

表 14 発生毒性試験（ラット）の平均実測濃度及び平均検体摂取量

暴露群	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
	雌	雌	雌
平均実測濃度 (ppm、v/v)	107	329	1,029
平均実測濃度 (mg/m ³)	240	737	2,305
平均体重 (g)	292	292	286
検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	57.2	176	549
吸収率を考慮した検体摂取量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	5.72	17.6	54.9

1) 平均呼吸量 0.2 L/min、1 気圧、20℃で理想気体式に従うと仮定

2) 動物体内運命試験の結果から、体内吸収率は 10%と推定された。

1,000 ppm 暴露群の母動物において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、妊娠 20 日の剖検で、1,000 ppm 暴露群の全例及び 300 ppm 暴露群の 5 例に脾肥大が見られた。

胎児の生存性及び体重増加には暴露の影響は認められず、また、胎児の外表面、骨格及び内臓所見にも暴露に起因した異常は認められなかった。

本試験において、母動物では 300 ppm 以上暴露群で脾肥大が認められ、胎児では検体暴露に関連する変化は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100 ppm (5.72 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 1,000 ppm (54.9 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 17)

1.1. 遺伝毒性試験

1-MCP の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHO 培養細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び ICR マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。結果は表 15 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、1-MCP に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 18~21)

表 15 遺伝毒性試験結果概要

試験		対象	処理濃度・暴露量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	10~1,000 ppm (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験*	チャイニーズハムスター卵 巣由来 CHO 培養細胞 (HGPRT 遺伝子)	100~1,000 ppm (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験*	ヒト末梢血リンパ球	100~1,000 ppm (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5~7 匹)	100~1,000 ppm (吸入暴露 6 時間)	陰性

* : 3.3%くん蒸剤から発生させた 1-MCP を検体とした。

12. 海外における評価

(1) EPA (米国環境保護庁)

EPA は、作物残留試験の結果から、1-MCP は食品中にほとんど残留せず、残留基準値 (MRL) を設定する必要がないと判断している。したがって、一日摂取許容量 (ADI) は設定されていない。(参照 37)

(2) EFSA (欧州食品安全機関)

EFSA は、ラットを用いた 90 日間吸入毒性試験における無毒性量 9.0 mg/kg 体重/日を根拠に、通常的安全係数 100 に加え、短期試験であること、また、吸入における吸収率が 10% であることによる追加的安全係数 (それぞれ 10) を考慮し、合計 10,000 で除した 0.0009 mg/kg 体重/日を ADI と設定している。(参照 38)

なお、EFSA の評価は、英国により原案が作成された。原案では、慢性毒性試験、発がん性試験、多世代繁殖試験等が実施されていないため、ADI は評価できないとされている。しかし、実際の食品中への残留は、0.01 ppm 以下であり、毒性に関する特別な懸念はなく、ADI は厳格に設定する必要はないとされている。ただし、敢えて設定するならば、吸入毒性試験から導き出した暫定 TDI としての 0.0009 mg/kg 体重/日を示している。(参照 39)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「1-MCP」の食品健康影響評価を実施した。評価にあたっては、以下の点に留意した。

1-MCP の有効成分は気体であり、1,000 ppm 以上では爆発の危険があることから、原体の経口又は経皮投与及び長期の試験は技術的に困難である。また、作物残留試験の結果から残留量は非常に低く、高濃度による長期暴露は起こり難いと判断された。したがって、1-MCP の食品健康影響評価は、急性毒性試験、刺激性試験、感作性試験、90 日間亜急性吸入毒性試験、発生毒性試験及び遺伝毒性試験成績を基に判断することとした。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、暴露時間約 4 時間で血中濃度は最高濃度に達したが、暴露終了後減少した。暴露された 1-MCP の少量が吸収され、主に肺、肝臓、腎臓等に分布した。また、ほとんど代謝されず排気され、尿及び糞中への排泄は少なかった。

りんごを用いた植物体内運命試験の結果、果皮における残留濃度が最も高かったが、各部位(果皮、芯及び果肉)における残留濃度はいずれも微量であり、1-MCP のりんごにおける残留性は極めて小さいと考えられた。

りんご、なし及びかきを用いて、1-MCP を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。1-MCP の最高値は、室温で 24 時間暴露後、8 日間低温保存したりんご(ガーラ種)の 9.11 µg/kg であった。

各種毒性試験結果から、1-MCP 吸入暴露による影響は、主に赤血球系指標の減少、脾肥大、脾のヘモジデリン沈着増加であった。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質を 1-MCP (親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 16 に示されている。

無毒性量及び最小毒性量における検体摂取量は、暴露期間中の平均実測濃度を基に、ラットの平均呼吸量(0.2 L/min、1 気圧、20°C で理想気体式に従うと仮定)及び平均体重から換算された。さらに、経気道吸収率は、動物体内運命試験における組織残留率並びに尿及び糞中排泄率から推定された 10%を用いた。

表 16 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間亜急性 吸入毒性試験	雄：0.95 雌：1.58	雄：4.05 雌：6.91	雌雄：脾赤色髄のヘモンデリン 沈着増加等
	発生毒性試験	母動物：5.72 胎児：54.9	母動物：54.9 胎児：－	母動物：脾肥大 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：最小毒性量は設定できなかった。

食品に残留する農薬の安全性を評価するための試験は、原則として経口投与で行われるが、本剤の有効成分が気体であるという物理化学的性質より、経口投与が困難なため吸入暴露での試験が実施された。ただし、動物体内運命試験における組織残留率並びに尿及び糞中排泄率から、本剤の経気道吸収は最大でも 10%程度であると推測された。したがって、試験方法等の制限があるものの、吸入暴露試験から得られた毒性による食品健康影響評価は可能と判断した。

食品安全委員会は、経口暴露による厳密な意味での ADI を求めることはできないと考えた。しかしながら、作物残留試験の結果、1-MCP の残留量は極微量であり、農薬登録申請における使用方法で適切に使用される限りにおいては食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は極めて低いと考えられた。

なお、吸入暴露試験で得られた無毒性量の最小値であるラットを用いた 90 日間亜急性吸入毒性試験の 0.95 mg/kg 体重/日から敢えて ADI を算出するとすれば、安全係数 1,000 (種差：10、個体差：10、短期試験のため：10) で除した 0.00095 mg/kg 体重/日が得られる。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
MCV	平均赤血球数容積
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TRR	総残留放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
WBC	白血球数