

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第20回会合議事録

1. 日時 令和5年2月13日（月） 14:00～15:14

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（1,4-ジメチルナフタレン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

平林座長、義澤座長代理、久野専門委員、小嶋専門委員、古武専門委員、
杉山専門委員、八田専門委員、安彦専門委員、山手専門委員、渡辺（雅）専門委員

（専門参考人）

中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、
糸井専門官、中井専門官、鈴木係長、原田係長、落合専門職、高橋専門職、
町野専門職、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 1,4-ジメチルナフタレン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1,4-ジメチルナフタレン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第20回農薬第三専門調査会を開催いたします。
先生方にはお忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス

ルス感染症のまん延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員10名、専門参考人1名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

まず、先般、食品安全委員会の委員1名の改選がございました。本日は欠席でございますが、〇〇が食品安全委員会委員長に再任されましたので、御報告申し上げます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、こんにちは。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（1,4-ジメチルナフタレン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として1,4-ジメチルナフタレン農薬評価書（案）。

資料2として論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を2点御用意しておりまして、1点目が回答書、2点目が参考資料となっております。

資料については、以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

よろしいでしょうか。

なお、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、御発言時ですけれども、発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの赤いほうの「挙手」をカメラに向けてください。万が一、映像機能が機能していないような場合は、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことが可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭

にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、ビデオを切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からないような状況が続くようでしたら、お手数ですが、事務局までお知らせいただくか、また、再度入室をお試しただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

先生方、提出していただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬（1,4-ジメチルナフタレン）の食品健康影響評価についてを進めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

1,4-ジメチルナフタレンは植物成長調整剤でございますが、ばれいしょに使用されるものです。今回、ばれいしょのインポートトレランス設定の申請がされております。

そうしましたら、資料1を御覧ください。

表紙ですが、前回の調査会（令和4年1月31日）では食品健康影響評価の手前まで御審議いただいております。審議済みの試験については審議済のマークをつけておりまして、前回の審議を踏まえた記載の修正を反映しております。また、評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正も行っております。

それでは、まず3ページの審議の経緯のところでございますが、昨年11月に追加資料が提出されております。

評価対象農薬の概要でございます。6ページです。用途は植物成長調整剤で、今回、7ポツとしまして物理的・化学的性状を追記しております。

7ページをお願いします。

物理的・化学的性状につきましては、○○より確認しましたと事前のコメントをいただい

ております。

8. 開発の経緯でございます。この農薬は、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農薬でございます。この1,4-ジメチルナフタレンは、ばれいしょ塊茎中にも天然に内在しておりまして、萌芽に関与していることが確認されております。国内では農薬登録されておりましたが、海外ではアメリカ、EU等において登録されております。

今回、追加資料要求事項1としまして、1,4-ジメチルナフタレンは、欧州のほか、米国及びカナダにおいても評価・登録されていることから、当該国におけるデータ要求及び評価結果に至った考え方等の情報を示すこととしておりました。

回答は、米国及びカナダについては情報を得ることができませんでしたということと、欧州においてこれらの試験で評価可能と判断された理由につきましては、要求事項4及び5に対する回答で詳細を説明しますといたしております。

次に、8ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要でございますが、環境中動態については参照した資料に記載はありません。

今回、4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験につきまして、〇〇より、各種代謝試験と残留試験について追加のコメントはございませんといたしております。

続いて、11ページをお願いいたします。

追加資料要求事項3としまして、天然等由来の1,4-ジメチルナフタレンの食品中濃度に関して、既にドシエに記載されているもの以外の情報があれば提出することというのと、1,4-ジメチルナフタレンについて、日本における天然等由来の推定摂取量と農薬として使用した際の残留に起因する推定摂取量の比較に関する情報を提供することとしておりました。

今回出てきた回答書では、現在ドシエに記載されている食品以外で情報は見つかりませんでしたということと、天然等由来及び農薬として使用した際の残留に起因する摂取は主にじゃがいもと考えていますということと、じゃがいもにおける1,4-ジメチルナフタレン残留量は天然で0.061 ppm及び農薬使用時で15 ppmとした場合、日本人のじゃがいもの摂取量は23.0 g/日であるため、1,4-ジメチルナフタレンの天然由来等の摂取量は1.4 µg/日、農薬での摂取量は345 µg/日となりますということで、農薬として使用すると2桁程度高い摂取量になるのではないかという試算でございました。

【事務局より】でございますが、回答書において天然摂取量に係る追加の情報は示されませんでした。なお、天然由来の0.061 ppmについては、ドシエ中のtable 84にまとめられた作物残留試験結果を基に、未処理試料の最大値として回答されているようでございます。評価書案においては、2012年の追加作物残留試験も含めて御審議いただいております。4(2)では未処理試料において最大で0.2 mg/kg認められたとされております。なお、これまでの評価書で推定摂取量の算出に用いている平成17年から19年の食品摂取頻度・摂取

量調査では、ばれいしょの摂取量は国民平均で38.4 g/人/日と示されております。

この点、〇〇より承知しましたと事前のコメントをいただいております。

続きまして、14ページをお願いいたします。

追加資料要求事項2でございまして、家畜代謝試験に関することで、供試動物について、ドシエ及び報告書にはセキショクヤケイと記載されているが、ニワトリではないか確認することとしておりました。

