(4) 81週間発がん性試験 (マウス、2-メチルナフタレン) <参考資料> .....	34
9. 生殖発生毒性試験 .....	35
(1) 拡張1世代繁殖試験 (ラット) .....	35
(2) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	36
(3) 発生毒性試験 (ラット、2,6-ジイソプロピルナフタレン) <参考資料> .....	37
(4) 発生毒性試験 (ラット、メチルナフタレン) <参考資料> .....	37
(5) 発生毒性試験 (マウス、ジイソプロピルナフタレン) <参考資料> .....	37
10. 遺伝毒性試験 .....	38
11. 経皮投与、吸入ばく露等試験 .....	39
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露) .....	39
(2) 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	40
III. 食品健康影響評価 .....	41
・別紙1：代謝物/分解物略称 .....	46
・別紙2：検査値等略称 .....	47
・別紙3：作物残留試験成績 .....	48
・別紙4：畜産物残留試験成績 (ニワトリ) .....	66
・参照 .....	67

## <審議の経緯>

- 2021年 5月 7日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
- 2021年 12月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1208第1号）、関係書類の接受  
（参照1～82）
- 2021年 12月 14日 第842回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 1月 31日 第12回農薬第三専門調査会
- 2022年 11月 16日 追加資料受理（参照92、93）
- 2023年 2月 13日 第20回農薬第三専門調査会
- 2023年 3月 14日 第893回食品安全委員会（報告）
- 2023年 3月 15日 から4月13日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2023年 4月 17日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2023年 4月 25日 第897回食品安全委員会（報告）  
（5月9日付け厚生労働大臣へ通知）

## <食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

山本茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西みどり  
松永和紀  
吉田 充

## <食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

（2022年3月31日まで）

松本清司（座長）	古武弥一郎	山本雅子
平林容子（座長代理）	中島美紀	若栗 忍
小澤正吾	山手丈至	渡邊栄喜
久野壽也		

（2022年4月1日から）

平林容子（座長）	小嶋五百合	安彦行人
義澤克彦（座長代理）	古武弥一郎	山手丈至
小澤正吾	杉山圭一	渡邊栄喜
久野壽也	八田稔久	渡辺雅彦

栞形麻樹子

**<第 12 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

栞形麻樹子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 毒性部第二室長）

八田稔久（金沢医科大学医学部教授）

増村健一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 変異遺伝部第三室長）

義澤克彦（武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授）

**<第 20 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

中島美紀（金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授）

## 要 約

アルキルナフタレン化合物の植物成長調整剤である「1,4-ジメチルナフタレン」(CAS No.571-58-4) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(ばれいしょ)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留(ニワトリ)、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、拡張1世代繁殖(ラット)、発生毒性(ウサギ)、遺伝毒性等である。

参照した資料は、亜急性毒性試験及び発がん性試験に供した動物種はラットのみ、発生毒性試験に供した動物種はウサギのみであり、安全性評価の資料として不足が認められたが、ラット、マウス及びイヌの間で代謝経路に種差が認められなかったこと、ラットを用いた発がん性試験において発がん性は認められなかったこと、ラットを用いた拡張1世代繁殖試験、アルキルナフタレン類を用いて実施された試験(参考資料)等の結果並びに1,4-ジメチルナフタレンが食品常在成分であることも総合的に考慮して、本剤の評価は可能と判断した。

各種毒性試験結果から、1,4-ジメチルナフタレン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、腎臓(重量増加、尿細管上皮巨大核等:ラット)、肝臓(重量増加、T.Chol増加等:ラット)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性、免疫毒性及び発達免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質を1,4-ジメチルナフタレン及び代謝物C(抱合体を含む。)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.10 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、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。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

植物成長調整剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：1,4-ジメチルナフタレン

英名：1,4-dimethylnaphthalene

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1,4-ジメチルナフタレン

英名：1,4-dimethylnaphthalene

#### CAS (No.571-58-4)

和名：1,4-ジメチルナフタレン

英名：1,4-dimethylnaphthalene

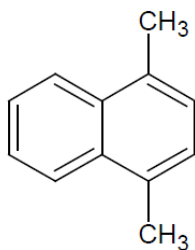
### 4. 分子式

$C_{12}H_{12}$

### 5. 分子量

156.23

### 6. 構造式



## 7. 物理的・化学的性状

融点	: 1°C
沸点	: 264°C(9.91×10 <sup>4</sup> Pa)
密度	: 1.01 g/mL (25°C)
蒸気圧	: 2.50±0.10 Pa (24.8±0.7°C) 4.85±1.28 Pa (34.9±0.1°C) 11.7±1.3 Pa (44.9±0.1°C)
外観(色調及び形状)、臭気	: 淡黄色澄明液体、石油臭(21°C)
水溶解度	: 5.1±0.2 mg/L (25±1°C)
オクタノール/水分配係数	: log P <sub>ow</sub> = 4.37±0.01 (22.5±0.5°C)
解離定数	: 解離せず

## 8. 開発の経緯

1,4-ジメチルナフタレンは、DormFresh 社（英国）により開発された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十分解明されていないが、処理塊茎における呼吸の減少が確認されていることから、代謝への関与が考えられている。他方、同じくばれいしょの萌芽抑制作用が認められているエチレンの生合成との関連は認められていない。なお、1,4-ジメチルナフタレンはばれいしょ塊茎中にも内在し、萌芽に関与していることが確認されている。

国内では農薬登録されていない。海外では米国、EU 等において登録されている。今回、インポートトレランス設定（ばれいしょ）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 4 及び 5〕は、1,4-ジメチルナフタレンのナフタレン環の水素を  $^3\text{H}$  で均一に標識したもの（以下「 $^3\text{H}$ -1,4-ジメチルナフタレン」という。）及びナフタレン環の 1、4、5 及び 8 位の炭素のいずれか 1 つ又は全てを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -1,4-ジメチルナフタレン」という。）のほか、各アルキルナフタレン化合物の標識体を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から 1,4-ジメチルナフタレンの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 土壌中動態試験

参照した資料に記載がなかった。

### 2. 水中動態試験

参照した資料に記載がなかった。

### 3. 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

## 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

### (1) 植物代謝試験

#### ① ばれいしょ①

ばれいしょ（品種：Round White NY115）塊茎をガラス容器に入れ、 $^{14}\text{C}$ -1,4-ジメチルナフタレンを 20 mg ai/kg の用量で処理し、暗所、約  $8^\circ\text{C}$  で 30 日間貯蔵<sup>1</sup>して、植物代謝試験が実施された。処理 1 及び 30 日後に試料を採取し、アセトニトリルで塊茎表面を洗浄後に、皮及び果肉に分けて、それぞれ分析が行われた。

各試料における残留放射能濃度及び代謝物は表 1 に示されている。

各試料中の総残留放射能濃度について、処理 1 日後では皮で 91.0 mg/kg、果肉で 1.77 mg/kg、塊茎全体で 12.9 mg/kg であったが、処理 30 日後には皮で 15.3 mg/kg、果肉で 0.686 mg/kg、塊茎全体で 2.76 mg/kg となった。なお、試験期間中に揮発性有機化合物は 2.00% TAR 認められた。

皮、果肉及び塊茎全体における主要成分として、未変化の 1,4-ジメチルナフタレンが認められたほか、代謝物 C が処理 30 日後の皮（主に抽出画分）、果肉及び塊茎全体で 10% TRR を超えて認められた。（参照 2、22、23）

---

<sup>1</sup> 処理 1 日後以降、試験期間中、貯蔵容器内に外気が継続的に通気された。



表 1 ばれいしょ各試料における残留放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

試料	処理後 日数 (日)	総残留 放射能 濃度	表面 洗浄液	抽出 画分	表面洗浄液及び抽出画分			抽出 残渣
					1,4-ジメ チルナフ タレン	代謝物 C	その他	
皮	1	91.0	44.9 (49.4)	45.7 (50.2)	88.8 <sup>b</sup> (97.7)	0.941 <sup>c</sup> (1.0)	0.827 (0.9)	0.361 (0.4)
	30	15.3	0.271 (1.8)	13.8 (90.2)	5.17 <sup>d</sup> (33.9)	6.30 <sup>e</sup> (41.3)	2.57 <sup>f</sup> (16.8 <sup>g</sup> )	1.22 (8.0)
果肉	1	1.77	/	1.76 (99.1)	1.59 (89.7)	0.070 (3.9)	0.097 (5.5)	0.016 (0.9)
	30	0.686	/	0.667 (97.2)	0.020 (2.9)	0.443 (64.6)	0.204 (29.7 <sup>g</sup> )	0.019 (2.8)
塊茎全体 <sup>a</sup>	1	12.9	/	/	12.5 (96.7)	0.179 (1.4)	0.189 (1.5)	0.059 (0.5)
	30	2.76	/	/	0.752 (27.3)	1.28 (46.3)	0.538 (19.6 <sup>g</sup> )	0.189 (6.9)

/: 該当なし、下段(): %TRR

a: 皮及び果肉における総残留放射能濃度及び重量比に基づき算出された。

b: 表面洗浄液に 44.4 mg/kg、抽出画分に 44.4 mg/kg 認められた。

c: 表面洗浄液に 0.045 mg/kg、抽出画分に 0.896 mg/kg 認められた。

d: 表面洗浄液に 0.096 mg/kg、抽出画分に 5.08 mg/kg 認められた。

e: 表面洗浄液に 0.074 mg/kg、抽出画分に 6.23 mg/kg 認められた。

f: 追加分析により、代謝物 E が僅かに含まれることが確認された。

g: 極性成分が皮で 9.1%TRR、果肉で 14.5%TRR、塊茎全体で 10.3%TRR 含まれる。

## ② ばれいしょ②

ばれいしょ (品種: Russet Burbank) 塊茎をガラス容器に入れ、<sup>14</sup>C-1,4-ジメチルナフタレンを 20.0 mg ai/kg の用量で、29~31 日間隔で計 6 回処理し、暗所、7.3°C で 6 か月間貯蔵<sup>2</sup>して、植物代謝試験が実施された。各処理の約 30 日後に試料を採取して、皮及び果肉に分けて、それぞれ分析が行われた。

各試料における残留放射能濃度及び代謝物は表 2 に示されている。

各試料中の総残留放射能濃度は、処理回数に伴い増加し、皮では 16.8~160 mg/kg、果肉では 0.273~6.43 mg/kg、塊茎全体では 2.87~24.8 mg/kg であった。試験期間中に、揮発性有機化合物が 0.578 %TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 0.003 %TAR 認められた。

皮、果肉及び塊茎全体における主要成分として、未変化の 1,4-ジメチルナフタレンが認められたほか、代謝物 C (グリコシド抱合体を含む。) が果肉及び塊茎全体で 10%TRR を超えて認められた。皮、果肉及び塊茎全体において、代謝物 C の割合は 1 回処理後に比べて 6 回処理後で多かった。そのほか、果肉で代謝物 D、皮で代謝物 E、塊茎全体で代謝物 D 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2、24、25)

<sup>2</sup> 試験期間中、貯蔵容器内に外気が継続的に通気された。

表2 ばれいしょ各試料における総残留放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

試料	処理回数(回)	総残留放射能濃度	抽出画分	1,4-ジメチルナフタレン	代謝物				抽出残渣
					C	Cグリコシド抱合体 <sup>b</sup>	D <sup>b</sup>	E	
皮	1	16.8	16.6 (98.5)	15.8 (93.9)	0.397 (2.4)	/	/	0.381 (2.3)	0.249 (1.5)
	2	55.1	53.7 (97.4)	—	—	—	—	—	1.42 (2.6)
	3	114	111 (97.6)	—	—	—	—	—	2.72 (2.4)
	4	79.3	76.8 (96.8)	—	—	—	—	—	2.52 (3.2)
	6	160	151 (94.5)	137 (86.0)	8.74 (5.5)	/	/	3.01 (1.9)	8.85 (5.5)
果肉	1	0.273	0.270 (98.9)	0.221 (81.0)	0.046 (16.8)	/	/	ND	0.003 (1.1)
	2	0.996	0.981 (98.5)	—	—	—	—	—	0.015 (1.5)
	3	2.34	2.28 (97.5)	—	—	—	—	—	0.058 (2.5)
	4	3.23	3.11 (96.3)	—	—	—	—	—	0.118 (3.7)
	6	6.43	6.31 (98.1)	3.64 (56.7)	1.31 (20.4)	0.661 (10.2)	0.479 (7.4)	ND	0.125 (1.9)
塊茎全体 <sup>a</sup>	1	2.87	2.83 (98.5)	2.66 (92.8)	0.101 (3.5)	/	/	0.060 (2.1)	0.042 (1.5)
	2	9.71	9.47 (97.5)	—	—	—	—	—	0.241 (2.5)
	3	18.3	17.9 (97.6)	—	—	—	—	—	0.439 (2.4)
	4	20.7	20.1 (96.8)	—	—	—	—	—	0.670 (3.2)
	5	17.8	16.8 (94.3)	/	/	/	/	/	1.02 (5.7)
	6	24.8	23.6 (95.3)	19.7 (79.3)	2.20 (8.9)	0.581 (2.4)	0.422 (1.7)	0.362 (1.5)	1.17 (4.7)

/ : 該当なし、— : 分析されず、ND : 検出されず、下段( ) : %TRR

<sup>a</sup> : 皮及び果肉における総残留放射能濃度及び重量比に基づき算出された。

<sup>b</sup> : 5回処理後試料(焼いた試料)を用いた代謝物同定により確認された。保持時間の違いにより、2種の抱合体が含まれると考えられた。

ばれいしょにおける1,4-ジメチルナフタレンの主要代謝経路は、メチル基の酸化による代謝物C及びEの生成並びに代謝物Cのグリコシド抱合化であると考えられた。

## (2) 作物残留試験

海外において、ばれいしょを用いて、1,4-ジメチルナフタレン並びに代謝物 C 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

1,4-ジメチルナフタレン並びに代謝物 C 及び E の最大残留値はいずれも皮で認められ、1,4-ジメチルナフタレンは最終処理 25 日後の 71.2 mg/kg、代謝物 C は最終処理 28 日後の 19.0 mg/kg、代謝物 E は最終処理 28 日後の 3.63 mg/kg であった。塊茎全体での最大残留値は、1,4-ジメチルナフタレンは最終処理 25 日後の 8.06 mg/kg、代謝物 C は最終処理 28 日後の 5.2 mg/kg、代謝物 E は最終処理 28 日後の 0.6 mg/kg であった。

なお、未処理試料（処理区と同時期に経時的に採取された無処理区試料及び処理前試料）においても、1,4-ジメチルナフタレンが皮で最大 0.453 mg/kg、果肉で最大 0.182 mg/kg、塊茎全体で最大 0.2 mg/kg 認められた。（参照 2、26～29）

## (3) 内在性 1, 4-ジメチルナフタレン等の測定試験

### ① ばれいしょにおける内在性 1, 4-ジメチルナフタレン

ばれいしょ（品種：Russet Burbank）を用いて、皮における内在性の 1,4-ジメチルナフタレン濃度が測定された。試料として、収穫 2 日後並びに収穫後に倉庫内で 1、2 及び 4 か月間貯蔵されたばれいしょが用いられた。

ばれいしょ皮における内在性 1,4-ジメチルナフタレン濃度は表 3 に示されている。

1,4-ジメチルナフタレン濃度は、収穫 1 か月後の試料で最も高く、20.2 µg/kg であった。（参照 2、30）

表 3 ばれいしょ皮における内在性 1, 4-ジメチルナフタレン濃度 (µg/kg)

試料採取日	平均値	範囲
収穫 2 日後	0.394	0.287～0.613
収穫 1 か月後	20.2	16.8～22.9
収穫 2 か月後	8.72	7.68～10.7
収穫 4 か月後	9.86	7.95～12.1

注) 検出限界：0.175 µg/kg、定量限界：0.500 µg/kg

### ② ばれいしょにおける内在性 1, 4-ジメチルナフタレン等<参考資料<sup>3</sup>>

ばれいしょ中の内在性 1,4-ジメチルナフタレン等について、文献調査が実施された。

ばれいしょにおける内在性 1,4-ジメチルナフタレン濃度は表 4 に示されている。

内在性 1,4-ジメチルナフタレン濃度は、皮で 2～176 µg/kg、塊茎全体で 28～196 µg/kg であった。そのほかに、ばれいしょ（生又は調理加工）において、ナフタレ

<sup>3</sup> 文献調査に基づく情報であることから、参考資料とした。

ン、2-メチルナフタレン、ジメチルナフタレン等が確認された。

植物体内におけるジメチルナフタレン類の合成には、①ポリケチド経路又は②酸化的脱メチル化反応によりカジネン等のセスキテルペノイドのジメチルナフタレン異性体への変換が関与していると考えられた。（参照 2、31～38）

表 4 ばれいしょにおける内在性 1, 4-ジメチルナフタレン濃度 (µg/kg)

