

## 農 薬 抄 録

一般名 1-メチルシクロプロペン  
(植物成長調整剤)

(改定年月日) 平成 21 年 4 月 22 日

(作成会社名) ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社

## 目次

	頁
I. 開発の経緯	3
II. 物理的・化学的性状	6
III. 生物活性	14
IV. 適用及び使用上の注意	15
V. 残留性及び水質汚濁性	16
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	22
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	24
VIII. 毒性	25
1. 原体	
(1) 急性毒性	29
(2) 90日間反復吸入毒性	31
(3) 催奇形性	39
(4) 変異原性	41
(5) 生体機能への影響に関する試験	43
(参考) 諸外国での1-メチルシクロプロペンの安全巾 (MOS: Margin Of Safety)、 1日摂取許容量 (ADI)、残留基準 (MRL)	
2. 製剤	
(1) 急性毒性	48
(2) 眼刺激性	50
(3) 皮膚刺激性	51
(4) 皮膚感作性	52
(5) 変異原性	54
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	66
[附] A. 1-メチルシクロプロペンの開発年表	76
B. スマートフレッシュくん蒸剤の製剤について	77

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

## 開発の経緯

1. アメリカ合衆国ノースカロライナ大学の E.C.Sisler 教授は、1-メチルシクロプロペン (1-MCP) がカーネーションの切り花の鮮度保持に効力を有することを発見し、本化合物を花卉の鮮度保持に実用化すべくフローラライフ社を設立し開発を開始した。

ローム・アンド・ハース社は 1999 年に 1-メチルシクロプロペンの世界全域における食用作物への開発・販売・使用権、及びアメリカ合衆国以外での花卉類への開発・販売・使用権を Sisler 教授及びフローラライフ社より譲り受け、開発を開始した。

1-メチルシクロプロペンは、分子量 54 の低分子炭化水素気体であるが、通常の気体保存容器に高濃度で保持すると異性化しやすくまた大気、酸素中で高濃度になると爆発性も有するので、通常の気体としての製造、運搬、保管、使用をするには不向きであったが、 $\alpha$ -シクロデキストリンで包接化合物とすることにより安定化でき、本包接化合物に水を加えると、1-メチルシクロプロペンを完全に発生させることができることを見出し、安全に使用できる道が開けた。

農産物生産の産地集約化、流通の広域化に伴い、収穫から消費の間での農産物の商品価値を維持する貯蔵技術は様々な技術の応用により発展してきたが、なかでも温度と大気成分の管理による農産物の呼吸管理技術とエチレンの生理作用発現を防ぐ技術は貯蔵における核心的技術である。メチオニンを前駆物質として植物体内で生成される植物ホルモンの一種であるエチレンは、植物の多くの生理作用を司っているが、鮮度と関係深い作用は、呼吸作用の促進、葉緑素の分解促進、葉・花の離脱促進、果実の成熟促進、他感作用、老化促進があり、これらの作用はいずれも農産物の劣化を促す。従って、鮮度保持技術の一重要分野は内生・外生エチレンの植物体に対する影響を除去する技術である。内生・外生エチレンが植物体に存在するエチレン受容体と結合することにより上記の生理作用を司る酵素を合成する遺伝子が誘導される。また、エチレンはいわゆるクライマクテリックな果実においては、エチレンの自己生産を級数的に増大させ、急速に果実を熟成・老化させることが知られている。

1-メチルシクロプロペンは植物体のエチレン受容体にエチレンと拮抗するかたちでエチレンの約 10 倍の強さで結合することにより、エチレンが受容体と結合してその生理活性を発現するプロセスを阻害し、エチレンがもたらす植物体の生理的变化、老化、劣化を大幅に遅延させる作用を有する。

容積比 500~1,000 ppb の極低濃度で 1-MCP を含む (1-MCP 重量 1.12~2.24 mg/m<sup>3</sup>) 大気に、クライマクテリックな果実であるりんご、かき、なしを曝すことにより、エチレンのこれらの果実に対する生理作用を抑制し、結果として果実の貯蔵性、日持ち性を向上させることができることが過去 3 年間の日本における試験で確認された。

従来、エチレン阻害剤として、STS (チオ硫酸銀)、AOA、AVG、AIB、PACME、DPSS、NBD、PPOH、DACP 等が知られているが、STS を除きいずれも実用上問題がある。STS は重金属化合物であるが、現在切り花の延命剤として広く使用されている。エチレンを吸着、分解する技術も確立されているが、内生エチレンの制御が出来ないため十分な効果が得られていない。

りんごの長期貯蔵には CA 貯蔵法、冷蔵貯蔵法が確立し、CA 貯蔵中のりんごの褐変問題が若干あるが、広く実用されている。1-メチルシクロプロペンは CA 貯蔵との併用、低温貯蔵との併用も可能であり、低温貯蔵との併用では、CA 貯蔵単独よりもよい貯蔵性の結果を出している。なし、かきにおいては果実の軟化が早く起こるため、貯蔵せずに収穫・選果・包装後ただちに出荷されるのが一般的であるが、流通段階で果実の軟化が起こり商品性をうしなうことがある。1-メチルシクロプロペンの使用により、従来の貯蔵技術に関わるコストの低減、流通段階における劣化による販売不可能商品の発生を低減することが期待されている。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

2. 海外においては、りんご、かき、なし以外の農産物にも広く研究開発がなされている。大気に対する容積比 1 ppm 以下という極低濃度を貯蔵庫等の密閉系に使用すること、作物残留量が理論最大値（処理した 1-メチルシクロプロペンの全量が作物に残留すると仮定した残留量）が 10 ppb 以下、実残留量が数 ppb レベルであること、変異原性、繁殖毒性が認められないこと、90 日間吸入毒性試験での無作用量と推定される人への最大暴露量から得られるマージン オブ セーフティーが非常に大きいことから、アメリカ合衆国環境庁（EPA）は 1-メチルシクロプロペンをグリーン ペスティサイド、バイオ ペスティサイドと分類し、発ガン性試験等の長期毒性試験成績及び作物残留試験成績の提出は不必要と決定し、さらに残留基準の設定も不要として、2002 年 7 月に多くの作物に農薬登録を認可した。

ヨーロッパ連合諸国においては、イギリスを窓口国として登録申請がなされ 2003 年 10 月には登録が認可され、引き続き 2004 年 2 月にはオランダ、オーストリア、ベルギーで、2005 年にはスイスで登録が認可された。

ニュージーランド、南アフリカ共和国、メキシコ、チリ、アルゼンチン、コロンビア、ブラジル、イスラエル、コスタリカ、オーストラリア、カナダ、中国、トルコ、韓国においてもアメリカ合衆国と同様な安全性に対する判断に基づき、すでに農薬登録が認可されている。

2002 年にはアメリカ合衆国における 1-メチルシクロプロペンの実使用はりんごに限定されたが、総生産量の約 10%に相当する 40 万トンのりんごに 1-メチルシクロプロペン（商品名スマートフレッシュ）が処理されたと推定されている。2005 年には、りんご総生産量の 50%以上に処理されたと推定されている。

アルゼンチン、チリでは 2002 年に主にりんごに試験的に使用されたが、両国及びニュージーランド、南アフリカ共和国、メキシコ、コロンビアにおいては 2003 年からりんご、キウイフルーツ、アボカド、トマト等に本格的に使用され始めた。2004 年には、登録認可されたすべての国において商業的に使用された。

2006 年 9 月現在の、各国での登録認可状況を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

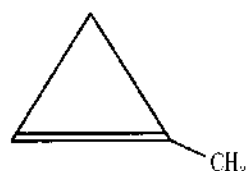
国名	登録認可年	登録作物
アメリカ合衆国	2002	りんご、メロン、トマト、西洋なし、アボカド、プラム、マンゴー、パパイヤ、キウイフルーツ、ネクタリン、あんず、もも、なし
ニュージーランド	2002	アボカド、りんご、なし、バナナ、キウイフルーツ、トマト、ブロッコリー、レタス、きゅうり、キャベツ、にんじん、マンゴー、切花、鉢花
南アフリカ共和国	2002	りんご、アボカド、キウイフルーツ
チリ	2001	りんご
アルゼンチン	2001	りんご、プラム
コロンビア	2001	制限無し
メキシコ	2002	りんご、パパイヤ、アボカド、なし、メロン、きゅうり、とうがらし、キウイフルーツ、かき、プラム、トマト、かぼちゃ、もも、ナツメヤシ
英国	2003	りんご
ブラジル	2003	りんご、トマト、パパイヤ、マンゴー、グアバ、バナナ、メロン、アボカド
イスラエル	2003	りんご、かき、アボカド
コスタリカ	2003	バナナ、メロン、パイナップル、マンゴー、パパイヤ
オランダ	2004	りんご、チューリップ球根
オーストリア	2004	りんご
ベルギー	2004	りんご
オーストラリア	2004	りんご
カナダ	2004	りんご
中国	2004	りんご
韓国	2005	りんご
トルコ	2005	りんご
スイス	2005	りんご
ドイツ	2006	りんご
フランス	2006	りんご
スペイン	2006	りんご
イタリア	2006	りんご
ホンデュラス	2006	メロン、パパイヤ、バナナ、マンゴー、トマト、アボカド、ブランタン
スペイン	2007	りんご、柿、トマト、プラム
ポーランド	2007	りんご

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名 1-メチルシクロプロペン  
1-methylcyclopropene ( IUPAC 名が比較的簡単なため、ISO は一般名をつける必要なしと判断)
- 2) 別名商品名 : スマートフレッシュ™  
試験名 : AF-1、1-MCP
- 3) 化学名 1-メチルシクロプロペン  
1-methylcyclopropene (IUPAC 名)

### 4) 構造式

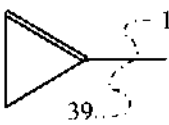
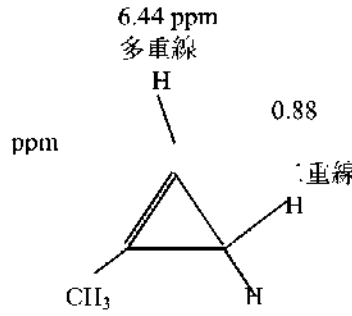


- 5) 分子式 C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>
- 6) 分子量 54
- 7) CAS NO. 3100-04-7

### 2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値(測定条件)	測定方法/試験機関/GLP
1. 色調	無色	常温常圧で目視/RCC 社/GLP/2002
2. 形状	気体	常温常圧で目視/RCC 社/GLP/2002
3. 臭気	刺激性微甘臭	常温常圧で官能検査 /RCC 社/GLP/2002
4. 密度	20°Cで 2.24g/L	OECD ガイドライン 109 に準拠。純度の高いガス体は不安定であるので重量測定ができず、分子量と理想気体式を用いて計算 /RCC 社/GLP/2002
5. 融点	< -100°C	OECD ガイドライン 102 に準拠。安全性への配慮からガス体を直接測定はできず、α-シクロデキストリン包接化合物を用いたが融点を得られず、文献データとの比較をした。 /RCC 社/GLP/2002
6. 沸点	4.68°C	OECD ガイドライン 103 に準拠。ガス体を直接測定できず、α-シクロデキストリン包接化合物を加熱し、相転移を DSC カロリー計で測定し、測定値をもとに Meissner 法で計算 /RCC 社/GLP/2002
7. 蒸気圧	2x10 <sup>5</sup> Pa (25°C)	OECD ガイドライン 104 に準拠。α-シクロデキストリン包接化合物を加熱し、相転移を DSC カロリー計で測定し、測定値をもとに Meissner 法で算出した 1-メチルシクロプロペンの沸点と類縁化合物の沸点をもとに Modified Watson Vorrelation 法で計算 /RCC 社/GLP/2002

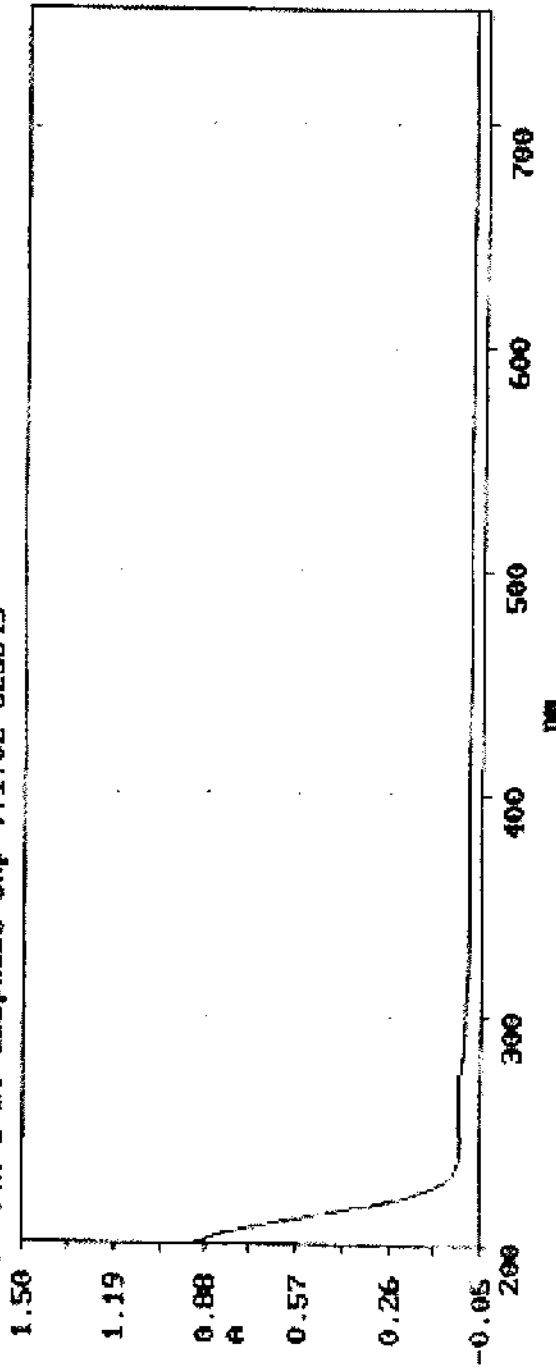
8. 溶解度	水	137mg/L (20°C)	OECD ガイドライン 105 に準拠。α-シクロデキストリン包接化合物から発生させた 1-メチルシクロプロペンを飽和状態まで水に溶かし、水中の 1-メチルシクロプロペンを GC 法で測定 /RCC 社/GLP/GLP/2002	
	有機溶媒	n-ヘプタン	>2,500mg/L (20°C±1°C)	EEC 指針 94/37 No.L164/69 に準拠。α-シクロデキストリン包接化合物から発生させた 1-メチルシクロプロペンを飽和状態まで溶媒に溶かし、溶媒中の 1-メチルシクロプロペンを GC 法で測定 /RCC 社/GLP/GLP/2002
		キシレン	>2,300mg/L (20°C±1°C)	
		ジクロロメタン	>2,000mg/L (20°C±1°C)	
		アセトン	>2,400mg/L (20°C±1°C)	
		メタノール	>11,250mg/L (20°C±1°C)	
酢酸エチル	>12,500mg/L (20°C±1°C)			
9. オクタノール/水分配係数 (log Pow)		2.4 (26°C)	OECD ガイドライン 117 に準拠。HPLC 法 /RCC 社/GLP/2002	
10. 加水分解性(DT <sub>50</sub> )		加水分解率(%) (2.4 時間) (50°C) pH4.0 >50 pH7.0 >50 pH9.0 >50	OECD ガイドライン 111 に準拠。1-メチルシクロプロペン水溶液と各 pH の緩衝液を混合し、50°C に保ち経時的に 1-メチルシクロプロペン濃度を GC で測定/RCC 社/GLP/2002	
11. 解離定数		測定不能	省略理由書	
12. 安定性	引火性	1-MCP 引火濃度 下限: 1.25~1.60% 上限: 10.29~10.36%	5L 容のフラスコに所定量の 1-メチルシクロプロペンを導入し、空気と平衡状態にし、電気発火で着火濃度を測定。 Rohm and Haas Company/ 非 GLP	
		引火に必要な酸素最低濃度 7.5~7.9%	5L 容のフラスコに所定量の酸素を導入し、1-メチルシクロプロペンと平衡状態にし、電気発火で着火濃度を測定。 Rohm and Haas Company/ 非 GLP	
		最小着火エネルギー 0.2~0.5 mJ (19.5°Cで)	試験容器に検体を入れ、電気発火させ着火時の静電容量を ICR 計で測定し、 E=1/2CxV <sup>2</sup> 式よりエネルギーを算出。 Rohm and Haas Company 非 GLP	
	爆発力	3.0~172.1bar-m/sec Pmax(Bar) 8.5, DP/DT(bar/Sec)-635 が観測された。 水素よりは低いがエタン、ペンタン、プロパンの爆発力に同等から優る結果であった。	20L 容球形容器内に様々な混合比で 1-メチルシクロプロペンと空気の混合物を入れ、電気着火し Kistler 圧カインデューサーで爆発圧を測定した。 Rohm and Haas Company /非 GLP	
	光酸化	K <sub>abstr</sub> : 0.155×10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /mole/s K <sub>add</sub> : 86.900×10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /mole/s K <sub>OH</sub> : 87.055×10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /mole/s 半減期: 0.123 日 (12h 太陽光)、0.061 日 (24h 太陽光)	Atokins らによって開発された構造活性コンピュータプログラムを用いて計算した。 RCC 社/非 GLP	
熱	測定不能	省略理由書		
13. スペクトル	UV	気相: ε <sub>(290nm)</sub> =0.019 l/mol/cm 測定条件: 波長: 200~750nm, セル長: 1cm 走査時間: 1.5 秒 温度: 室温(約 22 度)	Rohm and Haas Company /非 GLP	

	<p>水相：  <math>\epsilon_{(290\text{ nm})}=150\text{ l/mol/cm}</math>                  測定条件：                  波長：200~750nm,                  セル長：1cm                  走査速度：120nm/分                  温度：室温（約22度）</p>	<p>OECD ガイドライン 101 準拠。                  RCC 社/GLP/2002</p>
IR	<p>吸収帯 <math>\text{cm}^{-1}</math> 吸収基                  288 ~ 2986 <math>\text{C-H}_3, \text{CH}, \text{CH}_2(\text{環})</math>                  1779 ~ 1797 <math>\text{C}=\text{C}(\text{環})</math>                  1032 ~ 1041 3員環(骨格)                  1397 ~ 1496 環状アルカン                  695 <math>\text{CH}_2</math>                  ~695 <math>\text{C-H}_3, \text{C}-\text{C}, \text{CH}_2</math></p>	<p>EEC 指針 79/831 準拠                  RCC 社/GLP/2002</p>
MS	<p>M/Z 値 54 <math>\text{M}^+</math>                  50 54 - 4                  39 54 - 14                  27 54 - 27</p> 	<p>EEC 指針 79/831 準拠                  RCC 社/GLP/2002</p>
NMR	 <p>6.44 ppm 多重線                  H                  ppm                  0.88                  二重線                  H  <math>\text{CCl}_4</math>                  2.15 ppm                  二重線                  H</p>	<p>EEC 指針 79/831 準拠                  RCC 社/GLP/2002</p>
(参考) ヘンリー係数	<p>22°Cで 2.7 (実測値)                  0.8 atm <math>\text{m}^3/\text{mol}</math> (計算値)</p>	<p>Rohm and Haas Company 2001年 非 GLP                  RCC 社 2002年 非 GLP</p>