回答としましては、体重や産卵特性等から供試動物はニワトリであると考えられますといただいております。

この回答内容を踏まえまして、脚注を修正しておりますが、修正箇所は16ページでございます。16ページの脚注のところに、体重や産卵特性等から供試動物はニワトリ“*Gallus gallus domesticus*”と考えられると修正しております。

この点、畜産物残留試験についても同じようにニワトリだと考えられるということにしております。

植物、家畜等における代謝及び残留試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

追加のコメントはないということでございましたので、ほかの先生方、何かお気づきの点はございますか。

ないようでしたら、次の説明に移ってください。

○ ○○

18ページから、5ポツとしまして動物体内動態試験を記載しております。

今回、21ページに(3)として、提出された試験を追記しております。毒性試験が一部足りていないということに対して、その回答の根拠になる試験として出されております。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*のものでございます。

こちらの結果としましては、22ページでございますが、表16に示しております。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の肝ミクロソームのみで認められております。また、ヒトで5% TAR以上認められる代謝物としまして、未同定代謝物でございますが、4番、5番、14番、15番で多い量が認められております。そのほかの代謝物は5% TAR未満でございます。

これらの4、5、14、15につきましては、いずれの動物においても認められており、ヒトに特異的な代謝物ではなかったという結果でございます。そのことから、代謝経路に種差は認められなかったと案ではまとめております。

23ページをお願いいたします。

この試験につきまして、〇〇より事前にコメントをいただいております。

本剤1,4-ジメチルナフタレン及びメチル基側鎖がカルボン酸体酸化物は、反応性について

考慮が必要となる可能性があるエポキシドが生成しますが、メルカプツール酸となって解毒的に代謝されています。発がん性が認められなかったことも方向性として一致しています。ラットの動物体内動態試験から、1,4-ジメチルナフタレンは、代謝物B及びCを経て代謝物E、代謝物Eのさらなる酸化とグルクロン酸抱合、そして、前記のエポキシ化と代謝経路が明確にされています。一方、今回追加していただいたマウス、イヌ、ヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験で、代謝プロファイルに大きな種差が認められないことが明らかになったことは、1,4-ジメチルナフタレンの安全性評価に貴重な情報であると考えます。それだけに、肝ミクロソーム試験で検出されている代謝物の同定がなされていないことは少し奇異に感じますといただいています。

〇〇と〇〇のコメントにつきましては、後のほうの毒性のところの回答に対するコメントとしていただいております。

続きまして、32ページからでございますが、毒性試験に関する追加資料要求事項4でございます。こちら、①～⑤までありますが、①、②、③につきましては、アルキルナフタレン化合物の毒性試験が提出されていることから、これを用いた再考察をしてくださいということと、アルキルナフタレン化合物を用いた試験について海外評価資料が引用されており、原著が提出されていない試験の原著を提出してくださいということ。また、アルキルナフタレン化合物を用いたイヌの毒性試験成績があれば提出することとしておりました。

こちらについては、原著のほうはないということと、イヌのアルキルナフタレン化合物を用いた試験は出せるものはありませんということで回答いただいております。

要求事項の④でございます。32ページ、イヌを用いた毒性試験が実施されていないことについて、ドシエでは1,4-ジメチルナフタレンが天然化合物であり、複数の植物種及び環境中に存在していることから、動物種の感受性に関するさらなるデータは必要ないと記載されている。このことについて、毒性学的観点から動物種差の有無を再考察することとしておりました。

それに対する回答としまして、33ページでございますが、イヌを用いた毒性試験のデータが提出されていない理由は、1,4-ジメチルナフタレンが天然化合物であるためでなく、*in vitro*比較代謝試験において種間で代謝経路に違いがみられなかったためということと、動物実験を減らすというEUの規則に従って、イヌを用いた毒性試験が実施されていないためですということでございます。また、1,4-ジメチルナフタレンについて、ヒト、ラット、マウス及びイヌの肝ミクロソームを用いた*in vitro*比較代謝試験が実施され、その結果、ヒト特有の代謝物は検出されませんでした。また、ヒトで5%以上の濃度で存在していた代謝物については、全てほかの種でも検出されたことから、代謝経路がこれらの種間で類似していることが示唆されました。これらの理由から、追加でイヌの毒性試験を実施する必要はないと考えられますという考察がなされました。

この点につきまして、34ページでございますが、〇〇、〇〇からは、特段コメントはありませんということ。

〇〇からは、追加でイヌの毒性試験を行わなかった理由は分かりました。*in vitro*比較代謝試験での結果でイヌの毒性試験は必要ないとするので大丈夫でしょうかといただいています。

〇〇からは、イヌの毒性試験を追加実施しなかった理由は理解できました。ただし、本当にイヌの毒性試験は必要ないでしょうか。イヌ特有の毒性変化が出現する可能性があります。*in vitro*の比較代謝試験での結果で動物種差がみられなかった場合、今後イヌの毒性試験は必要ないと解釈されませんかでしょうかといただいています。

〇〇より、定性的には類似していても、定量的には差も認められています。難しい構造でもなく、MS/MSで代謝物の構造同定もしたかのような記載も報告書には見受けられるのに、代謝物が同定されていなかったのは残念ですということ。