試料 [品種]	抽出法	分析法	濃度
生の塊茎	エーテル	GLC 及び MS	皮 : 2 <sup>a</sup>
生の塊茎 [Russet Burbank]	エタノール及びヘキサ	GC	皮 : 28~176 <sup>b</sup> 果肉 : ND~24 <sup>b</sup> 塊茎全体 : 28~196 <sup>b</sup>
生の塊茎 [Russet Burbank]	ヘキサン	GC/MS (SIM モード)	皮 : 20~60

a : エーテル抽出液中の相対比率

b : 223 日間の貯蔵期間中における経時的な測定結果

### ③ ばれいしょ、ルバーブ及びハナビシソウにおける内在性 1, 4-ジメチルナフタレン等

ばれいしょ（品種 : Russet Norkotah）の皮（出芽 90 日後）、葉（出芽 30、60 及び 90 日後）及び茎（出芽 90 日後）、ルバーブ（品種 : Garden Rhubarb、播種 25 日後）の茎並びにハナビシソウ [品種 : California Poppy (Extra Golden)、播種 73 日後] の地下部（根）及び地上部（茎及び葉）を用いて、内在性 1,4-ジメチルナフタレン及び異性体のジメチルナフタレン類（1,3-ジメチルナフタレン/1,6-ジメチルナフタレン、2,3-ジメチルナフタレン/1,8-ジメチルナフタレン、2,6-ジメチルナフタレン/2,7-ジメチルナフタレン）の濃度が測定された。

各試料における 1,4-ジメチルナフタレン等の濃度は表 5 に示されている。（参照 2、39）

表 5 各試料における 1, 4-ジメチルナフタレン等の濃度 (µg/kg)

試料		出芽後日数 (日)	1,4-DMN	2,6-DMN/ 2,7-DMN	1,3-DMN/ 1,6-DMN	2,3-DMN/ 1,8-DMN
ばれいしょ	皮	90	ND~3.65	ND	ND	ND
		30	ND	ND~10.9	ND	ND
	葉	60	ND	ND~13.7	ND	ND
		90	ND	5.59~15.1	ND~4.04	ND
		茎	90	ND	ND~3.45	ND~3.29
ルバーブ	茎		ND	ND	ND	ND
ハナビシソウ	根		ND~0.401	ND	ND	ND
	茎及び葉		ND	7.02~11.5	ND	ND

DMN : ジメチルナフタレン

ND : 検出されず

#### ④ 植物及び食品中の内在性メチルナフタレン類<参考資料<sup>4</sup>>

メチルナフタレン類を含有する植物及び食品について文献調査が実施された。メチルナフタレン類が確認された植物及び食品は表 6 に示されている。

多くの植物において、内在性ジメチルナフタレン類及び/又はメチルナフタレン類が認められた。1,4-ジメチルナフタレンは、ケシ科植物及びたばこにおいてのみ同定された。(参照 2、40~57)

表 6 メチルナフタレン類が確認された植物及び食品

ジメチルナフタレン類及び/又はメチルナフタレン類が確認された植物		メチルナフタレンが確認された食品
りんご	レーズン	乳汁
カカオ	タマリンド	燻製チーズ
コーヒー	ルバーブ	発酵茶
ぶどう	綿花	焙煎マテ茶
小豆	たばこ	加熱調理済のばれいしょ
とうもろこし	ケシ科植物	焼いたばれいしょ
トマト	沼地の草	加熱調理済みの鶏肉
イチゴ		オリーブオイル
		ラム酒

#### (4) 家畜代謝試験

##### ① ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、雌 1 頭）に、<sup>14</sup>C-1,4-ジメチルナフタレンを 12.5 mg/kg 飼料（0.39 mg/kg 体重/日）の用量で、1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。尿及び糞は 24 時間間隔で、乳汁は 1 日 2 回、血液は投与 1 時間後並びに最終投与 2、4、8 及び 16 時間後に、それぞれ採取された。また、各臓器及び組織は最終投与 16 時間後に採取された。

全血及び血漿中放射能濃度は表 7 に、各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 8 及び 9 に、それぞれ示されている。

投与放射能は速やかに吸収され、最終投与後の全血及び血漿中放射能濃度に基づき、血中放射能濃度は投与後約 4 時間で C<sub>max</sub> になると考えられた。

投与放射能は尿中に 75.8% TAR、糞中に 14.1% TAR 排出され、主に尿中に排出された<sup>5</sup>。乳汁中濃度は投与 48 時間後に定常状態（0.034 µg/g 相当）となり、乳汁中への移行は 0.5% TAR 未満であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、胆汁、腎臓及び肝臓で比較的高く認められた。

乳汁並びに臓器及び組織中の主要成分として、未変化の 1,4-ジメチルナフタレン

<sup>4</sup> 文献調査に基づく情報であることから、参考資料とした。

<sup>5</sup> 初回投与後 24 時間では、尿中に 79.6% TAR、糞中に 8.31% TAR 排泄されたことから、投与放射能は速やかに排泄されると考えられた。

が筋肉のみで認められたほか、代謝物 N が乳汁で 17.7%TRR、腎臓で 16.6%TRR 認められた。そのほか、代謝物 E 及び M が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

尿中に未変化の 1,4-ジメチルナフタレンは認められず、主要代謝物として N が認められた。そのほか、代謝物 E 及び M が認められた。（参照 2、20）

表 7 全血及び血漿中放射能濃度 (µg/g)

試料採取時間(hr)		全血	血漿
投与 1 日	1	0.052	0.071
投与 2 日	25	0.095	0.118
投与 4 日	73	0.124	0.154
投与 6 日	121	0.145	0.210
投与 7 日	145	0.181	0.228
	146	0.208	0.265
	148	0.223	0.283
	152	0.191	0.255
	160	0.145	0.213

表 8 各試料中の総残留放射能濃度

試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	%TAR
尿 <sup>a</sup>	NA	75.8
糞 <sup>a</sup>	NA	14.1
ケージ洗浄液 <sup>b</sup>	NA	1.50
乳汁 <sup>a</sup>	0.034	0.36
全血 <sup>b</sup>	0.145	NA
血漿 <sup>b</sup>	0.213	NA
胆汁	0.603	NA
腎臓	0.277	0.02
肝臓	0.241	0.18
筋肉 <sup>c</sup>	0.017	NA
脂肪 <sup>d</sup>	0.018	NA
総回収率	NA	91.9

NA：分析されず

a：投与期間中のプール試料

b：試験終了時（最終投与 16 時間後）の採取試料

c：前四半部（0.016 µg/g）、後四半部（0.017 µg/g）及び腰部筋肉（0.017 µg/g）の平均値

d：大網脂肪（0.018 µg/g）、腎周囲脂肪（0.016 µg/g）及び皮下脂肪（0.019 µg/g）の平均値

表 9 各試料中の代謝物 (µg/g)

試料	抽出画分	1,4-ジメチル ナフタレン	代謝物			抽出 残渣
			E	M	N	
尿 [%TAR]	67.1	ND	3.80	4.39	38.2	—
胆汁	0.598	ND	ND	ND	0.244	—
乳汁 <sup>a</sup>	0.017	ND	ND	ND	0.006 (17.7)	0.009 (28.1)
肝臓	0.145	ND	ND	ND	ND	0.032 (12.6)
腎臓	0.217	ND	0.004 (1.28)	0.004 (1.28)	0.046 (16.6)	0.019 (6.58)
筋肉	0.021	0.001 (4.68)	ND	0.001 (3.99)	ND	0.007 (24.0)
脂肪	0.008	NA	NA	NA	NA	0.009 (53.4)

注) 筋肉は前四半部、後四半部及び腰部筋肉、脂肪は大網、腎周囲及び皮下脂肪の混合試料。

—: 該当なし、下段(): %TRR

ND: 検出されず

NA: 脂肪について、抽出処理画分中の残留放射能濃度が僅かであったことから、代謝物の同定・定量は行われなかった。

<sup>a</sup>: 投与期間中のプール試料

## ② ニワトリ<sup>6</sup>

産卵鶏 (雌 10 羽) に、<sup>14</sup>C-1,4-ジメチルナフタレンを 10 mg/kg 飼料 (0.83 mg/kg 体重/日) の用量で、1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与 6 時間後に、それぞれ採取された。

卵中の残留放射能濃度及び各試料中の代謝物は、表 10 及び 11 に示されている。

投与放射能は投与期間中に排泄物中に 99.3%TAR 認められたことから、1 日当たりの投与量のほぼ全てが投与後 24 時間に排泄されたと考えられた。全卵における残留放射能濃度は投与期間中に明らかな定常状態とならず、投与終了時の採取試料で 0.062 µg/g であった。また、卵黄中濃度は卵白に比べて約 9 倍高かった。臓器及び組織中における残留放射能濃度は、脂肪 (皮下及び腹部脂肪) で比較的高く認められた。

各試料中の主要成分として、未変化の 1,4-ジメチルナフタレンのほか、代謝物 E 及び P が 10%TRR を超えて認められた。そのほか、代謝物 O が筋肉及び肝臓で認められたが、いずれの試料においても 10%TRR 未満であった。(参照 2、21、92)

<sup>6</sup> 参照した資料には、供試動物の学名として“*Gallus gallus*”と記載されているが、体重や産卵特性等から供試動物はニワトリ“*Gallus gallus domesticus*”と考えられる。(畜産物残留試験 [4. (5) ①] も同じ。)

表 10 卵中の総残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取時期		卵黄	卵白	全卵 <sup>a</sup>
投与 1 日	午後	0.000	0.003	0.002
投与 2 日	午前	0.010	0.015	0.014
	午後	0.024	0.012	0.015
投与 3 日	午前	0.036	0.014	0.020
	午後	0.066	0.018	0.032
投与 4 日	午前	0.072	0.013	0.031
	午後	0.116	0.016	0.044
投与 5 日	午前	0.105	0.015	0.042
	午後	0.149	0.014	0.052
投与 6 日	午前	0.153	0.020	0.057
	午後	0.172	0.015	0.058
投与 7 日	午前	0.186	0.021	0.070
	午後	0.187	0.017	0.062

a : 卵黄及び卵白の測定値に基づき算出された。

表 11 各試料中の代謝物 (µg/g)

試料	総残留放射能濃度	1,4-ジメチル ナフタレン	代謝物			抽出 残渣
			E	O	P	
卵黄 <sup>a</sup>	0.167	0.065 (38.9)	0.022 (13.2)	ND	0.027 (16.2)	0.017 (10.2)
卵白 <sup>a</sup>	0.021	ND	0.015 (71.4)	ND	ND	0.001 (4.8)
全卵 <sup>a</sup>	0.065	0.019 (29.2)	0.017 (26.2)	ND	0.008 (12.3)	0.006 (9.2)
胸筋	0.038	0.003 (7.9)	0.018 (47.4)	0.002 (5.3)	ND	0.005 (13.2)
大腿筋	0.071	0.025 (35.2)	0.024 (33.8)	0.003 (4.2)	ND	0.005 (7.0)
皮下脂肪	0.476	0.425 (89.3)	ND	ND	ND	0.005 (1.1)
腹部脂肪	0.499	0.467 (93.6)	ND	ND	ND	0.006 (1.2)
肝臓	0.204	0.003 (1.5)	0.110 (53.9)	0.011 (5.4)	0.013 (6.4)	0.023 (11.3)

ND : 検出されず、下段() : %TRR

a : 投与 7 日午前の採取試料。全卵の結果は、卵黄及び卵白の結果に基づき算出された。

b : 脂肪を除く試料については、水溶性画分及び有機溶媒画分の合計

ヤギ及びニワトリにおける 1,4-ジメチルナフタレンの主要代謝経路は、メチル基の酸化を経た代謝物 E (ヤギ及びニワトリ) 又は O (ニワトリ) の生成であり、その後、ヤギでは代謝物 E のグリシン抱合化により代謝物 N が、又は酸化により代謝物 M が生成され、ニワトリでは代謝物 E の *N*-ベンゾイル-オルニチン抱合により



代謝物 P が生成されると考えられた。

## (5) 畜産物残留試験

### ① ニワトリ

産卵鶏 [雌 18 羽 (投与群 : 9 羽、休薬期間設定群 : 9 羽)] に 1,4-ジメチルナフタレンを 1.5 mg/kg 飼料 (0.13 mg/kg 体重/日) の用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、1,4-ジメチルナフタレンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。休薬期間設定群については、投与期間終了後に、最長 21 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 4 に示されている。

卵における 1,4-ジメチルナフタレンの最大残留値は、卵黄の 0.0179 µg/g (投与 15 日) であった。卵白ではいずれの試料においても定量限界 (0.005 µg/g) 未満であった。全卵では投与 15 日に最大 0.00568 µg/g 検出され、休薬 7 日には定量限界 (0.0025 µg/g) 未満であった。

臓器及び組織における 1,4-ジメチルナフタレンの最大残留値は、腹部脂肪の 0.0873 µg/g であった。休薬 7 日には定量限界 (0.005 µg/g) 未満であった。(参照 2、58、92)

## 5. 動物体内動態試験<sup>7</sup>

### (1) ラット①

SD ラット (雄 3 匹) に <sup>14</sup>C-1,4-ジメチルナフタレンを 28.6 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。(参照 2、3)

#### ① 吸収

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)③] における尿及びケージ洗浄液中放射能から、投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 71.6%と算出された。

#### ② 代謝物同定・定量

投与後 48 時間に得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。尿中における代謝物は表 12 に示されている。

主要代謝物として、E、G+H、K 等が認められた。

投与後 24 時間の尿において、未変化の 1,4-ジメチルナフタレン並びに代謝物 B 及び C は、HPLC/MS では検出されなかったが、GC/MS により僅かに確認された。

<sup>7</sup> 1,4-ジメチルナフタレンを用いた経口投与試験 [5.(1)] では血中濃度推移及び分布に係る情報が得られていないが、1,4-ジメチルナフタレンを用いた腹腔内投与試験 [5.(2)] のほか、ほかのアルキルナフタレン化合物を用いた試験結果 [5.(4)] も踏まえて、食品安全委員会は 1,4-ジメチルナフタレンの動物体内動態試験について評価可能と判断した。

表 12 投与後 48 時間の尿中における代謝物 (%TAR)

化合物		試料採取時間(hr)			
		0~24	24~48	合計	
1,4-ジメチルナフタレン		ND <sup>a</sup>	ND	—	
代謝物	B	ND <sup>a</sup>	ND	—	
	C	ND <sup>a</sup>	微量	—	
	E	5.85	0.19	6.04	
	G	3.93	0.68	4.61	
	G+H		5.70	0.70	6.40
			1.52	0.22	1.74
			2.69	ND	2.69
			2.04	0.35	2.39
	I+J	1.93	0.53	2.46	
	I		1.17	ND	1.17
			1.51	ND	1.51
			1.03	0.29	1.32
	J		3.22	ND	3.22
			1.61	0.18	1.79
	K		1.81	0.21	2.02
		3.79	0.31	4.10	
L	2.60	ND	2.60		

注) ・いずれも HPLC/MS による定量結果

・代謝物 G、H、I、J 及び K については、HPLC の保持時間の違いから、2 種以上の異性体の存在が確認された。

ND：検出されず、—：該当なし

<sup>a</sup>：HPLC/MS では検出されなかったが、ジクロロメタン抽出画分を用いた GC/MS により微量の存在が確認された。

ラットにおける 1,4-ジメチルナフタレンの主要代謝経路は、①メチル基の酸化による代謝物 B 及び C の生成を経た代謝物 E の生成、②代謝物 E のグルクロン酸抱合による代謝物 K の生成、③代謝物 E の酸化による代謝物 H の生成、④1,4-ジメチルナフタレン又は代謝物 E の酸化又はエポキシ化を経た *N*-アセチルシステイン抱合体（代謝物 I、J 及び L）の生成であると考えられた。

### ③ 排泄

投与後 48 時間の尿及び糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

投与放射能は、投与後 24 時間で尿中に 59.3%TAR、ケージ洗浄液中に 5.0%TAR、糞中に 13.4%TAR 認められ、主に尿中に排泄された。投与後 48 時間では、尿、ケージ洗浄液及び糞中に 99.1%TAR 認められた。

表 13 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間(hr)	
	0~24	0~48
尿	59.3	66.0
ケージ洗浄液	5.0	5.6
糞	13.4	27.5
合計	77.7	99.1

## (2) ラット②

Imp:WIST ラット (一群雄 5 匹) に  $^3\text{H}$ -1,4-ジメチルナフタレンを 28 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、動物体内動態試験が実施された。(参照 2、4)

### ① 吸収 (血中濃度推移)

血漿中放射能濃度は投与 4 時間後に  $C_{\max}$  となり、 $T_{1/2}$  は約 8 時間と算出された。

### ② 分布

投与後 4、8、24、48 及び 72 時間に採取された坐骨神経、副腎、肝臓、腎臓、脾臓、脳、肺、筋肉、脂肪、血漿及び血球を試料として、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、筋肉を除いて、投与 4 時間後に脂肪で最も高く、肝臓、腎臓、脾臓及び副腎の順で比較的高かった。筋肉では投与 8 時間後に最も高く認められた。いずれの臓器及び組織においても、残留放射能濃度は投与 24 時間後までに速やかに減少し、投与放射能の残留性は認められなかった。

投与 72 時間後の全血並びに臓器及び組織中残留放射能は 3.19%TAR (赤血球及び血漿で 0.82%TAR、肝臓で 0.15%TAR、脂肪で 0.63%TAR、筋肉で 1.41%TAR、残りの臓器及び組織で 0.18%TAR) であった。

### ③ 代謝物同定・定量

投与後 24 時間に得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中における代謝物は表 14 に示されている。

主要成分として、未変化の 1,4-ジメチルナフタレンのほか、代謝物 C、D 及び E が認められた。そのほかに、代謝物 B 及び F が認められた。

表 14 投与後 24 時間の尿中における代謝物

化合物		% <sup>a</sup>
1,4-ジメチルナフタレン		34.8
代謝物	B	3.75
	C	29.4
	D <sup>b</sup>	5.35+5.24
	E	20.0
	F	1.39