1-メチルシクロプロペン 赤外線吸収スペクトル

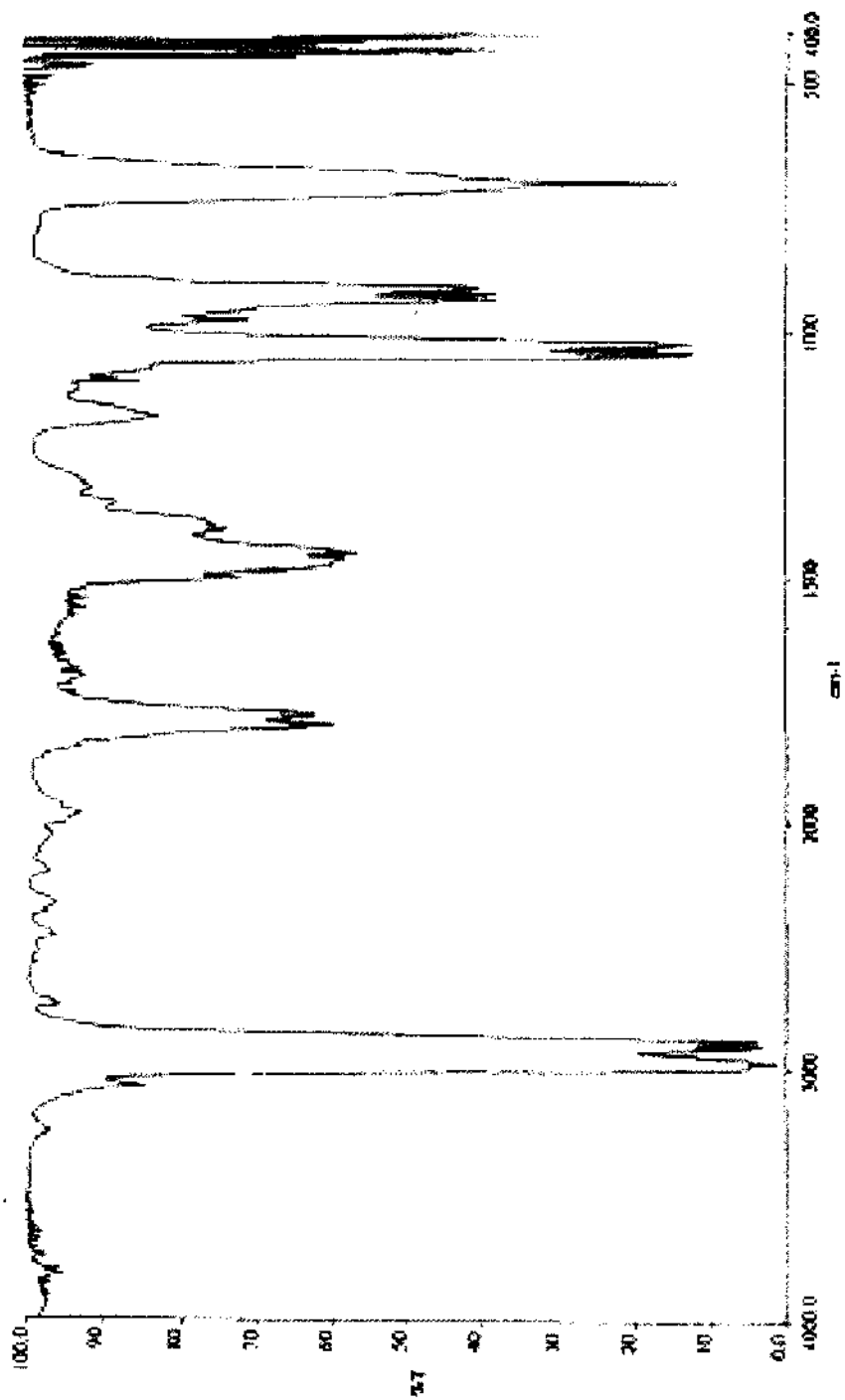
K: 002: 750.0 - 200.0 cm: pts 551: Int 1.00: ord -0.000 - 0.9304 A  
Inf: H2O with 1 ml Gasphase bnp 4.1.02 823645



READY █ gain 0.050 ymax 1.100  
y(es), N(o), C(Change parameters)

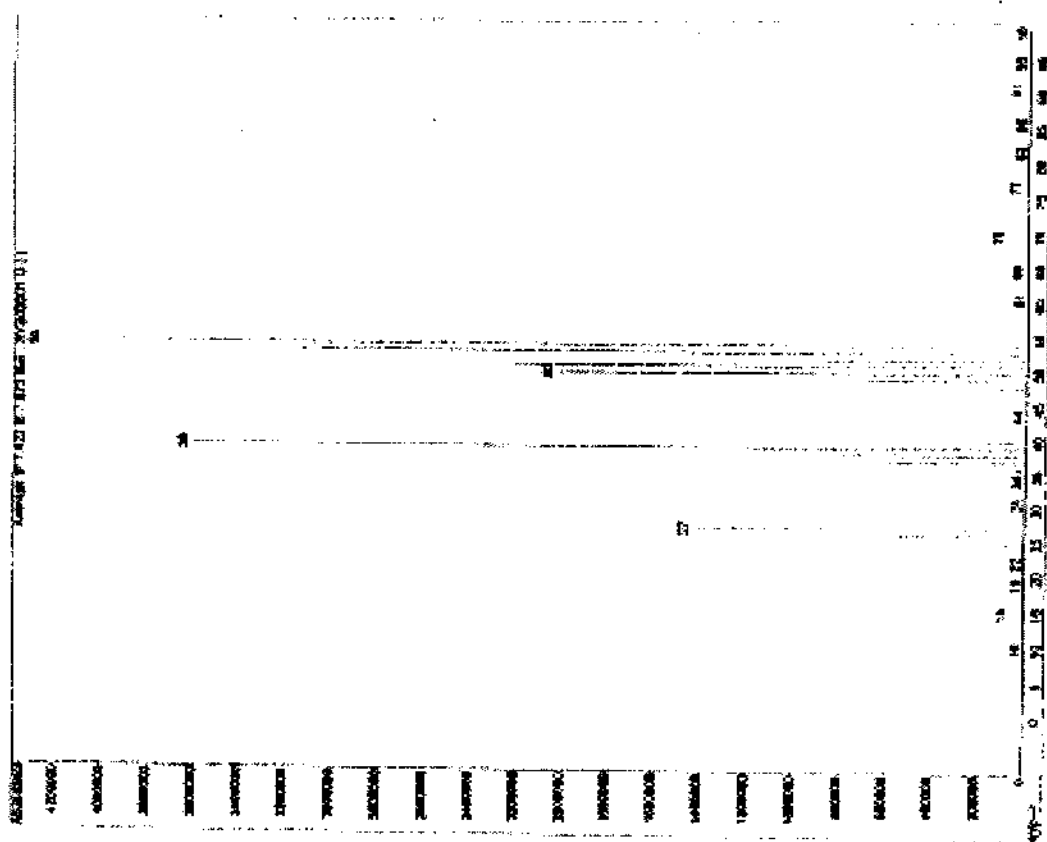
RENDERER : MAGCORDER : SCAN X : MAGCORDER :

1-メチルシクロプロパン 赤外吸収スペクトル



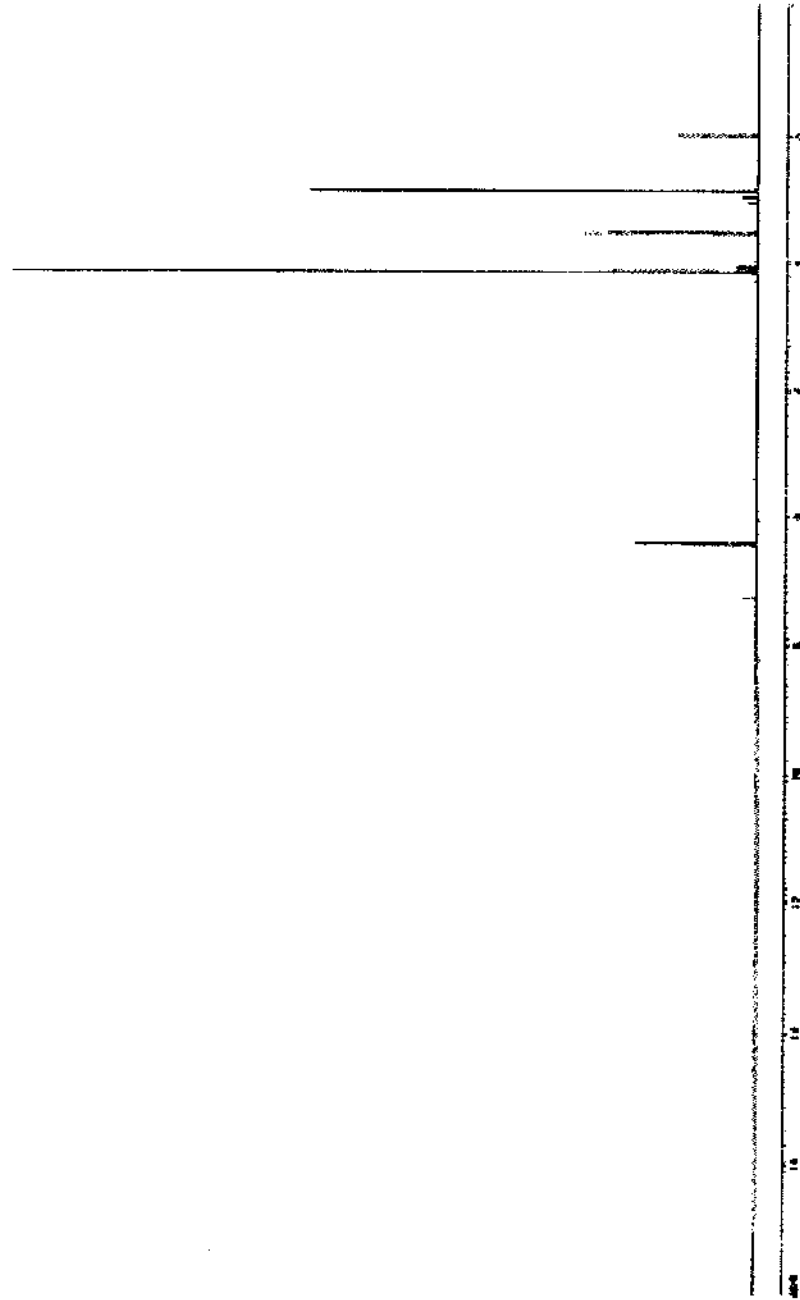
本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はサム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

サム・アンド・ハース・ジャパン株式会社 質量管理システム




本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

1...メタルシタロプロペン 横置気井場スベタトル



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

### 3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	1-メチルシクロ ロペン	1-メチルシクロ プロペン		C <sub>4</sub> H <sub>6</sub>	54	>96	95.4- 98.8

### 4. 製剤の組成

#### 1) 3.3% くん蒸剤

1-メチルシクロプロペン原体 3.3%

包接剤等 96.7%

### III. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

りんごの収穫果実の貯蔵性向上、なし、かきの収穫果実の日持ち性向上。  
メロン、トマト、西洋なし、アボカド、プラム、マンゴー、パパイヤ、キウイフルーツ、ネクタリン、もも、バナナ、ブロッコリー、レタス、きゅうり、キャベツ、にんじん、かぼちゃ、ナツメヤシ、とうがらし、アスパラガスの貯蔵性、日持ち性向上。  
切花、鉢植え花卉の日持ち性向上。

#### 2. 作用機構

植物ホルモンであるエチレンは、成熟促進、離層形成、葉緑素の退色等植物の生理に深く関与する植物ホルモンの一種であるが、本農薬の有効成分1-メチルシクロプロペンは植物体にあるエチレンの受容体にエチレンの10倍の親和力で結合し、エチレンが受容体に結合するのを阻害することにより、エチレンの生理信号を阻害し、エチレンが引き起こす一連の生理作用を阻害、遅延させる作用を有する。

エチレンはその受容体に結合すると、受容体がそれまで発信していた加齢、成熟を抑える信号を解除し、過熟に関わる酵素の誘導を司る遺伝子を活性化する。その結果、例として、細胞壁の軟化を促進する酵素を誘導することが報告されている。1-メチルシクロプロペンは、エチレンの受容体に対する解除信号の伝達阻害を介して軟化関連酵素遺伝子の発現を抑制することにより果実軟化を抑制する。

1-メチルシクロプロペンをクライマクテリック果実に処理すると、現象としては、エチレンの発生抑制、呼吸量抑制、果実軟化抑制、果実酸度低下抑制、緑色保持等が認められ、結果的には果実の貯蔵性、日持ち性が向上する。

#### 3. 作用特性

1-メチルシクロプロペンの作用機構は、エチレン受容体と結合することによるエチレンのホルモン作用発現の阻害であるため、従来のエチレン吸着剤、エチレン分解剤とは異なり、外性エチレンだけでなく、植物が自ら生成する内生エチレンに対しても有効である。

また、1-メチルシクロプロペンは気体であり、果実をはじめとする農産物に浸透しエチレン受容体に到達するため、非常に低い濃度で効果を示す。

従来日持ち性向上、保存性向上には低温管理が使われているが、本剤は常温処理、低温処理、及び果実の低温管理、常温管理のいずれの組み合わせでも効果が期待でき、低温管理に伴う低温倉庫、低温輸送機器等に関わるコスト及びエネルギーコストの低減が期待できる。また、流通農産物の損耗の低減も期待できる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

#### IV. 適用及び使用上の注意

##### 1. 使用目的の範囲及び使用上の注意

作物名	使用目的	使用時期	使用有効成分濃度	製剤使用量	使用方法
リンゴ	収穫果実の貯蔵性向上	収穫直後 ～6日後	1000 ppb (2.24mg/m <sup>3</sup> )	68 mg/m <sup>3</sup>	水に入れて発生する気体で密閉条件において12-24時間くん蒸暴露
ナシ カキ	収穫果実の日持ち性向上	収穫直後 ～2日後	500～1000 ppb (1.12～2.24mg/m <sup>3</sup> )	34～68 mg/m <sup>3</sup>	水に入れて発生する気体で密閉条件において12-24時間くん蒸暴露

##### 使用上の注意事項

- (1) 本剤の所定量を水の漏らない容器にとり、少量の水を加え、処理期間中この容器を暴露室内に静置すること。
- (2) 処理期間中は気密を保つようにし、扉等を開放しないこと。
- (3) 暴露中はエチレン分解剤、エチレン吸収剤、エチレン分解機を使用しないこと。
- (4) リンゴでは品種によっては処理時期が遅れると効果の劣る場合がある。
- (5) 水分に触れると有効成分を放出するので、ぬれた手で取り扱わないこと。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はコム・アンド・ハウス・ジャパン株式会社にある。

## V. 残留性及び水質汚濁性

### 1. 作物残留性試験

#### <作物残留性試験一覧>

資料 No.	試験の種類・ 被検物質	供試作物・ 品種	使用量	使用 方法	分析結果 (ppb)	試験機関
2-1	作物残留性試験 1-メチルシクロ プロペン	なし 幸水	1000 ppb	くん蒸	<10	残留農薬 研究所
2-2	作物残留性試験 1-メチルシクロ プロペン	かき とね早生	1000 ppb	くん蒸	<10	残留農薬 研究所



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は、ホーム・アンド・ホース・ジャパン株式会社にある。

なし、かき残留試験成績概要書

1) 分析法の原理と操作概要

密閉型試料調製装置（添付写真参照）内で果実を塩基性塩飽和溶液と混合、粉碎し、気体として分離する 1-メチルシクロプロペンを含む空気層を密閉調製装置の頂部空間から採取し、水素炎イオン化検出器のついたガスクロマトグラフで 1-メチルシクロプロペンの濃度を定量し、理想気体の状態式を用いて得られた濃度を重量に換算し、試料の重量との比から残留量を算出する。

濃度定量の検量線はイソブチレンを用いて作成する。

定量限界は 0.01 ppm、検出限界は 0.005 ppm である。

ガスクロマトグラフのカラムは Varian 製 Para BONDQ。キャリアーガスはヘリウム、水素。

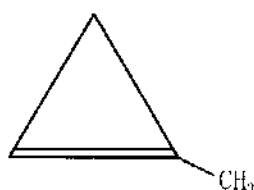
2) 分析対象の化合物

化学名：1-メチルシクロプロペン

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>

分子量：54.1

構造式：



検量線用化合物

イソブチレン

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>

56.1

H<sub>2</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			試料分析 年月日
					公的分析機関			
					1-メチルシクロプロペン			
					分析値	分析値	平均値	
残留農薬研究所								
なし (露地) (全果実)	くん蒸剤 (0.14%) 有効成分 1000ppb、 2.24mg/m <sup>3</sup> 24時間くん蒸	埼玉県 立園芸 試験場	1	1  くん蒸 1日後	<0.01	<0.01	<0.01	H18/8/11
かき (施設) (へた以外の 果実)	くん蒸剤 (0.14%) 有効成分 1000ppb、 2.24mg/m <sup>3</sup> 24時間くん蒸	和歌山 県果樹 試験場 かき・ もも研 究所	1	1  くん蒸 2日後	<0.01	<0.01	<0.01	H18/8/23

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

りんご残留試験成績概要書

リンゴにおける作物残留試験

(資料 No.18)

試験機関：Rohm and Haas Company  
[ GLP 対応 ]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロム・アント・ハス・シヤン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はホーム・アット・ハース・ジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アド・ハース・ジャパン株式会社にある。

## 2. 土壌残留性、後作物残留性、

資料 No.	試験の種類・被検物質	供試土壌、作物・品種	使用量	使用方法	分析結果 (ppb)	試験機関
	土壌への残留性に関する試験成績	提出除外 倉庫等施設内でのみ使用される。有効成分は蒸気圧が高く常温で気体であるため使用後大気中に速やかに拡散されるので土壌に残留するおそれがない。				
	後作物残留性に関する試験成績	提出除外 本剤は施設内でのみ使用される剤であり、有効成分は蒸気圧が高く常温で気体であるため使用後大気中にすみやかに拡散されるので後作物に対する影響はない。また同じ理由により土壌に残留するおそれがないので、土壌残留による後作物への影響もない。				

## 3. 水質汚濁性

資料 No.	試験の種類・被検物質	供試土壌、作物・品種	使用量	使用方法	分析結果 (ppb)	試験機関
	水質汚濁性に関する試験成績	提出除外 水田で使用されない。				

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は、ムン・アント・ハス・ジャパン株式会社にある。

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

#### <水産動植物に対する影響試験一覧>

NO	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC <sub>50</sub> 又は EC <sub>50</sub> 値 (ppm)	試験機関 (報告年)
14 (GLP)	魚類急性毒性試験 3.3% くん蒸剤	ニジマス	7	半止水法、4L ガラスボトル 密栓法、被験物質含有水を毎日交換	12.5～13.0°C	96時間 25 ppm 以上、 (有効成分実測値：0.966 ppm 以上)  (大気中に 1-メチルシクロプロペンが 1000 ppm の濃度で存在した場合の水中濃度をヘリーの法則を用いて計算し、その濃度の 1-メチルシクロプロペンを発生する製剤の量を用量とした。)	ワイルドライフ インターナショナル (2001)
15 (GLP)	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 3.3% くん蒸剤	ミジンコ <i>Daphnia magna</i>	10 3 反復	止水法、500ml ガラスボトル、密栓法、	20.4～21.0°C	48時間 25 ppm 以上、 (有効成分実測値：0.776 ppm 以上)  (大気中に 1-メチルシクロプロペンが 1000 ppm の濃度で存在した場合の水中濃度をヘリーの法則を用いて計算し、その濃度の 1-メチルシクロプロペンを発生する製剤の量を用量とした。)	ワイルドライフ インターナショナル (2001)
16 (GLP)	藻類成長阻害試験 3.3% くん蒸剤	藻類 <i>Selenastrum capricornutum</i>	5000 cells/ml	止水法、300ml ガラスボトル、密栓法	23.4～24.3°C	72時間 25 ppm 以上、 (有効成分実測値：0.838 ppm 以上)  (大気中に 1-メチルシクロプロペンが 1000 ppm の濃度で存在した場合の水中濃度をヘリーの法則を用いて計算し、その濃度の 1-メチルシクロプロペンを発生する製剤の量を用量とした。)	ワイルドライフ インターナショナル (2001)
	魚類急性毒性試験 原体	<p>提出除外 本剤の有効成分 1-メチルシクロプロペンは沸点が 4.68°C であり常温では気体である。水溶解度は 20°C で 137 mg/L と高いが、ヘンリー定数が低いことと蒸気圧が高いため水中に溶解しても速やかに大気中に揮散する。 本剤は倉庫等施設内で使用され、使用後有効成分は排気され大気中にすみやかに拡散される。</p> <p>以上のことより、本剤の使用により有効成分が水中に残留するおそれは低い。また、常温で気体であり、水中からの揮散が早い原体を用いた水産動植物での試験は技術的に困難である。</p> <p>α-シクロデキストリンで有効成分を包接し、デキストロースで有効成分濃度を調整した製剤を用い、密栓閉鎖系で行った「魚類急性毒性試験成績」、「ミジンコ類急性遊泳阻害試験成績」、「藻類成長阻害試験成績」は 1-メチルシクロプロペン、α-シクロデキストリン、デキストロースが水中に存在する系での試験であるが、α-シクロデキストリン、デキストロースは糖類であり被験動植物への毒性が低いことより、これらの試験成績は 1-メチルシクロプロペンの被験動植物への影響を検討したものとみなせる。</p>					
	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 原体						
	藻類成長阻害試験						

