（別添）

シンメチリン
農薬使用者安全評価書

２０２５年３月６日

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

目　次

＜経緯＞ 2
＜農薬使用者安全評価部会委員名簿＞ 2
Ⅰ．評価対象農薬の概要 3
1．有効成分の概要 3
2．有効成分の物理的・化学的性状 4
3．申請に係る情報 5
4．作用機作 5
5．適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法 6
Ⅱ．安全性に係る試験の概要 7
1．動物代謝 7
1-1．経口吸収率 7
1-2．分布 8
1-3．代謝 9
2．毒性試験の結果概要 11
Ⅲ．農薬使用者暴露許容量（AOEL） 18
Ⅳ．急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL） 21
Ⅴ．暴露量の推計 22
1．経皮吸収試験 22
（１）経皮吸収率の推定 22
2．圃場における農薬使用者暴露 25
3．暴露量の推計 25
Ⅵ．リスク評価結果 25
評価資料 26
別紙１　代謝物記号 28
別紙２　用語及び略語 37

＜経緯＞

令和５年（2023年） 1月25日	農業資材審議会への諮問（登録）
令和６年（2024年）10月24日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会（第17回）
令和６年（2024年）11月26日から 12月25日	国民からの意見・情報の募集
令和７年（2025年） 3月 6日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会（第19回）

＜農薬使用者安全評価部会委員名簿＞（第 17 回）（第 19 回）

（委員）
櫻井　裕之
美谷島　克宏
（臨時委員）
上島　通浩
（専門委員）
相﨑　健一
石井　雄二
小坂　忠司
成田　伊都美

シンメチリン

I. 評価対象農薬の概要

1. 有効成分の概要

1.1 申請者 BASF ジャパン株式会社

1.2 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-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙ)-7-ｵｷｻﾋﾞｼｸﾛ[2.2.1]ﾍﾌﾟﾀﾝ

1.3 一般名 cinmethylin（ISO）

1.4 化学名

IUPAC 名： (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-1-methyl-2-[(2-methylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptane

CAS 名 ： (1*R*,2*S*,4*S*)-*rel*-1-methyl-4-(1-methylethyl)-2-[(2-methylphenyl)methoxy]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane

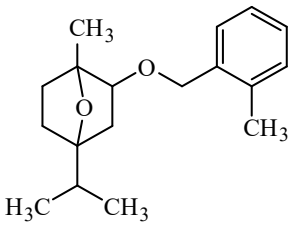
（CAS No. 87818-31-3）

1.5 コード番号 BAS 684 H、Reg.No.:900202、SD 95481、BAH-1517

1.6　分子式、構造式、分子量

分子式　　$C_{18}H_{26}O_2$

構造式



分子量　　274.40

2. 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
融点			98.6	OECD 102	-56 ℃
沸点			98.6	OECD 102	330 ℃
密度			99.0	OECD 109	1.016 g/cm^3 (20℃)
蒸気圧			99.0	OECD 104	8.1×10^{-3} Pa (20℃、外挿値) 1.5×10^{-2} Pa (25℃、外挿値)
熱安定性			98.6	OECD 102	400 ℃まで安定
溶解度	水		98.9	OECD 105	58 mg/L (20℃、pH 7)
溶解度	有機溶媒	*n*-ヘプタン	93.0	CIPAC MT181	> 500 g/L (25 ℃)
溶解度	有機溶媒	*p*-キシレン			
溶解度	有機溶媒	1,2-ジクロロエタン			
溶解度	有機溶媒	メタノール			
溶解度	有機溶媒	アセトン			
溶解度	有機溶媒	酢酸エチル			
解離定数 (pK_a)			98.9	OECD 112	pH 3.2 ~ 10.9では解離しない
1-オクタノール／水分配係数 ($\log P_{ow}$)			99.0	OECD 117	4.5 (20 ℃、pH5.8)
加水分解性			99.4, 98.1	OECD111	安定 (25 ℃、31 日、pH 4、pH 7 及び pH 9)