<sup>a</sup>: クロマトグラムの総ピーク面積を 100 とした場合の割合

<sup>b</sup>: 2 種の異性体が認められたが、標準品が利用できなかったことから異性体の構造は同定されなかった。

#### ④ 排泄

投与後 72 時間の尿及び糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率並びに臓器及び組織中残存率は表 15 に示されている。

投与放射能の排泄は比較的速やかで、投与後 72 時間で尿中に 56.5%、糞中に 40.8%排泄され、主に尿中に排泄された。腹腔内投与により実施された試験であることから、糞中への排泄は胆汁を介したものと考えられた。

表 15 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率並びに臓器及び組織中残存率 (%TAR)

試料	試料採取時間(hr)		
	0~24	0~48	0~72
尿	41.3	52.8	56.5
糞	21.9	36.3	40.8
血球及び血漿	1.28	0.93	0.82
肝臓	0.71	0.52	0.15
脂肪	13.9	2.72	0.63
筋肉	3.78	3.53	1.41
残りの臓器及び組織	0.29	0.16	0.18
合計	83.1	97.0	101

#### (3) ラット、マウス、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (*in vitro*)

1,4-ジメチルナフタレンの各種動物及びヒトにおける代謝物のプロファイルを比較することを目的として、代謝比較試験が実施された。

ラット、マウス、イヌ (雌雄混合) 及びヒト (男女混合) 肝ミクロソームに、<sup>14</sup>C-1,4-ジメチルナフタレンを 2.0 又は 10.0 µmol/L 添加し、37±2°C、最大 60 分間インキュベートして、1,4-ジメチルナフタレン及び代謝物の定量が行われた。

各種動物及びヒト肝ミクロソーム中の代謝物は表 16 に示されている。

未変化の 1,4-ジメチルナフタレンは、ラット、マウス及びヒト肝ミクロソームで認められたが、60 分処理後には、ラット肝ミクロソームのみで認められ、2.0 µmol/L で 12.9%TAR、10.0 µmol/L で 43.5%TAR であった。ヒト肝ミクロソームでは、未同定代謝物 4 が最大 8.3%TAR、5 が最大 66.6%TAR、14 が最大 53.2%TAR、15

が最大 9.1%TAR 認められ、そのほかの代謝物はいずれも 5%TAR 未満であった。未同定代謝物 4、5、14 及び 15 はいずれの動物においても認められ、ヒトに特異的な代謝物ではなかった。代謝経路に種差は認められなかった。(参照 93)

表 16 各種動物及びヒト肝ミクロソーム中の代謝物 (%TAR)

用量	代謝物等	ラット		マウス		イヌ		ヒト	
		30分	60分	30分	60分	30分	60分	30分	60分
2.0 μmol /L	1,4-ジメチル ナフタレン	45.7	12.9	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 1	—	—	—	—	4.2	4.0	—	—
	未同定代謝物 2	—	—	—	1.5	—	—	—	—
	未同定代謝物 3	—	1.7	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 4	8.1	15.3	30.0	24.1	6.9	5.0	7.7	7.5
	未同定代謝物 5	—	24.7	65.6	61.8	47.3	44.7	59.5	66.6
	未同定代謝物 6	—	—	4.5	5.4	1.8	4.7	—	1.2
	未同定代謝物 7	—	—	—	—	13.9	19.5	1.9	3.3
	未同定代謝物 8	—	1.3	—	2.4	—	—	3.6	3.9
	未同定代謝物 9	—	—	—	3.1	—	—	—	2.2
	未同定代謝物 10	—	2.5	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 11	—	—	—	—	1.1	—	1.6	—
	未同定代謝物 12	—	—	—	—	7.3	6.1	—	—
	未同定代謝物 13	—	—	—	—	10.6	9.2	—	—
	未同定代謝物 14	46.1	30.5	—	—	—	—	16.6	6.2
未同定代謝物 15	—	11.0	—	1.6	7.0	6.6	9.1	9.1	
10.0 μmol /L	1,4-ジメチル ナフタレン	49.8	43.5	3.3	—	—	—	5.6	—
	未同定代謝物 1	—	—	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 2	—	—	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 4	5.0	7.6	22.3	23.9	9.7	9.4	6.8	8.3
	未同定代謝物 5	8.8	12.0	46.7	56.6	56.6	55.1	32.1	51.0
	未同定代謝物 6	—	—	—	—	—	1.4	—	—
	未同定代謝物 7	—	—	—	—	10.4	14.6	—	—
	未同定代謝物 8	—	—	—	—	—	—	2.3	3.4
	未同定代謝物 9	—	—	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 10	—	—	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 11	—	—	—	—	6.5	3.3	—	—
	未同定代謝物 12	—	—	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 13	—	—	—	—	—	—	—	—
	未同定代謝物 14	36.4	36.8	27.7	19.6	1.6	—	53.2	32.1
未同定代謝物 15	—	—	—	—	15.3	16.3	—	5.2	

・時間は <sup>14</sup>C-1,4-ジメチルナフタレン添加後の処理時間。

—：該当なし

#### (4) ほかのアルキルナフタレン化合物との比較（ラット、マウス及びモルモット）

1,4-ジメチルナフタレンと構造が類似しているほかのアルキルナフタレン化合物を用いた動物体内動態試験が実施された。

##### ① 1, 2-ジメチルナフタレン（ラット）

Imp:WIST ラット（一群雄 6 匹）に  $^3\text{H}$ -1,2-ジメチルナフタレンを 28 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、動物体内動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度は投与後 4 時間で  $C_{\max}$  となり、 $T_{1/2}$  は約 19 時間と算出された。赤血球中放射能濃度は二相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$  は  $\alpha$  相が 2.4 時間、 $\beta$  相が 33 時間と算出された。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、投与 2 時間に脂肪で最も高く、そのほかに副腎、肝臓、脾臓及び腎臓で比較的高く認められた。いずれの臓器及び組織においても残留放射能濃度は経時的に減少し、投与 72 時間後の血液並びに臓器及び組織中残留放射能は 1.53%TAR（赤血球及び血漿で 0.23%TAR、脂肪で 0.07%TAR、筋肉で 1.17%TAR、残りの臓器及び組織で 0.06%TAR）であった。

投与後 24 時間の尿中の主要成分として、未変化の 1,2-ジメチルナフタレン（28.8%<sup>8</sup>）のほか、代謝物として 1,2-ジメチルチオナフトール（29.7%）、1,2-ジメチルナフトール（14.6%）、1-メチルナフタレン-2-メタノール/2-メチルナフタレン-1-メタノール（18.7%）、1,2-ジメチル-メチルチオナフタレン（5.45%）及び 1-メチル-2-ナフトエ酸（2.80%）が認められた。

投与放射能は、投与後 24 時間で尿中に 30.3%TAR、糞中に 34.5%TAR 排泄され、投与後 72 時間では尿中に 41.2%TAR、糞中に 52.3%TAR 排泄された。（参照 2、5）

##### ② 1, 6-ジメチルナフタレン（ラット）

Imp:WIST ラット（一群雄 6 又は 8 匹）に  $^3\text{H}$ -1,6-ジメチルナフタレンを 20 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、動物体内動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度は二相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$  は  $\alpha$  相が約 2 時間、 $\beta$  相が約 70 時間と算出された。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、脂肪、肝臓、腎臓及び脾臓で比較的高く認められた。脂肪では投与 8 時間後に、その他の臓器及び組織では投与 2 時間後に残留放射能濃度が最も高かった。いずれの臓器及び組織においても残留放射能濃度は経時的に減少し、投与 72 時間後の血液並びに臓器及び組織中残留放射能は 3.86%TAR（血球で 0.37%TAR、脂肪で 0.45%TAR、筋肉で 2.26%TAR、残りの臓器及び組織で 0.78%TAR）であった。

投与後 24 時間の尿中の主要成分として、未変化の 1,6-ジメチルナフタレン

<sup>8</sup> クロマトグラムの総ピーク面積を 100 とした場合の割合（以下、[5.(4)②]についても同じ。）。

(30.5%)のほか、代謝物として1,6-ジメチルナフトール(16.4%)、1,6-ジメチルチオナフタレン(13.5%)、6-メチル-1-ナフトエ酸/1-メチル-6-ナフトエ酸(11.8%)、1-ヒドロキシメチル-6-メチルナフタレン/6-ヒドロキシメチル-1-メチルナフタレン(9.10%)、6-メチル-1-ナフトエアルデヒド/1-メチル-6-ナフトエアルデヒド(5.60%)が認められた。また、モノメチルナフトール類として1-メチル-ヒドロキシナフタレン/6-メチル-ヒドロキシナフタレン(4.2%)も認められた。

投与放射能は、投与後24時間で尿中に39.1%TAR、糞中に34.4%TAR排泄され、投与後72時間では尿中に46.9%TAR、糞中に47.2%TAR排泄された。(参照2、6)

### ③ 2-メチルナフタレン

#### a. 経口投与試験(モルモット)

Hartleyモルモット(一群雄3匹)に[1-<sup>3</sup>H]2-メチルナフタレンを10 mg/kg体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

全血中放射能濃度について、 $T_{1/2}$ は10.4時間と算出された。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、胆嚢、腎臓、肝臓及び肺で比較的高く認められた<sup>9</sup>。全血、胆嚢及び脾臓においては投与3時間後に、その他の臓器及び組織では投与6時間後に最も高かった。いずれの臓器及び組織においても、残留放射能濃度は速やかに減少し、投与24時間後の血液及び臓器中残留放射能は0.22%TAR(全血で0.10%TAR、臓器及び組織で0.12%TAR)であった。

投与後24時間の尿中の主要代謝物として、2-ナフトエ酸(計76%TRR。遊離体：4%TRR、グリシン抱合体：61%TRR、グルクロン酸抱合体：11%TRR)、7-メチル-1-ナフトール(グルクロン酸及び硫酸抱合体、各4%TRR)及び*S*-(7-メチル-1-ナフチル)-システイン(約10%TRR)が認められた。

投与放射能は、投与後24時間で尿中に78.6%TAR、糞中に10.8%TAR排泄され、投与後48時間では尿中に72.2%TAR、糞中に11.9%TAR排泄された。(参照2、7)

#### b. 腹腔内投与試験(マウス)

C57BL/6Jマウス(一群雄4匹)に[8-<sup>14</sup>C]2-メチルナフタレンを400 mg/kg体重で単回腹腔内投与して、動物体内動態試験(分布試験)が実施された。

全血中放射能濃度について、 $T_{1/2}$ は約3時間と算出された。

肝臓、腎臓、肺及び精巣周辺脂肪における残留放射能濃度は、脂肪で比較的高く認められた。脂肪では投与2時間後に、肝臓では投与1時間後に、腎臓及び肺では投与4時間後に、それぞれ残留放射能濃度が最も高かった。いずれの臓器及び組織においても、残留放射能濃度は速やかに減少した。(参照2、8)

<sup>9</sup> 本試験において脂肪中の残留放射能濃度は測定されなかった。

#### ④ 2-イソプロピルナフタレン

##### a. 単回経口投与試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雄 3~5 匹) に 2-イソプロピルナフタレンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

全血中の 2-イソプロピルナフタレン濃度は、投与 2 時間後に  $C_{max}$  となった後に二相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$  は  $\alpha$  相が 1.6 時間、 $\beta$  相が 6.0 時間と算出された。

臓器及び組織中の 2-イソプロピルナフタレン濃度は、脂肪及び皮膚で比較的高く認められ、投与 6 時間後に最も高かった。その他の臓器及び組織では投与 2 時間後に最も高かった。脂肪及び皮膚では、ほかの臓器及び組織に比べて残留放射能濃度の減衰は緩やかだった。

投与後 24 時間で、糞中に投与量の約 2.5% が排泄され、尿及び胆汁中に認められた 2-イソプロピルナフタレンはいずれも投与量の 0.01% 未満であったことから、投与量の 95% 以上が消化管から吸収されたと考えられた。(参照 2、9)

##### b. 単回経口投与試験 (ラット) ②

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雄 3~7 匹) に 2-イソプロピルナフタレンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿及び胆汁中の主要成分として、未変化の 2-イソプロピルナフタレン (0.05% 未満) のほか、イソプロピル側鎖の酸化に由来する代謝物 [2-(2-ナフチル)-2-プロパノール、2-(2-ナフチル)プロピオン酸、2-(2-ナフチル)-2-ヒドロキシプロピオン酸及び 2-(2-ナフチル)-1,2-プロパンジオール (いずれもグルクロン酸抱合体を含む。)] が認められた。

尿及び胆汁中に認められた代謝物について、種類及び割合に顕著な差は認められず、同定された代謝物の合計は、尿では投与量の 22.6% (遊離体 : 17.1%、グルクロン酸抱合体 : 5.49%)、胆汁では投与量の 18.5% (遊離体 : 15.1%、グルクロン酸抱合体 : 3.36%) であった。(参照 2、10)

##### c. 反復経口投与試験 (ラット)

Wistar ラット (雄 6 匹) に 2-イソプロピルナフタレンを 1,000 mg/kg 体重/日で 7 日間経口投与して、代謝物同定試験が実施された。

尿 (投与期間中のプール試料) 中の主要成分として、未変化の 2-イソプロピルナフタレンのほか、イソプロピル側鎖の酸化に由来する代謝物 [2-(2-ナフチル)プロピオン酸、2-(2-ナフチル)-2-プロパノール、2-(2-ナフチル)プロピオン酸、2-(2-ナフチル)-2-ヒドロキシプロピオン酸及び 2-(2-ナフチル)-1,2-プロパンジオール (いずれもグルクロン酸抱合体を含む。)] が認められた。(参照 2、11)



#### d. 混餌投与試験（ラット）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 4 匹、休薬群：一群雌雄各 2 匹）に 2-イソプロピルナフタレンを 13.4~17.9 mg/kg 体重/日で 14 又は 28 日間混餌投与して、動物体内運命試験（分布試験）が実施された。休薬群では、28 日間の投与期間終了後に基礎飼料が最長 21 日間投与された。

臓器及び組織中の 2-イソプロピルナフタレン濃度は、14 及び 28 日間投与群とも脂肪で比較的高く認められたが、14 日間投与群における脂肪中濃度は、ラットを用いた単回経口投与試験①[5.(4)④a.]における脂肪中最大濃度の約 1/5 であった。

休薬群において、全血及び皮膚中濃度は休薬 1 日で約 1/3 となり、全血においては休薬 7 日で検出されなかった。脂肪中濃度は休薬 1 日で半減し、二相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$  は 31~34 時間及び 104~113 時間と算出された。また、休薬 7~14 日後には、脂肪に比べて皮膚中濃度が高かった。（参照 2、9）

#### ⑤ モノイソプロピルナフタレン（ラット）

Wistar ラット（一群雄 3 匹、胆管カニューレ挿入群を含む。）に  $^{14}\text{C}$ -モノイソプロピルナフタレン及び非標識モノイソプロピルナフタレンの混合溶液（1 : 100、標識体及び非標識体とも 1-イソプロピルナフタレン : 40%及び 2-イソプロピルナフタレン : 60%を含む）を 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。また、1-イソプロピルナフタレン投与群（100 mg/kg 体重）も設定された。

臓器及び組織中において、未変化の 1-イソプロピルナフタレン濃度は脂肪及び皮膚で、代謝物は肝臓、腎臓及び脂肪で、それぞれ比較的高かった。また、いずれの臓器及び組織においても、未変化体及び代謝物の分布並びに未変化体の減衰について、2-イソプロピルナフタレンを用いた単回経口投与試験（ラット）①[5.(4)④a.] で得られた結果と顕著な差は認められなかった。

投与後 48 時間の尿及び胆汁中には、代謝物の遊離体が 61.7%TRR~74.7%TRR、抱合体が 25.3%TRR~38.3%TRR 認められた。

投与放射能は、投与後 24 時間で尿中に 50%TAR 以上排泄され、投与後 96 時間では尿中に約 78%TAR、糞中に約 14%TAR 排泄された。また、胆汁中には投与後 24 時間で約 60%TAR 排泄されたことから、腸肝循環が示唆された。（参照 2、12）

#### ⑥ 2,6-ジイソプロピルナフタレン

##### a. 単回経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 3~5 匹）に 2,6-ジイソプロピルナフタレンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

全血中の 2,6-ジイソプロピルナフタレン濃度は、投与 2 時間以内で  $C_{\max}$  となった。全血中濃度は二相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$  は  $\alpha$  相が 2.2 時間、 $\beta$  相が 22.4 時間と算出された。

臓器及び組織中の 2,6-ジイソプロピルナフタレン濃度は、脂肪、皮膚、肝臓等で比較的高く認められた。肝臓、腎臓、心臓、脾臓、脳及び筋肉では投与 2 又は 4 時間後に最大となり、その後は経時的に減少した。他方、皮膚及び脂肪では投与 10 時間後に最大となり、投与 24 時間後に脂肪では投与量の 8.21%、皮膚では投与量の 1.68%が認められた。

投与後 48 時間で、糞中に投与量の約 15%が排泄され、尿への排泄は 0.01%未満であったことから、投与量の約 85%が消化管から吸収されたと考えられた。(参照 2、13)