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

NO	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値 (ppm)	試験機関
	原体ミジンコ類繁殖試験成績 原体	<p>提出除外</p> <p>本剤の有効成分1-メチルシクロプロペンは凝固点がマイナス100℃以下であり常温では気体である。水溶解度は20℃で137 mg/Lと高いが、ヘンリー定数が低いことと蒸気圧が高いために水中に溶解しても速やかに大気中に揮散する。本剤は倉庫等施設内で使用され、使用後有効成分は排気され大気中にすみやかに拡散される。</p> <p>以上のことより、本剤の使用により有効成分が水中に残留するおそれは低く、甲殻類の繁殖に影響を及ぼすおそれがない。</p> <p>常温で気体であり、水中からの揮散が早い原体を用いた水産動植物での試験は技術的に困難である。</p>					

## 2. 水産動物以外の有用生物に対する影響

### <有用生物への影響試験一覧>

資料 No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
17 (GLP)	ミツバチに対する影響試験 製剤 (3.3%)	ミツバチ	20	全身暴露	10 ppm	10 ppm 以上	なし	リンドライフインターナショナル (2001)
	魚影響試験成績 原体または製剤	提出除外理由： 倉庫等施設内でのみ使用されるため。						
	天敵昆虫等影響試験成績 原体または製剤	提出除外理由： 倉庫等施設内でのみ使用されるため。						
	鳥類影響試験成績	提出除外理由： 倉庫等施設内でのみ使用されるため。						

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はオム・アクト・ハウス・ジャパン株式会社にある。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### (ア) 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は、眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないように注意すること。万一眼に入った場合には、直ちに水洗すること。
- (2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので、皮膚に付着しないように注意すること。万一付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 処理中は施設内に入らないこと
- (4) 小児や作業に関係のない者が施設内に立ち入らないよう入り口に表示や施錠をするなど配慮すること。
- (5) 処理終了時には窓等を開放し、十分換気してから室内に入ること。
- (6) 通常の使用方法ではその該当はないが、空気中の有効成分濃度が 1.25% (12,000 ppm) を超えると引火の恐れがあるので火気を使用している部屋で大量に使用しないこと。

### (イ) 製造時、使用時等における事故例

現在までその該当がない。



VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
	急性経口毒性試験成績	提出除外 技術的に、気体状原体を経口投与するのは困難である。本農薬の原体は沸点が4.68℃の気体であり、原体に経口的に暴露される機会は考えられず、原体の急性毒性を判断するには吸入毒性試験が妥当である。						
	急性経皮毒性試験成績	提出除外 原体は常温で気体であり、経皮毒性試験の実施は困難である。本農薬の剤型、使用方法からみて、気体である原体への暴露量は極めて微量である。製剤での試験で代替できる。						
1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入	1,126 ppm	♂1,126 ppm 以上	Rohm and Haas Company (2001年)	29
	皮膚感作性試験成績	提出除外 本農薬の原体は気体であり、皮膚感作性試験の実施は困難である、製剤での試験で代替できる。						
	急性神経毒性試験成績	提出除外 急性吸入毒性試験、90日間反復投与吸入毒性試験等の結果から、神経毒性が示唆されない。						
	急性遅発性神経毒性試験成績	提出除外 急性毒性試験、90日反復吸入毒性試験の詳細な状態観察、機能検査、病理組織学的検査等において、遅発性神経毒性を示唆する症状所見がなく、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がなく、遅発神経毒性を有する恐れがない。						
	90日間反復経口投与毒性試験成績	提出除外 本剤はくん蒸剤で、有効成分は常温で気体であるので90日間反復経口投与試験に代えて90日間反復吸入毒性試験成績で代替できる。						
2 (GLP)	90日間反復吸入毒性	ラット	♂10 ♀10	吸入	0, 24, 107,1031 ppm	♂24 ppm ♀24 ppm	Rohm and Haas Company (2001年)	31
	反復経口投与神経毒性試験成績	提出除外 急性毒性試験、90日反復吸入毒性試験の詳細な状態観察、機能検査、病理組織学的検査等において、神経毒性を示唆する症状所見がなく、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がない。使用方法からみて、有効成分の暴露量がきわめて微量である。						
	21日間反復経皮投与毒性試験成績	提出除外 原体は気体であり使用者等が長期にわたって強い経皮暴露を受ける恐れがないと認められる。製剤の急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて強い経皮毒性を有する恐れがない。						
	28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績	提出除外 急性毒性試験、90日反復投与吸入試験の詳細な状態観察、機能検査、病理組織学的検査等において、特異的な神経毒性を示唆する所見がなく、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がなく遅発性神経毒性を有するおそれがない。						

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
3 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀22	吸入	107, 329, 1029 ppm	107 ppm	Rohm and Haas Company (2001年)	39		
4 (GLP)	変異原性小核試験	マウス	♂5, ♀5 (最高投与量群は7)	吸入	100, 300, 1000 ppm	陰性	Rohm and Haas Company (2001年)	41		
	1年間反復経口投与毒性試験成績、発がん性試験成績、繁殖毒性試験成績	<p>提出除外</p> <p>本農薬は投与量が極めて少なく農作物への残留が 0.01 ppm 以下であり、人が有効成分に暴露・摂取される量が極めて微量である。</p> <p>本農薬の原体は気体でありその性状から反復経口投与試験の実施は困難である。本農薬の成分物質の種類等からみて、その毒性が極めて弱く、また本農薬の使用法からみて、人に対する本農薬の成分物質の暴露・摂取が極めて少なく安全である。90 H 反復吸入毒性試験から得られた無作用量と理論最大残留量および理論最大摂取量の間に大きな安全巾 (MOS) が見込める。</p> <p>変異原性試験の結果、有効成分に変異原性は認められず、催奇形性試験及び 90 H 反復吸入毒性試験で、内分泌組織への影響はなく発がん性の恐れが極めて低い。催奇形性試験の結果から、繁殖毒性、内分泌腺攪乱作用を有する恐れが極めて低い。</p>								
13 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	臨床症状	ELモット	♂2, ♀1, (対照♀1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等	RM Laboratories (2006年)	43
			体温	ELモット	♂2, ♀1, (対照♀1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等		
			痙攣	ELモット	♂2, ♀1, (対照♀1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等		
		呼吸循環器系	心拍	ELモット	♂2, ♀1, (対照♀1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等		
			呼吸	ELモット	♂2, ♀1, (対照♀1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等		

資料 No.	試験の種類・期間			供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量	I.D <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
13 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	自律神経系	瞳孔	モルモット	♂2、♀1、(対照♂1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等	RM Laboratories (2006年)	43
			眼瞼	モルモット	♂2、♀1、(対照♂1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等		
			瞬膜	モルモット	♂2、♀1、(対照♀1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等		
		溶血	人血		In vitro 混和	3,10,30mg/10ml 懸濁液	陰性			
		腎臓病理	モルモット	♂3、♀3、(対照♂♀各1)	吸入	1000ppm	投与に起因すると考えられる変化なし			
		麻酔性	モルモット	♂1、♀2、(対照♂1)	吸入	1000ppm	対照 (空気吸入) と同等			
(参考)	<p>米国環境庁文書 英国 RMS 報告書 カナダ PMR 庁文書 〔諸外国での1-メチルシクロプロペンの安全巾 (MOS)、1日摂取許容量 (ADI)〕</p>			<p>1-メチルシクロプロペンは倉庫等施設内で使用され、その最大使用量は有効成分 2.24 mg/m<sup>3</sup> ときわめて少量である。処理施設 1 m<sup>3</sup> あたりの作物保持量は 250 kg であり、有効成分の全量が作物に残留すると仮定すると残留量は 8.96 ppb となる。実際の残留量は、アイトーブを用いたりんごでの残留試験によると処理量の 1/3 であった。ラットでの 90 日反復吸入毒性試験から得られた最大無作用量は 9 mg/kg/日であった。</p> <p>このような結果に基づき、アメリカ合衆国、ニュージーランド、オーストラリアを始めとする、登録をすでに認可した多くの国々においては、使用量および残留量が低く、かつ毒性が弱いとの判断から残留基準設定の免除をしている。</p> <p>ヨーロッパ連合においては、イギリスが窓口国として安全性評価を進め、90 日吸入毒性試験でえられた NOEL9 mg/kg/日をもとに、吸入毒性から摂食毒性への外挿要因 1/10 を更に加えて PIDI (Provisionally Tolerable Daily Intake: 仮 1日摂取許容量) を 0.0009 mg/kg/日とし、残留量が 0.01 ppm 以下であるので、一律基準 10 ppb (0.01 ppm) を残留基準とした登録が 2003 年 9 月に認可され、引き続き 2004 年 2 月にオランダ、オーストリアで認可された。</p> <p>カナダにおいては、ADI の設定はできないが、90 日吸入毒性試験、催奇形性試験において害作用が見られなかったため MOE (Margin Of Exposure、被曝巾) を計算し MOE=800,000 を得、農薬登録を認可した。</p>						

2. 製剤（試験系で原体を発生）を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	5000	♂5000以上 ♀5000以上	Rohm and Haas Company (2001年)	48
6 (GLP)	急性毒性 14日間	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂5000以上 ♀5000以上	Rohm and Haas Company (2001年)	49
7 (GLP)	眼刺激性	ウサギ	♂6匹	点眼	0.1g	軽度の刺激性あり	Rohm and Haas Company (2001年)	50
8 (GLP)	皮膚刺激性	ウサギ	♂6匹	塗布	0.5g	弱い刺激性あり	Rohm and Haas Company (2001年)	51
9 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法、惹起後2日間観察	モルモット	♀20、 陽性対照 ♀10、	感作：10%溶液 皮内注射 惹起：0.2g塗布		1/20例で陽性	Rohm and Haas Company (2001年)	52
	急性吸入毒性試験（製剤）	提出除外 くん蒸剤ではあるが、その他成分はα-シクロデキストリンとデキストロースでありその毒性が低いことは既知であり、有効成分の吸入毒性は原体での急性吸入試験成績から評価できるので、両者より製剤の毒性を推定できる。製剤は吸湿により有効成分を発生するので、製剤の試験をしても、正確に製剤を吸入させることが技術的に困難である。						
10 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	In vitro	確定試験 100, 300, 1000 ppm 確認試験 10, 50, 500, 1000 ppm	+S9, -S9とも 陰性	Rohm and Haas Company (2001年)	54	
11 (GLP)	変異原性 前進突然変異	CHO HGPRT	In vitro	100, 250, 500, 1000 ppm	+S9, -S9とも 陰性	Covance Laboratories (2001年)	57	
12 (GLP)	変異原性 染色体異常	人リンパ球	In vitro	100, 300, 1000 ppm	+S9, -S9とも 陰性	Covance Laboratories (2001年)	61	

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.1)

試験機関：Rohm and Haas Company  
 |GLP 対応|  
 報告書作成年 2001 年

検体の純度：95.80% 1-メチルシクロプロペン

供試動物：CrI:CD BR 系ラット、雄 8、雌 10 週齢、 体重：雄 255～275 g 雌 232～275 g、  
 一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：低温保存した液体状 1-メチルシクロプロペンをウォーターバスで暖め、気化した気体をガスサンプリング用バッグに移した。サンプリングバッグをチャンバーとつなぎ、水柱圧で 3.5 インチ陰圧にしたチャンパー内に 1-メチルシクロプロペンガスを導入し、チャンパー内で空気と混合し 4 時間にわたりラットに全身暴露させた。1-メチルシクロプロペンは室温で気体であるため、爆発の危険がない最大濃度 1000 ppm を設定濃度とした。暴露空気を 1 時間に 2 回チャンパーより採取し、ガスクロマトグラフ法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度	1000 ppm (2.2mg/L)
実際濃度	1126 ppm (2.5mg/L)
チャンパー容積	240 L
チャンパー内通気量	51 L/分
暴露条件	気体 4 時間 全身暴露

観察・検査項目：暴露直後から 14 日間症状、生死を観察し、体重を暴露前、7 日、14 日に測定した。観察期間終了時に全生存動物を解剖し各臓器の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度	1126 ppm (2.5*mg/L)
LC <sub>50</sub>	1126 ppm (2.5mg*/L) 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡個体なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
死亡例の認められなかった最高暴露濃度	1126 ppm (2.5mg/L)

\*理想気体の状態式 PV = nRT に P 1 気圧、V (1126/1,000,000), T (20+273), n 求める質量/分子量 54 を挿入して 2.5 mg を得る。

14 日間の観察期間にわたり体重への影響は認められなかった。  
 剖検による肉眼的変化も認められなかった。

危害有害性情報システム (HMIS)、米国環境保護庁 (US EPA)、欧州経済共同体 (EEC) の基準に従い 1-メチルシクロプロペン吸入毒性は次のように分類される。

組織	分類
IIMIS US EPA EEC	I (微弱毒性) カテゴリー-IV R-20 有害

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

(申請者注)

US EPA 及び EEC における吸入毒性の分類基準は次のとおりである。

<US EPA> LC<sub>50</sub>

範疇 I	範疇 II	範疇 III	範疇 IV
≤0.05mg/L	0.05<~≤0.5mg/L	0.5mg<~≤2mg/L	2mg/L<

<EEC> 気体 LC<sub>50</sub> 4時間

VERY Toxic	Toxic	Harmful
≤0.5mg/L	0.5<~≤2mg/L	2<~≤20 mg/L

<国連, GHS> 気体、4時間吸入

Fatal if inhaled	Fatal if inhaled	Toxic if inhaled	Harmful if inhaled	May be harmful if inhaled
≤100ppm	100<~ ≤500ppm	500<~ ≤2500ppm	2500<~ ≤5000ppm	5000ppm<

(1-メチルシクロプロペンは分子量 54 の気体であるので、理想気体の状態式 PV=nRT を用いて一定温度での質量を計算できる。)

1-メチルシクロプロペンは常温で気体の低分子炭化水素であり、空気中での引火性の下限が 1.25~1.60% であるので試験の安全性を考慮して試験濃度を 1000 ppm

(2.2 mg) と設定し、実際のチャンパー中の濃度を測定し、1126 ppm (2.5 mg/L) を得た。本試験より 1 時間 LC<sub>50</sub> は 1126 ppm (2.5 mg/L) 以上であったが、この濃度において死亡固体はなく、臨床症状の発現もなかった。また、90 日反復吸入毒性試験においては 1031 ppm を 90 日間、催奇形性試験においては 1029 ppm を 14 日間吸入投与したラットにおいても死亡固体が見られなかったことより、LC<sub>50</sub> は本試験での最高投与濃度よりかなり高いことが予想される。

また、本試験での暴露時間は 4 時間であり、日本における標準暴露時間である 1 時間の 4 倍の暴露時間である。

国連においては、1 時間の暴露時間による LC<sub>50</sub> を 4 時間の暴露時間に換算する場合、気体の場合は 1 時間 LC<sub>50</sub> を 2 で割ることがおこなわれている。

本試験の場合 4 時間 LC<sub>50</sub> が >1126 ppm (2.5 mg/L) であるので、国連の方式を逆に適用すると LC<sub>50</sub> は >2252 ppm (5.0 mg/L) となる。

以上の点を勘案すると、1-メチルシクロプロペンは普通物に分類されることが妥当であると考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

ラットを用いた3ヶ月間反復吸入毒性試験

(資料 No.2)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：95.80%, 95.67%, 96.20%, 96.01%

供試動物：Cri:CDBR系ラット、一群雌雄各10匹、開始時6週齢

投与期間：90日(2001年1月30日～2001年5月3日)、1日6時間、週5回、13週間、計65回吸入暴露した。

暴露方法：低温保存した液体状1-メチルシクロプロペンをウォーターバスで暖め、気化した気体をガスサンプリング用バッグに移した。サンプリングバッグをチャンバーとつなぎ、水柱圧3.5-5.0インチ陰圧にした240リットルチャンバー内に1-メチルシクロプロペンガスを導入し、チャンバー内で実験室の空気と混合し6時間にわたりラットに全身暴露させた。対照群には、実験室の空気だけをチャンバー内に導入し暴露した。

暴露空気を1時間ごとにチャンバーより採取し、ガスクロマトグラフ法により実際濃度を求めた。

1-メチルシクロプロペンは室温で気体であるため、爆発の危険がない最大濃度1000ppmを設定最高濃度とした。

予備試験を雌ラット1群7匹、投与濃度0, 100, 300, 1000ppm(実測濃度それぞれ、105, 306, 1000ppm)、1日6時間、計9回投与の条件で行なった結果、1000ppmでは血液学的検査、臓器重量、臓器の肉眼観察、顕微鏡的病理検査で、306ppmでは顕微鏡的病理検査で検体投与に起因する変化がみられ無作用量は105ppmであったことをもとに90日吸入試験においては1000ppmが中毒量、100ppmが最小中毒量ないし無作用量、20ppmが無作用量になると考え投与量を0, 20, 100, 1000ppmとした。

暴露条件：

設定濃度 (ppm)	0	20	100	1000
実際濃度 (ppm)	0	24±5.0	107±7.4	1031±41.1
チャンバー容積(L)	240	240	240	240
チャンバー内通気量 (L/分)	79	51	52	51
暴露条件	実験室空気、1日6時間、週5日間、13週全身暴露	1-メチルシクロプロペン気体を、1日6時間、週5日間、13週間、全身暴露		

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

5週目と9週目に0ppm群の雄各1匹ずつ計2匹が、6週目に100ppm群の雄1匹が死亡したが、0ppm群の雄では死亡と相関する病理組織学的変化やその他の変化はなかった。100ppm群の雄の病変は出血性膀胱炎であったが、同一群、他の容量群の他の動物では全く膀胱炎が認められず、偶発的発生であると考えられた。

100ppm群の1匹で期間中1日、1000ppm群の数匹では第2週から試験終了日まで継続して暴露直後に流涎が認められたが毒性学的な意味は明らかでなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロー・アント・カース・ジャパン株式会社にある。

性別	投与量	死亡個体数			最終死亡率
		5週	7週	9週	
雄	0	1		1	20%
	20				0%
	100		1		10%
	1000				0%
雌	0				0%
	20				0%
	100				0%
	1000				0%

体重変化； 暴露開始 1 週間前から暴露 13 週日まで毎週 1 回及び剖検直前に全ての動物の体重を測定した。

暴露濃度、性別に拘わらず体重、累積増加量に対する影響は認められなかった。

飼料摂取量； 暴露開始 1 週間前から暴露 13 週日まで毎週 1 回全ての動物の飼料摂取量を測定した。

検体投与による飼料摂取量への影響は、暴露濃度、性別に拘わらず認められなかった。100 ppm 群および 1000 ppm 群の雌で増加が見られたが、雌だけであること、増加だけであり減少期間が認められないこと、用量相関を示さなかったことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

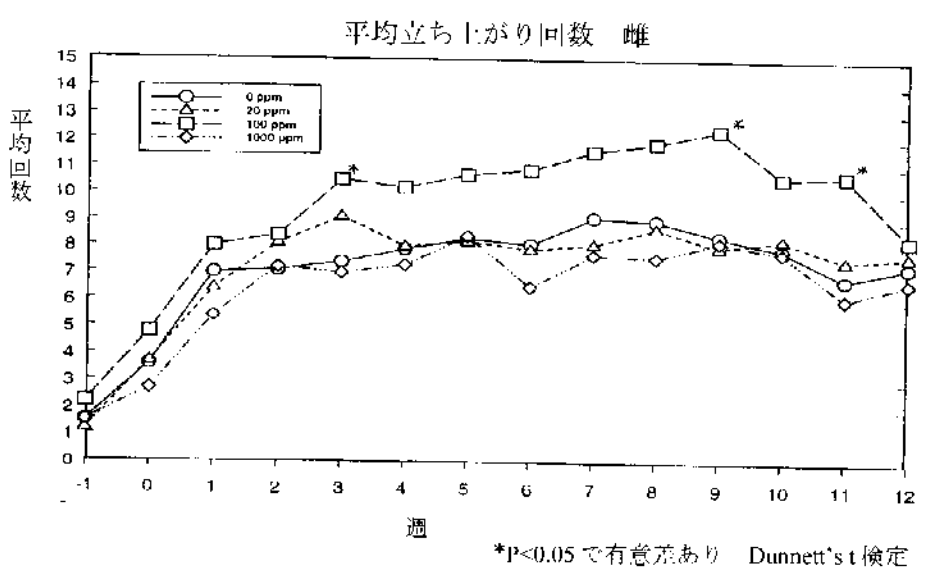
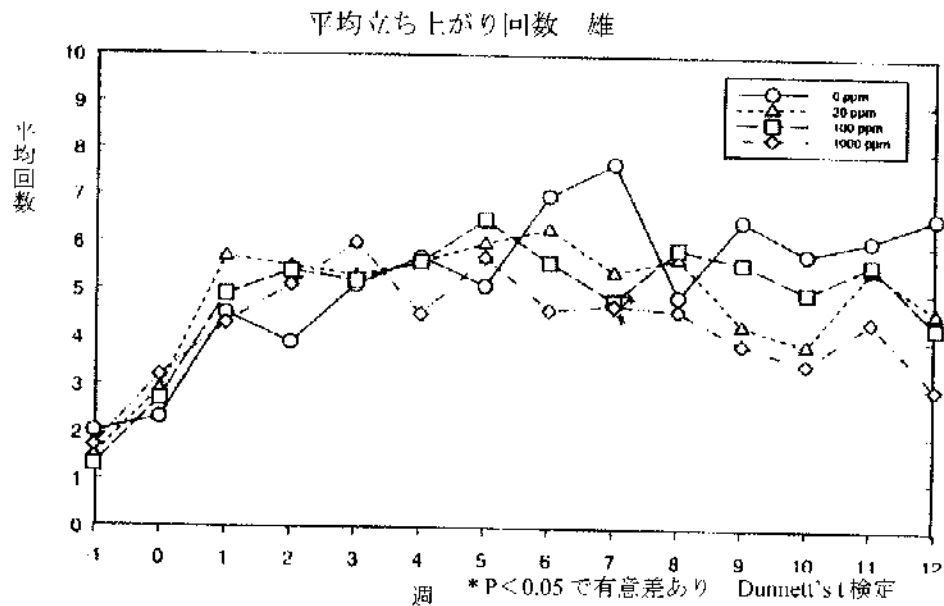
眼科学的検査； 暴露開始前及び第 13 週の最終暴露前に全ての動物を検査した。