〇〇からは、代謝物は同定されていませんが、回答の大筋はこれで問題ないと思いますといただいています。

もう一つ、⑤につきましては、32ページに戻っていただければと思いますが、1,4-ジメチルナフタレンのイヌを用いた反復投与毒性試験、マウスを用いた発がん性試験及びラットを用いた発生毒性試験が実施されていないことの妥当性並びにデータパッケージの充足性について説明することという内容でございますが、33ページの⑤の回答概要でございます。*in vitro*比較代謝試験においてという理由から、追加でイヌの毒性試験を実施する必要はないということは④と同じで、もう一つ、マウスを用いた発がん性試験につきましては、ラットで発がん性が示されていないことと、*in vitro*比較代謝試験においてラットとマウスの間に種差はみられなかったこと、また、ラットはヒト、イヌ及びマウスよりも1,4-ジメチルナフタレンの代謝が遅いことが示唆されていること、ラットはヒトと比較してより長く代謝物にばく露されるワーストケースモデルと考えることができるのではないかと回答内容です。また、マウスでの*in vitro*及び*in vivo*の一連の遺伝毒性試験では、EFSAは1,4-ジメチルナフタレンは変異原性ではないと判断していること、1,4-ジメチルナフタレンを用いたラットの90日間反復投与毒性試験において、肉眼的及び顕微鏡的観察による発がん性の証拠は認められていないということです。また、HiltonらはADMEにおける種差、遺伝毒性、ホルモン障害、免疫抑制がみられない場合、2種目の動物における発がん性試験を免除できると述べているというようなことも参考にしたという回答がなされております。

⑤につきまして、〇〇より、Hiltonらの論文を見ました。本剤ではラット毒性試験で免疫抑制はみられていません。しかし、本来ならば免疫毒性試験や”flowcytometry”などの検査が必要ですねということをお願いしています。

〇〇からは、定量的には差があり、親化合物のばく露だけでなく、発がん性のあるエポキシ体へとどれだけ代謝されたか、推察できる代謝物量で判断するために、代謝物の同定がなされてほしかったですが、特段のことがなければグルタチオン抱合で解毒されることを考えれば、ヒト特有代謝物がないことも併せて回答としては受入れ可かなと思われました。

といただいています。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、まず、21ページのラット、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でございます。○○は今日はいらっしゃらないのですが、亜急性毒性試験のほうでの追加資料要求事項のところに○○あるいは○○からコメントを頂戴しているとなっております。

まず、○○、取りあえず事務局案でいいというような御意見かとは思いますが、追加のコメント等はございませんでしょうか。

○ ○○

いえ、追加では特にございませぬ。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

特に追加はございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、ほかの先生方はいかがですか。

○○。

○ ○○

○○です。

私のほうからは、この肝ミクロソームに関する追加のコメント等はありません。

○ ○○

ごめんなさい。それと一緒に併せてしまったのですけれども、追加資料要求事項4の話についてもそれでよろしゅうございますか。

○ ○○

イヌの試験ですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

私は、いいというよりも、薬物動態の先生方の御意見をまず踏まえて、その先生方がこの肝ミクロソームの変化は動物種間で違いがないという御意見であれば、私はイヌの試験は必要ないかなという考えです。恐らく色々な御意見があると思いますので、議論してください。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

マイクロソームの試験の結果はよろしいですけれども、イヌの試験がこれで必要ないかというところについては心配というか、イヌ特有の毒性変化があるかないかというのはまたちょっと違う話でもあるかとは思っているので、大丈夫なのかという疑問があります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も、肝マイクロソームの結果からはこれでいいと思うのですが、最初はイヌの毒性試験は本当になくていいのかというのが非常に心配でした。ただ、肝マイクロソームの結果、それから、この剤自体が内在性物質ということも考えると、追加してイヌの毒性試験をやらなくても構わないのではないかなど、今のところ、考えが変わっています。本来ならばやるべきだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

だから、一般的にこれでオーケーにするということはちょっと難しいとは思いますが、ただ、この剤の特性として内在性の物質であるということに鑑みると、ここで受け入れてもいいかというような御意見かと思いますが、ほかに追加の御意見等はございませんでしょうか。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方がおっしゃるとおり、代謝の試験だけで、*in vitro*の試験だけでイヌは要らないというのは一般的にはないと思いますけれども、この剤の特性として、天然に存在するものであり、今まで食経験において有害影響が出ていないということも踏まえた上で判断できるのではないかと思います。どうも御議論ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はそれでよろしゅうございますか。

○ ○○

そういうことであれば大丈夫です。

○ ○○

では、事務局案のままということ、特に修文等もなくてよろしゅうございますか。

では、続きの説明をお願いします。

○ ○○

1点すみません。イヌの試験がないということと、マウスの発がん性試験が1,4-ジメチルナフタレンでされていないということは、最後、食品健康影響評価のところでのどのように書くかというところを御審議いただければと思います。

生殖発生毒性試験につきまして、【事務局より】ボックスは39ページから記載しております。追加資料要求事項5としまして、まず1点目、拡張1世代繁殖試験の選択理由について再度説明することとしていました。本剤には2世代の試験がなされておられませんというところでは。