#### b. 反復経口投与試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に 2,6-ジイソプロピルナフタレンを 0.1%又は 0.2%の用量 (18.7~23.5 又は 34.4~45.4 mg/動物/日) で 17 又は 31 日間反復経口投与して、動物体内動態試験が実施された。また、同条件での投与期間終了後に基礎飼料を 24 時間投与する休薬群が設定された。さらに、Wistar ラット (一群雄 4 匹) に、2,6-ジイソプロピルナフタレンを 0.1%の用量で 14 日間反復経口投与して、投与期間終了後に基礎飼料を最長 35 日間投与する休薬群も設定された。

全血中の 2,6-ジイソプロピルナフタレン濃度について、経時的に増加したが、投与期間の違いによる顕著な差は認められなかった。

全血、肝臓、腎臓及び脂肪中の 2,6-ジイソプロピルナフタレン濃度について、脂肪で顕著に高く、ラットを用いた単回経口投与試験[5.(4)⑥a.]に比べても高かった。他方、全血、肝臓及び腎臓では単回経口投与試験における投与 6~8 時間後の濃度と同程度であり、投与終了後は速やかに減少し、休薬 7 日では検出されなかった。休薬 28 日では、脂肪中濃度が 0.23 µg/g であったのに対して、皮膚中に 2.73 µg/g 認められた。14 日間の投与終了後、脂肪中濃度は二相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$  は $\alpha$ 相が 55 時間、 $\beta$ 相が 270 時間と算出された。(参照 2、14)

#### c. 単回又は反復経口投与試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 6 匹) に 2,6-ジイソプロピルナフタレンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与又は 240 mg/kg 体重/日で 15 日間反復経口投与して、動物体内動態試験が実施された。また、胆管カニューレを挿入した Wistar ラットを用いた単回経口投与群 (一群雄 3~6 匹、100 mg/kg 体重) も設定された。

単回経口投与群における投与後 24 時間の尿中において、2,6-ジイソプロピルナフタレンは投与量の 0.1%未満であり、代謝物を含めて遊離体が 19.4%、抱合体が 3.73%認められた。

反復経口投与群における尿 (投与期間中のプール試料) 中の主要成分として、イソプロピル側鎖の酸化に由来する代謝物 (2-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルナフタレン-2-イル]-2-ヒドロキシプロピオン酸等、計 5 種) が認められた。

また、単回経口投与後 24 時間の胆汁中における主要成分もイソプロピル側鎖の

酸化に由来する代謝物であり、2,6-ジイソプロピルナフタレンは投与量の0.1%未満であった。代謝物を含めて遊離体が15.3%、抱合体が1.40%認められた。(参照2、15、16)

## ⑦ ジイソプロピルナフタレン

ICR マウス（一群雌3匹）にジイソプロピルナフタレンを1.15 mg/動物で単回腹腔内投与又は1.08 mg/動物で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

体内のジイソプロピルナフタレン濃度の生物学的半減期について、腹腔内投与群においては二相性の減衰を示し約4.5時間及び約16時間、経口投与群においては、消化管では二相性の減衰を示し約1.2時間及び約18時間、消化管以外の身体部分では約11時間と、それぞれ算出された。

また、ICR マウス（一群雄3匹）に<sup>3</sup>H]ジイソプロピルナフタレンを2 mg/動物で単回経口投与、又は胆管カニューレを挿入したSD ラット（雌、匹数不明）に<sup>3</sup>H-ジイソプロピルナフタレンを10 mg/動物で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

マウスにおいて、臓器及び組織中放射能濃度は、胆嚢、脂肪、肝臓、腎臓等で比較的高く認められた。胆嚢、肝臓、腎臓及び全血中放射能濃度は投与2～4時間後に最大となり、その後経時的に減少したが、脂肪中濃度は投与28時間後に最大となった。ラットにおいては、胆汁中放射能濃度は投与2～4時間後に最大となった。

投与後24時間の尿及び糞並びに胆汁（投与2～4時間及び8～12時間）中の主要成分として、尿及び胆汁中では未変化のジイソプロピルナフタレンはほとんど認められず、糞では未変化のジイソプロピルナフタレンが糞中放射能の約1/4～1/3認められた。

投与放射能は、マウスでは、投与後24時間で尿中に24.0%TAR、糞中に68.2%TAR排泄され、投与後192時間では尿中に26.0%TAR、糞中に71.4%排泄された。主に糞中に排泄された。ラットでは、投与後24時間で胆汁中に約25%TAR排泄された。

(参照2、17)

## ⑧ 体内グルタチオン濃度に対する影響検討試験

### a. 2-メチルナフタレン

C57BL/6J マウス（一群雄4匹）に、[8-<sup>14</sup>C]2-メチルナフタレンを400 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、グルタチオン濃度に対する影響検討試験が実施された。

投与3～6時間後に肝臓のグルタチオン濃度の減少（投与群：71.4～79.0 µg/mg、対照群：212～221 µg/mg）が認められたが、肺及び腎臓のグルタチオン濃度に投与による影響は認められなかった。(参照2、8)

**b. ナフタレン、2-メチルナフタレン、2-イソプロピルナフタレン又は2,6-ジイソプロピルナフタレン**

ddY マウス（一群雄 3～5 匹）に、ナフタレン又は 2-メチルナフタレンを 1～3 mmol/kg 体重で、2-イソプロピルナフタレン又は 2,6-ジイソプロピルナフタレンを 1～3,000 mmol/kg 体重でそれぞれ単回腹腔内投与して、グルタチオン濃度に対する影響検討試験が実施された。

投与 6 時間後の肺のグルタチオン濃度について、ナフタレン又は 2-メチルナフタレン投与群では用量相関性を伴う減少（3 mmol/kg 体重投与群：0.070～0.096 mg/g、対照群：0.269 mg/g）が認められた。他方、2-イソプロピルナフタレン又は 2,6-ジイソプロピルナフタレン投与群においては、肺のグルタチオン濃度の減少の程度はナフタレン又は 2-メチルナフタレン投与群に比べて小さく（0.157～0.174 mg/g）、3,000 mmol/kg 体重投与群においても 3 mmol/kg 体重投与群と比べて顕著な減少は認められなかった。投与 12 時間後において、ナフタレン又は 2-メチルナフタレン投与群における肺グルタチオン濃度は、3 mmol/kg 体重投与群で 0.126～0.132 mg/g であった。

いずれの投与群においても、投与 6 時間後の血漿中グルタチオン濃度に投与による影響は認められなかった。（参照 2、18）

**c. 1,2-ジメチルナフタレン、1,3-ジメチルナフタレン又は1,4-ジメチルナフタレン**

Imp:WIST ラット（雄、投与群：匹数不明、対照群：一群 5 匹）に、1,2-ジメチルナフタレン、1,3-ジメチルナフタレン又は 1,4-ジメチルナフタレンを 600 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、肝臓及び肺のグルタチオン濃度が測定された。

肝臓では、いずれの投与群においても投与後 8 時間にグルタチオン濃度の減少が認められたが、1,2-ジメチルナフタレン投与群に比べて 1,3-ジメチルナフタレン及び 1,4-ジメチルナフタレン投与群では速やかに回復した。

肺では、1,2-ジメチルナフタレン投与群では投与後 8 時間にグルタチオン濃度の減少が認められたが、1,3-ジメチルナフタレン及び 1,4-ジメチルナフタレン投与群ではグルタチオン濃度の減少は認められなかった。

また、1,2-ジメチルナフタレン投与群では投与 8 及び 24 時間後に血清中 $\alpha$ -GST 活性の増加が認められたが、1,3-ジメチルナフタレン及び 1,4-ジメチルナフタレン投与群では認められなかった。（参照 2、19）

**<アルキルナフタレン化合物の代謝及び相対的な毒性に関するまとめ>**

いずれのアルキルナフタレン化合物においても、投与後の吸収及び排泄は速やかであり、臓器及び組織中濃度は脂肪及び皮膚で比較的高く認められた。

ラット等におけるアルキルナフタレン化合物の主要代謝経路は、①アルキル側鎖の酸化を経たカルボン酸体の生成、②ナフタレン環の酸化によるナフトール類の生

成及びナフトール類のグルクロン酸又は硫酸抱合体の生成、③エポキシド中間体へのグルタチオン抱合を経たチオナフトール類及びメルカプツール酸の生成であると考えられた。

アルキルナフタレン化合物の相対的な毒性は、尿中に排泄される代謝物に占めるメルカプツール酸又はナフトール類の割合に関連しているとの報告<sup>10</sup>があり、排泄される硫黄含有代謝物の量は生体内での高反応性エポキシド中間体の生成量を反映すると考えられる。腹腔内投与試験で認められた硫黄含有代謝物の量は、ナフタレン投与では5.5%、1,2-ジメチルナフタレン投与では約35%、1,4-ジメチルナフタレン投与では1.5%、1,6-ジメチルナフタレン投与では約22%であった。1,4-ジメチルナフタレンの代謝過程で生成されるグルタチオン抱合体は僅かであったことから、反応性エポキシド代謝物の生成も僅かと考えられた。

また、尿中代謝物について、ナフタレン環の酸化に由来する代謝物と、未変化の親化合物及びアルキル側鎖の酸化に由来する代謝物の割合を比較した結果、1,4-ジメチルナフタレン及び2,6-ジイソプロピルナフタレンは1,2-ジメチルナフタレン及び1,6-ジメチルナフタレンに比べて主要代謝経路における側鎖の酸化割合が大きいと考えられた。

さらに、被験物質投与によるグルタチオン減少を指標としたアルキルナフタレン化合物の毒性の比較により、1,4-ジメチルナフタレンは1,2-ジメチルナフタレンに比べて毒性は相対的に弱いと考えられた。

## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験（経口投与）

1,4-ジメチルナフタレン（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照 2、59）

---

<sup>10</sup> Hartmut Höke and Robert Zellerhoff: Metabolism and toxicity of diisopropyl naphthalene as compared to naphthalene and monoalkyl naphthalenes : a minireview, Toxicology 1998; 126: 1-7

表 17 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット <sup>a</sup> 雌雄各 5 匹	2,730		投与量： ①750、1,000、2,500 mg/kg 体重 ②1,300、1,700、2,100 mg/kg 体重 ③2,000、2,300、2,500 mg/kg 体重  2,500 mg/kg 体重 雄：脱毛、鼠径部被毛湿潤、四肢変色、昏睡及び運動失調 雌：被刺激性、四肢変色、昏睡及び運動失調 2300 mg/kg 体重 雄：冷感 2,000 mg/kg 体重以上 雄：透明の鼻汁 雌：鼠径部被毛の変色及び脱毛 1,700 mg/kg 体重以上 雄：鼠径部被毛の変色 雌：赤色鼻汁及び鼠径部被毛の赤色化 1,300 mg/kg 体重以上 雄：活動性低下、流涙及び赤色鼻汁 雌：活動性低下、色素涙及び眼周囲の赤色化 1,000 mg/kg 体重以上 雄：円背位 雌：円背位、流涙、流涎、透明の鼻汁、鼻周囲被毛の赤色化及び鼠径部被毛湿潤 750 mg/kg 体重以上 雄：流涎(1 例)、口周囲の変色及び鼻周囲被毛の赤色化 雌：口周囲の変色 (いずれの症状とも発現時期について詳細不明)  雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,700 mg/kg 体重以上で死亡例

<sup>a</sup>：溶媒としてコーン油が用いられた。

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、500、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 10,000 ppm 投与群においては、休薬群として投与期間終了後に 28 日間の休薬期間が設定された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32	161	677
	雌	38	186	747

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、T.Chol 増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (32 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500 ppm (186 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、65)

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少(投与 1 日)</li> <li>・前肢握力低下<sup>a</sup></li> <li>・Glu 及び TG 減少</li> <li>・慢性進行性腎症<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛(腹部及び腹側)、被毛粗剛及び鼠径部被毛の変色</li> <li>・体重減少(投与 1 日)/増加抑制(投与 2 日以降)<sup>c、d</sup></li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日以降)</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比<sup>b</sup>重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・慢性進行性腎症<sup>§</sup></li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼠径部被毛の変色</li> <li>・体重増加抑制(投与 5~9 週)<sup>c、d</sup></li> <li>・摂餌量減少(投与 1~10 週)<sup>e</sup></li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝及び腎比重量増加<sup>f</sup></li> <li>・腎好塩基性尿細管及び単核細胞浸潤<sup>§</sup></li> </ul>	2,500 ppm 以下 毒性所見なし
500 ppm	毒性所見なし	

注) 病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。

§ : 投与終了時には増加は認められなかったが(軽微 1 例)、休薬期間終了時に発生例数及び所見の程度の増加(軽微 2 例及び軽度 1 例)が認められていることから、検体投与に起因するものと考えられた。

a : 体重減少に起因するものと考えられた。

b : 休薬期間終了時にも認められた。雄の慢性進行性腎症の発生例数及び程度は、主群では軽微 1 例及び軽度 4 例、休薬群では軽微 6 例及び軽度 1 例であった。

c : 10,000 ppm 投与群では投与 2 日以降。

d : 休薬群では認められなかった。

e : 10,000 ppm 投与群では投与 1 日以降。

f : 10,000 ppm 投与群では休薬期間終了時にも認められた。

§ : 2,500 ppm 投与群のみ

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、2, 6-ジイソプロピルナフタレン）＜参考資料<sup>11)</sup>＞

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌投与(0、750、1,500 及び 3,000 ppm :

<sup>11)</sup> 本試験において認められた毒性所見の程度及び発生頻度が不明であることから、参考資料とした。

平均検体摂取量は表 20 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、2, 6-ジイソプロピルナフタレン) の平均検体摂取量

投与群		750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53.9	104	208
	雌	61.8	121	245

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、T.Chol 増加、副腎及び腎臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質細胞肥大並びに腎尿細管ネフローゼが、雄で血液凝固時間延長が、雌で肝臓の重量増加がそれぞれ認められた。1,500 ppm 以上投与群の雌で僅かな RBC、Ht 及び Hb 減少が認められたが、英国保健省は毒性所見ではないと評価している<sup>12</sup>。(参照 2、66、67)

## 8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹、発がん性群：一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、150、500 及び 3,750 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照) による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験<sup>13</sup>が実施された。

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	3,750 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群	雄	9	30	229
		雌	11	36	260
	発がん性群	雄	8	27	208
		雌	10	33	247

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 22 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、3,750 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で T.Chol 増加、腎尿細管上皮巨大核等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (27 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、68)

<sup>12</sup> EPA 及び英国保健省とも、本試験の無毒性量を雌雄とも 1,500 ppm (雄：104 mg/kg 体重/日、雌：121 mg/kg 体重/日) と評価している。

<sup>13</sup> 発がん性群について、雄は投与 104 週に最終と殺され、雌は対照群で生存率低下 (27.7%) が認められたことから投与 100 週に最終と殺された。



表 22-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～29 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日～25 週)</li> <li>・T.Chol 増加<sup>§</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>a</sup></li> <li>・慢性進行性腎症(腎蛋白症、梗塞、乳頭壊死、石灰沈着及び尿細管拡張、皮質嚢胞、尿管上皮巨大核並びに微小膿瘍)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～41 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日以降)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>a</sup></li> <li>・肝多発性嚢胞<sup>a</sup></li> <li>・肺胞組織球症<sup>a</sup></li> <li>・慢性進行性腎症(腎蛋白症、乳頭壊死、石灰沈着及び尿細管拡張)<sup>b</sup></li> </ul>
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・腎尿管上皮巨大核<sup>a</sup></li> </ul>
150 ppm		毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 慢性毒性群でのみ認められた。

b : 慢性進行性腎症及び個別の病理組織学的所見について、それぞれ発生頻度の増加が認められた。

表 22-2 慢性毒性群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～5 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日～21 週)</li> <li>・T.Chol 増加<sup>§</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・慢性進行性腎症(腎蛋白症、乳頭壊死及び尿管上皮巨大核)<sup>a</sup></li> <li>・肺胞組織球症</li> <li>・腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇及び赤血球蓄積</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～9 及び 21～41 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日以降)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝多発性嚢胞</li> <li>・肺胞組織球症</li> </ul>
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・腎尿管上皮巨大核</li> </ul>
150 ppm		毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 慢性進行性腎症及び個別の病理組織学的所見について、それぞれ発生頻度の増加が認められた。慢性進行性腎症の所見の程度は、軽微 9 例及び軽度 3 例であった。

## (2) 2年間発がん性試験（ラット、ジソプロピルナフタレン異性体混合物）＜参考資料<sup>14)</sup>＞

Wistar ラット（雌雄、匹数不明）を用いた混餌投与（0、96、240、600 及び 1,500 ppm）による 2 年間発がん性試験が実施された。

600 ppm 以上投与群で体重及び肝機能に対する影響が認められた。なお、肺炎に

<sup>14)</sup> 本試験で認められた毒性所見の程度及び発生頻度が不明であること及び投与期間中の肺炎による生存率低下が認められていることから、参考資料とした。

より各投与群の生存率低下（21%～72%）が認められた。ECBは、本試験において検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと評価している。（参照 2、67、69）

### （3）81 週間発がん性試験（マウス、1-メチルナフタレン）＜参考資料<sup>15</sup>＞

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（0、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）による 81 週間発がん性試験が実施された。

表 23 81 週間発がん性試験（マウス、1-メチルナフタレン）の平均検体摂取量

投与群		750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	71.6	140
	雌	75.1	144