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>純度
(%)</th><th>試験方法</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td>水中光分解性</td><td>98.1
～
99.6</td><td>OECD316</td><td>半減期47.7日(pH 7緩衝液、25 ℃、
3 mW/cm^2、315 ~ 400 nm)</td></tr>
<tr><td>紫外可視吸収
(UV/VIS)
スペクトル</td><td>99.0</td><td colspan="2"><table>
<tr><th>極大吸収波長
(nm)</th><th>吸光度</th><th>モル吸光係数
(L mol^{-1} cm^{-1})</th></tr>
<tr><td colspan="3">中性（pH 6.0）</td></tr>
<tr><td>196</td><td>2.63</td><td>22073</td></tr>
<tr><td colspan="3">酸性（pH 1.4）</td></tr>
<tr><td>199</td><td>1.44</td><td>12126</td></tr>
<tr><td colspan="3">アルカリ性（pH 12.1）</td></tr>
<tr><td>215</td><td>0.72</td><td>6018</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><th colspan="2">試験項目</th><th>試験方法</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">土壌吸着係数</td><td>OECD106</td><td>K^{ads}_{Foc} = 311 (国内土壌)
K^{ads}_{Foc} = 266 ~ 646 (7種類の海外土壌)</td></tr>
<tr><td colspan="2">土壌残留性</td><td>30消安第6278
号</td><td>半減期 1.9 ~ 11.2 日 (土壌の深さ0 ~ 10 cm、FOMC モデルによる推定値)
半減期 2.0 ~ 13.9 日 (土壌の深さ0 ~ 20 cm、FOMCまたはDFOP モデルによる推定値)</td></tr>
</table>

3. 申請に係る情報

新規有効成分シンメチリンを含む製剤であるアゴールドＥＸ乳剤の登録申請を令和４年 10 月 4 日に受けた。

なお、海外では、オーストラリアにおいてシンメチリンを含む製剤が登録されている。

4. 作用機作

シンメチリンは、雑草内に取り込まれた本剤が細胞内にある葉緑体等の色素体の中で脂肪酸の生合成を阻害して、これら器官の膜が壊れ光合成活動が正常に機能できなくなることで、雑草の生育を抑制して枯死させ、除草効果を示すと考えられている（HRAC 30※）。

※参照：https://www.hracglobal.com/

5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法

・シンメチリン 75 %乳剤（アゴールドＥＸ乳剤）

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	シンメチリンを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
つつじ類	一年生イネ科雑草	生育期 但し、定植後7日以降 (雑草発生前)	150～200 mL/10 a	100～150 L/10 a	1回	樹間・樹冠下土壌散布	1回

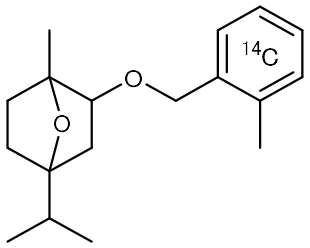
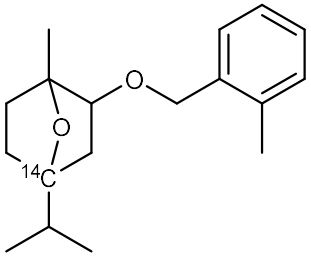
II. 安全性に係る試験の概要

シンメチリンは、令和６年１月 29 日、環境省の令和 5 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において、安全性評価（資料１）がなされている。

1. 動物代謝（資料 2、3）

シンメチリンのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識した[Phenyl-U-^{14}C]シンメチリン（以下「フェニル標識体」という。）及びシクロヘキサン基 4 位の炭素を ^{14}C で標識した[Cyclohexane-4-^{14}C]シンメチリン（以下「シクロヘキサン標識体」という。）（表 1）を用いた動物代謝試験について、動物体内への吸収率（経口吸収率）、分布及び代謝の概要をまとめた。

表 1　標識化合物

略称	フェニル標識体	シクロヘキサン標識体
構造式		
標識位置	フェニル環の炭素を^{14}Cで均一に標識	シクロヘキサン基4位の炭素を^{14}Cで標識

1-1. 経口吸収率

①　ラット体内動態試験①（資料 2、GLP）

胆管カニューレを挿入した Wistar（Crl : WI（Han））ラット（一群雌雄各 6 匹）にフェニル標識体及びシクロヘキサン標識体をそれぞれ 2 用量（15 及び 350 mg/kg 体重）で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間後の尿、糞、胆汁への排泄量及び組織中残留量は表 2 のとおりである。

