

シンメチリン

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
シンメチリン	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-メチル-2-[(2-メチルフェニル)メキシ]-4-(プロパン-2-イル)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン		950 g/kg 以上

農薬原体の分析法

農薬原体中のシンメチリンの分析法

シンメチリンの農薬原体をアセトニトリルに溶解し、ガスクロマトグラフ（GC）により分離し、水素炎イオン化検出器（FID）によりシンメチリンを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

II. シンメチリンの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

BASF ジャパン株式会社

2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

2.1 登録名

シンメチリン

rac-(1*R*,2*S*,4*S*)-1-メチル-2-[(2-メチルフェニル)メトキシ]-4-(プロパン-2-イル)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン

2.2 一般名

cinmethylin (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名 : (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-1,4-epoxy-*p*-menth-2-yl 2-methylbenzyl ether

CAS 名 : (1*R*,2*S*,4*S*)-*rel*-1-methyl-4-(1-methylethyl)-2-[(2-methylphenyl)methoxy]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane
(CAS No. 87818-31-3)

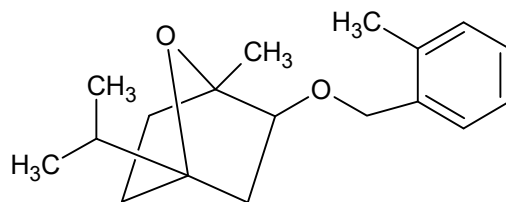
2.4 コード番号

BAS 684 H、Reg.No.:900202、SD 95481

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 C₁₈H₂₆O₂

構造式



分子量 274.39

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目		純度 (%)	試験方法	試験結果	資料																												
蒸気圧		99.0	OECD 104 等温熱重量拡散法	8.1 × 10 ⁻³ Pa (20 °C) 1.5 × 10 ⁻² Pa (25 °C)	3-1																												
融点		98.6	OECD 102 DSC/TGA法	-56 °C	3-2																												
沸点		98.6	OECD 102 DSC/TGA法	330 °C																													
熱安定性		98.6	OECD 102 DSC/TGA法	400 °Cまで安定																													
溶解度	水	98.9	OECD 105 フラスコ法	69 mg/L (20 °C、脱イオン水) 63 mg/L (20 °C、pH 4) 58 mg/L (20 °C、pH 7) 62 mg/L (20 °C、pH 9)	3-3																												
	有機溶媒	ヘプタン	93.0	CIPAC MT 181 フラスコ法	>500 g/L (25 °C)	3-4																											
		キシレン			>500 g/L (25 °C)																												
		1,2-ジクロロエタン			>500 g/L (25 °C)																												
		メタノール			>500 g/L (25 °C)																												
		アセトン			>500 g/L (25 °C)																												
		酢酸エチル			>500 g/L (25 °C)																												
解離定数 (pK _a)		98.9	OECD 112 滴定法	pH 3.2~10.9で解離しない	3-5																												
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})		99.0	OECD 117 HPLC法	4.5	3-6																												
加水分解性		98.1~ 99.4	OECD111	安定 (25 °C、31 日間、pH 4、pH 5、 pH 7 及び pH 9)	3-7																												
水中光分解性		98.1~ 99.6	OECD316	半減期 38.0~59.9 日 (pH 7、25 ± 1 °C、30 W/m ² 、 315~400 nm)	3-8																												
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル		99.0	<table border="1"> <thead> <tr> <th>極大吸収波長 (nm)</th> <th>吸光度</th> <th>モル吸収係数 (L mol⁻¹ cm⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">中性 (pH 6.0)</td> </tr> <tr> <td>196</td> <td>2.63</td> <td>22100</td> </tr> <tr> <td>208</td> <td>1.04</td> <td>8770</td> </tr> <tr> <td colspan="3">酸性 (pH 1.4)</td> </tr> <tr> <td>199</td> <td>1.44</td> <td>12100</td> </tr> <tr> <td>208</td> <td>1.04</td> <td>8770</td> </tr> <tr> <td colspan="3">アルカリ性 (pH 12.11)</td> </tr> <tr> <td>215</td> <td>0.716</td> <td>6020</td> </tr> </tbody> </table>			極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸収係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	中性 (pH 6.0)			196	2.63	22100	208	1.04	8770	酸性 (pH 1.4)			199	1.44	12100	208	1.04	8770	アルカリ性 (pH 12.11)			215	0.716	6020	3-9
極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸収係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)																															
中性 (pH 6.0)																																	
196	2.63	22100																															
208	1.04	8770																															
酸性 (pH 1.4)																																	
199	1.44	12100																															
208	1.04	8770																															
アルカリ性 (pH 12.11)																																	
215	0.716	6020																															

