

(案)

農薬評価書

1-メチルシクロプロペン

(第2版)

2020年6月

食品安全委員会農薬第三専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿	7
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット（吸入暴露）	11
(2) ラット（経口投与）	12
2. 植物体内運命試験	16
3. 水中運命試験（加水分解試験）	17
4. 光分解試験	17
5. 作物残留試験	18
(1) 作物残留試験	18
(2) 推定摂取量	18
6. 一般薬理試験	19
7. 急性毒性試験	19
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
9. 亜急性毒性試験	20
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	21
(3) 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）	22
10. 生殖発生毒性試験	23
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	23
(2) 発生毒性試験（ラット）	24
11. 遺伝毒性試験	26

1 2. 海外における評価	26
(1) EPA	26
(2) EFSA	26
Ⅲ. 食品健康影響評価	27
・別紙1：代謝物/分解物略称	32
・別紙2：検査値等略称	33
・別紙3：作物残留試験成績	34
・別紙4：作物残留試験成績	35
・参照	36

<審議の経緯>

－第1版関係－

2005年	8月	12日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：りんご、なし及びかき）
2005年	8月	23日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0823002号）
2005年	8月	25日	関係書類の接受（参照1～22）
2005年	9月	1日	第109回食品安全委員会（要請事項説明）
2005年	11月	16日	第38回農薬専門調査会
2006年	12月	5日	追加資料受理（参照23）
2007年	3月	7日	第9回農薬専門調査会総合評価第一部会
2009年	2月	26日	追加資料受理（参照24）
2009年	3月	13日	第29回農薬専門調査会総合評価第二部会
2009年	5月	20日	第51回農薬専門調査会幹事会
2009年	6月	24日	第31回農薬専門調査会総合評価第二部会
2009年	7月	21日	第53回農薬専門調査会幹事会
2009年	8月	27日	第299回食品安全委員会（報告）
2009年	8月	27日	より9月25日 国民からの意見・情報の募集
2009年	11月	13日	第57回農薬専門調査会幹事会
2009年	12月	8日	第58回農薬専門調査会幹事会
2009年	12月	15日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年	12月	17日	第314回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照27）
2010年	11月	9日	残留農薬基準告示（参照28）

－第2版関係－

2017年	10月	11日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：すもも、バナナ等）
2018年	11月	21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1121第3号）、関係書類の接受（参照29～33）
2018年	11月	27日	第722回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年	12月	7日	追加資料受理（参照36、37）
2018年	12月	17日	第78回農薬専門調査会評価第二部会
2019年	11月	27日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ）
2019年	12月	3日	追加資料受理（参照38～42）
2020年	1月	27日	第87回農薬専門調査会評価第二部会

2020年 6月 5日 第2回農薬第三専門調査会
2020年 6月 16日 第782回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2018年7月1日から)
小泉直子（委員長）	佐藤 洋（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	山本茂貴（委員長代理）
長尾 拓	川西 徹
野村一正	吉田 緑
畑江敬子	香西みどり
廣瀬雅雄	堀口逸子
村田容常	吉田 充

*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介

佐々木有

代田眞理子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司

今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2020年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

赤池昭紀

浅野 哲

小野 敦

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

永田 清

長野嘉介

本間正充

松本清司

森田 健

與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

赤池昭紀

石井雄二

篠原厚子

清家伸康

豊田武士

中塚敏夫

福井義浩

藤本成明

森田 健

吉田 充*

・評価第二部会

松本清司 (座長)

平林容子 (座長代理)

義澤克彦 (座長代理)

小澤正吾

久野壽也

栗形麻樹子

中島美紀

本多一郎

増村健一

山手丈至

山本雅子

若栗 忍

渡邊栄喜

・評価第三部会

小野 敦 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

美谷島克宏 (座長代理)

太田敏博

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

高木篤也

永田 清

中山真義

八田稔久

藤井咲子

安井 学

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

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

<第2回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

八田稔久	増村健一	義澤克彦
------	------	------

要 約

植物成長調整剤である「1-メチルシクロプロペン」(CAS No.3100-04-7、以下「1-MCP」という。)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。なお、今回、動物体内運命試験(ラット)、作物残留試験(すもも、バナナ等)、90日間亜急性毒性試験(ラット、イヌ)及び2世代繁殖試験(ラット)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(りんご)、水中運命、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、1-MCP 投与による影響は、主に体重(増加抑制)、赤血球数減少等並びに肝及び脾のヘモジデリン沈着増加であった。繁殖能に対する影響、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。

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から原体の経口投与が困難なため、吸入暴露による試験又は 1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いた経口投与による試験が実施された。

なお、長期投与試験及び非げっ歯類を用いる発生毒性試験の成績がいずれも提出されていないことから、食品に残留する農薬の安全性を評価するために必要な試験項目を充足しておらず、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、経口暴露による厳密な意味での許容一日摂取量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)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た。

1. 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-メチルシクロプロペン

英名：1-methylcyclopropene

3. 化学名

IUPAC

和名：1-メチルシクロプロペン

英名：1-methylcyclopropene

CAS (No.3100-04-7)

和名：1-メチルシクロプロペン

英名：1-methylcyclopropene

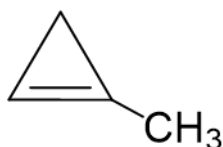
4. 分子式

C_4H_6

5. 分子量

54

6. 構造式



7. 開発の経緯

1-MCP は、フローライフ社により開発された植物成長調整剤である。本薬は植物体のエチレン受容体に植物ホルモンの一種であるエチレンと拮抗する形で結合することにより、エチレンの生理活性を阻害し、エチレンのもたらす植物体の生理的変化、老化及び劣化を大幅に遅延させる作用を有すると考えられる。