投与後 72 時間後の胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカスの放射能の合計として算出した経口吸収率は、フェニル標識体については、350 mg/kg 群では雄で 90.4 %TAR 及び 雌で 78.4 %TAR（%TAR : 投与放射能に対する割合）、15 mg/kg 群では雄で 99.4 %TAR 及び 雌で 88.9 %TAR であった。シクロヘキサン標識体については、350 mg/kg 群では雄で 92.0 %TAR 及び雌で 93.4 %TAR、15 mg/kg 群では雄で 99.3 %TAR 及び雌で 88.4 %TAR であった。

表 2　投与 72 時間後の尿、糞及び胆汁中排泄量並びに組織中残留量（%TAR）

標識位置	フェニル標識体 [1]				シクロヘキサン標識体 [2]			
投与群	15 mg/kg 体重		350 mg/kg 体重		15 mg/kg 体重		350 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	40.8	32.9	30.8	33.1	28.1	48.0	46.6	18.4
糞	3.37	1.87	7.82	7.38	2.62	1.26	5.64	3.15
胆汁	57.1	55.1	59.3	41.8	70.3	39.5	44.3	73.2
ケージ洗浄液	1.07	0.59	0.48	3.00	0.78	0.91	0.80	1.66
胃内容物	0.00	3.46	0.00	5.83	0.00	0.01	0.35	0.02
胃	0.09	0.01	0.00	0.15	0.00	0.00	0.02	0.00
消化管内容物	0.10	1.11	0.01	0.65	0.01	0.02	0.04	0.06
消化管	0.02	0.03	0.01	0.04	0.00	0.00	0.01	0.01
カーカス	0.50	0.27	0.31	0.49	0.12	0.08	0.29	0.22
合計	103.0	95.4	98.8	91.0	102	89.7	98.1	96.6
吸収率 [3]	99.4	88.9	90.4	78.4	99.3	88.4	92.0	93.4

[1]：数値は、350 mg/kg 群の雄は 6 匹の平均値(*1 匹 48 時間解剖)、15 mg/kg 群の雌は 5 匹の平均値、その他は 4 匹の平均値

[2]：数値は、15 mg/kg 群の雄は 6 匹の平均値、その他は 5 匹の平均値

[3]：吸収率＝胆汁＋尿中＋ケージ洗浄液＋カーカス

1-2. 分布

① ラット体内動態試験①（資料 2、GLP）

Wistar（Crl：WI（Han））ラット（一群雌雄各 12 匹）にフェニル標識体及びシクロヘキサン標識体をそれぞれ 2 用量（15 及び 350mg/kg 体重）で単回経口投与し、組織中濃度の推移に関する試験が実施された。

単回投与後の組織分布では、薬物動態試験の結果から、血漿中での最高濃度(MPC)、1/2MPC、1/4MPC 及び 1/8MPC となる時点で試料を採取した。標識位置、投与量及び試料採取時点にかかわらず、胃・消化管及び内容物で最も高かった。MPC において、胃・消化管及び内容物、皮膚、カーカスを除いて、フェニル標識体投与の 15 mg/kg 体重群の雌雄ともに、肝臓で最も高く、その他、雄では膵臓、脂肪組織、腎臓、甲状腺、副腎及び脾臓で高く、雌では膵臓、子宮、卵巣、脂肪組織、腎臓、脾臓及び甲状腺で高かった。シクロヘキサン標識体投与の 15 mg/kg 体重群の雌雄ともに、肝臓で最も高く、その他、雄では膵臓、脂肪組織、精巣、甲状腺、血球及び脾臓で高く、雌では膵臓、脂肪組織、子宮、卵巣、腎臓、甲状腺、血球、脾臓及び副腎で高かった。フェニル標識体投与の 350 mg/kg 体重群の雄では肝臓で最も高かったほか、脂肪組織、膵臓、腎臓及び甲状腺で高く、雌では脂肪組織、肝臓、子宮、脾臓、卵巣及び甲状腺で高かった。シクロヘキサ

ン標識体投与の 350 mg/kg 体重群の雄では、肝臓で最も高かったほか、腎臓、甲状腺及び脂肪組織で高く、雌においても肝臓で最も高かったほか、腎臓、脂肪組織、甲状腺、卵巣及び子宮で高かった。投与量及び性別による大きな差はなく、組織中濃度は脂肪組織を除いて、血漿中濃度と並行して概ね時間の経過とともに減少し、脂肪組織では遅れて減少した。