4. 農薬原体の組成分析

シンメチリンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、シンメチリン及び1 g/kg以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は985～991 g/kgであった。

5. 有効成分の毒性

有効成分の毒性は、環境省の非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において、資料5-2～5-29を用いて以下のとおり評価された（資料5-1）。

シンメチリンのフェニル標識体及びシクロヘキサン標識体を用いたラットの動物体内運命試験の結果、シンメチリンは、性別及び標識位置にかかわらず消化管から速やかに吸収され、低用量群では投与後1時間以内、高用量群では投与後4-8時間に最高血漿中濃度に到達した。吸収率は、標識位置、投与量及び性別にかかわらず高く、3日間以内に大部分が排泄され、尿中排泄率が糞中排泄率よりやや高かった。組織分布については、投与量及び性別にかかわらず定性的に差はなく、投与群間で比較して、概して用量比を下回るか同等の組織中濃度であった。シンメチリンのラットにおける代謝経路は、シクロヘキサン基及び／又はベンゼン環のヒドロキシル化、ベンゼン環及び／又はシクロヘキサン環のアルキル基のヒドロキシル化、ベンゼン環のヒドロキシルメチル基のカルボキシ基への酸化、エーテル結合の開裂、グルクロン酸抱合、グルタチオン抱合及びグルタチオンのその後の分解、グリシン抱合及び硫酸抱合であった。

各種毒性試験の結果から、シンメチリンの反復投与による影響として、主に肝臓と血液への影響が認められている。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雌で子宮内膜腺癌及び子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加が認められ、ラットの雄で精巣間細胞腫の発現頻度の増加傾向があったが、遺伝毒性試験が全て陰性であったことから、遺伝毒性はなく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた1年間反復投与毒性試験の4.3 mg/kg 体重/日であったが、イヌを用いた90日間及び1年間反復投与毒性試験の3試験の結果、いずれの試験のLOAELも同じ3,000 ppmであり、無毒性量の違いは投与量が200 ppmか300 ppmかの違いによるものであった。従って、ADI設定のための無毒性量として、300 ppm (7.9 mg/kg 体重/日) を根拠とすることは妥当と考えられる。従って、7.9 mg/kg 体重/日に、安全係数100で除した0.079 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定することが妥当と考えられた。

(URL : https://www.env.go.jp/council/49wat-doj/page_00055.html)

シンメチリンの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性及び発がん性試験及び生殖・発生毒性試験の結果概要を表5-1に示す。

表5-1：有効成分の急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性及び発がん性試験及び生殖・発生毒性試験の結果概要

急性毒性,				
試験	投与量 (mg/kg 体重)	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状	
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-4)	雌：2000	LD ₅₀ 雌：>2000 mg/kg 体重	2000 mg/kg 体重 全身状態の悪化、立毛、下痢及び脱糞数の減少 死亡例なし	
急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-5)	雌雄：5000	LD ₅₀ 雌雄：>5000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし	
急性吸入毒性 (エアロゾル) ラット 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-6)	雌 雄：5.3 mg/L (鼻部暴露)	4 時間 LC ₅₀ 雌雄：>5.3 mg/L	雌雄：呼吸亢進、努力性呼吸、腹式呼吸、呼吸音異常、半眼及び閉眼、赤色鼻汁及び鼻の赤色痂皮が、円背位、鼻先を床敷に埋める姿勢 (plough nose-first into bedding)、立毛、被毛の被験物質汚染、平均体重の減少 死亡例なし	
試験	結果			
皮膚感作性 (Buchler 法) モルモット 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-7)	感作性あり (陽性)			
短期毒性				
試験	投与量 ¹ (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90 日間 反復経口 投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. COD-001919 純度 96.1% GLP (資料 5-8)	雌雄：0、1000、 3000、 10000 ppm 雄：0、67、 211、792 雌：0、79、 240、814	雄：67 雌：79	雄：211 雌：240	10000 ppm 雄：体重の低値、体重増加抑制、K の高値、Cl 及び Na の低値 (代謝性アシドーシス)、P の高値、肝臓の絶対重量増加、肝臓の暗褐色化、小葉辺縁帯 (Zone 1) 肝細胞の脂肪変性・淡褐色色素、鼻腔の顆粒球浸潤・支持細胞萎縮 / 消失、嗅上皮の細胞配列異常・扁平化、後肢握力の低値、貧血 (網状血球数の増加、Hb の低値)