回答としましては、EU規則の283/2013において、2世代繁殖試験の代替手法として受け入れられています。一般に、2世代繁殖試験と比較して拡張1世代繁殖試験では繁殖毒性に関するより多くのパラメータが調査されます。特に内分泌かく乱影響評価については、2世代繁殖試験では実施されていない幼若及び成熟F₁内分泌系関連エンドポイントの評価を行う拡張1世代繁殖試験が推奨されていますということ。また、2世代繁殖試験においてF₁世代の交配結果がNOAELに影響を与えることはまれなのではないかということ、欧州のECETOCという文書を基に説明されている回答内容でございます。その内容から、2世代繁殖試験の代わりに拡張1世代繁殖試験を実施することは許容できるのではないかと考えていますということです。また、拡張1世代試験を選択した理由としましては、本剤の生殖毒性並びに内分泌かく乱作用を総合的に適切に評価することができるかと判断されたためですという趣旨の回答がなされています。

40ページの【事務局より】のまず①をお願いいたします。EU規則の283/2013における記載を添付しております。EUにつきましても、基本的には2世代の試験が必要ということでございますが、回答のとおり、代替手法としてこの拡張1世代繁殖試験も記載されております。ただ、拡張1世代繁殖試験を用いた場合には、場合によっては追加での情報が必要になるというような記載がなされておりました。

①について、○○から事前のコメントをいただいております。概ね申請者の意見は理解しました。拡張型1世代繁殖試験を実施するときは、実施前及び実施中に常にF₂世代の取得の是非を考えながら実施しないと、F₂世代の取得は不可能ですので、十分な事前調査の上で開始され、試験モニターも十分であったと考えられます。本試験を実施した結果、一般毒から精巣毒性なし、F₁世代の発育上のランドマークに影響なしという観点から、投与期間の短縮に問題はなく、F₂世代の取得の必要性はない（繁殖能の確認不要）と判断したと理解しました。一方で、F₁世代は体重が低値に推移し、性成熟完成時も体重低値がみ

られています。これがF₁世代の繁殖能に影響を及ぼさないと判断した理由（母動物の二次的影響）を評価書内に追記しておく必要があります。表26にはF₁世代に発育に影響ありと読めますといただいています。

〇〇からは、拡張1世代繁殖試験の選択理由に関する申請者の説明は十分説得力があると思いますということ。

〇〇からは、現時点で拡張1世代試験が実施されていることを2世代試験を行わない理由としてよいか判断がつきかねます。拡張1世代繁殖試験で2世代繁殖試験を置き換える方向の検討が提起されていることは承知しておりますが、現在の国際的な検討状況を正確に把握しておりません。ほかの先生方の御意見も伺えればと思います。なお、低用量、中用量のF₁で7～21日の低体重がみられており、母動物の哺育能への影響は考慮しなくてよいでしょうかといただいています。

41ページの下【事務局より】でございますが、〇〇からのF₁児動物の低用量、中用量投与群で認められた体重増加抑制のコメントについては、前回審議時に以下の内容で御検討いただいています、毒性所見とされておりません。内容は、500及び2,000 ppm投与群の児動物における体重増加抑制について、哺育期間中は生後7日以降に認められ、離乳後も数週間は同影響が認められていますが、哺育期間中に同影響が認められたのは混餌飼料に対する摂餌忌避の可能性が考えられる。離乳後は経時的に対照群との差は回復していること、また、ドシエでは同投与群における体重への影響による発達に対する影響が認められず、毒性学的に意義のある変化ではないと考察されていることから、毒性所見としませんでしたという内容でございます。

次は発生毒性試験でございます。39ページの追加資料要求事項の②ですが、1,4-ジメチルナフタレンを用いた発生毒性試験はウサギのみで実施されており、ラットを用いた試験は実施されていないが、1,4-ジメチルナフタレンの催奇形性について検出可能か説明してくださいという趣旨の要求が出されておりました。

回答の②でございます。1,4-ジメチルナフタレンが性的機能、妊孕性及び児動物の発育に悪影響を及ぼす可能性については、拡張1世代繁殖試験で検討されています。この試験で認められた児動物の成長に対する影響は、1,4-ジメチルナフタレンの母体毒性による二次的なものであると結論づけられています。また、F₁世代では、肉眼的及び顕微鏡的な観察において、毒性学的に問題となるような影響は認められませんでしたということ。また、EUの資料要求に関する規則283/2013につきまして、拡張1世代繁殖試験の一部として発生毒性が適切に評価されている場合は実施してはならない、実施する必要はないという趣旨かと思いますが、そういうふうにされていますよということ。児動物の成長に対する影響は母体毒性による二次的なものであり、F₁世代で影響が観察されなかったことから、F₂世代で悪影響が観察される可能性は極めて低いと考えられる。入手可能なデータは発生毒性について十分評価可能であると考えていますということでございます。また、発生毒性試験はウサギを用いた試験が実施されていて、発生毒性は確認されておりませんという