1-3. 代謝

①　ラット体内動態試験②（資料 3、GLP）

ラット体内動態試験①（資料 2）において、フェニル標識体及びシクロヘキサン標識体をそれぞれ 2 用量（15 及び 350 mg/kg 体重）で一群雌雄各 4 匹に単回経口投与、又は高用量（350 mg/kg 体重）で一群雌雄各 4 匹に反復経口投与した。投与後に採取した尿、糞及び胆汁試料と、本試験において、フェニル標識体及びシクロヘキサン標識体をそれぞれ 2 用量（15 及び 350 mg/kg 体重）で一群雌雄各 4 匹に単回経口投与し血漿中最高濃度となる時点で採取した肝臓、腎臓及び血漿について、当該組織及び臓器中の代謝物の同定又は化学的特徴付けに関する試験を実施した。

ラット体内での主要な代謝経路は、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（さらに、グルタチオンの分解）、グリシン抱合及び硫酸抱合であった。

尿中の主要代謝物は、カルボキシル化及びイソプロピル基の異なる位置でヒドロキシル化された代謝物（[11］及び［13])、標識体特異的な開裂体のヒドロキシル化代謝物（[26]、シクロヘキサン標識体投与）又は開裂体のヒドロキシル代謝物のグルクロン酸抱合体（[29]、シクロヘキサン標識体投与)、開裂体のカルボキシル化代謝物（[10]、フェニル標識体投与）又は開裂体のカルボキシル化代謝物のグリシン抱合体（[09]、フェニル標識体投与）であった。未変化体は 0.1%TAR 未満で、その他の代謝物は 5.1%TAR 未満であった（代謝物の記号と化学名等の関係は別紙 1 に示す。)。

糞中の主要代謝物は、ベンゼン環メチル基のヒドロキシル化又はカルボキシル化代謝物（[02］及び［01])、フェニル基ヒドロキシル化代謝物（[43］及び異性体である［18]）又はカルボキシル化及びイソプロピル基の異なる位置でヒドロキシル化された代謝物（[11］及び［13]）であった。未変化体は、すべての投与群の糞抽出物から検出され、1.97-5.01%TAR であった。その他の代謝物は 2.8%TAR 未満であった。

胆汁中の主な代謝物は抱合化された代謝物であり、ヒドロキシル化代謝物のグルクロン酸抱合体（[12]、[22]、[34]等）又はシステイン抱合体（[30]及び[32]等）であった。シクロヘキサン標識体投与では、開裂体のグルクロン酸抱合体（[28]、[29]等）も主な代謝物であった。抱合体でない代謝物（[01]、[11]及び[27]）は4.1%TAR以下であった。最も主要な代謝物はいずれの投与群においても[12]（13.2-20.9%TAR、[02]のグルクロン酸抱合体）であり、2又は3番目に多かった代謝物は[22]（5.86-9.18%TAR）であった。その他、[34]（4.45-14.3%TAR）、[30]（2.23-6.78%TAR）、[25]（4.44-6.21%TAR）、開裂体のグルクロン酸抱合体[28]（2.02-8.44%TAR、シクロヘキサン標識体投与）及び[29]（0.51-5.39%TAR、シクロヘキサン標識体投与）が検出された。未変化体はいずれの投与群でもわずか（0.42-0.82%TAR）で、その他の代謝物は4.94%TAR未満であった。

肝臓抽出物では、主としてカルボキシル化代謝物[01]、さらにイソプロピル基がヒドロキシル化された[11]及び[13]が検出された。その他、未変化体、[27]（[01]の二重ヒドロキシル化誘導体）、[02]（ヒドロキシル化体）、[42]（グルクロン酸抱合体）、シクロヘキサン標識体特異的代謝物[26]が認められた。その他の代謝物は0.21%TAR未満であった。

腎臓では、主要代謝物はカルボキシル化及びイソプロピル基のヒドロキシル化代謝物[11]及び[13]、カルボキシル化代謝物[01]及び標識体特異的開裂体のグリシン抱合体[09]であった。その他は0.04%TAR以下であった。

血漿中では、主要成分はカルボキシル化代謝物[01]及びカルボキシル化及びイソプロピル基のヒドロキシル化代謝物[11]であった。未変化体は0.03%TAR以下、その他の代謝物は0.05%TAR未満であった。