¹ 混餌投与試験については、混餌濃度を ppm として併記した。投与量は平均検体摂取量として摂餌量と試験動物の体重から以下のように算出された値。

$$\text{投与量 (mg/kg 体重/日)} = \text{混餌濃度 ppm} \times \text{1日当たりの摂餌量} \div \text{試験動物体重}$$

				<p>雌：体重の低値、体重増加抑制、Glu の低値、CRN の低値、TG の高値、肝臓の暗褐色化、小葉辺縁帯 (Zone 1) の肝細胞の淡褐色色素、鼻腔の顆粒球浸潤、支持細胞萎縮／消失、嗅上皮の細胞配列異常・扁平化</p> <p>3000 ppm 以上</p> <p>雄：肝臓の相対重量増加、鼻腔の刺激／炎症・蛋白性滲出液</p> <p>雌：肝臓の絶対及び相対重量増加、K の高値、鼻腔の刺激／炎症・蛋白性滲出液</p>
<p>90日間 反復経口 投与毒性 マウス 農薬原体 Lot. COD-001919 純度 96.1% GLP (資料 5-9)</p>	<p>雌雄：0、200、 1000、5000 ppm</p> <p>雄：0、43.2、201.4、 1199.9</p> <p>雌：0、58.2、285.1、 1303.9</p>	<p>雄：43.2</p> <p>雌：285.1</p>	<p>雄：201.43</p> <p>雌：1303.9</p>	<p>5000 ppm</p> <p>雄：体重の低値、体重増加抑制、MCV 及び MCH の高値、好酸球絶対数・総白血球数・好中球絶対数及びリンパ球絶対数の低値、TG の低値</p> <p>雌：MCV・MCH 及び Hb 濃度の高値、好酸球絶対数及び好酸球比率の低値、トリグリセリドの低値、肝臓の絶対及び相対重量増加</p> <p>1000 ppm 以上</p> <p>雄：総蛋白・Alb 及び CHO の低値、肝臓の絶対及び相対重量増加</p>
<p>90日間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. #925 純度 92.4% GLP (資料 5-10)</p>	<p>雌雄：0、2、100、 200、3000、 6000 ppm</p> <p>雄：0、0.06、2.89、 5.6、96.5、 180.5</p> <p>雌：0、0.06、2.97、 5.8、91.9、 192.3</p>	<p>雄：5.6</p> <p>雌：5.8</p>	<p>雄：96.5</p> <p>雌：91.9</p>	<p>6000 ppm</p> <p>雄：肝絶対及び相対重量増加</p> <p>雌：肝絶対重量増加</p> <p>3000 ppm 以上</p> <p>雄：胃に反応性リンパ組織増生、前立腺増殖の減少</p> <p>雌：肝相対重量増加、胃に反応性リンパ組織増生</p>
<p>1年間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. 513L/513N 純度 91.0%/93.0% GLP (資料 5-11)</p>	<p>雌雄：0、300、 3000、 10000 ppm</p> <p>雄：0、7.9、83.4、 253.9</p> <p>雌：0、7.9、81.3、 284.8</p>	<p>雄：7.9</p> <p>雌：7.9</p>	<p>雄：83.4</p> <p>雌：81.3</p>	<p>10000 ppm</p> <p>雄：体重減少、摂餌量減少、貧血 (RBC・HCT 及び Hb の減少、PLT の増加)、甲状腺重量の増加、動脈炎</p> <p>雌：摂餌量減少、貧血 (RBC・HCT 及び Hb の減少、PLT の増加)、Alb の減少、肝臓の絶対重量増加、動脈炎、複数組織へのアミロイド沈着 (ヒアリン沈着)</p> <p>3000 ppm 以上</p> <p>雄：ALP の増加、Alb の減少、肝臓の絶対及び相対重量増加、前立腺増殖の減少</p> <p>雌：体重減少、ALP の増加、甲状腺重量の増加、白血球数の増加、好中球数の増加、肝臓の相対重量増加</p>
<p>1年間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. #925 純度 92.4% GLP (資料 5-12)</p>	<p>雌雄：0、2、30、 100、200、 3000 ppm</p> <p>雄：0、0.044、0.68、 2.3、4.7、80.8</p> <p>雌：0、0.048、0.74、 2.4、4.3、70.7</p>	<p>雄：4.7</p> <p>雌：4.3</p>	<p>雄：80.8</p> <p>雌：70.7</p>	<p>3000 ppm</p> <p>雄：WBC 及び NEUT の高値、NEUT 百分率の高値、LYMP 百分率の低値、肝臓の相対重量増加</p> <p>雌：WBC 及び NEUT の高値、ALP の高値</p>

遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異(<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot. COD-001950 純度 96.3% GLP (資料 5-13)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①プレート法 33~5200 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 33~5200 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異(<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot. COD-002314 純度 97.5% GLP (資料 5-14)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①プレート法 33~5200 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 33~5200 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異(<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot. COD-002345 純度 89.6% GLP (資料 5-15)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①プレート法 33~5600 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 33~5600 µg/プレート(+/-S9)	陰性
染色体異常(<i>in vitro</i>) Lot. 513F 純度 92.0% GLP (資料 5-16)	チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞	3 時間処理 ①4~40 µg/mL (-S9) ②8~80 µg/mL (+S9)	陰性
小核(<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-17)	ヒト末梢血リンパ球細胞	4 時間処理 ①14.7~45.0 µg/mL(-S9) ②25.7~78.7 µg/mL(+S9) ③28.0~85.7 µg/mL(+S9) 20 時間処理 ①28.0~85.7 µg/mL(-S9)	陰性 ^a
小核(<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot. COD-002038-2MeBeCl-1 純度 93.2% GLP(資料 5-18)	ヒト末梢血リンパ球細胞	4 時間処理 ①3.0~79.8 µg/mL(-S9) ②8.9~79.8 µg/mL(+S9) ③69.1~120 µg/mL(+S9) 20 時間処理 ①35.0~59.2 µg/mL(-S9) ②28.5~62.7 µg/mL(-S9)	陰性
小核(<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot. COD-002038-2MeBeCl-1 純度 93.2% GLP (資料 5-19)	ヒト末梢血リンパ球細胞	4 時間処理 ①22.3~53.6 µg/mL(-S9) ②77.2~111 µg/mL(+S9) 20 時間処理 ①21.8~48.1 µg/mL(-S9)	陰性
小核(<i>in vivo</i>) 農薬原体 Lot. COD-001950 純度 96.3% GLP (資料 5-20)	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	500、1000 及び 2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24 及び 48 ² 時間後に採取)	陰性
染色体異常(<i>in vivo</i>) 農薬原体 Lot. 513F 純度 92.0% GLP (資料 5-21)	Fischer 344 ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 6、16 及び 24 時間後に採取)	陰性

² 最高用量群及び溶媒対照群のみ

長期毒性及び発がん性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2年間 反復経口/ 発がん性併合 ラット 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-22)	雌雄：0、200、 1000、5000 ppm 反復経口投与毒性試験群 雄：0、10、51、265 雌：0、13、69、351 発がん性試験群 雄：0、9、45、242 雌：0、11、59、317	反復経口投与 毒性試験群 雄：51 雌：69 発がん性 試験群 雄：9 雌：59	反復経口投与 毒性試験群 雄：265 雌：351 発がん性 試験群 雄：45 雌：317	反復経口投与毒性試験群 5000 ppm 雄：GGT 活性増加、肝臓相対重量増加、肝臓の門脈周囲領域における軽微から軽度の細胞質変化、軽微な小葉中心性肝細胞肥大、鼻腔レベル III における軽度から中等度の嗅上皮変性/再生及びタンパク質性滲出液、甲状腺におけるコロイド変化増加、肝臓所見の二次的影響と考えられる甲状腺濾胞上皮の肥大/過形成 雌：体重の低値、体重増加抑制、GGT 活性増加、軽微な小葉中心性肝細胞肥大、鼻腔レベル III における軽度から中等度の嗅上皮変性/再生及びタンパク質性滲出液、甲状腺におけるコロイド変化増加 発がん性試験群 5000 ppm 雄：体重及び体重増加量の低値、最終体重の低値、肝臓の絶対及び相対重量の増加、肝臓の門脈周囲領域における軽微から中等度の細胞質変化、鼻腔における軽微から重度の嗅上皮変性/再生、鼻腔の内腔における軽微から重度のタンパク質性滲出液、鼻腔における軽微から中等度の呼吸上皮化生、鼻腔における軽微から重度の炎症（一部で真菌糸検出）、甲状腺における軽微から中等度のコロイド変化、甲状腺における濾胞細胞過形成 雌：体重及び体重増加量の低値、最終体重の低値、肝臓の絶対及び相対重量の増加、軽微から軽度の小葉中心性及び門脈周囲性肝細胞肥大、鼻腔における軽微から重度の嗅上皮変性/再生、鼻腔の内腔における軽微から重度のタンパク質性滲出液、鼻腔における軽微から中等度の呼吸上皮化生、鼻腔における軽微から重度の炎症（一部で真菌糸検出）、甲状腺における軽微から中等度のコロイド変化 1000 ppm 雄：鼻腔における嗅上皮変性/再生 5000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌及び子宮内膜間質ポリープの発生頻度の増加が認められた。