検体投与による眼疾患は認められなかった。

臨床観察； 暴露開始 1 週間前から毎週 1 回、動物をケージの外に出し、詳細な臨床観察を行った。

暴露濃度、性別に拘わらず、検体投与による全身性の影響、神経系への影響は認められなかった。試験期間をとおして散発的に 100 ppm 群雌には立ち上がり回数の統計的に有意な増加が、100 ppm 群雄では統計的には有意な減少が、1000 ppm 群雌では統計的に有意な減少が認められた。試験開始前にも見られたこと、雄では減少し雌では増加していること、用量相関が見られないことから、偶発的なものであると考えられた。





機能観察；暴露 12-13 週目に全ての動物の機能検査を行った。

暴露濃度、性別に拘わらず、検体投与による全身性の影響、神経系への影響は認められなかった。20 ppm 群及び 100 ppm 群の雌雄で、ケージ内行動が対照群と比較して有意な変化を示したが、用量相関がないこと、変化が正常な範囲内であったことから毒性学的に有意であるとは考えられなかった。

運動活性；4月11日（暴露開始 50-52 日日）に赤外線運動量センサーを用いて運動活性を測定した。

暴露濃度、性別に拘わらず、検体投与による総運動量、運動回数に投与による統計的に有意な影響は認められなかった。

血液学的検査；剖検時に全ての生存動物の腹部大動脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (HCT)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (HGB)、総白血球数 (WBC)、白血球分画数 (DIFF)、網状赤血球数 (RT)、血小板

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

数 (PLT)、平均赤血球数容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、  
プロトロンビン時間 (PT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。  
表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

性別	雄			雌		
	20	100	1000	20	100	1000
投与量(ppm)						
検査時期(日)	92	92	92	92	92	92
総白血球数	110	106	↑140	83	85	92
赤血球数	101	99	↓87	98	98	↓90
ヘモグロビン量	99	99	↓91	100	99	↓93
ヘマトクリット値	100	98	↓90	100	100	↓93
平均赤血球数容積	99	99	↑104	102	102	↑103

Dunnett's t 検定 ↑↓: p<0.05

1000 ppm 投与群の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の有意な減少、平均赤血球数容積の有意な増加がみられ、1000 ppm 投与群雄で総白血球数の有意な増加が認められた。これらの変化は脾臓の病理組織学的変化（髄外造血の増加）に一致するもので、検体投与によると判断された。

100 ppm、20 ppm 投与群においては血液学的検査において各検査項目に有意な変化は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査に使用した血液の血清を用いて以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、総コレステロール(CHOL)、血中尿素窒素(BUN)、グルコース(GLU)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総蛋白(TP)、トリグリセリド(TRIG)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、アルブミン(ALB)、グロブリン(GLOB)、アルブミン/グロブリン(A/G)比、総ビリルビン(BILI)、カルシウム(CA)、ナトリウム(NA)、カリウム(K)、塩素(CL)、無機リン(PHOS)、クレアチニン(CREA)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。  
表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

性別	雄			雌		
	20	100	1000	20	100	1000
投与量(ppm)						
検査時期(日)	92	92	92	92	92	92
アラニンアミノトランスフェラーゼ	83	90	90	↑138	117	124
トリグリセリド	112	126	124	97	103	↑150
総蛋白	↑105	104	↑105	98	102	108
クレアチニン	119	↑126	119	82	95	98
総ビリルビン	109	118	↑145	115	123	↑146
総コレステロール	116	116	↑136	110	118	↑133
塩素	99	99	↓98	100	99	98

Dunnett's t 検定 ↑↓: p<0.05

1000 ppm 投与群の雌雄で総ビリルビン量、総コレステロール、雌でトリグリセリドの有意な増加が認められた。1000 ppm 投与群の病理組織学的検査で肝臓重量の増加および小葉中心性肝細胞肥大を示す変化が認められたことより、この生化学的検査の所見は検体投与によるものと判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

20、1000 ppm 投与群雄での総蛋白の増加、100 ppm 投与群雄でのクレアチニンの増加、100 ppm 投与群雌でのアラニンアミノトランスフェラーゼの減少、1000 ppm 投与群雌での塩素の減少は統計学的に有意な変化であるが、いずれも用量相関が見られず、変化量が小さく雌雄いずれかだけで認められたことより生物学的に有意な変化とは考えられなかった。

尿検査； 暴露第 13 週にすべての動物から採取した尿を用いて、以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク質、グルコース、ケトン、ビリルビン、白血球、潜血、色、清澄度、ウロビリノーゲン、沈殿物、硝酸塩

検体投与による変化はすべての投与量、雌雄にかかわらず認められなかった。

臓器重量； 暴露終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、睪丸、胸腺、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

性別		雄			雌		
検査時期 (日)		92			92		
投与量 (ppm)		20	100	1000	20	100	1000
平均体重 (グラム)		556.7	561.6	541.0	288.1	295.8	295.2
脾臓	重量	95	96	↑129	94	103	↑149
	対体重比	102	103	↑142	94	102	↑148
脳	重量	97	98	↓94	102	102	100
	対体重比	102	102	103	103	101	99
肝臓	重量	98	96	102	101	107	↑124
	対体重比	102	101	↑112	102	106	↑123
腎臓	重量	97	97	99	101	107	↑108
	対体重比	102	101	109	103	105	107

Dunnett's t 検定 ↑↓: p<0.05

1000 ppm 投与群では、脾臓の絶対重量と相対重量に統計的に有意な検体投与による増加が雌雄に認められた。また、統計学的に有意な検体投与による肝臓の相対重量が雌雄で、絶対重量の増加が雌で認められた。統計学的に有意な検体投与による腎臓の絶対重量の増加が雌で認められた。

1000 ppm 投与群の雄で認められた脳の絶対重量の減少は統計学的には有意であったが、変化量が小さいこと、雄だけに認められたこと、相対重量に変化が無いこと、神経毒性を示唆する臨床症状が認められなかったこと、病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、投与に関連しない毒性学的に有意なものではないと判断された。

100 ppm 以下では、検体投与による臓器重量の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 暴露終了時に全生存動物について剖検を行った。

1000 ppm 投与群の雄 10 匹中 1 匹と雌 10 匹中 2 匹に脾臓腫大が認められ、この変化は 1000 ppm 投与群で認められた脾臓重量の増加、脾臓の病理組織学的所見とあわせ検体投与によるものと判断された。

その他の検体投与による変化は各群の雌雄ともに認められなかった。

剖検所見個体数（検査数各群 10）

組織	群 所見	雄				雌			
		0ppm	20ppm	100ppm	1000ppm	0ppm	20ppm	100ppm	1000ppm
腎	異常なし	10	10	9	9	10	10	8	10
	くぼみ				1			2	
	拡張			1					
肝	異常なし	9	10	10	10	10	9	10	10
	暗色化						1		
	病巣	1							
脾	異常なし	10	10	10	9	10	10	10	8
	腫大				1				2
	脱色				1				

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、乳腺（雌）、大動脈、結節、大腿骨および大腿骨-脛骨関節骨格筋、胸骨（髄を含む）、鼻腔、末梢神経（坐骨神経）、脳（大脳、小脳および皮質/脳橋を含む）、卵巣、頸部、膵臓、凝固腺、副甲状腺、精巣上体、咽頭、食道、脳下垂体、涙腺、前立腺、眼（視神経、網膜）、唾液腺、肉眼病変、精嚢、心臓、皮膚、腸、脊髄（頸部、中胸部、腰椎）、十二指腸、盲腸、脾臓、空腸、結腸、胃（噴門洞および腺）、回腸、直腸、睾丸、腎臓、胸腺、喉頭、甲状腺、肝臓、気管、肺、膀胱、リンパ節（頸部/下顎および腸間膜）、子宮、腺

20 ppm 投与群の雌雄では検体投与による組織形態学的変化はいずれの組織においても顕微鏡検査で認められなかった。

100 ppm 投与群、1000 ppm 投与群の雌雄の脾臓、100 ppm 投与群の雄と 1000 ppm 投与群の雌雄の腎臓、1000 ppm 投与群の雌雄の肝臓に検体投与による組織形態学的変化が認められた。

検体投与による気道組織への影響は認められなかった。

様々な組織で認められたその他の変化は自然発生的変化であり、その形態、発生頻度、重度に検体投与が影響したとは考えられなかった。

腎臓、肝臓、脾臓における検体の主な影響は以下のものであった。

腎臓への影響

100、1000 ppm 投与群雄での腎臓への影響は腎皮質尿細管上皮の硝子滴の増加に伴う細胞質内の好酸性組織構造の発現頻度と程度の増加であった。

1000 ppm 投与群雌での腎臓への影響は腎皮質尿細管上皮細胞の核肥大、色素沈着、核肥大を伴った尿細管細胞の壊死（1例）であった。

肝臓への影響

1000 ppm 投与群雌雄の肝臓に認められた影響は小葉中心性肝細胞肥大であり、雄の数例では肝細胞の空胞化を伴っていた。

脾臓への影響

100、1000 ppm 投与群雌雄での脾臓に認められた影響は赤色髄のヘモシデリンの増加、うっ血と髄外造血の増加であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はカム・アット・ハース・ジャパン株式会社にある。

腫瘍性病変としては、100 ppm 投与群の雌1匹に、リンパ網に原発し胸腺、鼻腔、脾臓リンパ節、脾臓に転移したと考えられるリンパ腫が認められた。

腎臓、肝臓、脾臓での詳細な所見と発生個体数/検査個体数を下図に示す。  
腎、肝、脾における組織病理学的所見（所見が見られた個体数/検査個体数）

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	20	100	1000	0	20	100	1000
臓器	所見								
腎	正常個体	2/10	5/10	3/10	0/10	5/10	8/10	5/10	0/10
	好塩基、上皮小管、多巣性		3/10	1/10					1/10
	拡張、皮質小管/髓質小管	7/10	1/10	1/10	9/10	5/10	2/10	2/10	6/10
	拡張、乳頭管	1/10							
	膿瘍、腎盂周辺			1/10					
	結節、髓		1/10						
	拡張、腎盂	1/10	1/10	4/10	2/10				
	硝子滴、皮質小管	2/10	3/10	5/10	10/10				
	浸潤、単核細胞、巣状	1/10	2/10	1/10	2/10			1/10	2/10
	ミセル化、多巣性					1/10		1/10	
	ミセル化、腎盂	1/10			1/10		1/10		
	壊死、細胞								1/10
	腎炎、慢性、巣状							2/10	
	核肥大、皮質小管								10/10
色素、皮質小管								7/10	
肝	正常個体	3/10	3/10	5/10	1/10	4/10	7/10	6/10	2/10
	脈管拡張、巣状					1/10	1/10		
	造血、髓外			1/10					
	肥大、肝細胞、中心小葉性				6/10				3/10
	炎症、慢性、巣状/多巣性	6/10	6/10	4/10	7/10	6/10	2/10	2/10	7/10
	脂肪症	1/10		2/10				1/10	1/10
	壊死、巣状		1/10						
	増殖、胆管		1/10						
	空胞化、肝細胞、中心小葉性				3/10				
	空胞化、肝細胞、多巣性							1/10	
	空胞化、肝細胞、門脈周辺	3/10	1/10	1/10		1/10	1/10	2/10	2/10
脾	正常個体	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	うっ血	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	造血、髓外	3/10	2/10	2/10	9/10	1/10			9/10
	リンパ腫、悪性							1/10	
	色素（ヘモシデリン沈着）	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハウス・ジャパン株式会社にある。

以上の結果から、1-メチルシクロプロペンのラットに対する3ヶ月間反復吸入投与による吸入赤性試験における検体投与による影響として、1000 ppm 投与群の雌雄に脾臓の髄外造血、赤血球数の減少、ヘモグロビン量の減少、ヘマトクリット値の減少、総ビリルビン量の増加、総コレステロールの増加、脾臓重量（絶対、相対）の増加、肝臓の相対重量の増加、脾臓腫大、小葉中心性肝細胞肥大が、さらに1000 ppm 投与群雄には総白血球数の増加、腎臓皮質尿細管上皮の硝子滴の増加が、1000 ppm 投与群雌には肝臓絶対重量の増加、腎皮質尿細管上皮細胞の核肥大、色素沈着が認められ、100 ppm 投与群の雌雄には腎皮質尿細管上皮の硝子滴の増加、脾臓の髄外造血、赤色髄のヘモシリデンの増加が認められたことより、無毒性量は雌雄とも20 ppm（実測濃度は24 ppm）であると判断される。100 ppm 投与群雌1匹にリンパ腫が認められたが、検体投与によるものではないと判断された。

申請者注

24 ppm は雄で9mg a.i./kg/day、雌で15 mg a.i./kg/day に相当する。

試験期間中の平均体重：雄 400 グラム、雌 240 グラム、平均呼吸量 0.2 リットル/分、吸入時間 360 分/日、1-メチルシクロプロペン 24 ppm = 0.05 mg a.i./リットルを想定し、

雄：  $(0.05 \text{ mg/L} \times 0.2 \text{ L/m} \times 360 \text{ m}) \div 0.4 \text{ kg} = 9 \text{ mg a.i./kg/day}$ ,

雌：  $(0.05 \text{ mg/L} \times 0.2 \text{ L/m} \times 360 \text{ m}) \div 0.24 \text{ kg} = 15 \text{ mg a.i./kg/day}$

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.3)

試験機関：Rohm and Haas Company

「GLP 対応」

報告書作成年 2001 年

検体の純度：96.42% 1-メチルシクロプロペン

供試動物：Cri:CDBR 系妊娠ラット（11～14 週齢）一群雌 22 匹

2000 年 11 月 16 日及び 11 月 18 日に妊娠 1 または 2 日で受領した。

投与期間：妊娠 6 日目から 19 日目までの 14 日間、(2000 年 11 月 20 日～12 月 6 日)

投与方法：検体は室温で気体であるため、空气中濃度 0、100、300、1000 ppm の投与レベルで妊娠後 6 日目から 19 日目までの 14 日間、毎日 6 時間 240 リットル容量のチャンパー内で吸入暴露した。

なお、対照群には、検体を含まない空気を同様に暴露した。

投与量の設定は、爆発の危険性を回避できる最高濃度 1000 ppm を最高濃度とした。

また、予備試験において 300、1000 ppm を試験し、1000 ppm で親動物に軽度の毒性症状が認められたことも考慮した。

雌雄を交配させ、受胎日を妊娠 0 日とした。

観察・検査項目：

投与濃度：暴露時間中一時間ごとにチャンパー内の空気を採取し、ガスクロマトグラフィーで、1-メチルシクロプロペン濃度を分析した。

親動物：中毒症状及び生死を毎日観察し、妊娠 3、6、9、12、15、18、20 日目に体重を測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、子宮重量、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収数を検査し、腹腔・胸部内を剖検した。

胎児：性別、外表異常の観察を行った。各同腹仔の 1/2 については軟組織の変異を検査し、外表異常のある胎児についても頭部を含め軟組織の変異を検査した。残りの全胎児の骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果：概要を次頁の表に示した。

1-メチルシクロプロペンのチャンパー内濃度と設定濃度は以下のとおりであった。

設定濃度 (ppm)	100	300	1000
実測濃度 (ppm)	107±11	329±25	1029±53

親動物：全投与群の親動物において、死亡、毒性臨床症状は認められなかった。

1000 ppm 投与群において、平均体重増加量の妊娠 6 日目から 9 日目にかけて有意な減少 (56%) と全暴露期間を通しての統計的に有意ではない減少 (11%)、正味体重増加量 (正味体重から子宮重量を差し引いた体重) の有意な減少 (22%)、飼料摂取量の妊娠 6 日目から 9 日目の間での有意な減少 (23%) が観察された。

1000 ppm 群で着床前損失 (2.5) が対照群 (1.1) と比較して統計的に有意に増加したが、歴史的背景データ (1.8-3.4) との比較において、本試験の全投与濃度で損失が低く (1.1-2.4) 投与に帰因するものではないと判断された。

妊娠 20 日目の剖検で、1000 ppm 群の全親動物及び 300 ppm 群の 5 匹に脾臓の肥大、黒ずみが見られた。

生存胎児：全投与濃度において、投与に帰因する死亡、吸収、性比、体重、外表異常、内臓異常、骨格異常、胎児の変異は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は、トーモント・ファーマ・オブ・ジャパン株式会社にある。

投与群		設定濃度 (ppm)	0	100	300	1000			
		実測濃度 (ppm)		107±11	329±25	1029±53			
1群当り動物数			22	22	22	22			
親動物	一般状態		毒性症状なし	毒性症状なし	毒性症状なし	毒性症状なし			
	死亡数		0	0	0	0			
	妊娠数		22	20	22	22			
	体重増加量(g) : 6-9日			16.9	14.3	15.6	7.4 <sup>*1</sup>		
		9-12日		17.2	17.9	18.0	20.7 <sup>*1</sup>		
		6-20日		119.3	117.2	118.4	106.0		
	体重増加量 (0ppm群に対する%) 6-9日				-15	-8	-56		
		9-12日			4	5	20		
		6-20日			-2	-1	-11		
	子宮重量		75.7	78.6	72.5	72.2			
	体重増加量と子宮重量の差		43.6	38.7	45.8	33.8 <sup>*1</sup>			
	飼料摂取量(g/日) : 6-9日			22.2	23.1	21.7	17.0 <sup>*1</sup>		
		(0ppm群に対する%)			4	-2	-23		
	解剖所見 : 脾臓暗色化数			0	0	5	22 <sup>*2</sup>		
		脾臓肥大数		0	0	2	19 <sup>*2</sup>		
着床所見	検査親動物数		22	20	22	22			
	平均黄体数		14.2	14.1	12.9	14.8			
	平均着床数		13.1	13.0	12.0	12.4			
	平均着床前損失		1.1	1.1	0.9	2.5 <sup>*3</sup>			
	平均生存胎児数		12.5	12.6	11.6	12.0			
	平均着床後損失		0.6	0.4	0.4	0.5			
	平均死胎児数			0	0	0	0		
		平均吸収数 : 前期		0.6	0.4	0.4	0.4		
	後期		0	0	0	0			
胎児動物	平均体重	雄	3.9	4.0	4.0	3.8			
		雌	3.7	3.8	3.8	3.6			
	性比 (雄/雌)		1.022	0.880	1.169	0.992			
	異常		腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
外表異常	検査数	22	275	20	252	22	256	22	263
	血腫	1	1	0	0	0	0	1	2
骨格異常	検査数	22	131	20	118	22	123	22	127
	化骨遅延	7	12	7	13	5	13	6	8
	不化骨	8	11	1	3	1	1	3	3
	変異	14	28	13	26	12	19	17	39
	奇形	0	0	0	0	0	0	0	0
内臓異常	検査数	22	144	20	133	22	133	22	137
	頸動脈枝変位	0	0	0	0	1	1	1	1
	肺動脈拡張	1	1	0	0	0	0	0	0