こと。ほかにアルキルナフタレン化合物でMN、DIPN、2,6-DIPNのラット及びマウスでの発生毒性試験が提出されており、これらはアルキルナフタレン類に発生毒性がみられないことを示すための証拠の重みづけアプローチとして検討されています。1,4-ジメチルナフタレンの催奇形性について評価するために、これらのアルキルナフタレン類についてQSAR Toolboxを用いて評価していますということが回答されていまして、これらの催奇形性を示さないと予想されているアルキルナフタレン化合物から類推することが可能であると示唆されていますという回答でございました。ほかに、EU規則の1272/2008に基づく分類基準に合致しておらず、一般的に催奇形性はないことが示唆されていますということが回答されています。

【事務局より】の②でございしますが、EU規則の283/2013における発生毒性試験に係る記載を添付しております。

あと、〇〇からは、41ページの②でございします。リードアクロスアプローチにてラットの発生毒性は評価可能とすることには、発生毒性に限らず、もう少し議論の余地はあるかと思いますが、リードアクロスアプローチから判断するのであれば、重篤な発生毒性の影響はないと推測可能です。ほかの専門委員の先生方の御意見もお聞かせくださいといただいています。

〇〇からは、ラット発生毒性をリードアクロスアプローチに基づいて評価したことは十分に説明されており、ラットにおいて1,4-ジメチルナフタレンは重篤な発生毒性を示さないと推定したことは妥当であると思っておりますといただきました。

〇〇からは、リードアクロスについても、活用するのであれば、リスク評価における国内外での受容状況の確認や、利用可能条件・手順の整理が必要なように思います。ただ、今回の追加資料に関して言えば、新しく”Bis(isopropyl)naphthalene”以下3つの類縁化合物データが出てきたのが主眼で、リードアクロスと明記する必要はないようにも思います。類縁化合物データでの評価が可能か、当日御相談できればと思っておりますといただきました。

また、〇〇からは、③、④としまして、41ページの上部のところでございますが、評価書に拡張型1世代繁殖試験でF₁世代の繁殖能及び発生毒性を評価可能と判断した理由をまとめとして追記したほうがいいかもしれません。本剤に関してはARfD、ADIに関係ないので力を入れる必要はないかもしれませんが、一応コメントを残しますということ。

事務局への質問（確認）ですが、拡張型1世代繁殖試験は2世代繁殖試験の代替となり得ると欧米にて考え方が一致しているのでしょうか。まだ最終結論に至っていないと思っていました。リードアクロスアプローチの海外での取り入れ方など、国際動向を御教示いただけないでしょうかということ。また、回答書内の参考資料であるEU規則1272/2008に基づく分類基準、ECETOC2008の入手は可能でしょうかといただいております。

〇〇の入手は可能でしょうかといただいている部分につきましては、事前にメールで御送付させていただいている文書でございます。

また、【事務局より】の④でございします。EPAにつきましてはそのときメールしていな

かったのですけれども、拡張1世代繁殖試験を代替法とするとは明示されていませんが、拡張1世代繁殖試験において2世代目を作成する基準、こちらは机上配布資料2でございます。特にその基準は24ページに記載がなされております。

机上配布資料2を御覧ください。

こちらはOECDの文章でございますが、米国とカナダにおける拡張1世代繁殖試験に関する運用のようなものを報告しているものでございまして、表は24ページにあるのと、本文は20ページのパラグラフ14から書かれております。

24ページでございますが、上から行きますと、P世代の受胎率がどうであった場合のように書かれています。”Offspring Endpoints”で言いますと、2行目のF₁の発達指標について、体重変化の影響ではない、生化学的な関連、用量相関性の影響が認められる場合などは2世代目を行う必要があるというようにまとめられております。

評価書案につきましては、後のまとめのところにこれも参考にした上で記載をしております。

EPAにつきましてはそういう形で、EFSAにつきましては42ページのボックスの上のところ、EFSAでは代替法として明示されておりますが、必要に応じて追加試験の提出が求められます。なお、参考として、回答に引用されたECETOCの拡張1世代繁殖試験に係る文書について内容を貼っております。

その内容としましては、”Consequently”と真ん中ぐらいにあるのですけれども、F₂世代までみることの理由としましては、世代間のセンシティブティーの違いをみるというよりは、むしろ曖昧な結果だった場合とかを確認するために2世代目を作るというような内容がECETOCの中では報告されております。こちらも参考にさせていただければと思います。

生殖発生毒性試験につきましては、44ページをお願いいたします。

発生毒性試験につきまして、〇〇から、16行目のところ、催奇形性を発生毒性に修正してはどうでしょうかと事前のコメントをいただいております、(2)の発生毒性(ウサギ)でいくと12行目のところ。こちらと、ほかには要約のところや食品健康影響評価のところも催奇形性ではなくて発生毒性にしてはどうかといただいております。

まとめがあります。45ページをお願いいたします。

45ページの17行目から【事務局より】ボックスがありまして、〇〇から、総合評価の記載、ラットへの発生毒性の影響、食安委として評価可能と判断した理由とか、があったほうがよいかと思いますが、いかがでしょうか。冗長になることから避けたいということであれば、議事録に残るので結構ですといただいております、コメントを踏まえた記載案を作成しておりますので、御検討をお願いします。

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、F₁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、F₁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、F₂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。という案を記載しておりますので、御審議をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしますと、まずは39ページのところです。拡張1世代試験が行われていて、2世代試験が行われていないわけですが、それをどうやって受け入れるかというようなことをごさいますて、本日御欠席の○○からは概ね理解というようなこと、あるいは○○からも説明には説得力があるというコメントを頂戴しております。