<p>2年間 発がん性 ラット 農薬原体 Lot. 513F 純度 92.0% GLP (資料 5-23)</p>	<p>雌雄：0、30、100、 3000 ppm 雄：0、1.35、4.47、 137.53 雌：0、1.66、5.58、 170.92</p>	<p>雄：4.47 雌：5.58</p>	<p>雄：137.53 雌：170.92</p>	<p>3000 ppm 雄：摂餌量の低値、体重の低値、軽度の PLT 増加、多形好中球／リンパ球比の逆転（腎症及び加齢に伴う病変を反映）、AST・ALT 及び LDH 活性低値、γ-GGT 活性の高値、総蛋白の低値と BUN 及び P 高値（腎症の発現）、尿管上皮細胞及びネフロン円柱の有意な排出（腎症の発現）、脾臓重量低下、肝重量、腎臓及び副腎重量高値、グリコーゲンのびまん性拡散を伴う滑面小胞体の細管の軽度増加 雌：摂餌量の低値、体重の低値、軽度の PLT 増加、多形好中球／リンパ球比の逆転（腎症及び加齢に伴う病変を反映）、AST・ALT 及び LDH 活性低値、γ-GGT 活性の高値、P 高値（腎症の発現）、肝重量増加、副腎及び脾臓重量低下、グリコーゲンのびまん性拡散を伴う滑面小胞体の細管の軽度増加 精巣の良性間細胞腫の発現頻度の増加傾向が認められた。</p>
<p>18ヶ月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-24)</p>	<p>雌雄：0、150、 1000、 5000 ppm 63日間反復経口投与試験群 雄：0、32.1、223.1、 1174.8 雌：0、34.8、301.1、 1224.5 18ヶ月間反復経口投与試験群 雄：0、25.0、162.3、 904.0 雌：0、27.0、183.8、 939.1</p>	<p>63日間反復経口投与試験群 雄：32.1 雌：34.8 18ヶ月間反復経口投与試験群 雄：— 雌：—</p>	<p>63日間反復経口投与試験群 雄：223.1 雌：301.1 18ヶ月間反復経口投与試験群 雄：25.0 雌：27.0</p>	<p>63日間反復経口投与試験群 5000 ppm 雌雄：体重の低値、体重増加抑制 1000 ppm 以上 雌雄：摂餌量の低値 18ヶ月間反復経口投与試験群 5000 ppm 雄：肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓における好酸性細胞巣 雌：肝相対重量の増加、肝臓に多発性卵円形細胞過形成 1000 ppm 以上 雄：摂餌量の低値、体重の低値、体重増加量抑制、嗅上皮細胞変性／再生 雌：摂餌量の低値、体重の低値、体重増加量抑制、嗅上皮細胞変性／再生 150 ppm 雄：投与初期の体重の低値 雌：投与初期の体重の低値 発がん性は認められなかった。</p>