使用方法は、密閉条件で、製剤を水に入れ発生する気体（最大濃度 1 ppm）に作物を暴露させる。

国内では、2010年に初回農薬登録されており、海外では43か国において登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：すもも、バナナ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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、原体の経口及び経皮投与並びに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値は非常に低く、高濃度による長期暴露は起こり難いと判断されることから、急性毒性試験、刺激性試験、感作性試験、亜急性毒性試験、2 世代繁殖試験、発生毒性試験及び遺伝毒性試験により評価することとされた。

各種運命試験[II. 1～2]は、1-MCP のシクロプロペン環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -1-MCP) 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-MCP 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. 動物体内運命試験

(1) ラット (吸入暴露)

30 L 容量のテドラー気体採取袋を暴露容器として、SD ラット (一群雌雄各 1～4 匹) に、 ^{14}C -1-MCP を 100 ppm (以下[1. (1)]において「低濃度」という。) 又は 1,000 ppm (以下[1. (1)]において「高濃度」という。) の濃度で 4 時間吸入暴露させる動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

低濃度暴露終了後 20 時間で、全血中では、雄でピーク時濃度の 62%が、雌で同じく 67%が、血漿中でも同様に 46%及び 50%が消失した。また、高濃度暴露群の全血中では、雄で 44%、雌で 50%が、血漿中でも同様に 13%及び 16%が、それぞれ消失した。いずれも暴露終了直後から 4 時間までの消失速度は、4～20 時間までの消失速度より大きい傾向が認められた。

カーカス¹、尿及び糞中の放射能[1. (3) ③]から、経気道吸収率は 1.36%～5.77%であり、試験の特殊性等も考慮すれば、最大でも経気道吸収率は 10%程度と推定された。(参照 1、2)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表 1 血中放射能濃度推移 (µg/g)

暴露量	性別	部位	暴露開始 1 時間後	暴露終了時* (暴露開始 4 時間後)	暴露終了 20 時間後 (暴露開始 24 時間後)
100 ppm	雄	全血	1.10	1.96	0.754
		血漿	1.72	2.58	1.42
	雌	全血	1.23	2.07	0.695
		血漿	1.32	1.96	1.01
1,000 ppm	雄	全血	6.27	11.2	4.55
		血漿	6.31	10.9	9.54
	雌	全血	6.30	10.9	4.69
		血漿	4.88	10.1	8.52

* : T_{max} 付近

② 分布

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器中濃度は、低濃度暴露群で 0.3%TAR 以下、高濃度暴露群で 0.1%TAR 以下であった。(参照 1、2)

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

暴露量	性別	投与 24 時間後
100 ppm	雄	肺(1.78)、肝臓(1.23)、腎臓(0.85)、脾臓(0.54)、カーカス (0.48)、脂肪(0.38)
	雌	肝臓(1.05)、腎臓(0.78)、肺(0.67)、脾臓(0.57)、カーカス(0.33)、脂肪(0.23)
1,000 ppm	雄	肺(3.48)、肝臓(3.35)、腎臓(2.87)、脂肪(1.73)、カーカス(1.63)、脾臓(1.49)
	雌	肺(2.86)、肝臓(2.67)、腎臓(2.59)、脾臓(1.43)、脂肪(1.63)、カーカス(1.33)

③ 排泄

投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

尿及び糞中への排泄は少なかった。(参照 1、2)

表 3 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

暴露量		100 ppm		1,000 ppm	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	3.37	2.31	1.51	0.86
	糞	0.96	0.48	0.20	0.15
	尿+糞	4.33	2.80	1.72	1.01
	カーカス	1.44	1.05	0.54	0.35

(2) ラット (経口投与)

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、¹⁴C-1-MCP/α-シクロデキストリン複合体 (有効成分 3.16%~3.2%を含む。) を 2 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)] において「低

用量」という。)又は 40 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)] において「高用量」という。)の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。

全血及び血漿中放射能濃度は、投与後 1～3 時間で C_{max} に達した後、投与 24 時間後までは速やかに、その後は緩やかに減衰した。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加は、投与量の増加より小さく、非線形を示した。投与放射能の血中動態について、性別の違いによる顕著な差は認められなかった。(参照 39)

表 4 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量		2 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重		
性別		雄	雌	雄	雌	
全血	T_{max} (hr)	1.67	3.00	2.33	3.00	
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.636	0.520	4.44	4.08	
	$T_{1/2}$ (hr)	0～24 hr	10.7	12.2	16.0	18.3
		0～96 hr	51.4	60.0	44.1	52.2
	AUC_{0-t} (hr・ $\mu\text{g/g}$)	13.1	15.1	136	141	
$AUC_{0-\infty}$ (hr・ $\mu\text{g/g}$)	16.9	20.8	169	191		
血漿	T_{max} (hr)	1.67	1.00	2.33	3.00	
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.881	0.652	3.98	3.78	
	$T_{1/2}$ (hr)	0～24 hr	11.1	11.8	14.9	16.9
		0～96 hr	39.7	48.5	50.9	72.8
	AUC_{0-t} (hr・ $\mu\text{g/g}$)	13.1	15.1	119	134	
$AUC_{0-\infty}$ (hr・ $\mu\text{g/g}$)	15.4	19.1	156	214		

AUC_{0-t} : 定量可能な時点までの薬物濃度曲線下面積

b. 吸収率

排泄試験 [1. (2) ④] において得られた尿、呼気及びケージ洗浄液中の放射能濃度から算出された単回投与後 96 時間の吸収率は、少なくとも 88.8%～94.9%であった。(参照 39)

② 分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、 ^{14}C -1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体 (有効成分 3.16%～3.2%を含む。) を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は 2 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間経口投与 (以下 [1. (2)] において「反復投与」という。) して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