\*<sup>1</sup> P<0.05 Analysis of Variance, \*<sup>2</sup> P<0.05 2xN Chi-square test

\*<sup>3</sup> P<0.05 2xN Kruskal-Wallis nonparametric analysis of variance

以上の結果より、1-メチルシクロプロペンを妊娠ラットに吸入投与したときの母動物における最大無作用量は 100 ppm (分析値 : 107 ppm) であり、胎児における最大無作用量は 1000 ppm (分析値 : 1029 ppm) であった。最高投与量 1000 ppm においても、1-メチルシクロプロペンは胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

マウスを用いた小核試験

(資料 No.4)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：96.40% 1-メチルシクロプロペン

供試動物：CD-1 系マウス（8 週齢、体重雄 22～28；雌 22～28 g）

一群雌雄各 5 匹（最高濃度投与群は 7 匹）

試験方法：検体を空気中濃度 0、100、300、1000 ppm にし、240 リットルチャンバー内で 6 時間マウスに吸入させた。なお、陰性対照群には蒸留水 10 ml/kg、陽性対照群にはマイトマイシン C 2 mg/kg を腹腔内投与した。

投与 24 及び 48 時間後に投与群および陰性対照群の動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上に塗布、乾燥後、メタノール固定しアクリジンオレンジで染色し骨髓標本を作製した。

陽性対照群は、投与 24 時間後に動物を屠殺した。

各個体からの標本について、細胞毒性を調べるために最低 1000 個の赤血球を観察し、正染性赤血球（NCE）に対する多染性赤血球（PCE）の割合を算出した後、引き続き最低 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球を計数し、多染性赤血球に占める小核を有する多染性赤血球（MN-PCE）の割合を算出した。

用量設定根拠：急性吸入毒性試験の限界用量が 2.0 mg/L であり、また空気と混合しても爆発の危険性がなく安全に暴露できる最大用量 1000 ppm (2.2 mg/L) を最大用量とした。

結 果：骨髓標本の観察結果を次頁に示した。

いずれの投与群、対照群においても一般症状は観察されなかった。

いずれの標本採種時間においても多染性赤血球/正染性赤血球の割合に統計的に有意な変化は認められなかった。

雌雄いずれの標本採種時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、0 ppm 対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度が対照群に比較して 2 倍以上であった。

結 論：以上の結果から本試験条件下では、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

## 観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量	性	観察動物数	MN-CPF% (平均値±SD)	PCE/NCE 比 (平均値±SD)
24	陰性対照 (蒸留水)	10 ml/kg	雄	5	0.09±0.05	1.09±0.23
			雌	5	0.13±0.06	1.63±0.61
	陰性対照 (空気)		雄	5	0.13±0.07	1.90±0.53
			雌	5	0.14±0.08	1.55±0.12
	検体	100ppm	雄	5	0.20±0.13	1.71±1.05
			雌	5	0.16±0.10	1.59±0.37
		300ppm	雄	5	0.15±0.05	1.55±0.05
			雌	5	0.17±0.13	1.75±0.13
		1000ppm	雄	7	0.21±0.07	1.60±0.64
			雌	7	0.18±0.08	1.57±0.56
	陽性対照 (MMC)	2 mg/kg	雄	5	5.31 <sup>#</sup> ±0.57	1.37±0.86
			雌	5	5.51 <sup>#</sup> ±0.81	1.03±0.53
48	陰性対照 (蒸留水)	10 ml/kg	雄	5	0.12±0.04	1.96±0.88
			雌	5	0.10±0.06	1.96±1.09
	陰性対照 (空気)		雄	5	0.15±0.08	1.26±0.19
			雌	5	0.20±0.13	2.00±0.68
	検体	100ppm	雄	5	0.16±0.04	1.50±0.41
			雌	5	0.17±0.04	1.71±0.35
		300ppm	雄	5	0.15±0.08	1.85±0.51
			雌	5	0.16±0.05	1.92±0.74
		1000ppm	雄	7	0.18±0.08	1.57±0.60
			雌	7	0.16±0.06	1.49±0.61

# 対照に対して 2 倍以上の増加

\* P>0.05 Analysis of variance, Dunnett's T-test on least square means.

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハス・ジャパン株式会社にある。

## 1-メチルシクロプロペンにおける薬理試験

(資料番号 No. 13)

試験機関：MB Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度：3.3% くん蒸剤から発生させた純度 95.4%以上の1-メチルシクロプロペン

### モルモットの中樞神経系に対する作用

モルモットにおける一般状態、中樞神経系（体温、痙攣）に対する作用

供試動物：ハートレイ系モルモット、4週齢、体重 雄 304～326 g、雌 267～322 g、投与群 雌 1匹雄 2匹、対照群雌 1匹

投与方法：吸入曝露用のテドラーバッグ内に所定量の1-メチルシクロプロペン 3.3%製剤を入れた容器を置き、容器に水を加え有効成分を発生させ、濃度が安定した後、バッグ1つに1匹ずつ供試動物を入れ、吸入させ、一般症状、中樞神経系に対する作用を観察した。吸入濃度は 1000 ppm で、吸入時間は 4 時間。対照動物 1 匹にはテドラーバッグ内で空気を 4 時間吸入させた。

吸入開始前、終了後 0.5 時間、1 時間、1 日に Irwin 法により症状を観察した。また、体温と痙攣作用を測定・観察した。

結果：1-メチルシクロプロペン吸入群と対照動物に差はなく、1-メチルシクロプロペン 1000 ppm 投与による一般状態、体温、痙攣に対する作用は認められなかった。

### モルモットの呼吸循環系（心拍、呼吸）に対する作用

供試動物：ハートレイ系モルモット、4週齢、体重 雄 304～326 g、雌 267～322 g、投与群 雌 1匹雄 2匹、対照群雌 1匹

投与方法：吸入曝露用のテドラーバッグ内に所定量の1-メチルシクロプロペン 3.3%製剤を入れた容器を置き、容器に水を加え有効成分を発生させ、濃度が安定した後、バッグ1つに1匹ずつ供試動物を入れ、吸入させた。吸入濃度は 1000 ppm で、吸入時間は 4 時間。対照動物 1 匹にはテドラーバッグ内で空気を 4 時間吸入させた。吸入開始前、終了後 0.5 時間、1 時間、1 日に心拍、ラ音、あえぎ呼吸を測定・観察した。

結果：1-メチルシクロプロペン吸入群と対照動物に差はなく、1-メチルシクロプロペン 1000 ppm 投与による心拍、ラ音、あえぎ呼吸に対する影響は認められなかった。

### モルモットにおける自律神経系（瞳孔径、眼瞼、瞬膜）に対する作用

供試動物：ハートレイ系モルモット、4週齢、体重 雄 304～326 g、雌 267～322 g、投与群 雌 1匹雄 2匹、対照群雌 1匹

投与方法：吸入曝露用のテドラーバッグ内に所定量の1-メチルシクロプロペン 3.3%製剤を入れた容器を置き、容器に水を加え有効成分を発生させ、濃度が安定した後、バッグ1つに1匹ずつ供試動物を入れ、吸入させた。吸入濃度は 1000 ppm で、吸入時間は 4 時間。対照動物 1 匹にはテドラーバッグ内で空気を 4 時間吸入させた。吸入開始前、終了後 0.5 時間、1 時間、1 日に瞳孔径、眼瞼、瞬膜（瞬き）を測定・観察した。

結果：1-メチルシクロプロペン吸入群と対照動物に差はなく、1-メチルシクロプロペン 1000 ppm 投与による瞳孔径、眼瞼、瞬膜に対する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はP&A・アト・カース・ジャパン株式会社にある。

#### モルモットにおける麻酔作用

供試動物：ハートレイ系モルモット、4週齢、体重 雄 304～326 g、雌 267～322 g、投与群 雄 1匹雌 2匹、対照群雄 1匹

投与方法：吸入曝露用のテドラーバッグ内に所定量の1-メチルシクロプロペン 3.3%製剤を入れた容器を置き、容器に水を加え有効成分を発生させ、濃度が安定した後、バッグ1つに1匹ずつ供試動物を入れ、吸入させた。吸入濃度は1000 ppmで、吸入時間は4時間。対照動物1匹にはテドラーバッグ内で空気を4時間吸入させた。吸入終了4時間後、ペントバルビタールを腹腔注射し、正向反射の喪失から回復までの時間を測定した。

結果：

	動物番号	人眠までの時間	睡眠時間
投与群	D129-M	14分	1時間 32分
	D130-F	5分	1時間 40分
	D131-F	5分	1時間 37分
対照	D128-M	6分	1時間 29分

1-メチルシクロプロペン吸入群と対照動物に差はなく、1-メチルシクロプロペン 1000 ppm 投与による麻酔作用は認められなかった。

#### モルモットにおける腎臓にたいする組織病理学的作用

供試動物：ハートレイ系モルモット、4週齢、体重 雄 304～326 g、雌 267～322 g、1群雌 雄各 3匹、対照群雌雄各 1匹

投与方法：吸入曝露用のテドラーバッグ内に所定量の1-メチルシクロプロペン 3.3%製剤を入れた容器を置き、容器に水を加え有効成分を発生させ、濃度が安定した後、バッグ1つに1匹ずつ供試動物を入れ、吸入させた。吸入濃度は1000 ppmで、吸入時間は4時間。曝露終了後直ちに解剖し、腎臓を摘出し固定液に入れた。組織切片を作り顕微鏡観察をした。

結果：

組織病理検査 (0-4 スコア、表中ブランクは0)

性	雄				雌			
	0	1000	1000	1000	0	1000	1000	1000
固体番号	C10811	C10805	C10806	C10812	C10808	C10807	C10809	C10810
腎臓 腎異常、皮質 細管、多巣性 ミネラル化、 乳頭、単巢 肥大、皮質細 管上皮、多巢 浸潤、単核細 胞、単巢	1	1				1	2	1

0：なし、1：極少、2：弱、3：中、4：強

投与群の雌1匹で腎皮質尿細管上皮細胞の軽度な多巣性肥大が見られた。肥大した細胞は淡い細胞質を持ち、時として核の極小肥大が見られた。検査にあたった病理学者は「尿細管上皮細胞の変化の原因は不明である。しかしながら、検体に4時間曝露され、曝露後直ちに屠殺、解剖されたモルモットでこのように短時間のうちにこの変化が起きることはありそうにない。腎臓の変化のこの1例は偶発的、自然発生的変化でありうる。」と結論している。

人赤血球を用いた溶血作用

供試試料：人血

投与方法：約 10 ml の血液を健康な人から採取し遠心分離により赤血球を分離し、赤血球の 10 倍容の生理食塩水に懸濁した。懸濁液 0.5 ml と生理食塩水 9.5 ml を 10 ml の試験管に入れ、1-MCP 3.3% 粉末製剤 3、10、30 mg を加え、直ちに蓋をした。試験管を 37°C で 2 時間浸透後上澄み液を肉眼観察して溶血の評点をとった。3、10、30 mg の 1-MCP 製剤からは 10、30、100 ppm に相当する 1-MCP が懸濁液内に発生する。製剤対照は 1-MCP 製剤の担体である  $\alpha$  シクロデキストリンを用い、陰性対照には磷酸緩衝生理食塩水を用いた。陽性対照には蒸留水を用いた。各投与 2 反復

結果：

			反復番号	溶血スコア
陽性対照	蒸留水	9.5ml	1	+++
			2	+++
陰性対照	磷酸緩衝生理食塩水	9.5ml	1	±
			2	±
被検物質	1-MCP	3mg (10ppm)	1	±
			2	±
		10mg (30ppm)	1	±
			2	±
		30mg (100ppm)	1	±
			2	±
製剤対照	$\alpha$ シクロデキストリン	3mg	1	±
			2	±
		10mg	1	±
			2	±
		30mg	1	±
			2	±

3 投与量の 1-MCP を曝露した血球懸濁液と陰性対照 (PBS) の間に目視検査で差は見られなかった。3 濃度の製剤対照と陰性対照 (PBS) 間、1-MCP 区と製剤対照間にも観察される差はなかった。

陰性対照、1-MCP 区、製剤対照に溶血は起こらなかった。陽性対象は懸濁液が赤色を示し明らかに溶血を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はコム・アット・ハス・ジャパン株式会社にある。

1-メチルシクロプロペンの「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路	投与量	動物数	作用量	無作用量	結果の概要
中枢神経系 一般状態 [Irwin法]	モルモット	モルモット	1000ppm, 4時間	投与群3 対照1	>1000ppm	>1000ppm	対照と差なし
呼吸・循環 器系に及ぼ す影響	モルモット	モルモット	1000ppm, 4時間	投与群3 対照1	>1000ppm	>1000ppm	対照と差なし
自律神経系 [瞳孔径、眼 瞼、瞬膜]	モルモット	モルモット	1000ppm, 4時間	投与群3 対照1	>1000ppm	>1000ppm	対照と差なし
麻醉性 [バルビター ル睡眠時間]	モルモット	モルモット	1000ppm, 4時間	投与群3 対照1	>1000ppm	>1000ppm	対照と差なし
溶血作用	人血	In vitro	3.3%製剤 3,10,30mg /10ml懸 濁液		>30mg	>30mg	溶血性認めら れず
腎組織病理	モルモット	モルモット	1000ppm, 4時間	投与群 雌雄各3 対照1	>1000ppm	>1000ppm	雌1例に腎皮 質細尿管上皮 細胞の軽度な 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 考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アト・ハース・ジャパン株式会社にある。

(参考) 諸外国での 1-メチルシクロプロペンの安全巾 (MOS:Margin Of Safety)、1 日摂取許容量 (ADI)、残留基準 (MRL)

1-メチルシクロプロペンは倉庫等施設内で使用され、その最大使用量は有効成分 2.24 mg/m<sup>3</sup>と きわめて少量である。処理施設 1 m<sup>3</sup>あたりの作物保持量は 250 kg であり、有効成分の全量が作物に残留すると仮定すると残留量は 8.96 ppb となる。実際の残留量は、アイソトープと用いたりんごでの残留試験によると処理量の 1/3 であった。ラットでの 90 日反復吸入毒性試験から得られた最大無作用量は 9 mg/kg/日であったこと、催奇形性、変異原性がいずれも陰性であること、急性毒性が弱いことおよび動熊試験で蓄積性が認められないことから判断して、1-メチルシクロプロペンに長期に暴露されても重篤な毒性を示すおそれが低いと、現在までに登録を認可した国々では判断されている。

すでに登録を認可した各国の ADI、MRL に関して行政的には大きく二つの考え方、政策に分かれる。

アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアをはじめとする多くの国においては、吸入試験での無作用量から経口摂取の ADI の設定はできない、他の毒性試験の結果が低毒性である、作物残留量が非常に少ないので作物に残留した 1-メチルシクロプロペンの経口摂取が人への危害を及ぼす恐れがない、と判断され ADI 及び残留基準設定を免除した。

アメリカ合衆国では安全巾 (MOS) の計算をしてリスク評価をし、低リスクと判断した。カナダにおいても MOE (Margin Of Exposure、被曝巾) を計算し MOE=800,000 を得、リスクが小さいと判断し、農薬登録を認可した。

一方、EU (英国等) では 90 日吸入毒性試験で得られた NOEL 9 mg/kg/日をもとに、通常の安全係数 1/100 に加えて 90 日から長期毒性への外挿要因として 1/10 を追加し、更に吸入毒性から摂食毒性への外挿要因 1/10 を加えて PTDI (Provisionally Tolerable Daily Intake: 仮一日摂取許容量) を 0.0009 mg/kg/日とし、残留基準は、残留量が 0.01 ppm 以下であるので、一律基準 10 ppb (0.01 ppm) を適用している。

#### 参考資料

Federal Register : July 26, 2002 (Volume67, Number 144) 48797~48798 ページ

アメリカ合衆国環境庁

Consultation report for 1-methylcyclopropene: 22 December 2003 2~3 ページ

英国 RMS

Regulatory Note REG2004-07: 24 September 20048 ページ

カナダ PMRA

Residue Evaluation Report

オーストラリア農薬動物薬局

{日本人の果樹・野菜の摂取量は 411.4 g/日であり、平均体重 56.2 kg で割ると体重 1 kg あたりの摂取量は 7.82 g となる。摂取する果樹・野菜の全量に 1-メチルシクロプロペンが使われ、処理量すべてが残留したとすると摂取量は 0.00007 mg/kg/日と計算され、90 日吸入試験の無作用量 9 mg/kg 体重/日にたいし安全巾 (Margin of safety) は 128,000 となる。EU での仮 ADI 0.0009 mg/kg 体重/日に対し、この摂取量は 7.8%の占有率となる。}

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.5)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤

供試動物：Cri:CDBR 系ラット、雄 8、雌 9 週齢、体重：雄 233～250 g 雌 210～220 g、  
群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をコーン油に懸濁して経口投与した。投与前に一晚絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与 1,2,4 時間後、その後は 1 日 1 回 14 日間観察した。  
体重は投与前、7 日、14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について臓器の肉  
眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量	5000 mg/kg
LD <sub>50</sub>	雄 5000 mg/kg 以上 雌 5000 mg/kg 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡個体なし
症状発現時間及び消失時間	1-2 日 (糞便量の減少)
死亡例の認められなかった 最高投与量	5000 mg/kg

中毒症状としては、雌雄に関係なく糞便量の減少が 1 日目及び 2 日目に認められた。  
体重に対する影響は認められず、剖検時の肉眼的変化も認められなかった。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.6)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤

供試動物：Cri:CDBR 系ラット、雄 8、雌 9 週齢、体重：雄 250~279 g 雌 221~241 g、  
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をミネラル油で湿らせ剃毛した肩、腹部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与前、7 日、14 日に測定した。  
試験終了時に全生存動物について解剖し臓器の肉眼的検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量	5000 mg/kg
LD <sub>50</sub> (mg/Kg)	雄 5000 mg/kg 以上 雌 5000 mg/kg 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡個体なし
症状発現時間及び消失時間	糞便量の減少：1 日目に発現 受動性：2 日目に発現 皮膚症状（紅斑、浮腫、痂皮）：投与 1 日目から 発現、14 日まで継続
死亡例の認められなかった 最高投与量	5000 mg/kg

死亡個体はみられなかった。1 日目に雌 2 匹に糞便量の減少、2 日目に雄 1 匹に受動性が認められた。

雄の体重増加は過去の対照データと比較して減少したが、雌では影響は認められなかった。

剖検時の肉眼的変化は認められなかった。

投与部位の皮膚の刺激性変化（紅斑、浮腫、暗褐色部位、乾燥、痂皮）は投与 1 日後から 14 日目まで観察された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.7)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤

組成； 1-メチルシクロプロペン 3.4%

$\alpha$ -シクロデキストリン、デキストロース等 96.6%

供試動物：ニュージーランドホワイトウサギ、20 週齢、体重：雄 2,729 g~3,201 g、一群雄 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1 g を各ウサギの片側の眼に適用し、もう一方の眼には何も適用せず対照とした。検体適用 24 時間後の観察終了後、両眼を生理食塩水で洗眼した。

観察項目：適用後 1、24、48、72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize らの基準に従って評価した。適用後 1 時間の観察ではフルオレセイン染色はせず、24 時間後観察では、肉眼的に病変が認められなかった場合、フルオレセイン染色・紫外線検査を行った。

結果：観察した刺激性変化の平均採点は以下の表のとおりである。

項目	個別評点	最高評点	適用後時間平均採点			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
角膜	程度	4	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0
程度×面積×5		80				
虹彩	2	10	0	0	0	0
×5						
結膜	発赤	3	0.83	0.67	0.17	0
	腫脹	4	1	0	0	0
	分泌物	3	0.67	0	0	0
(発赤×腫脹×分泌物)×2		20				
合計		110	5.0	1.34	0.34	0

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の刺激性変化は軽度の発赤、腫脹が全ての動物に、分泌物が 6 匹中 2 匹に見られたが、72 時間後には、全ての変化は消失した。

以上の結果から、1-メチルシクロプロペン 3.3%くん蒸剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.8)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤

組成：1-メチルシクロプロペン 3.4%

$\alpha$ -シクロデキストリン、デキストロース等 96.6%

供試動物：ニュージーランドホワイトウサギ、16~19週齢、体重：雄 2,292 g~2,843 g、  
一群雄 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5 g をミネラル油 1.0 ml で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 2.54 cm 四方に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水道水を含ませたペーパータオルを用いて拭き取った。