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌で PL 増加並びに膵臓の絶対及び比重量減少が、750 ppm 以上投与群の雌雄で Mon 増加及び肺胞蛋白症が、雄で心臓の絶対及び比重量減少、脳 of 絶対及び比重量増加並びに細気管支/肺胞腺腫の発生頻度増加<sup>16</sup> [750 ppm 投与群：13/50（26.0%）、1,500 ppm 投与群：12/50（24.0%）<sup>17</sup>、対照群：2/49 例（4.1%）] が、雌で唾液腺の絶対及び比重量減少が認められた。（参照 2、70）

### （4）81 週間発がん性試験（マウス、2-メチルナフタレン）＜参考資料<sup>18</sup>＞

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（0、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 81 週間発がん性試験が実施された。

表 24 81 週間発がん性試験（マウス、2-メチルナフタレン）の平均検体摂取量

投与群		750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	54.3	114
	雌	50.3	108

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、750 ppm 以上投与群の雌雄で肺胞蛋白症が、雄で脳及び腎臓の絶対及び比重量増加が認められた。

雄における細気管支/肺胞腺腫及び腺癌の合計の発生頻度について、対照群（2/49 例：4.1%、腺腫 2 例、腺癌 0 例）に対して、750 ppm 投与群（10/49 例：20.4%、

<sup>15</sup> 2 用量で実施された試験であることから、参考資料とした。

<sup>16</sup> 添加物評価書 1-メチルナフタレン（2015 年 5 月、参照 91）において、本試験で認められたマウス肺に対する弱い発がん性は、遺伝毒性メカニズムによるものではなくマウス特異的なものであることが示唆されると評価されている。

<sup>17</sup> 細気管支/肺胞腺腫及び腺癌の合計については、対照群：2/49 例（4.1%）、750 ppm 投与群：13/50（26.0%）、1,500 ppm 投与群：15/50（30.0%）であった（750 及び 1,500 ppm 投与群で統計学的有意差あり）。

<sup>18</sup> 2 用量で実施された試験であることから、参考資料とした。

統計学的有意差あり、腺腫 9 例、腺癌 1 例) 及び 1,500 ppm 投与群 (6/49 例:12.2%、腺腫 5 例、腺癌 1 例) で増加傾向が認められたが、各投与群間での用量相関性は認められなかった。また、雌における腫瘍の発生頻度に検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、71)

## 9. 生殖発生毒性試験

### (1) 拡張 1 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、500、2,000、7,500 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) による拡張 1 世代繁殖試験が実施された。F<sub>1</sub> 児動物は離乳時にコホート 1 (繁殖毒性試験群: 一群雌雄各 20 匹) 及び 2 (発達免疫毒性試験群: 一群雌雄各 10 匹) に分けられ<sup>19</sup>、コホート 1 では 13 週齢まで、コホート 2 では 8 週齢まで、それぞれ検体が投与された。本試験において、親動物及び F<sub>1</sub> 児動物を用いて T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度が測定<sup>20</sup>された。また、F<sub>1</sub> 児動物 (コホート 1 のうち一群雌雄各 10 匹) を用いた免疫毒性試験 (リンパ節重量測定及び病理組織学的検査<sup>21</sup>並びに脾リンパ球サブセット検査) も実施された。

表 25 拡張 1 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日相当)	P 世代(雌雄)	40	160	510
	F <sub>1</sub> 世代(雌雄)	45	170	700

<sup>a</sup>: P 世代は投与期間中の平均検体摂取量に基づく概算値、F<sub>1</sub> 世代は離乳 5 週の平均検体摂取量に基づく概算値。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

7,500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物の雄で包皮分離遅延が、雌で膈開口遅延が認められたが、いずれも児動物の体重増加抑制に起因した発育遅延による二次的な影響であると考えられた。

T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度について、いずれの投与群においても、親動物及び F<sub>1</sub> 児動物とも検体投与による影響は認められなかった。

F<sub>1</sub> 児動物 (コホート 1) における免疫毒性試験の結果、いずれの投与群においても、脾リンパ球サブセットに検体投与による影響及び性差は認められなかった。また、リンパ節の重量及び病理組織学的検査についても、検体投与による影響は認められなかった。

F<sub>1</sub> 児動物 (コホート 2) における発達免疫毒性試験 (T 細胞依存性抗体反応) の

<sup>19</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7. (1)] を含むほかの試験において神経毒性が認められなかったことから、本試験において、コホート 2 を用いた発達神経毒性試験は実施されなかった。

<sup>20</sup> 親動物では試験終了時に、児動物では生後 4 日 (T<sub>4</sub> のみ) 及び 26 日並びにコホート 1 の試験終了時に、それぞれ測定された。

<sup>21</sup> 重量測定は顎下リンパ節、腸間膜リンパ節及び腋窩リンパ節が、病理組織学的検査は顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節が用いられた。

結果、いずれの投与群においても、血清中の KLH 特異的 IgM 濃度に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の親動物で T.Chol 増加、肝比重量増加等が認められ、7,500 ppm 投与群の児動物で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物で 500 ppm (P 雌雄：40 mg/kg 体重/日相当、F<sub>1</sub> 雌雄：45 mg/kg 体重/日相当)、児動物で 2,000 ppm (P 雌雄：160 mg/kg 体重/日相当、F<sub>1</sub> 雌雄：170 mg/kg 体重/日相当) であると考えられた。本試験条件下において、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び発達免疫毒性は認められなかった。(参照 2、72)

表 26 拡張 1 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親：P 世代、児：F <sub>1</sub> 世代		親：F <sub>1</sub> 世代(コホート 1 及び 2)	
		雄	雌	雄	雌
親動物	7,500 ppm	・体重減少(投与後 3 日)/増加抑制(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与 3 日以降)	・体重減少(投与後 3 日)/増加抑制(育成期間累積及び妊娠 7 日以降)及び摂餌量減少(投与 3 日以降) ・着床数減少 <sup>§</sup> ・GGT 増加 ・肝絶対重量増加 ・副腎及び脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・腎尿細管上皮巨大核 <sup>c</sup>	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・GGT 及び TG 増加
	2,000 ppm 以上	・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol 及び TG 増加 ・肝比重量増加	・T.Chol 増加 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol 増加 ・肝比重量増加
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	7,500 ppm	・低体重(生後 0 日)及び体重増加抑制(生後 4 日以降) ・包皮分離遅延 <sup>a</sup> ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少 <sup>b</sup>	・生存産児数減少 <sup>§</sup> ・低体重(生後 0 日)及び体重増加抑制(生後 4 日以降) ・膈開口遅延 <sup>a</sup>	/	
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

注) 7,500 ppm 投与群の児動物において生育遅延が認められたことから、本試験における F<sub>1</sub> 児動物の離乳時期は生後 26 日とされた。

/ : 該当なし

§ : 統計学的有意差は認められない。母動物の体重減少/増加抑制に起因する二次的影響と考えられた。

a : 包皮分離及び膈開口確認時の体重低値も認められた。

b : 生後 26 日。体重増加抑制に起因する二次的影響と考えられた。

c : コホート 2 で 1 例にのみ認められた。

## (2) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口投与 (原体 : 0、25、80

及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重減少 (妊娠 6~15 及び 21~24 日)、体重増加抑制及び摂餌量減少 (妊娠 6~12 日) が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、73)

表 27 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・体重減少(妊娠 6~15 及び 21~24 日)、体重増加抑制及び摂餌量減少 (妊娠 6~12 日)	250 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
80 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

### (3) 発生毒性試験 (ラット、2,6-ジイソプロピルナフタレン) <参考資料<sup>22)</sup>>

ラット (系統、性別及び匹数不明) に 2,6-ジイソプロピルナフタレンを投与 (詳細不明: 0、50、150 及び 500 mg/kg 体重/日) して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨格変異 (頸椎椎体軟骨性帯癒合) の軽度増加が認められた<sup>23)</sup>。(参照 2、66)

### (4) 発生毒性試験 (ラット、メチルナフタレン) <参考資料<sup>24)</sup>>

Wistar ラット (一群雌 22~24 匹) の妊娠 0~19 日 (胎児検査群) 又は妊娠 0 日~出産日 (出生児検査群) にメチルナフタレンを強制経口投与 (0、16、63 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: オリーブ油) して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、母動物、胎児及び児動物とも毒性影響は認められなかった。(参照 2、74)

### (5) 発生毒性試験 (マウス、ジイソプロピルナフタレン) <参考資料<sup>25)</sup>>

ICR マウス (一群雌 10 匹) の妊娠 7~12 日にジイソプロピルナフタレンを強制経口投与 (0、19.2 及び 192 mg/kg 体重/日、溶媒: オリーブ油) して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも毒性影響は認められなかった。

<sup>22)</sup> 投与条件、供試動物数、認められた毒性所見等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

<sup>23)</sup> EPA は、本試験の無毒性量について、母動物では 50 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日と評価している。

<sup>24)</sup> 1-メチルナフタレン又は 2-メチルナフタレンのいずれが使用されたかについて参照した資料に記載がなく、被験物質の詳細が不明であることから参考資料とした。

<sup>25)</sup> 供試動物数が少なく、2 用量で実施された試験であることから、参考資料とした。

(参照 2、75)

#### <生殖発生毒性試験のまとめ>

1,4-ジメチルナフタレンを用いた 2 世代繁殖試験が実施されていないが、拡張 1 世代繁殖試験が実施され、P 世代親動物で繁殖能に対する影響を疑わせる毒性影響は認められなかった。また、F<sub>1</sub> 世代児動物で生存産児数減少及び包皮分離遅延等の性的成熟の遅延が認められたが、母毒性の二次的影響と考えられ、F<sub>1</sub> 世代の繁殖能に影響を及ぼすものでないと考えられた。これらのことから、F<sub>2</sub> 世代まで試験が実施されていないが、繁殖能に対する影響の評価は可能と判断した。

また、発生毒性試験に供した動物種はウサギのみであるが、拡張 1 世代繁殖試験及びアルキルナフタレン類を用いて実施された発生毒性試験等の結果を総合的に考慮し、発生毒性に対する影響の評価は可能と判断した。

参照した各種生殖発生毒性試験等の結果から、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められないと考えられた。

### 10. 遺伝毒性試験

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）、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、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。

試験結果は表 28 に示されている。

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。（参照 2、76～82）

表 28 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10～1,000 µg/プレート(+S9) 1～250 µg/プレート(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	0.128～2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	①50～220 µg/mL(+S9) 1～40 µg/mL(-S9) ②50～220 µg/mL(+S9) (いずれも 3 時間処理)	陽性 <sup>a</sup>
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.250～10 µg/mL (18.6 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹 <sup>b</sup> )	225、450、900 mg/kg 体重 <sup>c</sup> (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に標本作成)	陰性
	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	500、1,000 mg/kg 体重 <sup>d</sup> (単回強制経口投与、投与 2～4 又は 12～14 時間後に標本作製)	陰性

注) ・ +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

・ *In vitro* 染色体異常試験が実施されていないが、マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* 小核試験が実施されていることから、食品安全委員会は 1,4-ジメチルナフタレンの遺伝毒性について評価可能と判断した。

a : 代謝活性化存在下で、沈殿の認められる用量において小コロニー及び大コロニーの両方について頻度増加が認められた。

b : 900 mg/kg 体重投与群のみ予備群が別途用意された。

c : 900 mg/kg 体重投与群において、投与 1 日後に呼吸困難を伴う腹臥位（雌 1 例）又は活動性低下（雄 1 例、雌 2 例）、投与 2 日後に死亡（雄 2 例、雌 3 例）が認められた。なお、一群雌雄各 3 匹で実施された用量設定試験（500～5,000 mg/kg 体重）において、500 mg/kg 体重投与群では雌雄とも死亡例及び一般状態の変化は認められず、900 mg/kg 体重以上投与群で死亡例が、1,300 mg/kg 体重以上投与群で腹臥位等が認められた。

d : いずれの投与群においても死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。なお、一群雄 3 匹で実施された用量設定試験（1,000～2,000 mg/kg 体重）において、1,000 mg/kg 体重投与群で口及び鼻周囲の汚れ（1 例）のみ認められた。

## 1 1. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

1,4-ジメチルナフタレン（原体）のラット及びウサギを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 2、60、61）

表 29 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 <sup>a</sup>	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000		浮腫、紅斑及び痲痲 雌雄とも死亡例なし
吸入 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸困難、衰弱、眼瞼下垂、活動性低下、口及び鼻 周囲の変色、鼠径部被毛湿潤、振戦、赤色鼻汁及び 赤色眼漏  雄：死亡例なし、雌：1 例死亡
		>4.16		

a : 24 時間閉塞塗布

b : 4 時間ばく露（エアロゾル）

## （2）眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,4-ジメチルナフタレン（原体）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性（結膜炎及び結膜浮腫並びに眼周囲の脱毛）及び皮膚刺激性（軽度～中等度、紅斑及び浮腫）が認められた。

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、62～64）



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「1,4-ジメチルナフタレン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識した 1,4-ジメチルナフタレンを用いた植物代謝試験の結果、ばれいしょ塊茎中の主要成分として、未変化の 1,4-ジメチルナフタレンのほか、代謝物 C（グリコシド抱合体を含む。）が 10%TRR を超えて認められた。そのほか、代謝物 D 及び E が認められた。

1,4-ジメチルナフタレン並びに代謝物 C 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ばれいしょにおける最大残留値はいずれも皮で認められ、1,4-ジメチルナフタレンは 71.2 mg/kg、代謝物 C は 19.0 mg/kg、代謝物 E は 3.63 mg/kg であった。塊茎全体での最大残留値は、1,4-ジメチルナフタレンは 8.06 mg/kg、代謝物 C は 5.2 mg/kg、代謝物 E は 0.6 mg/kg であった。また、未処理試料においても、1,4-ジメチルナフタレンが皮で最大 0.453 mg/kg、果肉で最大 0.182 mg/kg、塊茎全体で最大 0.2 mg/kg 認められた。

<sup>14</sup>C で標識した 1,4-ジメチルナフタレンの家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）の結果、可食部における主要成分として、未変化の 1,4-ジメチルナフタレンのほか、代謝物 E、N 及び P が 10%TRR を超えて認められた。そのほか、代謝物 M 及び O が認められた。

1,4-ジメチルナフタレンを分析対象化合物としたニワトリを用いた畜産物残留試験の結果、最大残留値は腹部脂肪の 0.0873 µg/g であった。

<sup>14</sup>C で標識した 1,4-ジメチルナフタレンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 71.6% と算出された。投与放射能は、経口投与後 24 時間で尿中に 59.3% TAR、ケージ洗浄液中に 5.0% TAR、糞中に 13.4% TAR 認められ、主に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物として、E、G+H、K 等が認められ、ほかには代謝物 B 及び C が僅かに認められた。

参照した資料は、亜急性毒性試験及び発がん性試験に供した動物種はラットのみ、発生毒性試験に供した動物種はウサギのみであり、安全性評価の資料として不足が認められたが、ラット、マウス及びイヌの間で代謝経路に種差が認められなかったこと、ラットを用いた発がん性試験において発がん性は認められなかったこと、ラットを用いた拡張 1 世代繁殖試験、アルキルナフタレン類を用いて実施された試験（参考資料）等の結果並びに 1,4-ジメチルナフタレンが食品常在成分であることも総合的に考慮して、本剤の評価は可能と判断した。

各種毒性試験結果から、1,4-ジメチルナフタレン投与による影響は、主に体重（増加抑制：ラット及びウサギ）、腎臓（重量増加、尿細管上皮巨大核等：ラット）、肝臓（重量増加、T.Chol 増加等：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性、免疫毒性及び発達免疫毒性は認められなかった。

植物代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物で C（グリコシド抱合

体を含む。)が認められた。代謝物 C はラットでも認められたが、作物残留試験において果肉で 1,4-ジメチルナフタレンを上回る残留が認められた。以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質を 1,4-ジメチルナフタレン及び代謝物 C (抱合体を含む。)と設定した。

各試験における無毒性量等は表 30 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 31 に、それぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.10 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、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。

ADI	0.10 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

< 参考 >

< EC/EFSA (2013 年) >

ADI	0.10 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

ARfD 設定の必要なし

<EPA (2020年)>

cRfD 及び aRfD 設定されていない\*

\*: 1,4-ジメチルナフタレンの毒性プロファイル及び易代謝/分解性のほか、米国における使用基準に鑑みて、農薬として使用した場合に、人の健康影響に対するリスクは無視できると評価された。

<HC (2010年)>

ADI 及び ARfD 設定されていない\*

\*: 1,4-ジメチルナフタレンはばれいしょ内在性成分であり、長い食経験において有害影響は報告されておらず、また、急性毒性試験及び90日間亜急性毒性試験(ラット)の結果から毒性は弱く、代謝/分解及び調理加工による残留値の減少に鑑みて、食品を介した人のばく露による健康影響への懸念はないと評価された。

(参照: 83~90、94)