低用量単回投与群における残留放射能は、投与 1 時間 (T_{max} 付近) では肝臓、腎臓、甲状腺、脾臓、副腎等で比較的高く認められたが、投与 96 時間後には顕著に減少した。また、低用量単回投与群及び反復投与群における投与 96 時間後の残留放射能濃度にも大きな差は認められなかった。(参照 39)

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与頻度	投与量	試料採取時間	性別	残留放射能
単回投与	2 mg/kg 体重	投与 1 時間後	雄	肝臓(2.70)、腎臓(2.62)、血漿(1.01)、全血(0.746)、脾臓(0.729)、甲状腺(0.680)、肺(0.657)、骨髄(0.643)、副腎(0.578)、心臓(0.548)、脳(0.368)、精巣(0.266)、筋肉(0.223)、脂肪(0.095)
			雌	腎臓(1.61)、肝臓(1.40)、血漿(0.800)、甲状腺(0.564)、全血(0.563)、肺(0.528)、脾臓(0.527)、副腎(0.520)、卵巣(0.502)、骨髄(0.470)、心臓(0.376)、脳(0.270)、筋肉(0.159)、脂肪(0.136)
		投与 96 時間後	雄	肝臓(0.343)、腎臓(0.155)、副腎(0.131)、骨髄(0.129)、脾臓(0.121)、甲状腺(0.116)、肺(0.098)、脳(0.080)、全血(0.074)、心臓(0.073)、精巣(0.073)、筋肉(0.062)、血漿(0.058)、脂肪(0.052)
			雌	肝臓(0.356)、副腎(0.203)、腎臓(0.164)、骨髄(0.160)、脾臓(0.142)、甲状腺(0.132)、卵巣(0.117)、肺(0.114)、脂肪(0.099)、全血(0.085)、脳(0.082)、心臓(0.077)、血漿(0.067)、筋肉(0.051)
	40 mg/kg 体重	雄	肝臓(4.90)、副腎(1.31)、腎臓(1.26)、骨髄(1.05)、甲状腺(0.892)、血漿(0.888)、肺(0.864)、脾臓(0.789)、全血(0.764)、心臓(0.518)、精巣(0.491)、脳(0.486)、筋肉(0.406)、脂肪(0.083)	
		雌	肝臓(3.84)、副腎(1.42)、腎臓(1.24)、血漿(1.07)、甲状腺(1.04)、脾臓(0.866)、全血(0.861)、骨髄(0.854)、肺(0.821)、卵巣(0.793)、心臓(0.528)、脂肪(0.517)、脳(0.368)、筋肉(0.241)	
反復投与	2 mg/kg 体重/日	最終投与 96 時間後	雄	肝臓(0.663)、副腎(0.316)、甲状腺(0.247)、腎臓(0.221)、脂肪(0.206)、脾臓(0.174)、骨髄(0.168)、肺(0.150)、全血(0.132)、心臓(0.105)、精巣(0.101)、脳(0.088)、筋肉(0.088)、血漿(0.086)
			雌	副腎(0.539)、肝臓(0.472)、甲状腺(0.317)、腎臓(0.311)、骨髄(0.270)、卵巣(0.246)、脾臓(0.232)、肺(0.204)、脂肪(0.177)、全血(0.172)、血漿(0.119)、脳(0.114)、心臓(0.110)、筋肉(0.088)

③ 代謝

分布試験 [1.(2)②] で得られた尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物は表 6 に示されている。

尿中には 7 種類の代謝物が認められ、投与量又は性別による代謝物プロファイルに顕著な差は認められなかった。いずれの投与群においても未変化の 1-MCP は認められなかった。

糞中には 0.3%TAR を超える成分は認められなかった。

1-MCP のラットにおける主な代謝物は、主にグルタチオン抱合により生成すると考えられた。そのほかにグルクロン酸 (M7) が検出され、1-MCP の代謝過程で生成すると考えられた。(参照 39)

表6 尿中の主要代謝物 (%TAR)

投与量		試料採取時間	性別	1-MCP	代謝物
単回投与	2 mg/kg 体重	0~48 時間	雄	ND	M3(5.39)、M2(3.86)、M5(3.71)、M4(1.43)、M1(1.25)、M7(0.86)、M6(0.39)
			雌	ND	M5(7.39)、M3(4.84)、M2(3.35)、M7(1.10)、M4(1.08)、M1(1.01)、M6(0.38)
	雄		ND	M1(5.39)、M3(2.49)、M5(2.38)、M2(1.73)、M6(1.61)、M4(0.90)、M7(0.35)	
	雌		ND	M1(4.42)、M5(4.17)、M3(2.20)、M6(2.02)、M2(1.93)、M4(0.49)、M7(0.43)	
40 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重/日	0~24 時間	雄	ND	M1(3.35)、M3(0.67)、M2(0.55)、M5(0.49)、M4(0.22)、M6(0.19)、M7(0.12)
		96~120 時間		ND	M1(1.91)、M3(0.65)、M5(0.60)、M6(0.44)、M2(0.34)、M4(0.21)、M7(0.11)
		0~24 時間	雌	ND	M1(3.88)、M5(0.95)、M2(0.48)、M3(0.41)、M4(0.16)、M6(0.13)、M7(0.13)
		96~120 時間		ND	M1(3.12)、M5(1.16)、M3(0.50)、M2(0.42)、M6(0.36)、M4(0.17)、M7(0.13)

ND：検出されず

反復投与群の試料採取時間は初回投与後の時間

④ 排泄

分布試験 [1.(2)②] で得られた尿、糞、呼気及びケージ洗浄液を試料として排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表7に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与放射能は単回投与群で投与後96時間に96.1%TAR~101%TARが、反復投与群で初回投与後192時間に98.3%TAR~98.8%TARが排泄され、主に呼気中に排泄された。呼気中には、低用量単回投与群では¹⁴CO₂としての、高用量単回投与群では揮発性有機物としての排泄が多かった。(参照39)

