



府食第 1166 号
平成 21 年 12 月 17 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

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-メチルシクロプロペ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

経口暴露による厳密な意味での一日摂取許容量を求めることはできないと考えられた。しかしながら、作物残留試験の結果、1-メチルシクロプロペン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。

農薬評価書

1-メチルシクロプロペン

2009年12月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 排泄	9
2. 植物体内運命試験	9
3. 水中運命試験（加水分解試験）	10
4. 光分解試験	10
5. 作物残留試験	11
6. 一般薬理試験	13
7. 急性毒性試験	14
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
9. 亜急性毒性試験（吸入）	14
10. 生殖発生毒性試験 [発生毒性試験]	15
11. 遺伝毒性試験	16
III. 食品健康影響評価	18
・ 別紙：検査値等略称	20
・ 参照	21

＜審議の経緯＞

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）（参照23）
2005年	11月	16日	第38回農薬専門調査会（参照24）
2006年	12月	5日	追加資料受理（参照25）
2007年	3月	7日	第9回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照26）
2009年	2月	26日	追加資料受理（参照27）
2009年	3月	13日	第29回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照28）
2009年	5月	20日	第51回農薬専門調査会幹事会（参照29）
2009年	6月	24日	第31回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照30）
2009年	7月	21日	第53回農薬専門調査会幹事会（参照31）
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 国民からの御意見・情報の募集
2009年	11月	13日	第57回農薬専門調査会幹事会（参照32）
2009年	12月	8日	第58回農薬専門調査会幹事会（参照33）
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）

<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

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 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	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司

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

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

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

(2008年4月1日から)

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
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾

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
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑

川合是彰
小林裕子
三枝順三***

布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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

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)について、各種試験成績を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、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)、亜急性吸入毒性(ラット)、発生毒性(ラット)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、1-メチルシクロプロペン投与による影響は、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。

食品に残留する農薬の安全性を評価するための試験は、通常、経口投与で行われるが、本剤の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、尿及び糞中排泄率並びに速やかな気相への拡散から、本剤は最大10%程度吸収されると推定された。したがって、試験方法等の制限があるものの、食品健康影響評価は可能と考えられた。

食品安全委員会は、厳密な意味での一日摂取許容量(ADI)を求めることはできないと考えた。

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-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

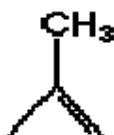
4. 分子式

C_4H_6

5. 分子量

54

6. 構造式



7. 開発の経緯

1-メチルシクロプロペン（以下「1-MCP」という。）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、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。

諸外国では、米国、英国等の約 20 カ国でりんご、なし等に登録されている。

2005 年 1 月にローム・アンド・ハース ジャパン株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：りんご、かき及びなし）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、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 1-MCP に換算した。検査値等略称は別紙に示されている。

1. 動物体内運命試験

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.]において「低濃度」という。）又は 1,000 ppm（以下[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、雄及び雌でそれぞれピーク時濃度の 62 及び 67%が、血漿中では、それぞれ 46 及び 50%が消失した。高濃度暴露群の全血中では、雄及び雌でそれぞれ 44 及び 50%が、血漿中では、それぞれ 13 及び 16%が消失した。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。

組織残留率並びに尿及び糞中排泄率[1.(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 2）

表 1 血中放射能濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)

暴露量 (ppm)	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	雄	全血	1.10	1.96	0.75
		血漿	1.72	2.58	1.42
	雌	全血	1.23	2.07	0.70
		血漿	1.32	1.96	1.01
1,000	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、低濃度暴露群で総処理放射能 (TAR) の 0.3%以下、高濃度暴露群で 0.1%TAR 以下であった。(参照 2)

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

暴露量 (ppm)	性別	投与 24 時間後
100	雄	肺(1.78)、肝臓(1.23)、腎臓(0.85)、脾臓(0.54)、カーカス ¹ (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	雄	肝臓(3.35)、肺(3.48)、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 2)

表 3 尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

暴露量 (ppm)	性別	100		1,000	
		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. 植物体内運命試験

収穫後約 4 カ月間、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 4 に、りんご部位別放射能残留量の分布は表 5 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、全果汁中では総残留放射能 (TRR) の 1.8% (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。

部位部の残留濃度は果皮>芯>果肉であり、果肉への残留は全体の 14.6%TRR と低かった。

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 4 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	0.05	1.8	0.03	1.14	0.02	0.84

表 5 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	0.96	35.4
果肉	0.39	14.6

りんご組成別放射能残留量の分布は表 6 に示されている。

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 3)