表 30 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0、500、2,500、 10,000 ppm	雄：32 雌：186	雄：161 雌：747	雌雄：体重増加抑 制、T.Chol 増加等
		雄：0、32、161、677 雌：0、38、186、747			
	2 年間慢性毒 性/発がん性 併合試験	0、150、500、3,750 ppm	雄：27 雌：10	雄：208 雌：33	雌雄：T.Chol 増加、 腎尿細管上皮巨大 核等  (発がん性は認めら れない)
(発がん性群) 雄：0、8、27、208 雌：0、10、33、247					
ラット	拡張 1 世代 繁殖試験	0、500、2,000、7,500 ppm	親動物： P 雌雄：40 F <sub>1</sub> 雌雄：45	親動物： P 雌雄：160 F <sub>1</sub> 雌雄：170	親動物 雌雄：T.Chol 増加、 肝比重量増加等 児動物 雌雄：体重増加抑制 等  (繁殖能に対する影 響は認められない)
		P 世代 雌雄：0、40、160、 510 F <sub>1</sub> 世代 雌雄：0、45、170、 700	児動物： P 雌雄：160 F <sub>1</sub> 雌雄：170	児動物： P 雌雄：510 F <sub>1</sub> 雌雄：700	
ウサギ	発生毒性試験	0、25、80、250	母動物：80 胎児：250	母動物：250 胎児：—	母動物：体重減少、 体重増加抑制及び 摂餌量減少 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認めら れない)
ADI			NOAEL：10 SF：100 ADI：0.10		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

—：最小毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 31 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	雌雄：750、1,000、1,300、 1,700、2,000、2,100、 2,300、2,500	雌雄：－  流涎、口周囲の変色及び鼻周囲被毛の赤色化
	UDS 試験 ( <i>in vivo</i> )	雄：500、1,000	雄：1,000  毒性所見なし
マウス	小核試験 (用量設定試験)	雌雄：500、900、1,300、 1,625、2,750、3,875、5,000	雌雄：500  雌雄：死亡
	小核試験 (本試験)	雌雄：225、450、900	雄：450  呼吸困難を伴う腹臥位又は活動性低下及び死亡
	総合評価		500
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)

ARfD：急性参照用量

－：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	—	4-メチル-1-ナフトアルデヒド
C	M21	1-ヒドロキシメチル-4-メチルナフトレン
D	—	1,4-ジメチルナフトール
E	M23、P8	4-メチル-1-ナフトエ酸
F	—	1,4-ジメチル-メチルチオナフトレン
G	—	チオメチル-ヒドロキシメチル-1-ナフトエ酸
H	—	ヒドロキシル化-4-メチル-1-ナフトエ酸
I	—	<i>N</i> -アセチルシステイン-4-メチル-1-ナフトエ酸
J	—	ヒドロキシ- <i>N</i> -アセチルシステイン-ジヒドロ-1,4-ジメチルナフトレン
K	—	4-メチル-1-ナフトエ酸グルクロニド
L	—	<i>N</i> -アセチルシステイン-1,4-ジメチルナフトレン
M	P4	ジヒドロキシ-1-ナフトエ酸
N	P7	代謝物 E のグリシン抱合体
O	M14	1,4-ナフトレンジカルボン酸
P	—	代謝物 E の <i>N</i> -ベンゾイル-オルニチン抱合体

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
C <sub>max</sub>	最高濃度
EC	欧州委員会
ECB	欧州化学物質局
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]
GLC	気/液クロマトグラフィー
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
FL	蛍光検出法
FID	水素炎イオン化検出法
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HC	カナダ保健省
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
Ig	免疫グロブリン
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
Mon	単球数
MS	質量分析法
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
RBC	赤血球数
SIM	選択イオン検出法
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (塊茎全体) 2001～2002年 英国	1	20	6	処理前	0.026			
				29(1)	1.78			
				28(2)	1.61			
				33(3)	1.83			
				28(4)	5.07			
				28(5)	3.69			
				3(6)*	6.55			
				15(6)*	7.85			
25(6)	6.78							
42(6)	4.25							
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (皮) 2001～2002年 英国	1	20	6	処理前	0.240			
				29(1)	16.2			
				28(2)	17.9			
				33(3)	14.3			
				28(4)	40.6			
				28(5)	24.5			
				3(6)*	45.8			
				15(6)*	55.0			
25(6)	55.8							
42(6)	37.5							
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (洗浄試料) 2001～2002年 英国				3(6)*	皮：40.3 洗浄水： 0.244 沈殿物： 66.1			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (塊茎全体) 2001～2002年 英国	1	20	6	処理前	0.003			
				29(1)	0.842			
				28(2)	2.05			
				33(3)	2.50			
				28(4)	3.47			
				28(5)	3.52			
				3(6)*	5.57			
				15(6)*	7.12			
25(6)	5.70							
42(6)	4.64							



作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (皮) 2001～2002年 英国				処理前	0.027	/	/	/
				29(1)	7.65			
				28(2)	20.2			
				33(3)	20.1			
				28(4)	22.9			
				28(5)	23.2			
				3(6)*	42.4			
				15(6)*	52.3			
				25(6)	49.4			
				42(6)	38.9			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (洗浄試料) 2001～2002年 英国				3(6)*	皮：24.5 洗浄水： 0.183 沈殿物： 72.5			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (塊茎全体) 2001～2002年 英国				処理前	0.003	/	/	/
				29(1)	0.010			
				28(2)	0.017			
				33(3)	0.041			
				28(4)	0.043			
				28(5)	0.050			
				3(6)	0.042			
				15(6)	0.064			
				25(6)	0.062			
				42(6)	0.039			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (皮) 2001～2002年 英国	1	— §	— §	処理前	0.025	/	/	/
				29(1)	0.087			
				28(2)	0.195			
				33(3)	0.316			
				28(4)	0.356			
				28(5)	0.377			
				3(6)	0.296			
				15(6)	0.453			
				25(6)	0.436			
				42(6)	0.30			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (洗浄試料) 2001～2002年 英国				3(6)	皮：0.367 洗浄水： <0.030 沈殿物： 0.445			

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (洗浄試料 <sup>#</sup> 、塊茎 全体) 2001～2002年 英国	1	20	6	42(6)	2.95			
				44(6)	3.19			
				46(6)	2.16			
				53(6)	2.18			
				57(6)	2.41			
				63(6)	1.79			
				72(6)	1.55			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (洗浄試料 <sup>#</sup> 、皮) 2001～2002年 英国	1	20	6	42(6)	31.1			
				44(6)	28.9			
				46(6)	17.9			
				53(6)	19.1			
				57(6)	20.6			
				63(6)	16.1			
				72(6)	13.1			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (非洗浄試料、塊茎 全体) 2001～2002年 英国	1	20	6	42(6)	5.59			
				44(6)	4.78			
				46(6)	4.35			
				53(6)	3.67			
				57(6)	4.27			
				63(6)	3.24			
				72(6)	2.99			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (非洗浄試料、皮) 2001～2002年 英国	1	20	6	42(6)	41.9			
				44(6)	39.3			
				46(6)	29.5			
				53(6)	33.7			
				57(6)	36.8			
				63(6)	28.9			
				72(6)	26.7			
ばれいしょ 〔Bintje〕 (塊茎全体) 2001～2002年 英国	1	20	6	処理前	0.022			
				29(1)	1.20			
				28(2)	2.08			
				33(3)	2.51			
				28(4)	4.58			
				28(5)	4.23			
				3(6)*	8.13			
				15(6)*	7.14			
				25(6)	7.13			
42(6)	5.23							

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Bintje〕 (皮) 2001～2002年 英国				処理前	0.180	/	/	/
				29(1)	9.98			
				28(2)	21.2			
				33(3)	20.1			
				28(4)	36.1			
				28(5)	30			
				3(6)*	58.6			
				15(6)*	55.7			
				25(6)	71.2			
42(6)	39.1							
ばれいしょ 〔Bintje〕 (洗浄試料) 2001～2002年 英国				3(6)*	皮 : 43.1 洗浄水 : 0.171 沈殿物 : 55.3	/	/	/
ばれいしょ 〔Bintje〕 (塊茎全体) 2001～2002年 英国				処理前	0.003	/	/	/
				29(1)	1.36			
				28(2)	1.86			
				33(3)	2.82			
				28(4)	4.59			
				28(5)	3.07			
				3(6)*	6.43			
				15(6)*	8.36			
				25(6)	8.06			
42(6)	6.84							
ばれいしょ 〔Bintje〕 (皮) 2001～2002年 英国	1	20	6	処理前	0.028	/	/	/
				29(1)	11.3			
				28(2)	21.4			
				33(3)	18.1			
				28(4)	32.8			
				28(5)	22.8			
				3(6)*	45.2			
				15(6)*	70.9			
				25(6)	54.9			
42(6)	56.8							
ばれいしょ 〔Bintje〕 (洗浄試料) 2001～2002年 英国				3(6)*	皮 : 42.2 洗浄水 : 0.158 沈殿物 : 62.6	/	/	/

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>										
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物								
					GC/FID	HPLC/FL	C	E							
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (塊茎全体) 2001～2002年 英国	1	— <sup>§</sup>	— <sup>§</sup>	処理前	0.004	/	/	/							
				29(1)	0.019										
				28(2)	0.018										
				33(3)	0.054										
				28(4)	0.056										
				28(5)	0.065										
				3(6)	0.043										
				15(6)	0.054										
				25(6)	0.050										
				42(6)	0.039										
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (皮) 2001～2002年 英国	1	— <sup>§</sup>	— <sup>§</sup>	処理前	0.037	/	/	/							
				29(1)	0.162										
				28(2)	0.195										
				33(3)	0.366										
				28(4)	0.404										
				28(5)	0.445										
				3(6)	0.315										
				15(6)	0.362										
				25(6)	0.382										
				42(6)	0.30										
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (洗浄試料) 2001～2002年 英国				3(6)	皮 : 0.320 洗浄水 : ND 沈殿物 : 0.639	/	/	/							
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (洗浄試料 <sup>#</sup> 、塊茎 全体) 2001～2002年 英国	1	20	6	42(6)	3.99	/	/	/							
				44(6)	4.23										
				46(6)	3.45										
				53(6)	2.91										
				57(6)	2.74										
				63(6)	1.98										
				72(6)	1.78										
				ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (洗浄試料 <sup>#</sup> 、皮) 2001～2002年 英国	1				20	6	42(6)	34.3	/	/	/
											44(6)	32.6			
											46(6)	27.8			
53(6)	23.7														
57(6)	24.6														
63(6)	16.8														
72(6)	15.1														

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (非洗浄試料、塊茎 全体) 2001～2002年 英国	1	20	6	42(6)	5.48			
				44(6)	5.43			
				46(6)	4.27			
				53(6)	5.92			
				57(6)	5.49			
				63(6)	3.21			
				72(6)	3.97			
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (非洗浄試料、皮) 2001～2002年 英国	1	20	6	42(6)	45.5			
				44(6)	43.5			
				46(6)	32.7			
				53(6)	52.2			
				57(6)	46.6			
				63(6)	30.8			
				72(6)	33.6			
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (塊茎全体) 2002～2003年 オランダ	1	20	6	処理前	<0.02			
				29(1)	1.07			
				28(2)	1.78			
				28(3)	3.39			
				30(4)	2.16			
				47(4)	2.12			
				31(5)	2.55			
				3(6)*	2.75			
				15(6)*	3.18			
				下段 24(6)	2.80			
				中段 24(6)	2.64			
				上段 24(6)	2.39			
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (皮) 2002～2003年 オランダ	1	20	6	処理前	<0.02			
				29(1)	6.6			
				28(2)	9.5			
				28(3)	23.3			
				30(4)	11.2			
				47(4)	14.9			
				31(5)	16.6			
				3(6)*	19.2			
				15(6)*	19.5			
				下段 24(6)	18.8			
				中段 24(6)	17.7			
				上段 24(6)	16.0			

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Bintje〕 (果肉) 2002～2003年 オランダ	1	— §	— §	処理前	<0.02			
				29(1)	0.16			
				28(2)	0.13			
				28(3)	0.11			
				30(4)	<0.3			
				47(4)	NA			
				31(5)	0.03			
				3(6)*	0.03			
				15(6)*	<0.05			
				下段 24(6)	<0.02			
中段 24(6)	<0.02							
上段 24(6)	<0.02							
ばれいしょ 〔Bintje〕 (皮) 2002～2003年 オランダ	1	— §	— §	処理前	<0.02			
				29(1)	<0.02			
				28(2)	<0.02			
				28(3)	<0.02			
				30(4)	<0.3			
				31(5)	<0.02			
				3(6)	<0.02			
				15(6)	<0.05			
				24(6)	<0.02			
				ばれいしょ 〔Bintje〕 (果肉) 2002～2003年 オランダ	1	— §	— §	処理前
29(1)	<0.02							
28(2)	<0.02							
28(3)	<0.02							
30(4)	<0.3							
31(5)	<0.02							
3(6)	<0.02							
15(6)	<0.05							
24(6)	<0.02							
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (塊茎全体) 2002～2003年 オランダ	1	20	6					処理前
				31(5)	2.74			
				3(6)*	3.48			
				15(6)*	3.85			
				24(6)	3.04			
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (皮) 2002～2003年 オランダ	1	20	6	処理前	<0.02			
				31(5)	18.1			
				3(6)*	20.9			
				15(6)*	20.7			
				24(6)	18.9			

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Russet Burbank〕 (果肉) 2002~2003年 オランダ	1	20	6	処理前	<0.02	/	/	/
				29(1)	0.29			
				3(6)*	0.24			
				15(6)*	0.28			
				24(6)	0.28			
ばれいしょ 〔Bintje〕 (塊茎全体) 2002~2003年 オランダ	1	20	6	処理前	<0.02	/	/	/
				29(1)	1.27			
				28(2)	1.55			
				28(3)	2.03			
				30(4)	2.18			
				47(4)	1.66			
				31(5)	2.41			
				3(6)*	2.49			
				15(6)*	2.19			
				下段 24(6)	1.82			
				中段 24(6)	1.70			
上段 24(6)	1.82							
ばれいしょ 〔Bintje〕 (皮) 2002~2003年 オランダ	1	20	6	処理前	<0.02	/	/	/
				29(1)	8.5			
				28(2)	8.8			
				28(3)	14.3			
				30(4)	12.5			
				47(4)	12.5			
				31(5)	16.1			
				3(6)*	15.8			
				15(6)*	12.5			
				下段 24(6)	12.2			
				中段 24(6)	11.4			
上段 24(6)	12.2							
ばれいしょ 〔Bintje〕 (果肉) 2002~2003年 オランダ	1	20	6	処理前	<0.02	/	/	/
				29(1)	0.16			
				28(2)	0.09			
				28(3)	0.05			
				30(4)	<0.3			
				47(4)	NA			
				31(5)	0.03			
				3(6)*	<0.02			
				15(6)*	<0.05			
				下段 24(6)	<0.02			
				中段 24(6)	<0.02			
上段 24(6)	<0.02							

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (皮) 2002～2003年 オランダ	1	— <sup>s</sup>	— <sup>s</sup>	処理前	<0.02			
				29(1)	<0.02			
ばれいしょ 〔 Bintje 〕 (果肉) 2002～2003年 オランダ	1	— <sup>s</sup>	— <sup>s</sup>	28(2)	<0.02			
				28(3)	<0.02			
	1	— <sup>s</sup>	— <sup>s</sup>	30(4)	<0.3			
				31(5)	<0.02			
	1	— <sup>s</sup>	— <sup>s</sup>	3(6)	<0.02			
				15(6)	<0.05			
	1	— <sup>s</sup>	— <sup>s</sup>	24(6)	<0.07			
				処理前	<0.02			
ばれいしょ 〔 Russet Burbank 〕 (塊茎全体) 2002～2003年 オランダ	1	20	6	29(1)	<0.02			
				31(5)	2.69			
ばれいしょ 〔 Russet Burbank 〕 (皮) 2002～2003年 オランダ	1	20	6	3(6)*	3.30			
				15(6)*	2.88			
ばれいしょ 〔 Russet Burbank 〕 (果肉) 2002～2003年 オランダ	1	20	6	24(6)	1.92			
				処理前	<0.02			
	1	20	6	31(5)	15.9			
				3(6)*	19.5			
	1	20	6	15(6)*	15.6			
				24(6)	11.9			
	1	20	6	処理前	<0.02			
				31(5)	0.29			
	1	20	6	3(6)*	0.26			
				15(6)*	0.28			
	1	20	6	24(6)	0.19			
				処理前	<0.02			
ばれいしょ 〔 Pentland Dell 〕 (塊茎全体) 2007～2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	2*	0.0113			
				7*	1.57			
	1	10 <sup>b</sup>	1	14*	0.890			
				30	0.801			
	1	10 <sup>b</sup>	1	42	0.691			
				56	0.431			
					0.310			



作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Pentland Dell〕 (皮) 2007~2008年 英国				処理前	0.0237			
				2*	10.5			
				7*	5.32			
				14*	4.88			
				30	3.49			
				42	2.54			
				56	1.85			
ばれいしょ 〔Pentland Dell〕 (果肉) 2007~2008年 英国				処理前	0.0090			
				2*	0.0598			
				7*	0.0585			
				14*	0.0768			
				30	0.139			
				42	0.0801			
				56	0.0482			
ばれいしょ 〔Maris Piper〕 (塊茎全体) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	処理前	0.0123			
				2*	1.37			
				7*	0.670			
				14*	0.404			
				30	0.424			
				42	0.286			
				56	0.261			
ばれいしょ 〔Maris Piper〕 (皮) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	処理前	0.0332			
				2*	7.70			
				7*	4.48			
				14*	3.14			
				30	2.81			
				42	1.97			
				56	1.86			
ばれいしょ 〔Maris Piper〕 (果肉) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	処理前	0.0090			
				2*	0.0152			
				7*	0.0156			
				14*	0.0151			
				30	0.0155			
				42	0.0094			
				56	0.0090			
ばれいしょ 〔Fianna〕 (塊茎全体) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	処理前	0.0099			
				2*	1.21			
				7*	0.477			
				14*	0.434			
				30	0.348			
				42	0.222			
				56	0.172			