○○、追加で何かございますか。

○ ○○

○○です。

私、簡単に書いてしまったのですけれども、この回答は、毒性に関する考察であるとかというところは特に問題があるとは思いませんでした。ただ、これは○○も書いておられますし、恐らく○○もそうだと思うのです。むしろそれが主眼だと思うのですけれども、拡張の1世代繁殖試験を積極的に行った理由に関しては、行ったことで評価ができるというような理屈については、私は説明を読んで納得はしたのですけれども、これを選択した理由に関しては、それが妥当であるかということ、私もよく分からないところをごさいますて、申請者の回答のところですごく引っかかっている、何でそのままずっと受けられないのかなと思ったものの一つ書きぶりになるのですけれども、配布していただいているものと、39ページの回答の①のパラの下の辺りです。下から3行目かな。拡張1世代試験を選択するのに、その上のところでは要は内分泌かく乱物質とかそういうようなものの影響というのを避けるために拡張の1世代繁殖試験というのは非常に有効なのであるということをはきていて、なのだけれども、あえてこの剤、1,4-ジメチルナフタレンでこれを選択した理由としては、それが推定されるからではないと。なのだけれども、それを幅広く総合的に評価するので選んだのだと、何となく自己矛盾しているような回答に受け止められたのです。ということもあって、妥当なのかなというのが非常にその部分です。ただ、これで今出ているデータと、それに対する解釈で評価をするということに関しては可能なのではないかと思います。

②も同じです。○○の質問とも重なるし、○○の御疑問とも完全に一致するのですが、この拡張1世代繁殖試験を2世代を行わずに積極的に採用してきたことが、僕は何年かここに参加させていただいていますけれども、あまり見た記憶がございませんで、本委員会

でも審議をしたときにこれを積極的に認めたことがあるのかなというのが、ちょっと日和った言い方にもなるかもしれないのですけれども、過去どういう判断をされてきたのかというのを知りたいところです。それが我が国というか日本、あるいは欧州でもそうかなと思います。それを積極的に入れていいのか入れていないのかという状況を知りたいなと思います。それで問題なく受け入れているというのであれば、この回答者のロジックは私は受け入れてもいいのではないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

OECDのテストガイドラインでは、動物削減のことを主眼に置いて、1世代の拡張型試験を採用したときに2世代を廃止しろというような動きまであって、いや、それは困るということを押戻したという理解でおりますが、事務局、何か補足はございますでしょうか。

○ ○○

農薬の評価において、一般的な化学合成された普通のコンベンショナルな農薬でこれまで積極的に1世代繁殖試験のデータを使って御評価いただいた経験というのはないのかなと思います。農水のガイドラインも現時点では2世代のものを要求しているという状況かと思えます。

一方、残留農薬に関する食品健康影響評価指針というものを作成いただいているところでして、配布させていただいていますこの白い本に収載されてございますが、ここの289ページを御覧いただきますと、第5というところに評価に必要な資料、試験成績等の考え方というのをお作りいただいています。当該農薬が食品常在成分である場合又は食品若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかであるというような場合は、試験の一部を省略することができるというようなルールも作成していただいています。本剤のプロファイルや全体的に得られている試験成績の内容を御覧いただきまして、評価可能かというところで御検討いただければいかがかなと思った次第でございます。

補足としては以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

私は、これを受け入れても構わないというようなことであれば、理屈としてはちゃんと説明されているように思いました。なので、評価してもいいのかなと思ったのですけれども。

○ ○○

ありがとうございます。

では、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

色々コメントさせていただいたのですけれども、まず、最初に申し上げますと、事務局でお作りいただいたまとめの書きぶりには、私は異論はございません。ああいった書きぶりでまとめていただけるのであれば可能なのではないかなと思っております。

今の拡張1世代試験のことに关してなのですけれども、私もちょっと心配だったのは、これをもって、今後、拡張1世代試験がされていけばオーケー、2世代試験は要らないになってしまう前例になってしまうのかなというところが危惧されたものですから、そういったコメントをさせていただいたところです。ただ、ここまでの代謝ですとか一般毒性の御議論を聞いていまして、剤の特性に鑑みてというまとめ方ができるのであれば、この剤に関しては、この結果をもって受け入れるという整理は可能かなと思っています。

座長がおっしゃったように、数年前に拡張1世代試験をもって2世代試験を置き換えるという問題提起があったことは私も承知しておりまして、そのときは、〇〇のコメントにもありますけれども、交配前の投与期間の差ですとか、そういった単純に置き換えができない事情とかもあるし、難しいのではないかということコメントを返したと理解して、その後どういった動きがあったかは、申し訳ないのですが、把握していないのですけれども、返ってきたこのコメント等を見ましても、大きな変化はないのかなと思っております。ですので、結局、総合的な判断にならざるを得ないのかなと思いますので、その意味でも、事務局におまとめいただいたこのまとめのような方向かなと私も思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、まとめのほうはこれでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

私も〇〇と同じで、このまとめがあるかないかはとても大事かなと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、ほかの先生方で特に何かお気づきの点はございますか。よろしゅうございますでしょうか。