観察項目：暴露終了後 1、24、48、72 時間後に適用部分の皮膚刺激性を Draize 等の基準に従って評価した。1 日 1 回動物の生死、その他の皮膚反応、毒性徴候を観察・記録した。

結果：観察した刺激性変化の平均採点は以下の表のとおりである。

項目	最高評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑	4	0.5	0.3	0.3	0.3
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.5	0.3	0.3	0.3

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

適用 1 時間後に 6 匹中 3 匹にごく弱い紅斑が認められ、2 匹で紅斑は 24、72 時間持続した。浮腫は認められなかった。

以上の結果から、1-メチルシクロプロペンの 3.3%くん蒸剤はウサギの皮膚に対して、弱い刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No9)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤

組成：1-メチルシクロプロペン 3.4%

$\alpha$ -シクロデキストリン、デキストロース等 96.6%

供試動物：ハートレイ系（非近交系）雌モルモット、8 週齢、体重：393~492 g、  
一群 20、10、5 匹

観察期間：惹起終了後 2 日間

試験操作：Magnusson-Kligman Maximization 法

投与量設定根拠：刺激スクリーニング試験を行った。局所添付濃度決定には、4 匹の動物を使い、ミネラル油中濃度 10、25、40%の検体および検体 0.2 g を 0.25 ml のミネラル油で湿らせたものをそれぞれの動物に 24 時間パッチで局所添付し、皮膚反応をパッチ除去後 24、48 時間に観察した。皮内注射濃度決定には、4 匹の動物を用い、ミネラル油中濃度 1、5、10、25%の検体をそれぞれの動物に 0.1 ml 皮内注射し、24、48 時間後に皮膚反応を観察した。

皮内注射による感作投与には過度な刺激を起こさない最大濃度 10%、局所添付による感作投与には中程度の刺激を起こす量 0.4 g、局所添付による惹起投与には最大無刺激量 0.2 g を選定した。

感作：肩部を刈毛した動物を 4 群に分け、1 群（検体投与群、20 匹）の動物にはフロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合液に検体 10%を溶かした液、ミネラル油に検体 10%を溶かした液、フロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合液、を 2 箇所ずつ皮内注射した。2 群（刺激対照群、10 匹）の動物にはフロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合液、ミネラル油、フロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合物にミネラル油を 50%溶かした液を皮内注射した。3 群（陽性対照群、10 匹）にはフロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合物にヘキシルシンナムアルデヒドを 5%溶かした液、ミネラル油にヘキシルシンナムアルデヒドを 5%溶かした液、フロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合液を皮内注射した。4 群（陽性対照にたいする刺激対照群、5 匹）にはフロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合物、フロイント完全アジュバント/ミネラル油 1 対 1 混合物にミネラル油 50%を溶かしたものを、ミネラル油を皮内注射した。7 日目に全動物の注射部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウム 10%含有ワセリンを添付した。

8 日日には 1 群には検体をミネラル油で湿したものを、2 群にはミネラル油、3 群にはヘキシルシンナムアルデヒド原液、4 群にはミネラル油を皮内注射部位に 48 時間閉塞添付した。

惹起：最終感作の 2 週間後、1、2 群の動物の刈毛した右腹側部には検体をミネラルで湿したものを、左腹側部にはミネラル油を 24 時間パッチで閉塞添付し、3、4 群の刈毛した動物には、陽性対照の惹起に用いる無刺激濃度を定めるためにミネラル油にヘキシルシンナムアルデヒド 20、25%懸濁溶液を右腹側部に、同 15%懸濁液及びミネラル油を左腹側部に閉塞添付した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ホーム・ジャパン株式会社にある。

観察項目： 惹起用パッチ除去 24、48 時間後に感作部位の皮膚反応を観察した。紅斑の程度を評点表示した。0：反応なし、1：散在性の軽度発赤、2：中程度びまん性発赤、3：重度発赤及び/または腫脹

結果：

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)			
				24時間後				48時間後				24時間	48時間		
				皮膚反応評点 0 1 2 3	計	皮膚反応評点 0 1 2 3	計								
検体	10%検体	0.2g 検体	20	20	0	0	0	0/20	19	1	0	0	1/20	0	5
	溶媒	溶媒	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
陽性 対照	5%HCA*	15%HCA	10	5	5	0	0	5/10	5	5	0	0	5/10	50	50
	5%HCA	20%HCA	10	6	4	0	0	4/10	9	1	0	0	1/10	40	10
	5%HCA	25%HCA	10	5	5	0	0	5/10	7	3	0	0	3/10	50	30
	溶媒	溶媒	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
刺激 対照 A*	溶媒	0.2g 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	溶媒	溶媒	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
刺激 対照 B*	溶媒	溶媒	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
	溶媒	15%HCA	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
	溶媒	20%HCA	5	4	1	0	0	1/5	5	0	0	0	0/5	20	0
	溶媒	25%HCA	5	4	1	0	0	1/5	5	0	0	0	0/5	20	0

注) HCA：ヘキシルシンナムアルデヒド

A\*：検体群の溶媒の刺激性を見るための対照

B\*：陽性対照群の溶媒の刺激性を見るための対照

検体処理群において 5%の動物 (1匹) に軽度の紅斑が認められ、陽性対照群では惹起 24 時間後で 40%以上、48 時間で 10%以上の動物に軽度の紅斑が認められた。遅延型接触性過敏症を示唆する最小反応率とされる 30% (Official Journal of the European Community, No. J.110A) と比し、陽性対照は 30%以上の反応率を示し、本試験が有効であることを示す一方、検体は低い反応率 (5%) を示し、本実験条件下で 1-メチルシクロプロペン 3.3%くん蒸剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No10)

試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤から発生させた純度 95.4%以上の 1-メチルシクロプロペン

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体は気体であるため、容積 12 リットルの密閉した Tedlar ガスサンプリングバッグ内に菌株を接種したペトリ皿を置き、3.3%くん蒸製剤から所定の濃度の 1-メチルシクロプロペンを発生させ、菌株をバッグ内で 37°C で 24 時間検体に暴露させた。暴露後、24 時間 37°C で培養後変異株を数えた。  
確定試験では気相濃度 100、300、1000 ppm を、確認試験では 10、50、500、1000 ppm を試験した。バッグ内の空気サンプルを 1、4、24 時間後に採取し検体濃度を測定した。  
試験は対照、陽性対照では 6 連性とし、検体は 3 連性とした。  
本試験結果の解釈には、平均値と標準偏差以外の統計分析は必要ないと考えられ、復帰変異コロニー数が対照の二倍以上を陽性と判定した。

用量設定根拠：検体は気体であり、空气中濃度 1000 ppm 以上で爆発性があるため、1000 ppm を最高濃度とした。

試験結果：結果を次頁以降の表に示す。

TA1535 を用いた確定試験の 1 用量 (300 ppm) で、Tedlar ガスサンプリングバッグ内の検体濃度実測値が設定濃度の 39%であった。しかし、これよりも高濃度 (1000 および 500 ppm) を用いた確認試験における検体の実測値は、設定濃度のそれぞれ 109 および 107%であった。従って TA1535 は本試験において、検体に暴露されたと考えられる。そのほかの気体サンプル中の検体の実測濃度は、全体として設定濃度の 78~126%の範囲内であった。

確定試験、確認試験において検体は S-9 の有無にかかわらず、試験を行った最高気相濃度 1000 ppm においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。確認試験の TA1535 株で 1000 ppm でコロニー数が対照のちょうど 2 倍になったが、確定試験、反復確認試験 (確認試験の再確認試験) においては増加がみられず、この増加は、対照のコロニー数が通常より少なかったことによると考えられた。

陽性対照として用いた、2-アントラミン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、マイトマイシン C ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は、ム・アクト・ハース・ジャパン株式会社にある。

バッグ内空気サンプル中の検体濃度の分析結果

菌株	試験	設定濃度 (ppm)	測定濃度 平均値 (ppm)	設定濃度 に対する 割合 (%)	菌株	試験	設定濃度 (ppm)	測定濃度 平均値 (ppm)	設定濃度 に対する 割合 (%)
TA100	確定試験	1000.0	1009.7	101.0	TA1535	再確認試験	1000.0	1146.9	114.7
		300.0	260.0	86.7			500.0	507.4	101.5
		100.0	90.2	90.2			50.0	58.5	116.9
	1000.0	1176.5	117.6	10.0			9.5	95.1	
	500.0	546.7	109.3	確定試験			1000.0	1125.8	112.6
	50.0	55.6	111.1			300.0	148.3	116.1	
10.0	8.3	82.8	100.0		99.2	99.2			
TA102	確定試験	1000.0	1114.4	111.4	TA98	確認試験	1000.0	1232.2	123.2
		300.0	343.6	114.5			500.0	544.0	108.8
		100.0	110.1	110.1			50.0	60.7	121.5
	1000.0	1186.5	118.7	10.0			8.7	87.4	
	500.0	549.0	109.8	確定試験			1000.0	1092.6	109.3
	50.0	57.0	114.1		300.0	300.2	100.1		
10.0	7.8	78.1	100.0		104.1	104.1			
TA1535	確定試験	1000.0	1222.4	122.2	TA1537	確認試験	1000.0	1260.1	126.0
		300.0	117.9	39.3			500.0	505.7	101.1
		100.0	107.5	107.5			50.0	59.6	119.2
	1000.0	1093.2	109.3	10.0			10.1	101.2	
	500.0	535.7	107.1	確認試験			1000.0	1092.6	109.3
	50.0	53.0	105.9		300.0	300.2	100.1		
10.0	7.9	79.3	100.0		104.1	104.1			

確定試験

(表中の数値は、対照及び陽性対照は6反復、検体は3反復の平均値)

薬物	濃度 (ppm)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537	
対照 シクロデキストリン		-	123	249	21	24	8	
検体	1000	-	115	252	23	20	11	
	300	-	127	245	27	21	10	
	100	-	134	233	23	23	9	
対照 シクロデキストリン		+	111	281	28	30	17	
検体	1000	+	137	259	22	28	16	
	300	+	109	266	26	37	16	
	100	+	110	287	19	38	17	
陽性対照	2-アントラミン	6 (µg/プレート)	+	1182*	1250*	315*	1470*	423*
		12 (µg/プレート)	+					
	アジ化ナトリウム	4 (µg/プレート)	-	498*		585*		
	マイトマイシン C	2 (µg/プレート)	-		1035*			
	2-ニトロフルオレン	3 (µg/プレート)	-				683*	
9-アミノアクリジン	100 (µg/プレート)	-					721*	

\* 復帰変異コロニー数が対照の二倍以上を陽性と判定

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

確認試験 (表中の数値は、対照及び陽性対照は6反復、検体は3反復の平均値)

薬物	濃度 (ppm)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA102	TA1535		TA98	TA1537
対照 シクロデキストリン		—	128	196	16	10	27	11
検体	1000	—	176	207	24	19	24	11
	500	—	158	202	20	12	25	9
	50	—	153	199	16	13	27	8
	10	—	152	222	25	12	30	6
対照 シクロデキストリン		+	143	211	18	14	32	14
検体	1000	—	178	236	22	28	32	12
	500	+	151	261	25	19	34	11
	50	+	199	233	26	14	43	14
	10	+	191	249	22	10	38	10
陽性 対照	2-アントラミン 6 (µg/プレート) 12 (µg/プレート)	+ +	1082*	1388*	210 *	286 *	1178*	387*
	アジ化ナトリウム 4 (µg/プレート)	—	474*		550 *	414 *		
	マイトマイシンC 2 (µg/プレート)	—		936*				
	2-ニトロフルオレン 3 (µg/プレート)	—				645*		
	9-アミノアクリジン 100 (µg/プレート)	—						484*

\* 復帰変異コロニー数が対照の二倍以上を陽性と判定

確認試験の再確認試験 (表中の数値は、対照及び陽性対照は6反復、検体は3反復の平均値)

薬物	濃度 (ppm)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			塩基置換型	
			TA-1535	
対照 シクロデキストリン		—	16	
検体	1000	—	24	
	500	—	20	
	50	—	16	
	10	—	25	
対照 シクロデキストリン		+	16	
検体	1000	+	22	
	500	+	25	
	50	+	26	
	10	+	22	
陽性 対照	2-アントラミン 6 (µg/プレート)	+	210*	
	アジ化ナトリウム 4 (µg/プレート)	—	550*	

\* 復帰変異コロニー数が対照の二倍以上を陽性と判定



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はコム・アット・ハース・ジャパン株式会社にある。

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 (資料 No.11)  
試験機関：Covance Laboratories Inc.  
「GLP 対応」  
報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤から発生させた純度 95.4%以上の 1-メチルシクロプロペン

試験方法：チャイニーズハムスター卵巣 HGPRT 細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で、Hsie 等 (1975) が報告し、Hsie ら (1981) 及び Li 等 (1987) が再検討した方法に Myhr と DiPaolo が提案した改良を取り入れた方法を用いて変異原性を検定した。

検体は気体であるため、容積 12 リットルの密閉した Tedlar ガスサンプリングバッグ内に細胞を接種したペトリ皿プレートを置き、3.3%くん蒸剤から所定の濃度の 1-メチルシクロプロペンを発生させ、細胞をバッグ内で 4 時間検体に暴露させた。暴露した細胞を培養し、細胞毒性、コロニー成長、クローン効率を測定して試験系の有効性を検定するとともに、暴露細胞を突然変異細胞選択培地で培養して突然変異細胞数を計測した。

1 次試験、確認試験とも気相濃度 100、250、500、1000 ppm を試験した。バッグ内の空気サンプルを 1、4 時間後に採取し検体濃度を測定した。

陽性対照には 5-プロモ-2'-デオキシウリジンを、陰性対照は製剤成分である  $\alpha$ -シクロデキストリンを用いた。また、参照陰性対照として、細胞と培地のみのプレートを用いた。試験はそれぞれの処理群につき 2 反復とし、各反復につき 12 プレートを計測した。

変異細胞発現率「変異コロニー総数 / (プレート数  $\times$   $2 \times 10^5 \times$  クローン効率)」を計算し、検体の変異原性を判断した。

用量設定の根拠：検体は気体であり、空气中濃度 1000 ppm 以上で爆発性があるため、1000 ppm を最高濃度とした。

試験結果：結果を次 2 頁に示した。

非代謝活性化 1 次試験において、1000 ppm 処理の 1 反復では予期せぬ細胞毒性がみられたので、この反復については突然変異細胞選択培養を中止した。もう一方の反復及びその他の濃度、対照では突然変異細胞選択培養を行った。陽性対照で有意な出現頻度増加がみられ、その他の処理群、陰性対照では出現頻度の有意な増加は観察されなかった。非代謝活性化確認試験においては、細胞毒性は認められなかった。100 ppm 及び 1000 ppm 処理ではそれぞれ 2 反復のうち 1 反復で変異体出現頻度が有意に増加したが、用量との相関はみられず、出現頻度は  $15 \times 10^{-6}$  を超えてはいなかった。また、もう一方の反復では有意な増加は認められなかったことより、本条件下で検体の変異原性は陰性と評価された。

代謝活性化 1 次試験においては、細胞毒性は無から弱であり、変異体出現率はいずれの濃度の検体及び陰性対照でも有意な増加を示さなかった。陽性対照では有意な増加が認められた。代謝活性化確認試験においては細胞毒性は認められず、変異体出現率はいずれの濃度の検体及び陰性対照でも有意な増加を示さなかった。陽性対照では有意な増加が認められた。

非代謝活性化試験

代謝活性化を行わない変異原性試験を 3 回実施した。初回の試験は、被試験物質の気相濃度の化学分析結果が容認できないものであったために試験を打ち切り 1 次試験を行った。1 次試験において、100 ppm、250 ppm、500 ppm については各 2 プ

プレート、1000 ppm については 1 プレートについて、突然変異体の誘発を分析したが、どの供試濃度においても細胞毒性は認められず、突然変異体の出現頻度の増加は誘発されなかった。確認試験では、100 ppm から 1000 ppm までの 4 濃度についての各 2 プレートについて分析したが、細胞毒性は誘発されなかった。100 ppm および 1000 ppm では 2 反復培養のうち一方に、突然変異体出現頻度の有意な増加が散発性に誘発されたが、それらの出現頻度の増加に用量相関性がなく、もう一方には増加が起らず、しかも、 $15 \times 10^{-6}$  を越えるものではなかった（バックグラウンド対照データとプロトコルにもとづき、陽性と判定する突然変異体出現頻度）。したがって、1-メチルシクロプロペン  $\alpha$ -シクロデキストリン複合体（有効成分 3.3%）から放出される 1-メチルシクロプロペンは、この試験において、代謝活性化をしない場合における変異原性は陰性であると評価された。

#### 代謝活性化試験

代謝活性化を行なう変異原性試験については 4 回実施した。初回の試験は、試験物質の気相濃度の化学分析結果が容認できないものであったために試験を打ち切った。1 回目の確認試験が汚染でだめになったため、1 次試験を行なった。S9 代謝活性化系存在下で行なった 1 次試験では、100 ppm、250 ppm、500 ppm、1000 ppm までの濃度の試験物質で処理した 4 濃度各 2 プレートの反復培養を分析したところ、全く細胞毒性が認められないものと、弱い細胞毒性が誘発されたものが認められた。確認試験では、100 ppm から 1000 ppm までの 4 濃度各 2 プレートの反復培養をクローニングし、突然変異体を分析した。その結果、試験したどの濃度においても細胞毒性は認められず、かつ、突然変異体出現頻度の有意な増加も認められなかった。しかも突然変異体出現頻度が  $15 \times 10^{-6}$  を越えることはなかった。したがって、1-メチルシクロプロペン  $\alpha$ -シクロデキストリン複合体（有効成分 3.3%）から放出される 1-メチルシクロプロペンは、この試験で用いた活性化条件のもとでの変異原性は陰性であると評価された。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において CHO 細胞の HGPRT 遺伝子座に前進突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

### 非代謝活性化1次試験結果

薬物	濃度	反復番号	生存細胞		相対成長率	総変異コロニー数 (12プレート計)	クローン効率%	変異細胞発現率 10 <sup>6</sup> 当り	
			平均コロニー数	対陰性対象率%					
陰性対照	α-シクロデキストリン	300mg	1	191.0	106.8	113.2	1	79.4	0.5
		2	166.7	93.2	87.3	9	101.4	3.7	
	無し	1	190.7	106.6	56.0	2	99.5	0.8	
		2	203.3	113.6	56.1	4	86.5	1.9	
陽性対照	5-ブromo-2'-デオキシウリジン	50µg/ml	1	144.7	80.9	25.2	219	84.7	107.8**
		2	163.7	91.5	41.1	220	98.2	93.4**	
検体	1-メチルシクロプロペン	100ppm	1	188.0	105.1	39.5	6	92.7	2.9
			2	187.7	104.9	63.2	3	86.0	1.5
	250ppm	1	170.3	95.2	83.0	3	103.7	1.2	
		2	185.3	103.6	67.5	1	91.5	0.5	
	500ppm	1	185.7	103.8	75.9	6	118.0	2.1	
		2	181.7	101.6	93.5	4	83.2	2.0	
	1000ppm	1	170.7	95.4	58.9	5	91.4	2.3	

\*\* 有意な増加、Kastenbaum Bowman test  $p \leq 0.01$  かつ変異発現率  $> 15 \times 10E-6$

### 非代謝活性化確認試験

薬物	濃度	反復番号	生存細胞		相対成長率	総変異コロニー数 (12プレート計)	クローン効率	変異細胞発現率 10 <sup>6</sup> 当り	
			平均コロニー数	対陰性対象率%					
陰性対照	α-シクロデキストリン	300mg	1	201.3	96.5	68.2	12	108.4	4.6
			2	216.0	103.5	104.0	4	89.7	1.9
	無し	1	258.0	123.6	138.8	11	103.2	4.4	
		2	235.0	112.6	154.1	15	106.4	5.9	
陽性対照	5-ブromo-2'-デオキシウリジン	50µg/mL	1	185.7	89.0	126.6	155	98.5	65.6***
			2	151.0	72.4	100.1	190	99.2	79.8***
検体	1-メチルシクロプロペン	100ppm	1	209.3	100.3	88.0	20	76.7	10.9**
			2	247.3	118.5	117.5	4	111.0	1.5
	250ppm	1	229.0	109.7	96.4	13	90.7	6.0	
		2	202.7	97.1	103.0	14	100.2	5.8	
	500ppm	1	238.0	114.0	161.4	8	109.2	3.1	
		2	238.3	114.2	69.0	8	110.0	3.0	
	1000ppm	1	228.0	109.2	67.7	11	108.8	4.2	
		2	227.0	108.8	131.1	17	100.5	7.0*	