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Fianna〕 (皮) 2007~2008年 英国				処理前	0.0161			
				2*	7.15			
				7*	3.39			
				14*	3.02			
				30	2.27			
				42	1.43			
				56	1.18			
ばれいしょ 〔Fianna〕 (果肉) 2007~2008年 英国				処理前	0.0090			
				2*	0.0115			
				7*	0.0134			
				14*	0.0106			
				30	0.0140			
				42	0.0090			
				56	0.0090			
ばれいしょ 〔Rembrandt〕 (塊茎全体) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	処理前	0.0101			
				2*	1.48			
				7*	0.831			
				14*	0.645			
				30	0.561			
				42	0.355			
				56	0.298			
ばれいしょ 〔Rembrandt〕 (皮) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	処理前	0.0180			
				2*	9.59			
				7*	5.48			
				14*	3.76			
				30	3.32			
				42	2.25			
				56	2.02			
ばれいしょ 〔Rembrandt〕 (果肉) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>b</sup>	1	処理前	0.0090			
				2*	0.0153			
				7*	0.0198			
				14*	0.0313			
				30	0.0356			
				42	0.0264			
				56	0.0238			
ばれいしょ 〔Pentland Dell〕 (塊茎全体) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0612			
				2*	1.22			
				7*	0.879			
				14*	0.819			
				30	0.630			
				42	0.513			
				56	0.354			

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Pentland Dell〕 (皮) 2007~2008年 英国				処理前	0.125			
				2*	8.09			
				7*	5.35			
				14*	4.86			
				30	3.34			
				42	2.99			
				56	2.04			
ばれいしょ 〔Pentland Dell〕 (果肉) 2007~2008年 英国				処理前	0.0529			
				2*	0.0410			
				7*	0.0981			
				14*	0.0823			
				30	0.143			
				42	0.0770			
				56	0.0641			
ばれいしょ 〔Maris Piper〕 (塊茎全体) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0250			
				2*	1.37			
				7*	0.730			
				14*	0.542			
				30	0.480			
				42	0.330			
				56	0.228			
ばれいしょ 〔Maris Piper〕 (皮) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0896			
				2*	9.55			
				7*	5.73			
				14*	4.10			
				30	3.39			
				42	2.27			
				56	1.80			
ばれいしょ 〔Maris Piper〕 (果肉) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0090			
				2*	0.0182			
				7*	0.0503			
				14*	0.0157			
				30	0.0278			
				42	0.0107			
				56	0.0090			
ばれいしょ 〔Fianna〕 (塊茎全体) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0183			
				2*	0.911			
				7*	0.635			
				14*	0.423			
				30	0.369			
				42	0.246			
				56	0.161			

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Fianna〕 (皮) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0549			
				2*	5.97			
				7*	3.87			
				14*	2.83			
				30	2.24			
				42	1.65			
ばれいしょ 〔Fianna〕 (果肉) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0090			
				2*	0.0161			
				7*	0.0222			
				14*	0.0124			
				30	0.0260			
				42	0.0090			
ばれいしょ 〔Rembrandt〕 (塊茎全体) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0281			
				2*	1.46			
				7*	0.786			
				14*	0.870			
				30	0.535			
				42	0.475			
ばれいしょ 〔Rembrandt〕 (皮) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.112			
				2*	8.24			
				7*	4.98			
				14*	5.11			
				30	3.21			
				42	2.86			
ばれいしょ 〔Rembrandt〕 (果肉) 2007~2008年 英国	1	10 <sup>c</sup>	1	処理前	0.0109			
				2*	0.0190			
				7*	0.0268			
				14*	0.0353			
				30	0.0560			
				42	0.0405			
ばれいしょ 〔Agria〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3(6)*	10 <sup>e</sup>	10.9	3.3	0.3
				14(6)*	5.1	6.2	3.3	0.4
				下段 28(6)	4.1	3.7	2.7	0.2
				中段 28(6)	3.6	3.0	2.4	0.2
				上段 28(6)	3.1	2.4	3.3	0.2

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Agria〕 (皮) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.123	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	67.5 <sup>d</sup>	79.7	15.8	3.33
				14(6)*	42.3	52.3	16.6	2.67
				下段 28(6)	32.8	29.9	11.4	1.25
				中段 28(6)	28.8	25.1	11.5	1.47
				上段 28(6)	26.0	20.8	17.6	1.57
ばれいしょ 〔Agria〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.086	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.315	0.33	1.37	0.06
				14(6)*	0.210	0.16	1.54	0.07
				下段 28(6)	0.229	0.12	1.55	0.07
				中段 28(6)	0.172	0.07	1.19	0.05
				上段 28(6)	0.255	0.13	1.52	0.07
ばれいしょ 〔Bintje〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.1	NA	NA	NA
				3(6)*	7.2	8.0	2.1	0.4
				14(6)*	4.3	7.8	2.4	0.3
				下段 28(6)	3.4	3.5	1.5	0.2
				中段 28(6)	3.7	3.6	1.7	0.2
				上段 28(6)	3.1	2.9	2.0	0.3
ばれいしょ 〔Bintje〕 (皮) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.165	NA <sup>f</sup>	NA <sup>f</sup>	NA <sup>f</sup>
				3(6)*	45.9	52.0	5.51	1.48
				14(6)*	25.0	46.2	6.68	1.63
				下段 28(6)	25.0	26.1	3.99	0.96
				中段 28(6)	23.9	24.6	4.74	1.20
				上段 28(6)	20.0	19.4	5.75	1.44
ばれいしょ 〔Bintje〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.131	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.191	0.10	1.46	<0.05
				14(6)*	0.140	<0.05	1.52	0.08
				下段 28(6)	0.130	<0.05	1.11	<0.05
				中段 28(6)	0.198	<0.05	1.23	0.06
				上段 28(6)	0.139	<0.05	1.33	<0.05
ばれいしょ 〔Saturna〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3(6)*	5.7	6.6	2.8	0.3
				14(6)*	5.1	5.9	3.3	0.4
				下段 28(6)	3.4	3.3	2.5	0.2
				中段 28(6)	3.6	3.5	3.0	0.3
				上段 28(6)	2.7	2.4	3.8	0.3
ばれいしょ 〔Saturna〕 (皮) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.165	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	38.9	45.5	10.1	1.74
				14(6)*	38.5	45.3	13.2	2.10
				下段 28(6)	21.2	21.2	7.65	1.02
				中段 28(6)	24.9	25.3	11.8	1.76
				上段 28(6)	20.8	19.4	16.1	2.00

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Saturna〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.136	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.208	0.09	1.56	<0.05
				14(6)*	0.134	0.06	1.85	0.11
				下段 28(6)	0.149	<0.05	1.58	0.08
				中段 28(6)	0.149	<0.05	1.62	0.09
				上段 28(6)	0.129	<0.05	2.07	<0.05
ばれいしょ 〔Ramos〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3(6)*	6.6	6.7	3.5	0.3
				14(6)*	4.8	5.8	4.3	0.3
				下段 28(6)	3.2	3.8	3.4	0.2
				中段 28(6)	2.4	2.9	3.5	0.2
				上段 28(6)	2.2	2.2	4.3	0.3
ばれいしょ 〔Ramos〕 (皮) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.150	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	47.3	48.6	15.8	1.85
				14(6)*	35.2	43.6	18.4	1.92
				下段 28(6)	18.8	23.4	12.0	1.07
				中段 28(6)	17.1	21.9	12.9	1.06
				上段 28(6)	14.6	15.4	18.9	1.42
ばれいしょ 〔Ramos〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.099	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.419	0.34	1.67	0.07
				14(6)*	0.313	0.24	2.22	0.10
				下段 28(6)	0.280	0.12	1.81	0.07
				中段 28(6)	0.249	0.16	2.08	0.07
				上段 28(6)	0.327	0.23	2.15	0.08
ばれいしょ 〔Innovator〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3(6)*	7.5	7.3	1.2	0.4
				14(6)*	4.8	4.3	1.3	0.7
				下段 28(6)	2.5	3.3	1.3	0.2
				中段 28(6)	3.5	4.2	1.2	0.2
				上段 28(6)	4.0	4.9	1.6	0.6
ばれいしょ 〔Innovator〕 (皮) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.144	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	58.3	57.5	4.72	2.80
				14(6)*	38.2	35.6	5.54	5.08
				下段 28(6)	18.8	26.0	4.23	1.01
				中段 28(6)	26.3	32.4	5.52	1.40
				上段 28(6)	29.3	37.0	5.97	3.63
ばれいしょ 〔Innovator〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.132	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.302	0.15	0.65	0.06
				14(6)*	0.246	0.11	0.76	0.08
				下段 28(6)	0.172	0.08	0.93	0.10
				中段 28(6)	0.154	0.08	0.60	0.06
				上段 28(6)	0.190	0.09	0.91	0.09

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Lady Claire〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3(6)*	8.7	9.6	1.8	0.5
				14(6)*	5.6	5.6	2.4	0.6
				下段 28(6)	4.5	4.6	1.5	0.3
				中段 28(6)	4.4	5.1	1.8	0.4
				上段 28(6)	3.8	4.4	2.0	0.5
ばれいしょ 〔Lady Claire〕 (皮) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.156	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	58.7	64.8	5.70	2.95
				14(6)*	41.7	42.3	8.27	4.15
				下段 28(6)	30.6	31.1	4.22	2.06
				中段 28(6)	28.5	33.5	5.80	2.23
				上段 28(6)	27.1	32.0	7.04	3.15
ばれいしょ 〔Lady Claire〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.126	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.300	0.30	1.16	0.06
				14(6)*	0.387	0.28	1.52	0.08
				下段 28(6)	0.256	0.22	1.01	<0.05
				中段 28(6)	0.265	0.23	1.15	0.06
				上段 28(6)	0.296	0.27	1.29	0.05
ばれいしょ 〔Lady Christel〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3(6)*	5.3	5.0	1.5	0.2
				14(6)*	3.4	3.3	1.9	0.2
				下段 28(6)	2.0	2.0	1.8	0.1
				中段 28(6)	2.3	2.5	1.8	0.3
				上段 28(6)	2.3	2.9	2.5	0.2
ばれいしょ 〔Lady Christel〕 (皮) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.106	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	48.4	45.9	4.43	1.07
				14(6)*	29.4	29.4	5.81	1.47
				下段 28(6)	18.7	19.3	4.59	0.75
				中段 28(6)	19.2	21.4	4.67	2.23
				上段 28(6)	20.9	24.4	5.53	1.50
ばれいしょ 〔Lady Christel〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.128	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.204	0.10	1.17	<0.05
				14(6)*	0.160	<0.05	1.37	<0.05
				下段 28(6)	0.131	<0.05	1.54	<0.05
				中段 28(6)	0.110	<0.05	1.47	<0.05
				上段 28(6)	0.139	0.37	2.11	0.06
ばれいしょ 〔Markies〕 (塊茎全体) 2011~2012年 オランダ	1	20	6	処理前	0.2	<0.1	<0.1	<0.1
				3(6)*	6.9	7.0	3.5	0.3
				14(6)*	5.0	4.4	4.6	0.5
				下段 28(6)	3.7	4.5	5.2	0.3
				中段 28(6)	3.6	3.6	3.6	0.4
				上段 28(6)	3.5	3.6	3.3	0.3

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	最終処理 後日数 (日)	残留値(mg/kg) <sup>a</sup>			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物	
					GC/FID	HPLC/FL	C	E
ばれいしょ 〔Markies〕 (皮) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.145	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	52.2	52.1	14.7	1.85
				14(6)*	38.2	33.1	20.8	3.44
				下段 28(6)	21.5	26.1	18.7	1.54
				中段 28(6)	30.6	30.3	18.0	3.02
				上段 28(6)	30.0	31.2	19.0	1.96
ばれいしょ 〔Markies〕 (果肉) 2011~2012年 オランダ				処理前	0.182	<0.05	<0.05	<0.05
				3(6)*	0.572	0.61	1.97	0.06
				14(6)*	0.637	0.57	2.39	0.08
				下段 28(6)	0.710	0.83	2.96	0.07
				中段 28(6)	0.337	0.34	1.90	0.06
				上段 28(6)	0.402	<0.05	1.46	<0.05

注) ・「最終処理後日数」の( )内は処理回数を示す。また、「下段、中段、上段」は試料を採取した貯蔵施設の棚を示す。

・代謝物 C 及び E は、HPLC/FL により分析された。

NA : 分析されず、ND : 検出されず、- : 未処理区、/ : 該当なし

\* : 農薬の使用量、使用回数又は最終処理後日数が、登録された使用方法から逸脱している場合は、該当箇所に\*を付した。

§ : 未処理区。処理回数及び最終処理後日数は、処理区における処理回数及び最終処理後日数に対応。

# : 6 回処理 42 日後に洗浄及び乾燥処理が行われた後、最長 30 日間保管された。

a : 塊茎全体の残留値は、皮における残留値並びに果肉及び皮の重量比に基づき算出された。

b : 容器貯蔵

c : バルク貯蔵

d : 検量線の範囲外であった。再分析時の結果は 74.5 mg/kg であった。

e : 再分析で得られた皮中の 1,4-ジメチルナフタレン残留値 (74.5 mg/kg) に基づき算出された。

f : 皮サンプルは得られなかった。



<参考：調理加工試験>

作物名 [品種] 実施年度 国名	試験 ほ場数	使用量 (g ai/t 塊茎)	回数 (回)	処理後 日数 (日)	残留値(mg/kg)			
					1,4-ジメチルナフタレン		代謝物 C	
					GC/FID			
					反復 1	反復 2	反復 1	反復 2
ばれいしょ [Russet Burbank]、2011 年、米国								
未加工	2	20	1	2	4.51 (4.79)	5.40 (5.54)	/	/
未加工(皮剥き)				2	0.13 (0.137)	0.10 (0.102)	/	/
Boiled				2	0.62 (0.878)	0.47 (0.511)	/	/
Boiled(皮剥き)				2	0.03 (0.0282)	0.04 (0.0475)	/	/
Microwaved				2	0.31 (0.593)	0.40 (0.482)	/	/
Baked				2	0.23 (0.273)	0.23 (0.262)	/	/
Fried(皮剥き)				2	0.07 (0.0815)	0.07 (0.0753)	/	/
ばれいしょ [Russet Burbank]、2012 年、米国								
未加工	2	20	1	2	4.53 (5.05)	4.63 (4.94)	/	/
				30	2.24 (2.44)	2.50 (2.89)	0.101 (0.107)	0.178 (0.193)
				37	2.33 (3.16)	2.28 (2.44)	0.117 (0.168)	0.147 (0.158)
未加工(皮剥き)				31	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)	<0.03 (0.0309)	0.068 (0.0695)
Boiled				34	0.107 (0.202)	0.100 (0.123)	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)
Boiled(皮剥き)				33	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)
Microwaved				35	0.104 (0.123)	0.094 (0.190)	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)
Fried(皮剥き)				36	<0.07 (<0.07)	<0.07 (<0.07)	<0.07 (<0.07)	<0.07 (<0.07)

／：該当なし

上段：平均値、下段()：最大値

<別紙4：畜産物残留試験成績（ニワトリ）>

試料	試料採取日(日)	残留値(μg/g)
卵黄	8	0.0147(0.0161)
	15	0.0160(0.0179)
	28	0.0131(0.0145)
卵白	8	<0.005(<0.005)
	15	<0.005(<0.005)
	28	<0.005(<0.005)
全卵	8	0.00407(0.00472)
	15	0.00484(0.00568)
	28	0.00441(0.00545)
	29(休薬 1 日)	0.00399(0.00478)
	32(休薬 4 日)	0.00183(0.00221)
	35(休薬 7 日)	<0.0025(<0.0025)
筋肉(胸部及び大腿部)	38(休薬 10 日)	<0.0025(<0.0025)
	28(最終投与 4 時間後)	<0.005(<0.005)
	35(休薬 7 日)	<0.005
	42(休薬 14 日)	<0.005
皮膚及び皮下脂肪	49(休薬 21 日)	<0.005
	28(最終投与 4 時間後)	0.0198(0.0282)
	35(休薬 7 日)	<0.0025
	42(休薬 14 日)	<0.0025
腹部脂肪	49(休薬 21 日)	<0.0025
	28(最終投与 4 時間後)	0.0583(0.0873)
	35(休薬 7 日)	<0.005
	42(休薬 14 日)	<0.005
肝臓	49(休薬 21 日)	<0.005
	28(最終投与 4 時間後)	0.00129(0.00146)
	35(休薬 7 日)	<0.005
	42(休薬 14 日)	<0.005