それから、〇〇からいただいた、単語を変えるというところがありましたよね。催奇形性を発生毒性に修正という点がございましたが、この点はいかがでしょう。

〇〇。

〇 〇〇

発生毒性というともうちょっと大きい括りになる。例えばまとめですよ。今、〇〇と、それから、事務局のほうで作っていただいた42ページのまとめの最後の結論というか結語

というか、そのこのところでは、発生毒性試験、発生毒性というものが繁殖能の影響と催奇形性に対する影響という2つに分けて書いてありまして、これをひっくるめたというような書き方になるということですか。ということであれば、発生毒性でもいいのかなと思うのですけれども、ただ、ここは最後、催奇形性は認められなかったというので終わっているのが今まで多かったような気がするのですが。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

コメントを送ってから思ったのですけれども、試験の名称としては発生毒性で統一する必要がありますが、評価については○○が今おっしゃったようにひっくるめて発生毒性であって、催奇形性と言うべきところは催奇形性だと思いますので、その箇所その箇所で判断する必要があったのだなと思っております。すみません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

恐れ入ります。○○です。

今のところで1つだけ追加で、体重の減少が認められたりもしていますので、これは親ですからあれですけれども、胎児ではないのか。そうすると、今、○○もおっしゃられたように、催奇形性でいいのではないかなと思います。

○ ○○

そうすると、具体的に変えなければならないところはどこですか。○○、何かありますか。

○ ○○

○○です。

私がお伝えしたところは、どこのページなのかというのが不明になっております。

○ ○○

事務局版の印をつけてくださったのは、44ページの表の直上のようなのですが。

○ ○○

これはこのままで、催奇形性でよろしいかと思います。失礼しました。

○ ○○

分かりました。では、ここは修正しないということで。

ありがとうございます。

そうしましたら、発生毒性のところまでいいですか。

では、事務局、続けて説明をお願いします。

○ ○○

続きまして、46ページを御覧ください。

遺伝毒性試験でございますが、○○及び○○からは、特段のコメントはありませんということになっております。

次に、48ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

○ ○○

ちょっと待ってね。そうしたら、ここだけ終わらせてしまいましょう。

遺伝毒性試験については御意見はないということですが、○○、○○、追加はございませんか。

○ ○○

私のほうからはございません。

○ ○○

私のほうからもございません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、健康影響評価のところに移ってください。お願いします。

○ ○○

失礼しました。48ページをお願いいたします。

今回追記している箇所をお示ししますと、13行目から15行目のところに、未処理の試料において1,4-ジメチルナフタレンが幾ら認められるかということに記載しております。こちらで内在性というところを確認できるようにしております。

また、27行目から33行目にかけて、今回、試験が一部足りていなかったということですので、こういった理由から本剤の評価は可能であるということに記載しております。この点についても御審議いただければと思います。

続いて、49ページをお願いいたします。

【事務局より】を作成しております。前回記載しているところでございますが、畜産動物を用いた家畜代謝試験及び産卵鶏を用いた畜産物残留試験が実施されており、反すう動物を用いた畜産物残留試験は、ヤギを用いた家畜代謝試験結果から申請者の想定する予想飼料最大負荷量における残留値が僅かとの考察に基づき提出されておられません。他方、EFSAの評価において申請者想定値より高い予想飼料最大負荷量が算出されており、EFSA①及び②において代謝物も分析対象化合物とした畜産物残留試験の実施が求められ、EFSA④において当該試験結果が評価されています。今回のインポートトレランス申請において畜産物中の基準値設定は申請内容に含まれておらず、EFSA④に記載されている新しい畜産物残留試験成績は提出されていないことから、畜産物中のばく露評価対象物質について設定しない案としました。扱いについて御検討くださいと事前に記載しております。

この点につきまして、〇〇から、前回審議当時でございますが、農産物中のばく露評価対象物質の選定については事務局案に賛同します。今回の申請では畜産物の基準値設定を含めていないのであれば、ばく露評価対象物質の設定は農産物のみでよいと思います。インポートトランス申請の手続等は分かりませんので、的確な判断かは自信はないですがといただいております。

また、前回審議当時の〇〇と〇〇から、事務局案でよいと思いますという旨のコメントをいただいております。

続きまして、50ページでございますが、【事務局より】の①につきましては、評価可能であるかどうかということをご記載しているものでございます。

②はARfDの設定についてでございますが、今回は設定の必要なしという案にしておりますが、それについて、マウスを用いた小核試験では、認められた一般状態の変化に基づく無毒性量が450 mg/kg体重となりますが、同試験の用量設定試験において無毒性量500 mg/kg体重が得られており、最小毒性量（900 mg/kg体重）で認められた所見は死亡（1例）、1,300 mg/kg体重以上投与群には死亡のほか、本試験と同様の一般状態の変化が認められていることから、無毒性量の差は用量設定の違いによるものと考え、これらの試験の総合評価として、マウスにおける無毒性量を500 mg/kg体重としました。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、無毒性量が得られていませんが、最小毒性量で認められた毒性所見の程度及び*in vivo* UDS試験における死亡例及び一般状態の変化の有無を総合的に判断し、無毒性量はカットオフ値以上と考えました。以上より、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以上であったことから、ARfDについて設定しない案としましたとしておりました。