シンメチリンは、ラット体内で速やかに代謝され、未変化のシンメチリンは少量で、糞抽出物で5.01%TAR以下、その他のマトリクスでは1%TAR未満であった。

2. 毒性試験の結果概要

シンメチリンの急性毒性は経口、経皮、吸入のいずれの投与経路においても弱く（LD_{50}（経口）: >2000 mg/kg 体重、LD_{50}（経皮）: >5000 mg/kg 体重、LC_{50}（吸入）>5.3 mg/L)、皮膚感作性は感作性あり（陽性）であった。

シンメチリンを反復経口投与した結果、主に肝臓と血液への影響が認められた。

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。

毒性試験の概要を表 3 に示す。

表 3　各試験における無毒性量等

急性毒性					
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	LD_{50} 又は LC_{50}			
急性経口毒性 ラット GLP (資料 4)	雌：2000	LD_{50} 雌：>2000 mg/kg 体重			
急性経皮毒性 ラット GLP (資料 5)	雌雄：5000	LD_{50} 雌雄：>5000 mg/kg 体重			
急性吸入毒性 (エアロゾル) ラット GLP (資料 6)	雌雄：5.3 mg/L (鼻部暴露)	4 時間 LC_{50} 雌雄：>5.3 mg/L			
試験	結果				
皮膚感作性 (Buehler 法) モルモット GLP (資料 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	雌雄：0、1000、3000、 10000 ppm 雄：0、67、211、792	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	

[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。
投与量（mg/kg 体重/日）= 混餌濃度 ppm × 1 日当たりの摂餌量 ÷ 試験動物体重

GLP (資料 8)	雌：0、79、240、814			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) 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 3000 ppm 以上 雄：肝臓の相対重量増加、鼻腔の刺激／炎症・蛋白性滲出液 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
90 日間 反復経口 投与毒性 マウス GLP (資料 9)	雌雄：0、200、1000、5000 ppm 雄：0、43.2、201.4、1199.9 雌：0、58.2、285.1、1303.9	雄：43.2 雌：285.1	雄：201.43 雌：1303.9	5000 ppm 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 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 1000 ppm 以上 雄：総蛋白･Alb 及び CHO の低値、肝臓の絶対及び相対重量増加
90 日間 反復経口 投与毒性 イヌ GLP (資料 10)	雌雄：0、2、100、200、3000、6000 ppm 雄：0、0.06、2.89、5.6、96.5、180.5 雌：0、0.06、2.97、5.8、91.9、192.3	雄：5.6 雌：5.8	雄：96.5 雌：91.9	6000 ppm 雄：肝絶対及び相対重量増加 雌：肝絶対重量増加 3000 ppm 以上 雄：胃に反応性リンパ組織増生、前立腺増殖の減少 雌：肝相対重量増加、胃に反応性リンパ組織増生
1 年間 反復経口 投与毒性 イヌ GLP (資料 11)	雌雄：0、300、3000、10000 ppm 雄：0、7.9、83.4、253.9 雌：0、7.9、81.3、284.8	雄：7.9 雌：7.9	雄：83.4 雌：81.3	10000 ppm 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 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) 3000 ppm 以上 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 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
1 年間 反復経口 投与毒性 イヌ GLP (資料 12)	雌雄：0、2、30、100、200、3000 ppm 雄：0、0.044、0.68、2.3、4.7、80.8 雌：0、0.048、0.74、2.4、4.3、70.7	雄：4.7 雌：4.3	雄：80.8 雌：70.7	3000 ppm 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 雌：WBC 及び NEUT の高値、ALP の高値

遺伝毒性

試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異 GLP (資料 13)	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	33、100、333、1000、2600 及び 5200 μg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異 GLP (資料 14)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	33、100、333、1000、2800 及び 5600 μg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異 GLP (資料 15)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	33、100、333、1000、2600 及び 5200 μg/プレート(+/-S9)	陰性
染色体異常 (*in vitro*) GLP (資料 16)	チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞	8、40 及び 80 μg/mL (+S9) 4、20 及び 40 μg/mL (-S9)	陰性
小核 (*in vitro*) GLP (資料 17)	ヒト末梢血リンパ球細胞	25.7～85.7 μg/mL (+S9) 14.7～85.7 μg/mL (-S9)	陰性
小核 (*in vitro*) GLP (資料 18)	ヒト末梢血リンパ球細胞	8.9～120 μg/mL (+S9) 3.0～79.8 μg/mL (-S9)	陰性
小核 (*in vitro*) GLP (資料 19)	ヒト末梢血リンパ球細胞	77.2～111 μg /mL (+S9) 21.8～53.6 μg /mL (-S9)	陰性
小核 (*in vivo*) GLP (資料 20)	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)	陰性
染色体異常 (*in vivo*) GLP (資料 21)	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)	陰性