発がん性 マウス 農薬原体 Lot. 513F 純度 92.0% GLP (資料 5-25)	雌雄：0、30、 100、1000 ppm 雄：0、7.2、 21.9、232.2 雌：0、8.4、 26.7、275.2	雄：7.2 雌：26.7	雄：21.9 雌：275.2	1000 ppm 雌：肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫と癌の合計の発現頻度増加 100 ppm 以上 雄：肝臓の腫瘍及び結節の発現頻度の増加、肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫と癌の合計の発現頻度増加 肝臓腫瘍を含む認められたすべての腫瘍の発現頻度は B6C3F1 マウスの背景対照データの範囲内かわずかに上回る程度であった。
生殖・発生毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世 代 繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. COD-002038 純度 93.5% GLP (資料 5-26)	雌雄：0、250、1000、 5000 ppm P 雄：0、19.7、79.4、 412.2 P 雌：0、22.0、85.8、 428.4 F ₁ 雄：0、21.8、87.7、 449.7 F ₁ 雌：0、22.3、89.5、 445.1	親動物： P 雄：79.4 P 雌：85.8 F ₁ 雄：87.7 F ₁ 雌：89.5 児動物： P 雄：412.2 P 雌：428.4 F ₁ 雄：449.7 F ₁ 雌：445.1	親動物： P 雄：412.2 P 雌：428.4 F ₁ 雄：449.7 F ₁ 雌：445.1 児動物： P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物 5000 ppm P 雄：肝臓の絶対及び相対重量増加、腎臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の大型化、腎臓の大型化、鼻腔嗅上皮の変性及び再生 P 雌：摂餌量の低値、体重の低値、体重増加抑制、鼻腔嗅上皮の変性及び再生 F ₁ 雄：肝臓の絶対及び相対重量増加、腎臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の大型化、腎臓の大型化、鼻腔嗅上皮の変性及び再生 F ₁ 雌：肝臓の絶対及び相対重量増加、鼻腔嗅上皮の変性及び再生 児動物 毒性所見なし 繁殖能に対する影響は認められなかった。
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot. 513H 純度 95.0% GLP (資料 5-27)	0、30、300、1000、 2000 (妊娠 6～15 日投 与)	母動物：30 胎 児：300	母動物：300 胎 児：1000	2000 mg/kg 体重/日 母動物：死亡 (2 匹)、一般状態の変化 (有色鼻漏、異常発声、過敏症、削瘦、つま先での歩行、脱毛)、死亡胚・胎児数の軽度の増加 胎 児：雌雄の胎児体重の低下、変化を認めた胎児の出現頻度増加 (尾椎及び中手骨の骨化遅延)、側脳室拡張 1000 mg/kg 体重/日以上 母動物：一般状態の変化 (腹部被毛の尿汚染)、肝臓重量増加 胎 児：発育遅延を認めた胎児の出現頻度増加 300 mg/kg 体重/日以上 母動物：一般状態の変化 (過流涎)、体重増加抑制 催奇形性は認められなかった。

発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot. COD-001950 純度 96.3% GLP (資料 5-28)	0、25、80、250、320 (妊娠 6～28 日投 与)	母動物：80 胎 児：80	母動物：250 胎 児：250	250 mg/kg 体重/日以上 母動物：体重増加抑制、摂餌量の低値、GGT 活性の増加、肝臓の絶対及び相対 重量増加 胎 児：生存胎児体重の低値 催奇形性は認められなかった。
--	--------------------------------------	------------------	--------------------	---

6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるシンメチリンの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるシンメチリンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無
—	2025	農薬原体の組成に係る審査報告書 シンメチリン 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表
2-1	2022	シンメチリン原体中の成分の種類及びその含有濃度に関する報告書 BASF ジャパン株式会社 未公表
3-1	2016	Physical properties of Cinmethylin (BAS 684H, Reg.No. 900202) - Pure Active Ingredient (PAI) BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2015/1257674 GLP、未公表
3-2	2019	Thermal Analysis of Cinmethylin (BAS 684 H, Reg.No. 900202) BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2019/2054650 GLP、未公表
3-3	2017	Water Solubility of Cinmethylin (BAS 684 H) Pure Active ingredient (PAI) BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2017/1077867 GLP、未公表
3-4	2017	Solubility of Cinmethylin (BAS 684 H) Technical Active Ingredient (TGAI) in organic solvents BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2017/1077869 GLP、未公表
3-5	2017	Dissociation constant (pKa) of Cinmethylin (BAS 684 H, Reg No. 900202) PAI BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2017/1156023 GLP、未公表
3-6	2016	Partition coefficient n-octanol/water (log Pow) of Cinmethylin (Reg.No. 900202, BAS 684H) BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2016/1211635 GLP、未公表
3-7	2017	BAS 684 H: Aqueous Hydrolysis at Four Different pH Values BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2016/1330118 GLP、未公表
3-8	2017	Aqueous Photolysis of BAS 684 H BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2017/1066632 GLP、未公表
3-9	2016	Mass, NMR, IR and UV/VIS Spectra of Cinmethylin (Reg.No. 900202, BAS 684H) PAI BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2016/1051361 GLP、未公表
4-1	2019	Analytical Characterization of Five Batches Cinmethylin TGAI BASF SE Crop Protection Ecology and Environmental Analytics、2019/1027859 GLP、未公表
5-1	2024	安全性評価資料 シンメチリン 環境省 水・大気環境局 環境管理課 農薬環境管理室 未公表
5-2	2018	¹⁴ C-BAS 684 H Study on kinetics in Wistar rats after oral and intravenous administration GLP、未公表
5-3	2018	Excretion and metabolism of ¹⁴ C-BAS 684 H (Reg.No. 900202) after oral administration in rats GLP、未公表
5-4	2016	BAS 684 H (Cinmethylin) Acute oral toxicity study in rats GLP、未公表
5-5	2016	BAS 684 H (Cinmethylin) Acute dermal toxicity study in rats GLP、未公表