〇〇から、前回の審議時にARfDについて同意しますといただいております。

また、前回審議当時の〇〇と〇〇からは、事務局案でよいと考えますということをごいただいております。

めくっていただいて51ページ、前回、〇〇からは、データが少ないということに対して、提示されたほかのアルキルナフタレンのデータも限定的ですので、不確実性を考慮して安全係数の追加が必要かもしれませんといただいております。

また、当時の〇〇からは、生殖発生毒性試験の領域では、まず2世代繁殖試験結果が提出されていませんということで、申請者の考えているところを知りたいところだといただいております。

この辺に関しましては、今回考察が出されているというところでございます。

〇〇、当時は専門参考人としていただいていた内容としましては、②のARfDにつきましては事務局の御提案どおりで結構ですといただいております。

また、前回審議当時の増村専門参考人につきましては、用量設定試験の最小毒性用量で認められた所見は900 mg/kg群の雌1例死亡です。御確認くださいといただいております。

ここからは、今回いただいた事前コメントでございます。安全係数につきまして、〇〇より、追加の安全係数については当日の専門調査会の審議を踏まえて判断したいと思いますが、現在いただいた評価書案の試験セットを見る限りでは追加係数は不要と考えています。

〇〇からは、この剤を評価可能とする理由は食品健康影響評価の記載ぶりでよいと思います。また、追加の安全係数は不要と考えます。

〇〇からは、①、②とも事務局案で結構です。なお、安全係数は不要と考えます。

〇〇からは、申請者の回答を受け入れる場合、イヌの毒性試験、マウスの毒性試験・発がん性試験を実施しなかった理由をどこかに記載すべきかもしれませんといただいております。

その下の【事務局より】ですが、今回追記している箇所につきまして、本剤については、ラット、マウス、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いた比較代謝試験の結果、代謝経路に種差が認められないと考えられたこと、ラットにおける90日及び2年間試験において毒性プロファイルの違いが認められず、長期毒性について一定の評価が可能と考えられたこと、F₂世代までの繁殖能及び発生毒性は、EFSAにおいて拡張1世代繁殖試験の代替として評価されていること、より毒性が高いと考えられるアルキルナフタレン類を用いて実施された参考資料において、1,4-ジメチルナフタレンの強い毒性を疑わせるような所見が認められなかったことから、評価可能とする案としております。

追加の安全係数については、EFSAで設定されていないことを参考に、EPA及びHealth CanadaでADI等を設定不要と評価されていること、本剤は食品常在性成分であることも踏まえて、追加係数を不要とする案としております。

EFSA評価書においては、データパッケージの完全性について述べられていませんが、ラポーター国のDraft Assessment Reportでは、種の感受性の違いに係る追加の試験（イヌ）は必要ないとされ、当該内容でEFSAに受けられているということを確認しております。こちらは、海外評価資料の追加として送付しております。

参考に過去の評価事例を記載していただきまして、安全係数を必要とする場合につきましてはこれらでの記載も参考にさせていただければと思います。試験が不足しているもので安全係数をつけているというものを2つ出しております。これらについては安全係数が必要ということになっておりました。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まず、事務局が健康影響評価で追記してくださったところについて、御確認をいただいているかと思いますが、それについてはまだコメントを頂戴していないのかな。

まず、この修文については何かお気づきの点はございますか。あるいはもう少しここを直したほうがいいのか、よろしゅうございますか。

そうしますと、ARfDの設定については不要で、安全係数は要らないだろうということ

になりつつありますが、そこについても皆さんよろしゅうございますでしょうか。

〇〇はうなずいていらっしゃる。〇〇も。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局の書きぶりでいいと思いますし、やはり食品の常在成分であるということが一番大きい理由の一つだと思います。これでよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はよろしゅうございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

初めは必要だと思っていたのですけれども、皆さんの意見とか、それから、事務局案を読みまして、総合的に考えてこれでいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私も今回の先生方の審議を踏まえて、安全係数は特段不要かなと思いました。事務局案で進めていただいて結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方、追加はよろしゅうございますか。

そうしましたら、事務局案からの修正案の御提案は特段なかったという理解でおります。ですので、本日の審議を踏まえまして、1,4-ジメチルナフタレンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、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無毒性量である10 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.10 mg/kg体重/日、また、1,4-ジメチルナフタレンの急性参照用量（ARfD）につきましては、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以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思いますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございました。

そうしますと、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

評価書案でございますが、修正しまして、生殖発生毒性試験のまとめにつきまして、本日御欠席の○○からの御提案ということもありますので、あと、ほかにも今日は御欠席されている先生方もいらっしゃると思いますので、念のため、修正してきれいにしたものをもう一度先生方にお送りさせていただきますので、御確認いただければと思います。

○ ○○

承知しました。

では、先生方、それではよろしくお願いいたします。

あとは何かほかにごございますでしょうか。

○ ○○

日程でございます。本調査会につきましては、次回は4月10日月曜日の午後になります。3月も3月9日木曜日午前に御予定をいただいておりますが、本日御審議を終えていただきましたので、3月はお休み、次回は4月10日月曜日の午後になります。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

以上でよろしゅうございますでしょうか。そのほかございませんか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

先生方、どうもありがとうございました。

では、4月にまたお目にかかります。よろしくお願いいたします。

以上