表 7 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与頻度		単回投与				反復投与		
投与量		2 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日		
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
尿	0~24 時間	23.9	24.4	20.7	21.8	7.30	7.63	
	0~48 時間	24.6	25.7	22.9	23.2	14.4	15.1	
	0~96 時間	25.0	26.1	23.5	23.5	30.2	30.8	
	0~192 時間	/	/	/	/	37.4	39.5	
糞	0~24 時間	4.00	3.33	4.44	4.49	2.25	1.79	
	0~48 時間	4.93	5.70	6.95	7.00	4.42	3.33	
	0~96 時間	5.15	5.93	7.06	7.22	8.66	7.35	
	0~192 時間	/	/	/	/	11.4	9.72	
呼気	¹⁴ CO ₂	0~24 時間	58.5	56.3	24.2	22.5	7.84	7.62
		0~48 時間	60.8	58.6	25.6	23.4	16.2	16.3
		0~96 時間	62.8	59.9	26.5	24.0	32.7	34.1
		0~192 時間	/	/	/	/	42.9	43.9
	揮発性有機物	0~96 時間	3.62	4.36	39.7	38.5	1.71	0.81
		0~192 時間	/	/	/	/	2.00	0.96
ケージ洗浄液	0~24 時間	3.09	3.39	3.08	2.14	0.68	0.90	
	0~48 時間	3.27	3.61	3.64	2.62	1.52	1.80	
	0~96 時間	3.43	3.71	3.90	2.83	3.22	3.45	
	0~192 時間	/	/	/	/	4.57	4.67	

/ : 採取されず

反復投与群の試料採取時間は初回投与後の時間

2. 植物体内運命試験

収穫後約 4 か月間、1°C で冷蔵保存した 2.6 kg のりんご（品種：レッドデリシャス）を 10.4 L のガラス容器に入れ、¹⁴C-1-MCP を、容器内に均一に分布した際に 1,200 µg/kg になるように添加後、24 時間、20°C で暴露する植物体内運命試験が実施された。

りんご果汁中の残留放射能濃度は表 8 に、りんご部位別放射能残留量の分布は表 9 に、りんご組成別放射能残留量の分布は表 10 に示されている。

りんご果実中における総残留放射能濃度が 2.73 µg/kg であったのに対し、全果汁中では 1.8%TRR (0.05 µg/kg) であった。フィルターろ過後の果汁（ろ過分）はさらに低い残留濃度を示した。

部位別の残留濃度は高い方から果皮、芯、果肉であり、果肉への残留は全体の 14.6%TRR と低かった。

組織別残留量は、セルロース/リグニン画分への残留が 69.4%TRR と最も高く、次いでタンパク質、水溶性画分の順であった。（参照 1、3）

表 8 りんご果汁中の残留放射能濃度

総残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	果汁		10 μm ろ過分		0.45 μm ろ過分	
	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)
2.73	0.049	1.80	0.031	1.14	0.023	0.84

表 9 りんご部位別放射能残留量の分布

組織	残留濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比(%TRR)
果皮	1.35	50.0
芯	0.956	35.4
果肉	0.390	14.6

表 10 りんご組成別放射能残留量の分布

	全体		果皮		芯		果肉	
	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)*	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	総和比 (%TRR)**	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	総和比 (%TRR)**	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	総和比 (%TRR)**
水溶性物質	0.191	7.63	0.076	5.83	0.048	5.51	0.067	19.1
脂質/脂肪	0.074	2.95	0.032	2.49	0.012	1.42	0.029	8.15
タンパク質	0.300	12.0	0.047	3.67	0.218	24.7	0.035	9.96
デンプン	0.051	2.07	0.006	0.50	0.006	0.66	0.039	11.1
セルロース/ リグニン	1.73	69.4	1.05	81.0	0.527	60.7	0.156	44.5

*：りんご全体として測定された放射能に対する割合

**：各部位の各成分からの測定値を足したものに対する割合

3. 水中運命試験（加水分解試験）

1-MCP を pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液（添加濃度不明）に加えた後、密栓をした状態で $50 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で 120 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

1-MCP はいずれの pH においても高い加水分解性を示し、2.4 時間後で分解率が 70%を超えたことから、水中では不安定であると考えられた。（参照 1、4）

4. 光分解試験

対流圏における 1-MCP の光化学反応を、コンピュータープログラム AOPMWIN を用いて検証した。 25°C における 1-MCP とヒドロキシルラジカル及びオゾンとの反応速度を求めた。

シクロプロペン環の二重結合へのヒドロキシルラジカルの付加による推定半減期は、2.88 時間（0.12 日）であった。オゾンとの反応による推定半減期はオゾン濃度を 7×10^{11} 分子/ cm^3 とした場合、43 分（0.03 日）と算出された。（いずれも 1 日の日照時間を 12 時間として計算）（参照 1、5）

5. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

りんご、なし等を用いて、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。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。

1-MCP の最大残留値は、室温処理終了 8 日（192 時間）後のりんご（ガーラ種）の 9.11 µg/kg であった。（参照 1、6～8、30～33、38、40）

(2) 推定摂取量

別紙 3 及び 4 の作物残留試験成績に基づき、1-MCP を暴露評価対象物質として食品中から摂取される推定摂取量が表 11 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用条件から 1-MCP が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 11 食品中から摂取される 1-MCP の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
りんご	0.0054	24.2	0.13	30.9	0.17	18.8	0.10	32.4	0.17
合計			0.13		0.17		0.10		0.17

- ・残留値は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 34）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めた 1-MCP の推定摂取量（µg/人/日）
- ・ばれいしょ、なし、かき、バナナ、キウイフルーツ及びすももについては、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