注) ・残留値は3亜群(3匹/亜群)の平均値。()は亜群別最大値。

・定量限界は、皮膚及び皮下脂肪、卵黄並びに全卵：0.0025 μg/g、筋肉、腹部脂肪、肝臓及び卵白：0.005 μg/g。

<参照>

1. 食品健康影響評価について(令和3年12月8日付け厚生労働省発生食1208第1号)
2. ドシエ 1,4-ジメチルナフタレン (2021年8月6日) : DormFresh Limited、一部公表
3. Metabolism of 1,4-dimethylnaphthalene in Rats (GLP 対応) : PTRL West, Inc.,、2012年、未公表
4. Kilanowicz A, Sapota A, and Daragó A: Disposition and Metabolism of 1,4-dimethylnaphthalene in Rat. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 2000 ; 13(4): 325-334
5. Kilanowicz A and Sapota A: Disposition and Metabolism of 1,2-dimethylnaphthalene in Rats. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 1998 ; 11(4): 305-317
6. Kilanowicz A, Sapota A, and Czerski B: Disposition and Metabolism of 1,6-dimethylnaphthalene in Rats. Toxicology Letters 2002; 134: 227-235
7. Teshima R, Nagamatsu K, Ikebuchi H, Kido Y, and Terao T: *In Vivo* and *In Vitro* Metabolism of 2-methylnaphthalene in the Guinea pig. Drug Metabolism and Disposition 1983 ; 11(2): 152-157
8. Griffin KA, Johnson CB, Breger RK, and Franklin RB: Effects of Inducers and Inhibitors of Cytochrome P-450-Linked Monooxygenases on the Toxicity, *in Vitro* Metabolism and *in Vivo* Irreversible Binding of 2-methylnaphthalene in Mice. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1982 ; 221(3): 517-524
9. Kojima S and Maruyama K: Alkylnaphthalenes. III. Absorption, Distribution, Accumulation, and Excretion of 2-isopropylnaphthalene in Rats. Eisei Kagaku 1979: 25(6): 327-333
10. Kojima S, Honda T, Babasaki T, Kiyozumi M, and Nakagawa M: Identification and Determination of Urinary and Biliary Metabolites of 2-isopropylnaphthalene in Rats. Eisei Kagaku 1984 ; 30(2): 91-95
11. Kojima S, Maruyama K, and Babasaki T: Identification of Urinary Metabolites of 2-isopropylnaphthalene in Rats. Drug Metabolism and Disposition 1980; 8(6): 463-466
12. Kojima S, Babasaki T, Kiyozumi M, and Nakagawa M: Distribution and Excretion of Monoisopropylnaphthalene in Rats. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 1981 ; 26: 626-633
13. Kojima S, Nakagawa M, Suzuki R, Horio M, and Tanaka Y: Alkylnaphthalenes. I. Absorption, Tissue Distribution and Excretion of 2,6-diisopropylnaphthalene in Rats. Chemistry and Pharmacology Bulletin 1978; 26(10): 3007-3009

14. Kojima S, Nakagawa M, Suzuki R, Horio M, Taniguchi Y, and Tanaka Y: Alkyl-naphthalenes. II. Tissue Accumulation of 2,6-diisopropyl-naphthalene Administered Continuously to Rats. *Eisei Kagaku* 1979; 25(4): 221-224
15. Kojima S, Honda T, Nakagawa M, Kiyozumi M, and Takadate A: Urinary Metabolites of 2,6-diisopropyl-naphthalene in Rats. *Drug Metabolism and Disposition* 1982; 10(4): 429-433
16. Kojima S, Honda T, and Kiyozumi M: Biliary Metabolites of 2,6-diisopropyl-naphthalene in Rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1985; 35: 745-749
17. Iwahara S: Studies on Metabolism of diisopropyl-naphthalene. *National Defense Medical Journal* 1974; 21(7): 273-290
18. Honda T, Kiyozumi M, and Kojima S: Alkyl-naphthalene. XI. Pulmonary Toxicity of Naphthalene, 2-methylnaphthalene, and isopropyl-naphthalenes in Mice. *Chemistry and Pharmacology Bulletin* 1990; 38(11): 3130-3135
19. Kilanowicz A, Sapota A, and Daragó A: The Role of Glutathione in Metabolism of Selected dimethylnaphthalenes in Rat. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2003; 16(3): 265-270
20. Distribution and Metabolism of [<sup>14</sup>C]-1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN) in the Lactating Goat (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2008年、未公表
21. [<sup>14</sup>C]-1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN): A Radiocarbon Metabolism Study in Eggs and Tissues from Laying Hens (*Gallus gallus*) (GLP 対応) : Wildlife International, Ltd.、2011年、未公表
22. The Metabolism of [<sup>14</sup>C]1,4-dimethylnaphthalene in Stored Potatoes (GLP 対応) : PTRL West, Inc.、2012年 (Amended Final Report)、未公表
23. The Metabolism of [<sup>14</sup>C]1,4-dimethylnaphthalene in Stored Potatoes Addendum 1. Additional Characterization of Minor Degradates: PTRL West, Inc.、2012年、未公表
24. A Metabolism Study with [<sup>14</sup>C]1,4-dimethylnaphthalene in Potatoes after Multiple Applications (GLP 対応) : PTRL West, Inc.、2015年 (amended April 2016)、未公表
25. [<sup>14</sup>C]1,4-dimethylnaphthalene Isolation and Identification of Minor Metabolites : EAG Laboratories – Hercules、2016年、未公表
26. Evaluation of Residue Levels of Stored Potato Tubers Treated with 1,4-DMN, report amendments 1&2 (GLP 対応) : Inveresk Research/Charles River/ Sutton Bridge Experimental Unit, British Potato Council、2004/2011年、未公表
27. Determination of the Decline of the Residues of 1,4-dimethylnaphthalene in/on RAC Ware Potatoes after Post Harvest Treatments with 1,4-SIGHT, The Netherlands - 2002/2003 (GLP 対応) : De Bredelaar, Elst / TNO Nutrition and

- Food Research, Zeist、2004年、未公表
28. To Evaluate the Decline in Levels of 1,4-DMN Residues in Potatoes Treated with 1,4-SIGHT (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2008年、未公表
  29. Determination of the Decline of the Residues of 1,4-dimethylnaphthalene and its Metabolite 1-hydroxymethyl-4-methylnaphthalene (M21) and 4-methyl-1-naphthoic acid in Ware Potatoes after 6 Applications with 1,4-SIGHT in the Netherlands, 2011-2012. (GLP 対応) : Research Company for Plant Protection De Bredelaar BV、2014年、未公表
  30. Analysis of Endogenous 1,4-dimethylnaphthalene Levels in Potato Peel : Wildlife International Ltd、2007年、未公表
  31. BATTERY RG, Seifert RK, and Ling LC: Characterization of Some Volatile Potato Components, *J. Agric. Food Chem.* 1970; 18(3): 538-539
  32. Meigh DF, Filmer AA, and Self R: Growth Inhibitory Volatile Aromatic Compounds Produced by *Solanum Tuberosum* Tubers, *Phytochemistry* 1973; 12: 987-993
  33. Nursten HE and Sheen MR: Volatile Flavour Components of Cooked Potato, *J. Sci. Fd. Agric* 1974; 25: 643-663
  34. Coleman EC, Ho C.T, and Chang SS: Isolation and Identification of Volatile Compounds from Baked Potatoes, *J. Agr. Food Chem.* 1981; 29: 42-48
  35. Filmer AA and Rhodes JC: Investigation of Sprout-Growth-Inhibitory Compounds in the Volatile Fraction of Potato Tubers, *Potato Research* 1985; 28: 361-377
  36. Magnitude of Residue of 1,4-dimethylnaphthalene on Potato Skin and Potato Pulp after Post-Harvest Fumigation (GLP 対応) : Bioproducts, Inc., and Balivi Research Laboratories, 1994年、未公表
  37. Brown P: Final Report. Improving Seed Potato Production : Tasmanian Institute of Agricultural Research、2001年、未公表
  38. Cox R: The Biosynthesis of dimethylnaphthalenes and Related Compounds in Plants, School of Chemistry, University of Bristol, Bristol, UK, 3 May 2006、未公表
  39. Analysis of Endogenous dimethylnaphthalene Levels in Potato, Rhubarb and Poppy : Wildlife International Ltd、2007年、未公表
  40. Johnson AE, Nursten HE, and Self R: Aromatic Hydrocarbons in Foodstuffs and Related Materials, *Chemistry and Industry* 4/1/1969; 10-12
  41. Hedin PA, Thompson AC, and Gueldner RC: Survey of the Air Space Volatiles of the Cotton Plant, *Phytochemistry* 1975; 14: 2088-2090
  42. Thompson AC, Hedin PA, Gueldner RC, and Davis FM: Corn Bud Essential Oil, *Phytochemistry* 1974; 13(9): 2029-2032

43. Miles DH, Mody NV, Minyard JP, and Hedin PA: Constituents of Marsh Grass. Survey of the Essential Oils in *Juncus Roemerianus*, *Phytochemistry* 1973; 12(6): 1399-1404
44. Buttery RG, Seifert RM, and Ling LC: Characterization of Some Volatile Constituents of Dry Red Beans, *J. Agric. Food Chem.* 1975; 23(3): 516-519
45. Lee PL, Swords G, and Hunter GLK: Volatile Constituents of Tamarind (*Tamarindus indica* L.), *J. Agric. Food Chem.* 1975; 23(6): 1195-1199
46. Nicolaus G and Elmenhorst H: Nachweis und quantitative Bestimmung von Alkyl naphthalinen in Latakia-Tabak (Detection and quantitative determination of alkyl naphthalenes in *Latakia tobacco*), *Beiträge zur Tabakforschung International* 1982; 11(3): 133-140
47. Yuan C, Nan P, Shi S, and Zhong Y: Chemical Composition of the Essential Oils of Two Chinese Endemic *Meconopsis* Species, *Z. Naturforsch.* 2003; 58c: 313-315
48. Buttery RG, Seifert RM, Ling LC, Soderstrom EI, and Yerington AP: Raisin and Dried Fig Volatile Components; Possible Insect Attractants, *ACS Symp. Ser. 170 (Qual. Sel. Fruits Veg. North Am)* 1981; 29-41
49. Frattini C, Bicchi C, and Nano GM: Volatile Constituents of Aroma of Rhubarb - Nota I, *Riv. Ital. EPPOS* 1974; 56(11): 597-606
50. Garnero J and Joulain D: Volatile Fragrant and Other Components of the Absolute of Tomato Leaves and Stems, *Riv. Ital. EPPOS* 1981; 63(7): 361-364
51. Badings HT and Neeter R: Recent Advances in the Study of Aroma Compounds of Milk and Dairy Products, *Neth. Milk Dairy J.* 1980; 34: 9-30
52. Kawakami M, Kobayashi A, Yamanishi T, and Shoujaku S: Flavor Constituents of Microbial-Fermented Teas Chinese-Zhuan-cha and Koku-cha, *Nippon Nôgeikagaku Kaishi* 1987; 61(4): 457-465
53. Kawakami M and Kobayashi A: Volatile Constituents of Green Mate and Roasted Mate, *J. Agr. Food Chem.* 1991; 39: 1275-1279
54. Nursten HE and Sheen MR: Volatile Flavour Components of Cooked Potato, *J. Sci. Fd. Agric.* 1974; 25: 643-663
55. Coleman EC, Ho C.T, and Chang SS: Isolation and Identification of Volatile Compounds from Baked Potatoes, *J. Agr. Food Chem.* 1981; 29: 42-48
56. Ter Heide R, Schaap H, Wobben HJ, de Valois PJ, and Timmer R: Flavor Constituents in Rum: In: *The quality of foods and beverages chemistry and technology* (Charalambous G, Inglett G), New York, Academic Press, Vol. 1, 1981; p. 183-200
57. Fedeli E, Baroni D, and Jacini G: Flavoured Components of Olive Oil, Nota III, *Riv. Ital. Sostanze Grasse* 1973; 50(2): 38-44

58. 1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN): A Residue Study in Tissues and Eggs from Laying hens (*Gallus gallus*) (GLP 対応) : Wildlife International、2012 年、未公表
59. Acute Oral Toxicity Study of 1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN) in Rats (GLP 対応) : IIT Research Institute, Life Sciences Research、1993 年、未公表
60. Acute Dermal Toxicity Study of 1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN) in Rabbit (limit test) (GLP 対応) : IIT Research Institute, Life Sciences Research、1993 年、未公表
61. Acute Inhalation Toxicity Study of 1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN) in Rats (GLP 対応) : IIT Research Institute, Life Sciences Research、1993 年、未公表
62. Primary Eye Irritancy Study of 1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN) in Rabbits (GLP 対応) : IIT Research Institute, Life Sciences Research、1993 年、未公表
63. Acute Dermal Irritancy/Corrosivity Study of 1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN) in Rabbits (GLP 対応) : IIT Research Institute, Life Sciences Research、1993 年、未公表
64. Assessment of Contact Hypersensitivity to 1,4-dimethylnaphthalene in the Mouse (Local Lymph Node Assay) (GLP 対応) : NOTOX BV、2011 年、未公表
65. 90-Day Oral Toxicity Study of 1,4-dimethylnaphthalene in Rats (GLP 対応) : Experimur、2003 年、未公表
66. EPA①: 2,6-Diisopropylnaphthalene (PC Code 055803) : Biopesticide Registration Action Document, U.S. Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs Biopesticides and Pollution Prevention Division (2003)
67. UK Department of Health : TOX/2002/38. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Submission of new data and evaluation of Di-isopropyl-naphthylene (DIPN) (2002)
68. Oral (diet admixture) Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study of 1,4-dimethylnaphthalene in rats (GLP 対応) : Experimur、2011 年、未公表
69. IUCLID Dataset bis(isopropyl)naphthalene : European Commission-European Chemicals Bureau (2000)
70. Murata Y, Denda A, Maruyama H, and Konishi Y: Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of 1-methylnaphthalene in B6C3F1 Mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 1993; 21: 44-51
71. Murata Y, Denda A, Maruyama H, and Konishi Y: Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of 2-methylnaphthalene in B6C3F1 Mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 1997; 36: 90-93
72. Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study of 1,4-dimethylnaphthalene Administered Orally (diet admixture) to Rats (GLP 対応) : Experimur、2011 年、未公表

73. Oral Developmental Toxicity (Segment II) Study with 1,4-dimethylnaphthalene in Rabbits (GLP 対応) : Experimur、2011年、未公表
74. Noda T, Morita S, Yamada A, and Ohgaki S: Safety Evaluation of Chemicals for Use in Household Products (III). Teratological Studies on 2-chloroethylbenzoate and methylnaphthalene in Rats. Journal of the Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences 1982; 83-90
75. Kawai M, Maruta H, Ueda K, and Tojyo K: Two-Generation Reproduction Studies on di-isopropyl naphthalene and di-arylethane isomer (PCB substitutes) in Mice. Japanese Journal of Hygiene 1977; 31(6): 637-643
76. Mutagenicity Test on 1,4-dimethylnaphthalene in the Salmonella/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay (Ames test) (GLP 対応) : Hazleton Washington, Inc.、1993年、未公表
77. Reverse Mutation in Five Histidine-Requiring Strains of *Salmonella typhimurium* (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2007年、未公表
78. Evaluation of the Mutagenic Activity of 1,4-dimethylnaphthalene in an *in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test with L5178Y Mouse Lymphoma Cells (GLP 対応) : Notox BV、2005年、未公表
79. Genotoxicity Test on 1,4-dimethylnaphthalene in the Assay for Unscheduled DNA Synthesis in Rat Liver Primary Cell Cultures (GLP 対応) : Hazleton Washington, Inc.、1993年、未公表
80. Mutagenicity Test on 1,4-dimethylnaphthalene *in vivo* Micronucleus assay (GLP 対応) : Hazleton Washington, Inc.、1993年、未公表
81. 1,4-dimethylnaphthalene - *In vivo* Mouse Bone Marrow Slide Scoring for the Micronucleus assay (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc.、2007年、未公表
82. 1,4-dimethylnaphthalene - Measurement of Unscheduled DNA Synthesis in Rat Liver Using an *in vivo/in vitro* Procedure (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2007年、未公表
83. EPA ② : Toxicology Scoping Document for the Registration Review of 1,4-dimethylnaphthalene and 2,6-Diisopropylnaphthalene : United States Environmental Protection Agency (2013)
84. EPA ③ : 1,4-dimethylnaphthalene (1,4-DMN) and 2,6-diisopropylnaphthalene (2,6-DIPN) PC Code 055802 and 055803: Interim Registration Review Decision Case Number 6029 (2020)
85. EC ① : Review report for the active substance 1,4-dimethylnaphthalene, Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 13 December 2013 in view of the approval of 1,4-dimethylnaphthalene as active substance in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 : EUROPEAN COMMISSION (2013)



86. EFSA① : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 1,4-dimethylnaphthalene : EFSA Journal; 11(10): 3229 (2013)
87. EFSA ② : Reasoned opinion on the setting of a new MRL for 1,4-dimethylnaphthalene in potatoes : EFSA Journal; 12(6): 3735 (2014)
88. EFSA③ : Outcome of the consultation with Member States, the applicant and EFSA on the pesticide risk assessment for 1,4-dimethylnaphthalene in light of confirmatory data : EFSA Supporting publication: EN-1225 (2017)
89. EFSA ④ : Review of the existing maximum residue levels for 1,4-dimethylnaphthalene according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005 : EFSA Journal; 19(5): 6597 (2021)
90. HC : Proposed Registration Decision, PRD2010-26, 1,4-dimethylnaphthalene : Health Canada (2010)
91. 添加物評価書 1-メチルナフタレン : 食品安全委員会、2015年5月、公表
92. 1,4-DMN の追加資料要求事項について : DormFresh Limited、2022年、未公表
93. Metabolic Stability and Profiling of [<sup>14</sup>C]1,4-Dimethylnaphthalene in Liver Microsomes from Human, Rat, Mouse and Dog for Inter-Species Comparison : Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH、2022年、未公表
94. EC ② : Final addendum to the Draft Assessment Report on 1,4-DIMETHYLNAPHTHALENE, B.6 (2013)