表 6 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	0.19	7.6	0.08	5.8	0.05	5.5	0.07	19.1
脂質/脂肪	0.07	3.0	0.03	2.5	0.01	1.4	0.03	8.2
タンパク質	0.30	12.0	0.05	3.7	0.22	24.7	0.04	10.0
デンプン	0.05	2.1	0.01	0.5	0.01	0.7	0.04	11.1
セルロース /リグニン	1.73	69.4	1.05	81.0	0.53	60.7	0.16	44.5

*：りんご全体として測定された放射能を母数にとった%TRR。

**：各部位の各成分からの測定値を足したものを母数とした%TRR。

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% を越えたことから、水中で不安定であると考えられた。(参照 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 $^{\circ}\text{C}$ 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、1日の日照時間を12時間とした場合、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/cm³とした場合、43分(0.03日)と算出された。(参照5)

5. 作物残留試験

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。

結果は表7及び8に示されている。1-MCPの最高値は、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6~8)

表7 りんごにおける残留試験成績

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	4.06	2.65	
				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	/
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 (グラニー史密斯) 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		
			48	4.74	3.84		
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		
			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99L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。

表 8 なし及びかきにおける残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (有効成分量) 使用量 使用方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値(μg/kg)	
					最高値	平均値
なし (全果実) 2006年	1	くん蒸剤 (0.14%) 1,000 μg ai/kg 2.4 mg ai/m ³ 24時間くん蒸	1	1	<10	<10
かき (へたを除 いた果実) 2006年	1	くん蒸剤 (0.14%) 1,000 μg ai/kg 2.4 mg ai/m ³ 24時間くん蒸	1	2	<10	<10

- ・ 0.14%くん蒸剤を 24 時間くん蒸処理した。
- ・ すべ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。

上記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た際に食品中より摂取される推定摂取量が表 9 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、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すべ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 9 食品中より摂取される 1-MCP の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
りんご	0.0054	35.3	0.19	36.2	0.20	30	0.16	35.6	0.19
合計			0.19		0.20		0.16		0.19

- ・ 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 10~12 年の国民栄養調査 (参照 34~36) の結果に基づく摂取量 (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)
- ・ なし及びかきのデータはすべて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

モルモット及び人血を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 9)

表 10 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	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	組織病理学的作用	Hartley モルモット	雄 3 雌 3	0、1,000 (吸入)	1,000	—	雌 1 匹に腎皮質尿細管上皮細胞の軽度な多巣性肥大が見られたが、検体に起因するものではなく、偶発的であると考えられた。
血液	溶血作用	人血	—	0、3、10、30 mg/10 mL 血 球懸濁液	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。

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 11 に示されている。
(参照 10~12)

表 11 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	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮*	SD ラット	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.5**	>2.5**	

* : 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)を用いた。

** : 試験期間中に検体が摂取した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。軽度の眼刺激性及び弱い皮膚刺激性が認められた。
(参照 13、14)

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 15)

9. 亜急性毒性試験 (吸入)

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 12 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 12 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		1,031	
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°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。

各暴露群で認められた主な所見は表 13 に示されている。

対照群の雄で 5 及び 9 週目にそれぞれ 1 例（計 2 例）が死亡したが、死亡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、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脾赤色髄のヘモジデリン沈着増加等が認められたので、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 16）

表 13 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 ・ 肝及び脾比重量²増加 ・ 脾肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化 ・ 脾髄外造血増加 	<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 ・ 脾肥大 ・ 腎皮質尿細管上皮細胞の核肥大、色素沈着、尿細管細胞壊死 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾髄外造血増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎皮質尿細管上皮の硝子滴増加、細胞質内の好酸性組織構造増加 ・ 脾赤色髄のヘモジデリン沈着増加、うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾赤色髄のヘモジデリン沈着増加、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 [発生毒性試験]

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 14 参照、6 時間/日）暴露して発生毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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 (骨髓細胞) (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。

1 2. 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℃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：脾赤色髄のヘモシデリン 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

<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、一部公表予定
- 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
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-170825-methylcyclopropene.pdf>)
- 23 第 109 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai109/index.html>)
- 24 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
- 25 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
- 26 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai9/index.html)
- 27 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
- 28 第 29 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai29/index.html)
- 29 第 51 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai51/index.html)
- 30 第 31 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai31i/index.html)
- 31 第 53 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai53/index.html)
- 32 第 57 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai57/index.html)
- 33 第 57 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai58/index.html)
- 34 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 35 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 36 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 37 US EPA : Federal Register/Vol.67, No.144, 48796~48800(2002)
- 38 EFSA : Scientific Report (2005) 30, 1-46, Conclusion on the peer review of 1-methylcyclopropene (2005)
- 39 英国 : Consultation report for 1- methylcyclopropene; Prepared by the RMS United Kingdom based on the draft assessment report of April 2003 and the evaluation of relating comments (2003)