6. 一般薬理試験

モルモット及びヒト血液を用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 12 に示されている。(参照 1、9)

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	暴露量(ppm) (投与経路)	最大無作用量 (ppm)	最小作用量 (ppm)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Hartley モルモット	雄 2 雌 1	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし
呼吸循環系	心拍、呼吸	Hartley モルモット	雄 2 雌 1	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし
自律神経系	瞳孔径、 眼瞼、瞬膜 反射	Hartley モルモット	雄 2 雌 1	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし
麻酔作用	麻酔作用	Hartley モルモット	雄 1 雌 2	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし
腎臓	病理組織学的 検査	Hartley モルモット	雄 3 雌 3	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし
血液	溶血作用	ヒト血液	/	0、3、10、30 mg/10 mL 血球懸濁液 (<i>in vitro</i>)	30 mg/10 mL 血球懸濁液	—	溶血作用なし

—：最小作用量は設定できない。

/：該当なし

7. 急性毒性試験

ラットを用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 13 に示されている。(参照 1、10～12)

表 13 急性毒性試験結果

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000 (>165)	>5,000 (>165)	症状及び死亡例なし
経皮**	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000 (>165)	>5,000 (>165)	症状及び死亡例なし
吸入***	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.5****	>2.5****	

(): 有効成分換算値

* : 1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体(有効成分 3.3%を含むくん蒸剤)をコーン油に懸濁して用いた。

** : 1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体(有効成分 3.3%を含むくん蒸剤)をミネラル油で湿らせ、剃毛した肩、背部皮膚に 24 時間塗布した。

*** : 4 時間暴露 (気体)

**** : 試験期間中の検体摂取量を精緻に計算すると 47.7 mg/kg 体重/4 時間となる。

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1-MCP 3.3%くん蒸剤の NZW ウサギ (雄) を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された結果、軽度の眼刺激性及び弱い皮膚刺激性が認められた。

1-MCP 3.3%くん蒸剤の Hartley モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 1、13~15)

9. 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 [1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体 (有効成分 4.7%を含む。) : 0 (基礎飼料) 、0 (α -シクロデキストリン) 、1,500、7,500 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	7,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	98 (4.6)	477 (22.4)	1,290 (60.6)
	雌	112 (5.3)	564 (26.5)	1,510 (71.1)

(): 有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で赤脾髄 (脾臓) のヘモジデリン沈着増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 7,500 ppm (雄 : 22.4 mg/kg 体重/日、雌 : 26.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1～5 週)及び摂餌量減少(投与 1～5 週) ・ RBC 及び Hb 減少 ・ Ret 増加 ・ 赤脾髄のヘモジデリン沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1～3 週)及び摂餌量減少(投与 2～4 週)^a ・ RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ Ret 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 赤脾髄のヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進
7,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

α -シクロデキストリンのみの投与では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

^a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌 [1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体（有効成分 4.54%を含む。）：0（基礎飼料）、0（ α -シクロデキストリン）、2,500、7,500 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm	7,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	95 (4.3)	271 (12.3)	771 (35.0)
	雌	91 (4.1)	270 (12.3)	685 (31.1)

() : 有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、7,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞褐色色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm（雄：4.3 mg/kg 体重/日、雌：4.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・Ret 及び MCV 増加 ・MCHC 減少 ・T.Bil 増加 ・SDH 増加 ・精巣絶対及び比重量²減少^a ・精巣上体内腔における精子数減少 ・精巣における精子細胞変性 ・肝炎症細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・RBC、Ht 及び Hb 減少^a ・Ret 及び MCV 増加 ・MCHC 減少 ・SDH 増加 ・肝炎症細胞浸潤
7,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ALT 増加 ・肝細胞褐色色素沈着^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Bil 増加 ・ALT 増加 ・肝細胞褐色色素沈着^c
2,500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

α -シクロデキストリンのみの投与では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

^a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b : 20,000 ppm 投与群では鉄染色によりヘモジリンであること、Hall 染色により胆汁色素であること、AFIP 染色によりリポフスチンであること、7,500 ppm 投与群では Hall 染色により胆汁色素であることを、それぞれ確認

^c : 20,000 ppm 投与群では鉄染色によりヘモジリンであること、Hall 染色により胆汁色素であること、AFIP 染色によりリポフスチンであること、7,500 ppm 投与群では Hall 染色により胆汁色素であることを、それぞれ確認

(3) 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（0、20、100 及び 1,000 ppm : 平均実測濃度及び平均検体摂取量は表 18 参照、6 時間/日、5 日/週）暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）の平均実測濃度及び平均検体摂取量

暴露群	20 ppm		100 ppm		1,000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
平均実測濃度(ppm、v/v)	24		107		1,030	
平均実測濃度(mg/m ³)	53.9		240		2,320	
平均体重(g)	408	246	427	250	418	250
検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	9.51	15.8	40.5	69.1	400	668
吸収率を考慮した検体摂取量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	0.95	1.58	4.05	6.91	40.0	66.8

¹⁾ : ラットの平均呼吸量 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。

各暴露群で認められた主な毒性所見は表 19 に示されている。

対照群の雄で 5 週目及び 9 週目にそれぞれ 1 例（計 2 例）が死亡したが、死亡

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

と相応する病理組織学的変化等は認められなかった。100 ppm 暴露群の雄 1 例が暴露 6 週で出血性膀胱炎により死亡したが、同一群及び他の暴露群では膀胱炎が認められていないため、偶発的発生であると考えられた。

1,000 ppm 暴露群の雄で認められた脳絶対重量の減少は、軽度であること、神経毒性を示唆する所見が認められなかったこと及び病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、検体暴露の影響とは考えられなかった。

100 ppm 暴露群の雌 1 例にリンパ腫が認められたが、検体暴露の影響とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 以上暴露群の雌雄で赤脾髄（脾臓）のヘモジデリン沈着増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.95 mg/kg 体重/日、雌：1.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、16）