5-6	2017	BAS 684 H (Cinmethylin) Acute inhalation toxicity study in Wistar rats 4-hour liquid aerosol exposure (nose only) GLP、未公表
5-7	2016	BAS 684 H (Cinmethylin) BUEHLER Test in guinea pigs GLP、未公表
5-8	2018	BAS 684 H Repeated dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats Administration via the diet GLP、未公表
5-9	2018	BAS 684 H Repeated dose 90-day oral toxicity study in C57BL/6 J Rj mice Administration via the diet GLP、未公表
5-10	1987	THIRTEEN WEEK DIETARY FEEDING STUDY IN BEAGLE DOGS: CINCH® HERBICIDE (TECHNICAL) GLP、未公表
5-11	1985	One Year Dietary Feeding Study in Dogs - SD 95481 Technical GLP、未公表
5-12	1988	ONE-YEAR DIETARY FEEDING STUDY IN BEAGLE DOGS: CINCH HERBICIDE (TECHNICAL) GLP、未公表
5-13	2015	BAS 684 H (Cinmethylin) SALMONELLA TYPHIMURIUM / ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY GLP、未公表
5-14	2018	BAS 684 H with new impurity SALMONELLA TYPHIMURIUM / ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY GLP、未公表
5-15	2018	BAS 684 H + impurities (artificial batch) SALMONELLA TYPHIMURIUM / ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY GLP、未公表
5-16	1987	GENOTOXICITY STUDIES WITH WL95481: <u>IN VITRO</u> CHROMOSOME STUDIES WITH WL95481 GLP、未公表
5-17	2016	BAS 684 H (Cinmethylin): Micronucleus Test in Human Lymphocytes <i>In Vitro</i> GLP、未公表
5-18	2018	BAS 684 H with 500 ppm 2Methylbenzylchlorid: Micronucleus Test in Human Lymphocytes <i>In Vitro</i> GLP、未公表
5-19	2018	BAS 684 H with 500 ppm 2Methylbenzylchlorid: Micronucleus Test in Human Lymphocytes <i>In Vitro</i> GLP、未公表
5-20	2018	BAS 684 H MICRONUCLEUS TEST IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE GLP、未公表
5-21	1983	<u>In Vivo</u> Chromosome Aberration Assay in Rat Bone Marrow of SD 95481 Technical Grade GLP、未公表
5-22	2018	BAS 684 H Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet up to 24 Months GLP、未公表
5-23	1985	A 2 YEAR FEEDING STUDY WITH SD95481 IN RATS GLP、未公表
5-24	2018	BAS 684 H Carcinogenicity Study in C57BL/6 J Rj mice Administration via the Diet up to 18 Months GLP、未公表
5-25	1986	ONCOGENICITY STUDY OF SD 95481 IN THE MOUSE GLP、未公表
5-26	2018	BAS 684 H Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet GLP、未公表

5-27	1984	CINCH® Herbicide (SD 95481) Teratology Study in Sprague Dawley Rats GLP、未公表
5-28	2018	BAS 684 H Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White rabbits Oral Administration (Gavage) GLP、未公表
5-29	2018	BAS 684 H Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats Administration by gavage GLP、未公表