\* 有意な増加、Kastenbaum Bowman test  $p \leq 0.05$ 、変異発現率  $\leq 15 \times 10E-6$

\*\* 有意な増加、Kastenbaum Bowman test  $p \leq 0.01$ 、変異発現率  $\leq 15 \times 10E-6$

\*\* 有意な増加、Kastenbaum Bowman test  $p \leq 0.01$ 、変異発現率  $\geq 15 \times 10E-6$

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

代謝活性化1次試験

薬物	濃度	反復番号	生存細胞		相対成長率	総変異コロニー数 (12プレート計)	クローン効率	変異細胞発現率 10 <sup>6</sup> 当り	
			平均コロニー数	対陰性対象率%					
陰性対照	α-シクロデキストリン	300mg	1	183.7	95.5	100.2	11	82.7	5.5
			2	201.0	104.5	99.7	9	113.7	3.3
	無し		1	202.7	105.4	61.1	9	120.9	3.1
			2	148.3	77.1	59.0	4	102.7	1.6
陽性対照	3-メチルコラントレン	5μg/mL	1	135.0	70.2	43.0	231	108.5	96.8**
			2	123.7	64.3	55.4	255	88.2	120.5**
検体	1-メチルシクロプロペン	100ppm	1	184.7	96.0	96.6	7	64.2	4.5
			2	208.7	108.5	68.8	11	84.5	5.4
	250ppm	1	177.0	92.0	79.6	7	98.2	3.2	
		2	184.3	95.8	76.3	3	87.9	1.4	
	500ppm	1	170.7	88.7	105.1	12	115.4	4.3	
		2	151.7	78.8	87.9	12	96.5	5.2	
	1000ppm	1	171.0	88.9	97.9	5	102.7	2.0	
		2	184.3	95.8	80.5	10	95.0	4.4	

\*\* 有意な増加、Kastenbaum Bowman test  $p \leq 0.01$ 、変異発現率  $\geq 15 \times 10E-6$

代謝活性化確認試験

薬物	濃度	反復番号	生存細胞		相対成長率	総変異コロニー数 (12プレート計)	クローン効率	変異細胞発現率 10 <sup>6</sup> 当り	
			平均コロニー数	対陰性対象率%					
陰性対照	α-シクロデキストリン	300mg	1	193.7	101.1	94.7	11	78.0	5.9
			2	189.3	98.9	105.2	11	88.7	5.2
	無し		1	215.7	112.6	94.1	17	82.7	8.6
			2	228.3	119.2	104.6	13	91.7	5.9
陽性対照	3-メチルコラントレン	5μg/mL	1	192.0	100.3	81.6	328	81.5	167.7**
			2	226.0	118.0	70.0	465	91.2	212.5**
検体	1-メチルシクロプロペン	100ppm	1	208.7	109.0	120.2	12	83.5	6.0
			2	199.7	104.3	120.1	5	80.7	2.6
	250ppm	1	166.0	86.7	94.7	10	88.8	4.7	
		2	181.7	94.9	105.0	7	61.5	4.7	
	500ppm	1	229.0	119.6	113.4	13	88.7	6.1	
		2	232.3	121.3	103.8	8	95.0	3.5	
	1000ppm	1	241.7	126.2	106.8	5	83.5	2.7	
		2	204.7	106.9	118.4	4	91.7	1.8	

\*\* 有意な増加、Kastenbaum Bowman test  $p \leq 0.01$ 、変異発現率  $> 15 \times 10E-6$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロム・アト・ハース・ジャパン株式会社にある。

ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.12)

試験機関：Covance Laboratories Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

検体の純度：3.3% くん蒸剤から発生させた純度 95.4%以上の 1-メチルシクロプロペン

試験方法：ヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は気体であるため、容積 12 リットルの密閉した Tedlar ガスサンプリングバッグ内に細胞を接種したペトリ皿プレートを置き、3.3%くん蒸剤から所定の濃度の 1-メチルシクロプロペンを発生させ、細胞をバッグ内で 4 または 9 時間検体に暴露させた。暴露した細胞を培養し、コルヒチン処理後固定、ギムザ染色し、1 濃度当り 100 個の分裂中期像について染色体異常を観察した。

1 次試験、確認試験とも気相濃度 100、300、1000 ppm を試験した。バッグ内の空気サンプルを 1、4 時間後に採取し検体濃度を測定した。

代謝活性化試験の陽性対照にはシクロフォスファミド、非活性化試験の陽性対照にはマイトマイシン C を用い、陰性対照は製剤成分である  $\alpha$ -シクロデキストリンを用いた。また、参照陰性対照として、細胞と培地のみのプレートを用いた。試験はそれぞれの処理群につき 2 反復とした。

用量設定根拠：検体は気体であり、空气中濃度 1000 ppm 以上で爆発性があるため、1000 ppm を最高濃度とした。

試験結果：結果を次表に示した。

染色体異常 1 次試験では、ヒト全血リンパ球を 2 反復で、代謝活性化および非活性化条件で、100、300、および 1000 ppm の 1-メチルシクロプロペンとともに約 4 時間培養した。検体処理開始から約 22 時間後に培養株を収穫し培養株の染色体異常を分析した。

分析した培養株においては、染色体異常、倍数体、または核内倍加をもつ細胞の有意な増加は認められなかった。

染色体異常確認試験では、代謝活性化および非活性化条件下で、それぞれ約 19 時間と約 4 時間の検体処理を行った後、処理開始から約 22 時間後に培養株を採取した。ヒト全血リンパ球の反復培養についても、代謝活性化および非活性化条件下で、100、300、および 1000 ppm の 1-メチルシクロプロペンとともに培養し、各培養条件下の染色体異常を分析した。

分析したいずれの培養条件下の培養株においても、染色体異常、倍数体、あるいは内重複化をもつ細胞の有意な増加は認められなかった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において培養ヒト末梢血リンパ球に染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロム・アド・ハース・シ・リン株式会社にある。

代謝非活性化 1次試験

薬物	濃度	処理時間 (時間)	S-9 Mixの有無	反復 番号	観 察 細 胞 数	異常型と数											細胞 当り 異常数	異常 細胞 率	2 異常 以上 細胞 率	倍数 体細 胞率	核内 倍加 細胞 率
						単純型		複合型							その他						
						TB	SB	ID	TR	QR	CR	D	R	CI	DF	GT					
陰性対照	α-シクロロ デキスト リン 300mg	4	-	1	100											0.01	1.0	0	1.0	0	
				2	100											0	0	0	1.0	0	
				計	200											0.01	0.5	0	1.0	0	
陽性対照	マイトマ インシ ンC 1.5 µg /mL	4	-	1	50	12	9	3		4						0.58	40.0		0	0	
				2	50	16	2	4		15	3					1.00	60.0	12.0	0	0	
				計	100	28	11	7		19	3					0.79	50.0*	22.0	0	0	
陰性参照 検体	無し	4	-	1	100	1										0.01	1.0	17.0*	0	0	
				2	100											0	0	0	0	0	
				計	200	1										0.01	0.5	0	0	0	
検体	1-メチル シクロ ロベン 100ppm	4	-	1	100											0	0	0	0	0	
				2	100	1										0.01	1.0	0	1.0	0	
				計	200	1										0.01	0.5	0	0.5	0	
	300ppm	4	-	1	100												0	0	0	2.0	0
				2	100												0	0	0	1.0	0
				計	200												0	0	0	1.5	0
1000ppm	4	-	1	100	1											0.01	1.0	0	0	0	
			2	100	1											0.01	1.0	0	0	0	
			計	200	2											0.01	1.0	0	0	0	

注) TB: Chromatic Break SB: Chromosome Break ID: Double Minute Fragment TR: Interstitial Deletion QR: Quadriradial CR: Complex Rearrangement  
D: Dicentric R: Ring R: Ring CI: Chromosome Intrachange DF: Dicentric with fragment GT: Greater than 5 aberrations  
\* P<0.01 で有意差あり, Cochran-Armitage test, Fisher's exact test

本資料に記載された結果に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・シ・パン株式会社にある。

代謝活性化二次試験

注) TB: Chromatic Break SB: Chromosome Break ID: Double Minute Fragment TR: Interstitial Deletion QR: Quadriradial CR: Complex Rearrangement

薬物	濃度	処理時間 (時間)	S-9 Mixの有無	反復番号	観察細胞数	異常型と数										細胞当り異常数	異常細胞率	2異常以上細胞率	倍數体細胞率	核内倍加細胞率				
						単純型					複合型										その他			
						TB	SB	ID	TR	QR	CR	D	R	CI	DF							T	GT	
陰性対照	α-シクロロデキストリン	300mg	+	1	100													0.02	2.0	0	0	0		
				2	100															0.02	2.0	0	1.0	0
				計	200															0.02	2.0	0	0.5	0
陽性対照	シクロフロオスミアミド	30.0 µg/mL	+	1	50					4								0.88	46.0	22.0	0	0		
				2	50	17	2	1	3	4			1						0.56	42.0	10.0	0	0	
				計	100	43	6	1	3	8			1						0.72	44.0*	16.0*	0	0	
陰性参照	無し		+	1	100														0	0	0	0	0	
				2	100	1														0.01	1.0	0	1.0	0
				計	200	1														0.01	0.5	0	0.5	0
検体	1-メチルシクロペン	100ppm	+	1	100	2												0.02	2.0	0	0	0		
				2	100															0	0	0	0	0
				計	200	2														0.01	1.0	0	0	0
	300ppm	+	1	100	3														0.03	3.0	0	0	0	
			2	100	2	1								1	1				0.06	4.0	1.0	1.0	0	
			計	200	5	1								1	1				0.05	3.5	0.5	0.5	0	
1000ppm	+	1	100	6														0.06	6.0	0	0	0		
		2	100	4	1													0.05	5.0	0	1.0	0		
		計	200	10	1													0.06	5.5	0	0.5	0		

D: Diccetric R: Ring CI: Chromosome Intrachange DF: Diccetric with fragment GT: Greater than 5 aberrations T: Translocation

\*P<0.01 で有意差あり, Cochran-Armitage test, Fisher's exact test

本資料に記載された結果に係わる権利及び内容の責任はアム・アド・アド・ハース・シ・トンプソン株式会社にある。

代謝非活性化確認試験

薬物	濃度	処理時間 (時間)	S-9 Mixの有無	反復番号	観察細胞数	異常型と数											細胞当り異常数	異常細胞率	2異常以上細胞率	倍体細胞率	核内倍加細胞率		
						単純型					複合型											その他	
						TB	SB	ID	TR	QR	CR	D	R	CI	DF	GT							
陰性対照	300mg	19	-	1	100												0.01	1.0	0	0	0		
				2	100														0.02	2.0	0	0	0
				計	200														0.02	30.0	0	0	0
陽性対照	0.200µg/mL	19	-	1	50			1	4								0.38	30.0	6.0	0	0		
				2	50			3	4	1								0.50	38.0	12.0	0	0	
				計	100			4	8	1								0.44	34.0*	9.0*	0	0	
陰性参照	無し	19	-	1	100												0.01	1.0	0	0	0		
				2	100													0	0	0	0	0	
				計	200													0.01	0.5	0	0	0	
検体	1-メチルシクロロペン	19	-	1	100												0.01	1.0	0	0	0		
				2	100													0.01	1.0	0	0	0	
				計	200													0.01	1.0	0	0	0	
	300ppm	19	-	1	100												0.01	1.0	0	0	0		
				2	100													0.01	1.0	0	0	0	
				計	200													0.01	1.0	0	0	0	
	1000ppm	19	-	1	100												0.01	1.0	0	0	0		
				2	100													0	0	0	0	0	
				計	200													0.01	0.5	0	0	0	

注) TB: Chromatic Break SB: Chromosome Break ID: Double Minute Fragment TR: Interstitial Deletion QR: Quadriradial CR: Complex Rearrangement  
D: Dicentric R: Ring CI: Chromosome Intrachange DF: Dicentric with fragment GT: Greater than 5 aberrations  
\*P<0.01 有意差あり, Cochran-Armitage test, Fisher's exact test



本資料に記載された結果に係わる権利及び内容の責任はロム・アド・ナース・シ・パン株式会社にある。

代謝活性化確認試験

薬物	濃度	処理時間 (時間)	S-9 Mixの有無	反復番号	観察細胞数	異常型と数											細胞当り異常数	異常細胞率	2異常以上細胞率	倍体細胞率	核内倍加細胞率			
						単純型					複合型					その他								
						TB	SB	ID	TR	QR	CR	D	R	CI	DF	GT								
陰性対照	300mg	4	+	1	100												0.01	1.0	0	0	0			
				2	100														0	0	0	0	0	
				計	200														0.01	0.5	0	0	0	0
陽性対照	20.0 µg/mL	4	+	1	25								1				0.72	40.0	12.0	0	0	0		
				2	25														1.00	32.0	24.0	0	0	0
				計	50	17	1	2	1										0.86	36.0*	18.0*	0	0	0
陰性参照	無し	4	+	1	100													0	0	0	0	0	0	
				2	100														0	0	0	0	0	0
				計	200														0	0	0	0	0	0
検体	100ppm	4	+	1	100													0	0	0	0	0	0	
				2	100	1	1												0.02	2.0	0	0	0	0
				計	200	1	1												0.01	1.0	0	0	0	0
300ppm	4	+	1	100														0.01	1.0	0	0	0	0	
			2	100	1														0.01	1.0	0	0	0	0
			計	200	1	1													0.01	1.0	0	0	0	0
1000ppm	4	+	1	100														0.01	1.0	0	0	0	0	
			2	100															0.01	1.0	0	0	0	0
			計	200	1	1													0.01	1.0	0	0	0	0
1000ppm	4	+	1	100														0	0	0	0	0	0	
			2	100															0	0	0	0	0	0
			計	200	1														0.01	0.5	0	0	0	0

注) TB: Chromatic Break SB: Chromosome Break ID: Double Minute Fragment TR: Interstitial Deletion QR: Quadriradial CR: Complex Rearrangement  
D: Dicentric R: Ring CI: Chromosome Intrachange DF: Dicentric with fragment GT: Greater than 5 aberrations  
\*P<0.01 で有意差あり, Cochran-Armitage test, Fisher's exact test

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物	試験項目 試験方法	試験結果の概要			試験機関 (報告年)	記載 頁	
13 (GLP)	体内動態試験	ラット	<sup>14</sup> Cでラベルした検体を4時間吸入投与し血液中の濃度変化、糞尿への排泄を24時間測定。屠殺後肝、腎、肺、脂肪中濃度を測定。	投与開始後15分から血中濃度は増加し4時間後の投与終了時で最高値をしめた。投与終了後血中濃度は減少し20時間で44~67%が消失した。 糞、尿への排泄は数%で少なかった。臓器中の濃度は投与量の0.3%以下、屠殺死体中の濃度は投与量の1.5%以下であった。1-メチルシクロプロペンにおいて多くは代謝されず、無変化の状態での吸入、吐出され、わずかな量が組織に残留するが、生体に蓄積する根拠は認められなかった。単純な非反応性低分子量炭化水素の性質と一致した。			Rohm and Haas Company (2002年)	68	
19	<sup>14</sup> C 残留分布試験	リンゴ レッドデ リシャス	<sup>14</sup> Cでラベルした検体1.2ppmで処理したりんごを、果皮、果芯、果肉に分け、さらに果実の構成成分である果汁、脂肪、蛋白、でんぷん、セルロース/リグニンに分けそれぞれの画分の放射能を測定した。	分布量 上段 ppb 下段 %*	果皮	果芯	果肉	Rohm and Haas Company	71
				水溶性物質	0.076 5.8	0.048 5.5	0.067 19.1		
				脂質・脂肪	0.032 2.5	0.012 1.4	0.029 8.2		
				蛋白	0.047 3.7	0.28 24.7	0.035 10.0		
				でんぷん	0.006 0.5	0.006 0.7	0.039 11.1		
				セルロース・リグニン	1.051 81	0.527 60.7	0.156 44.5		
				*果皮、果芯、果肉各分画中の成分別% 総残留量は1-メチルシクロプロペン換算2.72ppbであり、果汁には1.8%であった。部位別には果皮に50%、果芯に35%、果肉に15%が分布していた。 構成成分別にはセルロース・リグニンに69%、蛋白に12%、水溶性分画に8%、脂質3%、でんぷん2%であった。					
	動物体内運命に関する試験成績	提出除外 剤型、使用方法からみて、本農薬の使用に係る本農薬の成分物質等の暴露量及び摂取量がきわめて微量であり、かつ成分物質は毒性が弱く安全である。							

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロー・アット・ハース・ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
	植物体内運命に関する試験成績	提出除外	本農薬は収穫後の農作物に倉庫等でくん蒸して使われる。使用量が極めて低く、理論最大残留量は 0.01 ppm 以下であり、りんごでの残留分布試験の結果、総残留量は 0.01 ppm 以下であった。親化合物、親化合物換算代謝物ともに残留量は 0.01 ppm 以下である。		
	土壌中運命に関する試験成績	提出除外	倉庫等施設内でのみ使用され、農薬成分が気体であることから土壌に残留する恐れがない。		
	水中運命に関する試験成績	提出除外	倉庫等施設内でのみ使用される。		
	乳汁への移行試験成績	提出除外	家畜の飼料の用に供される農作物への本農薬の成分等の残留量がきわめて微量である。		
17 (GLP)	加水分解性	0,7,0,9の緩衝液中での1-メチルシクロプロペンの濃度を 2.4 時間、120 時間後にガスクロマトグラフィーで測定した。	いずれの pH においても、2.4 時間後の分解率は 50%以上で、120 時間後には pH9.0 の 1 検体をんぞき 100%であり 1-メチルシクロプロペンは試験条件下で不安定であった。	RCC Ltd (2002)	74
(参考) 18	光酸化	Atkinson のモデルを用いたコンピュータ計算	OH ラジカルによる 12 時間、24 時間太陽光下での半減期はそれぞれ 0.123 日、0.61 日であり、オゾンによる半減期は 0.027 日と計算された。	RCC Ltd (2001)	75

<sup>14</sup>C 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 (資料 13)

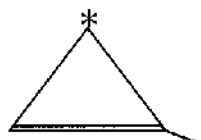
試験機関：Rohm and Haas Company

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

供試標識化合物：

構造式：



化学名：<sup>14</sup>C-1-メチルシクロプロペン（アルファシクロデキストリン包接化合物として合成、保存、以下<sup>14</sup>C-1-メチルシクロプロペンと表記）

比放射能：87.0 mCi/g（3.16%含有包接化合物として 3.03 mCi/g）

放射化学的純度：94.9%

供試動物：Cri:CDBR 系ラット、8～10 週齢、体重：221～336 g、一群雌 2～3 匹、雄 1～4 匹

試験方法：

投与；30 L 容量のテドラー気体採取袋を暴露容器として使い、この容器内に動物を 1 匹づつ入れ <sup>14</sup>C-1-メチルシクロプロペンと非標識 1-メチルシクロプロペンの混合物を 100、1000 ppb の濃度で 4 時間暴露し吸入させた。

容器内に置いた非標識 1-メチルシクロプロペン α-デキストリン包接化合物に水を加え、1-メチルシクロプロペン気体を発生させた後、別の袋に発生させた <sup>14</sup>C-1-メチルシクロプロペンを容器内に注入した。容器内大気を 1 時間ごとに採取し、ガスクロマト法および放射能測定により暴露濃度を実測した。

第 1 群（1000 ppm）の動物からは暴露開始後 1/4 時間から 4 時間まで定時に採血し、暴露終了後ただちに麻酔、採血、屠殺した。全ての操作は暴露容器内でおこなった。全血、ホモジェネートした全身の放射能を測定した。

第 2、3 群の動物からは下表に示した時間に暴露容器内で採血し、全血及び血漿中の放射能を測定した。暴露 4 時間後に各動物を暴露容器から出し、通常飼育に移した。暴露開始 4 時間及び暴露終了 20 時間後に採尿、採糞し、暴露終了 20 時間後に屠殺した。屠殺後、全血液、肝、腎、脾、肺、脂肪を採取し放射能を測定した。試料採取後の死体はホモジェネートし放射能を測定した。なお、採取した試料は直ちに凍結した。