表 19 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・MCV 及び WBC 増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Bil 及び T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞空胞化 ・脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・MCV 増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Bil、T.Chol 及び TG 増加 ・肝及び脾比重量増加 ・腎絶対重量増加 ・腎皮質尿細管上皮細胞の核肥大、色素沈着及び核肥大を伴う尿細管細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外造血亢進
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質尿細管上皮の好酸性小体の増加 ・赤脾髄のヘモジデリン沈着増加及びうっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤脾髄のヘモジデリン沈着増加及びうっ血
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌 [1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体（有効成分 4.54%を含む。）：0（基礎飼料）、0（ α -シクロデキストリン）、1,500、7,500 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 20 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	7,500 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	90 (4.1)	456 (20.7)	1,190 (54.0)
		雌	105 (4.8)	540 (24.5)	1,390 (63.1)
	F ₁ 世代	雄	110 (5.0)	547 (24.8)	1,440 (65.4)
		雌	116 (5.3)	567 (25.7)	1,540 (69.9)

(): 有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、親動物では 7,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、児動物ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄で 1,500 ppm (P 雄 : 4.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 5.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.3 mg/kg 体重/日)、児動物では本試験の最高用量 20,000 ppm (P 雄 : 54.0 mg/kg 体重/日、P 雌 : 63.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 65.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 69.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 37)

表 21 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降)	・体重増加抑制(妊娠・哺育期間)	
	7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ^a 及び摂餌量減少 ・子宮絶対及び比重量増加 ^a
	1,500 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

α-シクロデキストリンのみの投与では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

^a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6~19 日に吸入（原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm : 平均実測濃度及び平均検体摂取量は表 22 参照、6 時間/日）暴露して発生毒性試験が実施された。

表 22 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	1,030
平均実測濃度(mg/m ³)	240	737	2,310
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°C 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（妊娠 6～9 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日）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 例に脾暗色化が認められた。

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、外表、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 以上暴露群で脾暗色化が認められ、胎児では検体暴露に関連する変化は認められなかったことから、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 1、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卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 23 に示されているとおり全て陰性であったことから、1-MCP に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、18~21)

表 23 遺伝毒性試験結果概要

試験		対象	処理濃度・暴露量	結果
in vitro	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細胞(CHO) (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	100~1,000 ppm (+/-S9) (4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験*	ヒト末梢血リンパ球	100~1,000 ppm (+/-S9) (-S9 : 19 時間処理後 3 時間培養、+/-S9 : 4 時間処理後 18 時間培養)	陰性
in vivo	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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 3.3%くん蒸剤から発生させた 1-MCP を検体とした。

1 2. 海外における評価

(1) EPA

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、許容一日摂取量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) は設定されていない。(参照 25)

(2) EFSA

EFSA は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量 3.8 及び 4.1 mg/kg 体重/日を根拠に、通常の安全係数 100 に加え、短期試験であることによる追加の安全係数 (2) を考慮し、合計 200 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を ADI と設定している。

また、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験を根拠資料として、0.12 mg/kg 体重 (安全係数 : 100) を ARfD と設定している。

また、EFSA は、原体に不純物として含有する 1-クロロ-2-メチルプロペン (1-CMP) 及び 3-クロロ-2-メチルプロペン (3-CMP) は遺伝毒性発がん物質であるが、既存の発がん性に関するデータにベンチマークドーズ法を適用した結果、MOE が大きいことなどから、安全上の懸念は低いとしている。(参照 26、35)

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。なお、今回、動物体内運命試験（ラット）、作物残留試験（すもも、バナナ等）、90日間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）及び2世代繁殖試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

評価に当たっては、以下の点に留意した。すなわち、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値は非常に低く、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並びに1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いた急性毒性試験、90日間亜急性毒性試験及び2世代繁殖試験成績に基づき実施した。

¹⁴Cで標識した1-MCPのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸入暴露試験では、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。1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いた経口投与試験では、吸収率は少なくとも88.8%~94.9%であった。残留放射能は、肝臓、腎臓、甲状腺、脾臓、副腎等で比較的高く認められたが、投与96時間後には顕著に減少した。投与放射能は、単回投与群で投与後96時間に96.1%TAR~101%TAR、反復投与群で初回投与後192時間に98.3%TAR~98.8%TARが排泄され、主に呼気中に¹⁴CO₂又は揮発性有機物として排泄された。尿及び糞中において未変化の1-MCPは認められず、尿中にM1、M2、M3、M4、M5、M6及びM7の代謝物が認められた。

¹⁴Cで標識した1-MCPの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、なし等を用いて、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の最大残留値は、りんご（ガーラ種）の9.11 μ g/kgであった。

各種毒性試験結果から、1-MCP投与による影響は、主に体重（増加抑制）、赤血球数減少等並びに肝及び脾のヘモジデリン沈着増加であった。繁殖能に対する影響、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等は表24に示されている。

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から原体の経口投与が困難なため、原体の吸入暴露による試験又は1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体

を用いた経口投与による試験が実施された。なお、長期投与試験及び非げっ歯類を用いる発生毒性試験の成績がいずれも提出されていないことから、食品に残留する農薬の安全性を評価するために必要な試験項目を充足しておらず、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、経口暴露による厳密な意味での ADI 及び ARfD 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た。

なお、各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた 90 日間亜急性吸入毒性試験における 0.95 mg/kg 体重/日であったが、90 日間亜急性毒性試験は 1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いて経口投与により実施されており、当該試験における無毒性量をラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量とするのが妥当と考えられた。各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及びラットを用いた 2 世代繁殖試験の 4.1 mg/kg 体重/日であり、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 0.0041 mg/kg 体重/日 が得られる。また、1-MCP の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められないと考えられた。