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	雌雄：0、200、1000、	反復経口投与	反復経口投与	反復経口投与毒性試験群

反復経口／ 発がん性 併合 ラット GLP (資料 22)	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	毒性試験群 雄：51 雌：69 発がん性 試験群 雄：9 雌：59	毒性試験群 雄：265 雌：351 発がん性 試験群 雄：45 雌：317	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。
2 年間 発がん性 ラット GLP (資料 23)	雌雄：0、30、100、 3000 ppm 雄：0、1.35、4.47、137.53 雌：0、1.66、5.58、170.92	雄：4.47 雌：5.58	雄：137.53 雌：170.92	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) 、尿細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。
18 ヶ月間 発がん性 マウス GLP (資料 24)	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	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：－	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	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

				発がん性は確認されなかった。
発がん性 マウス 参考資料[2] GLP (資料 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：肝臓の腫瘤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 GLP (資料 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 GLP (資料 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、削痩、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

[2] 使用されたマウスでマウス肝炎ウイルスの感染が認められており、高頻度に感染していることから参考資料とした。

				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 GLP (資料 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。
神経毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	LOAEL (mg/kg 体重)	所見
急性神経毒性 ラット GLP (資料 29)	雌雄：0､300、1000、2,000	雄：1000 雌：300	雄：2000 雌：1000	2000 mg/kg 体重 雄：努力性呼吸、保定中の手中でだらりと垂れ下がった状態、正向反応の遅延、総自発運動量の有意な低下 雌：努力性呼吸、立毛及び軽微な眼瞼閉鎖、軽微な歩行障害、探索行動の低下 1000 mg/kg 体重以上 雌：総自発運動量の有意な低値、正向反応の遅延 急性神経毒性は認められなかった。

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、いずれの試験も LOAEL は同じ 3000 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。したがって、環境省非食用農作物専用農薬安全性評価検討会は、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、7.9 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.079 mg/kg 体重/日を非食用農作物専用農薬許容一日摂取量（非食用農薬 ADI）と設定した。また令和６年６月 27 日の中央環境審議会水環境・土壌農薬部会農薬小委員会において、当該非食用農薬 ADI をもとにシンメチリンの水質汚濁に係る登録基準値の設定を行うこととされた。

III. 農薬使用者暴露許容量（AOEL）

急性毒性試験の結果において、経皮又は吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと及び農薬としての使用方法から、シンメチリンの農薬使用者暴露許容量（AOEL）の設定に当たっては、経皮又は吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断した。よって、経口投与による短期毒性試験及び生殖・発生毒性試験の結果に基づき AOEL を設定する（表 6）。

各試験で得られたシンメチリンの無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間反復経口投与試験の ALP の増加等に基づく無毒性量 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、いずれの試験も LOAEL は同じ 3000 ppm であり、無毒性量の違いは投与量の設定が 200 ppm か 300 ppm かの違いによるものであった。したがって、AOEL 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。

また、ラットを用いた胆汁中排泄試験の結果、最小の無毒性量に近い投与量における経口吸収率は 15 mg/kg 体重投与群の 88.4～99.4 %（表 5）と 80 %を超えることから、AOEL の設定に当たっては、経口吸収率による補正は必要ないと判断した。

表 5　シンメチリンを単回経口投与した場合の経口吸収率（%）

投与量	15 mg/体重				350 mg/kg 体重			
標識位置	フェニル		シクロヘキサン		フェニル		シクロヘキサン	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口吸収率	99.4	88.9	99.3	88.4	90.4	78.4	92.0	93.4

以上の結果から、イヌを用いた 1 年間反復経口投与試験の無毒性量 7.9 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.079 mg/kg 体重/日を農薬使用者暴露許容量（AOEL）と設定した。

なお、ラットを用いた２年間反復経口/発がん性併合試験において、5000 ppm 投与群（317 mg/kg 体重/日）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、ラットを用いた２年間発がん性試験（0、30、100、3000 ppm）において、雄で精巣の良性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ること、AOEL の設定根拠であるイヌ 1 年間反復経口毒性試験の無毒性量 7.9 mg/kg 体重/日の方が、腫瘍の発生頻度の有意な高値が認められた投与量 317 mg/kg 体重/日より小さいことから、発がん性