各投与群の試料採取時間

群	性別	投与量	動物数	投与開始後時間（時間）									
				0.25	0.5	1	2	3	4	8	12	24	
1	雄雌	1000	雄 4 雌 2	全血	全血	全血	全血	全血	全血	全血			
2	雄雌	100	雄 3 雌 3			全血	全血	全血	全血	全血	全血		全血 屠殺 採尿
3	雄	1000	雄 2	全血	全血	全血	全血	全血	全血	全血	全血	全血	全血 屠殺 採尿
3A	雄雌	1000	雄 1 雌 3			全血	全血	全血	全血	全血	全血		全血 屠殺 採尿

3 群と 3A 群は合わせて報告。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハス・ジャパン株式会社にある。

用量設定根拠：1-メチルシクロプロペンの実用最高濃度である 1 ppm の 1000 倍にあたる 1000 ppm は爆発性のある 1-メチルシクロプロペンを安全に扱える濃度であること、及びラットにおける 90 日吸入毒性試験で設定された最高濃度であることから、本試験の最高濃度とした。

また、使用したテドラー気体採取袋内に動物及び検体を安定的に保持できる期間を決める予備試験結果より暴露時間は 4 時間とした。

結果：第 1 群（1000 ppm 投与）の 4 時間の暴露期間中の平均暴露濃度は、設定濃度に対し雄で 107%、雌で 102%であった。また、第 2 群（100 ppm 投与）では雄雌それぞれ 111%と 92%、第 3 群（1000 ppm 投与）では雄雌それぞれ 110%と 103%であった。各投与群で認められた血中・血漿中濃度、尿・糞からの排泄割合、臓器・死体中濃度を下記 3 表に示す。

平均血中・血漿中濃度（1-メチルシクロプロペン換算 µg/g）

群	投与量 ppm	性別	部位	時間									
				0.25	0.5	1	2	3	4	8	12	24	
1	1000	雄	全血	3.8760	4.6251	5.9579	7.4833	9.1491	10.9172				
		雌	全血	4.1998	5.1492	5.7916	7.7946	8.9911	9.8431				
2	100	雄	全血			1.1032	1.4736	1.7592	1.9625	1.3335			0.7541
			血漿			1.7179	2.1521	2.1452	2.5785	2.2339			1.4169
		雌	全血			1.3341	1.6943	2.0729	2.3896	1.4382			0.7750
			血漿			1.3199	1.5257	1.7229	1.9595	1.3307			1.0126
3	1000	雄	全血	3.9813	5.2058	6.2722	8.7395	10.0437	11.1998	6.4541	6.2462	4.5539	
			血漿	4.0684	5.9070	6.3079	7.2458	10.0425	10.8923	8.9872	9.3664	9.5440	
		雌	全血			6.2983	8.0740	9.6926	10.8793	6.9212		4.6946	
			血漿			4.8750	6.0936	7.7216	10.1165	9.9893		8.5168	

死体中濃度と尿、糞中濃度、いずれも投与量に対する割合（%）

群	投与量 ppm	性別	死体中	臓器中*	尿			糞			尿・糞計
					0~4 hr	4~24 hr	0~24 hr	0~4 hr	4~24 hr	0~24 hr	
1	1000	雄	1.77								
		雌	1.34								
2	100	雄	1.44	0.24	1.34	2.03	3.37	0.57	0.38	0.96	4.33
		雌	1.05	0.18	0.92	1.40	2.31	0.28	0.20	0.48	2.80
3	1000	雄	0.54	0.07	0.77	0.75	1.51	0.06	0.14	0.20	1.72
		雌	0.35	0.04	0.28	0.58	0.86	0.04	0.10	0.15	1.01

\* 肝、腎、脾、肺の合計、脂肪は含まず。

臓器中濃度 1-メチルシクロプロペン換算 µg/g

群	投与量 ppm	性別	臓器中濃度 1-メチルシクロプロペン換算 µg/g					
			肝臓	腎臓	脾臓	肺	脂肪	死体
2	100	雄	1.2287	0.8468	0.5368	1.7751	0.3781	0.4762
		雌	1.0453	0.7831	0.5738	0.6677	0.2306	0.3298
3	1000	雄	3.3487	2.8748	1.4866	3.4843	1.7329	1.6327
		雌	2.6653	2.5931	1.4301	2.8570	1.6253	1.3273

暴露容器として用いた 60 L テドラー気体採取袋内の実容積は 30L であり、1-メチルシクロプロペンの 30 L 中重量は 100 ppm、1000 ppm でそれぞれ 6.6 mg と 66 mg となる。

体重 200 g~300 g のラットは毎分 0.2 L の呼吸をすると仮定すると、4 時間で 48 L 呼吸することになり、容器容積の 1.6 倍の空気を吸気し、4 時間の暴露期間で投与量全量（100 ppm で 6.6 mg、1000 ppm で 66 mg）を吸入暴露されたことになる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハウス・ジャパン株式会社にある。

吸入投与された 1-メチルシクロプロペンは、一番早い測定時間である投与開始 15 分後には血中に認められ、暴露時間 4 時間で最高濃度に達したが、暴露終了後減少した。暴露期間中血中濃度は増加したが、増加は時間、暴露濃度に対して比例的な増加ではなかった。血漿中の減衰は全血中の減衰より遅い結果が出たが、血漿サンプルの採取に際して技術的な問題があり標準偏差が大きくなったので、全血での減衰のほうがより適切に 1-メチルシクロプロペンの血液からの消失を表していると考えられる。

100 ppm 暴露終了後 20 時間で雄でピーク全血濃度の 62%、雌で 67%が消失した。血漿濃度では雌雄でそれぞれ 46、50%消失した。1000 ppm では全血で雄 44%、雌 50%が消失し、血漿濃度では雄 13%、雌 16%の消失であった。いずれも、暴露終了直後から 4 時間までの消失速度は 4 時間から 20 時間までの消失速度より大きい傾向が認められた。

尿・糞への排泄は少なく 100 ppm 群では投与量の 2.8% (雌)、4.3% (雄)、1000 ppm 群では 1.01% (雌)、1.72% (雄) であった。糞への排出はいずれも 1%以下であった。

組織中濃度については、高用量群の方が高い傾向であったが濃度に比例はしていなかった。臓器中濃度は 100 ppm 投与群で投与量の 0.3%以下、1000 ppm 投与群で 0.1%以下であった。死体中には 100 ppm で投与量の 1.5%以下、1000 ppm で 1.0%以下であった。1000 ppm 投与群の 4 時間日の死体中濃度と 24 時間日の濃度を比べると、雄で投与量の 1.7%から 0.6%へ、雌で 1.3%から 0.4%に減少した。

以上のことより、1-メチルシクロプロペンは体内に蓄積することはないと考えられる。投与された 1-メチルシクロプロペンの少量が吸収・代謝され、24 時間後には体内に少量存在することが認められ、1-メチルシクロプロペン分子はほとんど代謝されることなくラットに吸入、排気されることが考えられ、他の不活性小分子炭化水素と同じ動態を示すと考えられる。

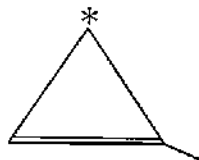
本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

### リンゴにおける $^{14}\text{C}$ -1-メチルシクロプロパンの分布試験

(資料 No.19)

試験機関：Rohm and Haas Company  
報告書作成年：2002 年

供試標識化合物：  
構造式；



化学名；  $^{14}\text{C}$ -1-メチルシクロプロパン ( $^{14}\text{C}$ -1-MCP)

比放射能； 12.44 mCi/mmol

放射化学的純度； 94.9%

供試作物：リンゴ (品種：レッドデリシャス)

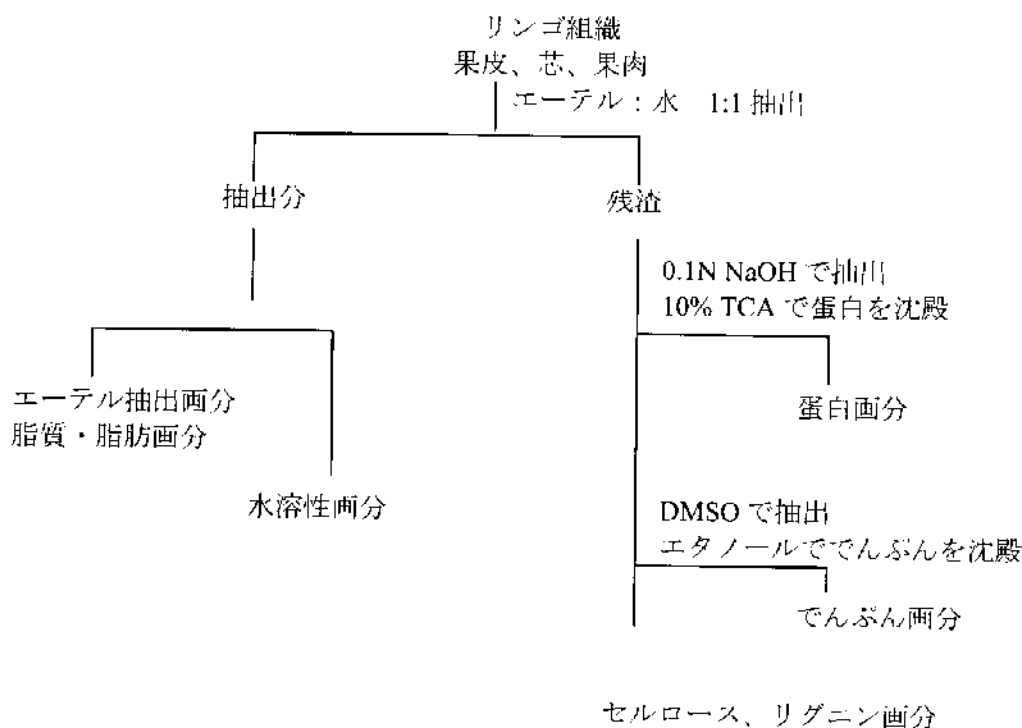
チリの商用果樹園で収穫され、アメリカ合衆国ペンシルバニア州スプリングハウスにあるローム・アンド・ハース社中央研究所へ空輸された果実を4ヶ月間1°Cで冷蔵保存した。冷蔵庫から取り出した果実にガラス容器内で、 $^{14}\text{C}$ -1-メチルシクロプロパン 1.2 ppm を24時間、20°Cで暴露した。暴露後容器から取り出し7日間4°Cで保存した。

方法：

試験1 (残留量の測定)；果実からジューサー、ラック、フレームプレスを順次用いて絞った果汁を3等分し、それぞれ無ろ過、10  $\mu\text{m}$  フィルターでろ過、0.45  $\mu\text{m}$  フィルターでろ過の3画分とし、それぞれの放射活性を計測した。搾汁残渣は凍結、粉砕後真空乾燥し放射活性を測定した。

試験2 (部位別残留分布の測定)；果実を果皮、芯、果肉に分け、それぞれを液体窒素中で凍結し、粉砕・真空乾燥し放射活性を測定した。

試験3 (組成物別残留分布の測定)；果実を果皮、芯、果肉に分け、それぞれを液体窒素中で凍結し、粉砕した。果皮 10 g、芯 10 g、果肉 20 g それぞれを以下に示す抽出手順に従い各組成に分離し、放射活性を測定した。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

結果：各試験結果を以下の表に示す。

試験1 リンゴ果汁中の残留量 (1-メチルシクロプロペン換算)

リンゴ 総残留量 ppb	全果汁		10 $\mu$ mろ過分		0.45 $\mu$ mろ過分	
	ppb	対全体比%	ppb	対全体比%	ppb	対全体比%
2.727 $\pm$ 0.371	0.049 $\pm$ 0.013	1.80 $\pm$ 0.29	0.031 $\pm$ 0.01	1.14 $\pm$ 0.24	0.023 $\pm$ 0.04	0.84 $\pm$ 0.07

リンゴ全体の残留量が 2.72 ppb であったのに対し、全果汁中では 0.049 ppb と全体の 1.8% に過ぎなかった。果汁のろ過分はさらに低い残留量を示したことより、果肉組織での残留が示唆された。

試験2 リンゴ部位別残留量、分布 (1-メチルシクロプロペン換算)

組織	残留量 (ppb)	対全体比 (%)
果皮	1.345 $\pm$ 0.218	50.048 $\pm$ 5.624
芯	0.956 $\pm$ 0.243	35.375 $\pm$ 5.940
果肉	0.390 $\pm$ 0.048	14.575 $\pm$ 1.654

各部位での測定値を足したものを母数とした%である。

果皮、果肉、果芯への分布がそれぞれ 50、15、35% であった。

試験3 リンゴ組成別残留量、分布 (1-メチルシクロプロペン換算)

組成分	残留量 (ppb)	対全体比 (%)
水溶性物質	0.191 $\pm$ 0.032	7.63 $\pm$ 0.32
脂質、脂肪	0.074 $\pm$ 0.010	2.95 $\pm$ 0.10
タンパク質	0.300 $\pm$ 0.058	11.98 $\pm$ 1.15
でんぷん	0.051 $\pm$ 0.003	2.07 $\pm$ 0.26
セルロース、リグニン	1.734 $\pm$ 0.273	69.36 $\pm$ 0.91

リンゴ全体として測定された放射能を母数にとった%である。

セルロース・リグニン分画への残留が 69% と最も高く、タンパク、水溶性分画が次いだ。

リンゴ組成成分別残留分布 (各組成内での部位別分布%)

組成分	対全体比 (%)			
	果皮	芯	果肉	計
水溶性物質	39.52 $\pm$ 1.73	25.08 $\pm$ 1.94	35.40 $\pm$ 2.68	100
脂質、脂肪	43.49 $\pm$ 2.16	16.76 $\pm$ 2.10	38.90 $\pm$ 0.49	100
タンパク質	15.95 $\pm$ 1.99	71.96 $\pm$ 4.52	12.00 $\pm$ 2.78	100
でんぷん	12.42 $\pm$ 0.84	11.09 $\pm$ 0.59	76.48 $\pm$ 1.29	100
セルロース、リグニン	60.35 $\pm$ 2.34	30.43 $\pm$ 0.61	9.19 $\pm$ 1.85	100

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%である。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アント・ハース・ジャパン株式会社にある。

リンゴ組成成分別残留量と分布（各部位内での組成別分布%）

組成成分	果皮		芯		果肉	
	ppb	対部位全体比 (%)	ppb	対部位全体比 (%)	ppb	対部位全体比 (%)
水溶性物質	0.076 ±0.014	5.83 ±0.10	0.048 ±0.009	5.51 ±0.46	0.067 ±0.01	19.12 ±1.98
脂質、脂肪	0.032 ±0.004	2.49 ±0.25	0.012 ±0.002	1.42 ±0.06	0.029 ±0.04	8.15 ±0.82
タンパク質	0.047 ±0.007	3.67 ±0.23	0.218 ±0.053	24.74 ±2.16	0.035 ±0.003	9.96 ±0.53
でんぷん	0.006 ±0.001	0.50 ±0.10	0.006 ±0.001	0.66 ±0.05	0.039 ±0.002	11.13 ±0.76
セルロース、 リグニン	1.051 ±0.205	80.95 ±2.06	0.527 ±0.075	60.72 ±3.25	0.156 ±0.006	44.54 ±3.29

各部位全体として測定された放射能を母数にとった%である。

りんご果汁への残留量は 0.049 ppb であり、総残留量の 1.8%に過ぎなかった。（試験 1）

部位別の残留量は、果皮で 1.345 ppb、芯で 0.956 ppb、果肉で 0.390 ppb であり、果肉への残留は全体の 14.5%と低かった。（試験 2）

りんごの組成物別の残留分布をみるとセルロース・リグニンの画分が 69%と最も多く、タンパクの 12%、水溶性画分 7.6%、脂質 3%、でんぷん 2%を大きく上回った。（試験 3）

組成物ごとの残留量を部位別に見ると、セルロース・リグニン画分の残留は果皮で、でんぷん画分の残留は果肉で、タンパク画分の残留は芯で最大であり、各部位の組成成分の多寡によるものと考えられた。果皮のセルロース・リグニンが 1.051 ppb と最大の残留量を示し、芯のセルロース・リグニンが 0.527 ppb、芯のタンパクが 0.218 ppb、果肉のセルロース・リグニンが 0.156 ppb となり、これら以外の部位・組成物では 0.1 ppb 以下の残留量であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

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

(資料 C-15)

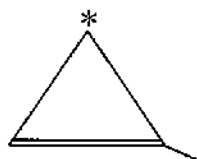
試験機関：RCC Ltd

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

供試化合物：1-メチルシクロプロペン 3.3%含有  $\alpha$ -シクロデキストリン包摂化合物から発生する  
1-メチルシクロプロペン

構造式；



化学名；1-メチルシクロプロペン (1-MCP)

試験方法：包摂化合物から発生させた 1-メチルシクロプロペンの水溶液と各 pH の緩衝液 (pH4 はバイフタル酸緩衝液、pH7 はリン酸緩衝液、pH9 はホウ酸緩衝液) をヘッドスペース付きバイアルにとり、密栓をした状態で、湯煎を用いて  $50 \pm 0.1$  度の温度下保管し、経時的に濃度をガスクロマトグラフィーを用いて測定した。

試験結果：

pH	サンプル 番号	0 時間		2.4 時間		120 時間	
		標本濃度 ( $\mu\text{l}/\text{GC vial}$ )	分解率 (%)	標本濃度 ( $\mu\text{l}/\text{GC vial}$ )	分解率 (%)	標本濃度 ( $\mu\text{l}/\text{GC vial}$ )	分解率 (%)
4.0	1	10.78	0	0	100	0	100
	2	9.82	0	1.31	88.5	0	100
7.0	3	23.82	0	5.79	75.7	0	100
	4	15.88	0	0	100	0	100
9.0	5	18.82	0	5.11	72.8	0.62	96.7
	6	22.88	0	6.62	71.1	0	100

1-メチルシクロプロペンはいずれの 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 50%を越えた。試験条件下において 1-メチルシクロプロペンは不安定であった。

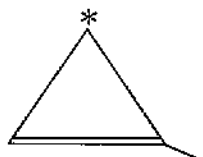
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

(参考資料)

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 ATOKINSON によるモデル計算  
(資料 C-17)

試験機関：RCC Ltd  
報告書作成年 2001 年

供試化合物：  
構造式；



化学名； 1-メチルシクロプロペン (1-MCP)

試験方法： R. Atkinson らが開発した構造活性相関法を用いたコンピュータ計算

試験結果： 1-メチルシクロプロペンから水素原子が引き抜かれる反応速度は  $0.155 \cdot 10^{-12} \text{ cm}^3 \cdot \text{molecule}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ , OH ラジカルの付加反応速度は  $86.900 \cdot 10^{-12} \text{ cm}^3 \cdot \text{molecule}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  であり、両者を足した総ラジカル反応速度は  $87.055 \cdot 10^{-12} \text{ cm}^3 \cdot \text{molecule}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  との計算結果が得られた。

オゾンとの反応速度は  $43.000 \cdot 10^{-17} \text{ cm}^3 \cdot \text{molecule}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  との計算結果が得られた。

この結果より、1-メチルシクロプロペンの光分解には OH ラジカルの付加反応が重要な要因であることが判明した。

これらの反応速度を用いて、1-メチルシクロプロペンの半減期を計算し以下の結果を得た。

OH ラジカル反応による半減期： 日照時間 12 時間で 0.123 日  
日照時間 24 時間で 0.061 日

オゾンによる反応による半減期： オゾン濃度  $7 \cdot 10^{11} \text{ molecule cm}^{-3}$  として 0.027 日

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

[ 附 A ]

[1-メチルシクロプロペンの開発年表]

1996年	アメリカ合衆国ノースカロライナ州立大学 E. C. Sisler 教授が 1-メチルシクロプロペンのカーネーションにたいする鮮度保持効果を発見
1999年	ローム・アンド・ハース社が食用作物、花卉（アメリカ合衆国を除く）への開発、販売、使用権を取得
2000年	日本における実用試験開始
2001年	チリ、アルゼンチン、コロンビアにおいて農薬登録認可
2002年	アメリカ合衆国、ニュージーランド、南アフリカ共和国、メキシコにおいて農薬登録認可
2003年	日本植物調節剤協会によりリンゴ、ナシ、カキに実・継判定 英国、イスラエル、ブラジルにおいて農薬登録認可
2004年	日本において農薬登録申請伺い提出 オーストラリア、オランダ、ベルギー、オーストリア、カナダ、中国にて農薬登録認可
2005年	日本において1月に農薬登録申請、 韓国、トルコ、スイスにおいて登録認可
2006年	ドイツ、フランス、スペイン、イタリアで登録認可

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。

[附] B

スマートフレッシュ くん蒸剤の製剤について

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロム・アンド・ハース・ジャパン株式会社にある。