<参考>

<EFSA、2018 年>

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	2 世代繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200
ARfD	0.12 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ

(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 24 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 1)
ラット	90 日間亜急性 毒性試験 (混餌投与)	0(基礎飼料)、 0(α -シクロデキ ストリン)、 1,500、7,500、 20,000 ppm	雄：477 [22.4] 雌：564 [26.5]	雄：1,290 [60.6] 雌：1,510 [71.1]	雌雄：赤脾髄(脾 臓)へヘモジデリン 沈着等
		雄：0、0、4.6、 22.4、60.6 雌：0、0、5.3、 26.5、71.1			
	90 日間亜急性 吸入毒性試験	0、20、100、 1,000 ppm	雄：0.95 雌：1.58	雄：4.05 雌：6.91	雌雄：赤脾髄(脾 臓)のヘモジデ リン沈着増加等
		雄：0.95、4.05、 40.0 雌：1.58、6.91、 66.8			
2 世代繁殖試験 (混餌投与)	0(基礎飼料)、 0(α -シクロデキ ストリン)、 1,500、7,500、 20,000 ppm	親動物： P 雄：90 [4.1] P 雌：105 [4.8] F ₁ 雄：110 [5.0] F ₁ 雌：116 [5.3]	親動物 P 雄：456 [20.7] P 雌：540 [24.5] F ₁ 雄：547 [24.8] F ₁ 雌：567 [25.7]	親動物： 雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等 児動物： 雌雄：毒性所見 なし	
		P 雄：0、0、90、 456、1,190 P 雌：0、0、105、 540、1,390 F ₁ 雄：0、0、110、 547、1,440 F ₁ 雌：0、0、116、 567、1,540	児動物： F ₁ 雄：1,190 [54.0] F ₁ 雌：1,390 [63.1] F ₂ 雄：1,440 [65.4] F ₂ 雌：1,540 [69.9]		児動物： F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－
発生毒性試験 (吸入)	0、100、300、 1,000 ppm	母動物：5.72 胎児：54.9	母動物：17.6 胎児：－	母動物：脾暗色 化 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)	
		0、5.72、17.6、 54.9			

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 ¹⁾
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験 (混餌投与)	0(基礎飼料)、 0(α -シクロデキ ストリン)、 2,500、7,500、 20,000 ppm ----- 雄：0、0、95、 271、771 雌：0、0、91、 270、685	雄：95 [4.3] 雌：91 [4.1]	雄：271 [12.3] 雌：270 [12.3]	雌雄：肝細胞褐色色素沈着等

^{注)} 吸入暴露におけ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。

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

— : 最小毒性量は設定できなかった。

[] : 有効成分換算値

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
M1	(2 <i>S</i> ,1 <i>R</i>)-2-methylcyclopropane-1-sulfonic acid and (2 <i>R</i> ,1 <i>S</i>)-2-methylcyclopropane-1-sulfonic acid
M2	(<i>S</i>)-2-acetamino-3-(3-oxobutylthio)propanoic acid
M3	(2 <i>S</i>)-3-[(2 <i>R</i>)-2-acetamido-2-carboxyethyl]sulfanyl-2-methylpropanoic acid
M4	(<i>S</i>)-2-acetoamino-3-(<i>R</i>)-3-hydroxybutylthio)propanoic acid and (<i>S</i>)-2-acetoamino-3-((<i>S</i>)-3-hydroxybutylthio)propanoic acid
M5	(<i>S</i>)-2-acetoamino-3-((<i>S</i>)-hydroxy-2-methylpropylthio)propanoic acid and (<i>S</i>)-2-acetoamino-3-((<i>R</i>)-3-hydroxy-2-methylpropylthio)propanoic acid
M6	(<i>S</i>)-2-acetoamino-3-(2-methylallylthio)propanoic acid
M7	glucuronic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Hgprt	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
Ht	ヘマトクリット値
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球数容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期
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
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (品種名) 実施年	処理時間 (時間)		処理温度	処理後時間 (時間)	残留値(μg/kg)		
					最高値	平均値	品種/温度別平均
りんご (レッド デリシャス) 2001年	24		0~3℃	4	4.36	3.76	3.10
				26	4.17	3.56	
				50	3.95	2.63	
				74	3.70	2.44	
				144	4.02	3.09	
			室温	0	5.98	4.68	4.20
				48	5.32	3.72	
		補足 試験	7日	0~3℃	0	6.79	6.66
			0~3℃	48	7.75	7.20	
りんご (ガーラ) 2001年	24		0~3℃	24	5.55	4.73	4.89
				168	6.39	4.79	
				336	5.94	5.15	
			室温	24	7.71	4.18	5.40
192				9.11	6.63		
りんご (グラニー スミス) 2001年	24		0~3℃	0	5.26	3.77	3.08
				48	3.31	2.39	
			室温	0	7.37	5.44	4.88
				48	5.29	4.32	
りんご (ふじ) 2001年	24		0~3℃	0	4.12	3.59	2.79
				48	3.11	2.00	
			室温	0	3.62	3.52	3.68
				48	4.74	3.84	

- ・¹⁴C-1-MCP を 3.16%の濃度で包接したα-シクロデキストリンに水を加えて発生させた¹⁴C-1-MCP を内容積 99 L のアルミニウム製容器内に置いたりんごに 1,200 μg ai/kg の濃度で 24 時間暴露した。
- ・処理後は、低温 (0~3℃) で保存した。
- ・平均値は、試料位置 (上段、中段、下段) の各値の平均。
- ・品種/温度別平均残留値は、品種、処理温度毎の各値の平均。

<別紙4：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					1-MCP			
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地) [果実] 2006年度	1	くん蒸剤(0.14%) 有効成分1,000 ppb 2.24 mg/m ³ 24時間くん蒸	1	1	<0.01	<0.01	/	
かき (施設) [果実] 2006年度	1	くん蒸剤(3.3%) 有効成分1,000 ppb 2.24 mg/m ³ 24時間くん蒸	1	2	<0.01	<0.01		
バナナ (露地) [果実] 2012年度	1	くん蒸剤(3.3%) 有効成分1,186 ppb 2.62 mg/m ³ 14時間くん蒸	1	1	/		<0.01	<0.01
		くん蒸剤(3.3%) 有効成分626 ppb 1.40 mg/m ³ 14時間くん蒸					<0.01	<0.01
	1	くん蒸剤(3.3%) 有効成分1,203 ppb 2.69 mg/m ³ 14時間くん蒸			<0.01	<0.01		
		くん蒸剤(3.3%) 有効成分595 ppb 1.33 mg/m ³ 14時間くん蒸			<0.01	<0.01		
キウイフルーツ (露地) [果実] 2012年度	1	くん蒸剤(3.3%) 有効成分1,000 ppb 2.24 mg/m ³ 24時間くん蒸	1	15	/		<0.01	<0.01
すもも (露地) [果実] 2013年度	1	くん蒸剤(3.3%) 有効成分1,000 ppb 2.24 mg/m ³ 24時間くん蒸	1	6	<0.01	<0.01	/	
りんご (露地) [果実] 2009年度	1	くん蒸剤(3.3%) 有効成分1,200 ppb 2.68 mg/m ³ 24時間くん蒸	4	4	/		<0.01	<0.01
	1						<0.01	<0.01
ばれいしょ (露地) 2018年度	1	くん蒸剤(3.3%) 有効成分1,000 ppb 2.24 mg/m ³ 24時間くん蒸	1	11	<0.01	<0.01	/	

/：分析されず

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 農薬抄録 1-メチルシクロプロペン：ローム・アンド・ハース ジャパン株式会社、2005 年、一部公表
- 2 ¹⁴C 標識 1-メチルシクロプロペンを用いたラットにおける動態試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2002 年、未公表
- 3 りんごにおける ¹⁴C-1-メチルシクロプロペンの分布試験：Rohm and Hass Company、2002 年、未公表
- 4 種々の pH における 1-メチルシクロプロペンの加水分解性測定 (GLP 対応)：RCC Ltd.、2002 年、未公表
- 5 大気中での光酸化による 1-メチルシクロプロペンの分解の評価 ATKINSON によるモデル計算：RCC Ltd.、2001 年、未公表
- 6 作物残留試験 (りんご) (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 7 作物残留試験 (なし)：残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 8 作物残留試験 (かき)：残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 9 1-メチルシクロプロパンにおける薬理試験 (GLP 対応)：MB Laboratories、2006 年、未公表
- 10 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 11 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 12 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 13 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 14 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 15 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 16 ラットを用いた 3 ヶ月間反復吸入毒性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 17 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 18 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 19 チャイニーズハムスター CHO HGPRT 細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 20 ヒト由来末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 21 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応)：Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 22 食品健康影響評価について (平成 17 年 8 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0823002 号)

- 23 1-メチルシクロプロペンの食品健康影響評価に係る追加資料要求について：追加資料要求事項に対する回答書：ローム・アンド・ハース ジャパン株式会社、2006年、未公表
- 24 1-メチルシクロプロペン 追加資料要求事項に対する回答書：ローム・アンド・ハース ジャパン株式会社、2009年、未公表
- 25 US EPA : Federal Register/Vol.67,No.144,48796~48800(2002)
- 26 EFSA : Scientific Report (2005) 30, 1-46, Conclusion on the peer review of 1-methylcyclopropene (2005)
- 27 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 12 月 17 日付け府食第 1166 号）
- 28 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年厚生労働省告示第 381 号）
- 29 食品健康影響評価について（平成 30 年 11 月 21 日付け厚生労働省発生食 1121 第 3 号）
- 30 農薬抄録 1-メチルシクロプロペン：ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社、2015 年、未公表
- 31 1-メチルシクロプロペン（スマートフレッシュ）すもも作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人新日本検定協会、2013 年、未公表
- 32 Magnitude of Residues of 1-Methylcyclopropene (1-MCP) in Bananas (GLP 対応) : AgroFresh, Inc. 2012 年、未公表
- 33 Magnitude of Residues of 1-Methylcyclopropene (1-MCP) in Kiwi Frut Treated With SmartFresh™ 3.3% Technology in Japan (GLP 対応) : AgroFresh, Inc. 2013 年、未公表
- 34 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 35 EFSA: Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 1-methylcyclopropene, EFSA Journal 16: 5308, 2018.
- 36 A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of Manufacturing Use Product –HAIP (1-Methylcyclopropene) in Beagle Dogs (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2016 年、未公表
- 37 Manufacturing Use Product –HAIP (1-Methylcyclopropene): A Dietary Two-Generation Reproductive Toxicity Study in Crl:CD (SD) Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2017 年、未公表
- 38 農薬抄録 1-メチルシクロプロペン：ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社、2019 年、一部公表
- 39 Toxicokinetics and Metabolism of 14C-1-MCP (1-methylcyclopropene) in Rats (GLP 対応) : XenoBiotic Laboratories, Inc.、2011 年、未公表
- 40 作物残留試験（ばれいしょ）：一般財団法人新日本検定協会、2019 年、未公表
- 41 A 90-DAY (DIETARY) TOXICITY STUDY OF MANUFACTURING USE PRODUCT-HAIP (1-METHYLCYCLOPROPENE) IN RATS (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC. 2012 年、未公表
- 42 食品健康影響評価に係る追加資料等の提出について：「1-メチルシクロプロペンの追加資

料要求事項」に対する回答書：アグロフレッシュ・ジャパン合同会社、2019年、未公表