に関しては、十分なマージンが確保されていると判断した。

AOEL	0.079 mg/kg 体重/日
（AOEL 設定根拠試験）	1 年間反復投与試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	7.9 mg/kg 体重/日
（毒性所見）	ALP の増加等
（安全係数）	100
（経口吸収率）	補正しない

表 6　AOEL の設定に関連する毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	AOEL 設定に関連する エンドポイント*
ラット	90 日間 反復経口 投与毒性 (資料 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	雄：肝臓の相対重量増加、鼻腔の刺激／炎症・蛋白性滲出液 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
	二世代 繁殖毒性 (資料 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 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 (資料 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	母動物：一般状態の変化 (過流涎) 、体重増加抑制 胎　児：発育遅延を認めた胎児の出現頻度増加 催奇形性は認められなかった。
マウス	90 日間 反復経口 投与毒性 (資料 9)	雌雄：0、200、1000、 5000 ppm 雄：0、43.2、201.4、1199.9 雌：0、58.2、285.1、1303.9	雄：43.2 雌：285.1	雄：201.43 雌：1303.9	雄：総蛋白・Alb 及び CHO の低値、肝臓の絶対及び相対重量増加 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
ウサギ	発生毒性 (資料 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-	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。
イヌ	90 日間 反復経口 投与毒性	雌雄：0、2、100、200、3000、 6000 ppm	雄：5.6 雌：5.8	雄：96.5 雌：91.9	雄：胃に反応性リンパ組織増生、前立腺増殖の減少 雌：肝相対重量増加、胃に反応性リ

	(資料 10)	雄：0、0.06、2.89、5.6、96.5、180.5 雌：0、0.06、2.97、5.8、91.9、192.3			ンパ組織増生
	1 年間 反復経口 投与毒性 (資料 11)	雌雄：0、300、3000、10000 ppm 雄：0、7.9、83.4、253.9 雌：0、7.9、81.3、284.8	雄：7.9 雌：7.9	雄：83.4 雌：81.3	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 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
	1 年間 反復経口 投与毒性 (資料 12)	雌雄：0、2、30、100、200、3000 ppm 雄：0、0.044、0.68、2.3、4.7、80.8 雌：0、0.048、0.74、2.4、4.3、70.7	雄：4.7 雌：4.3	雄：80.8 雌：70.7	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 雌：WBC 及び NEUT の高値、ALP の高値

*：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

IV．急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）

シンメチリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響（表 7）に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 30 mg/kg 体重であり、得られた毒性所見を検討した結果、これを根拠として、AOEL と同様に経口吸収率による補正を行わず、安全係数 100 で除した 0.30 mg/kg 体重を急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）と設定した。

AAOEL	0.30 mg/kg 体重
（AOEL 設定根拠試験）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重/日
（毒性所見）	体重増加抑制等
（安全係数）	100
（経口吸収率）	補正しない

表 7　AAOEL の設定に関連する毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び AAOEL 設定に関連するエンドポイント* (mg/kg 体重)
ラット	急性経口毒性 (資料 4)	雌：2000	－
	急性神経毒性 (資料 29)	雌雄：0、300、1000、2000	雄：1000 努力性呼吸、保定中の手中でだらりと垂れ下がった状態、正向反応の遅延、総自発運動量の有意な低下 雌：300 総自発運動量の有意な低値、正向反応の遅延
	発生毒性 (資料 27)	0、30、300、1000、2000 (妊娠 6～15 日投与)	母動物：30 一般状態の変化 (過流涎) 、体重増加抑制
ウサギ	発生毒性 (資料 28)	0、25、80、250、320 (妊娠 6～28 日投与)	母動物：80 体重増加抑制、摂餌量の低値

*：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

V．暴露量の推計

1．経皮吸収試験

（1）経皮吸収率の推定（資料 30）

（ア）[Phenyl-U-^{14}C]シンメチリンを用いた *in vitro* 経皮吸収試験

試験方法：

調製方法：[Phenyl-U-^{14}C]シンメチリンに製剤原液（BAS684 03H）を添加して750 g ai/L（シンメチリン75 %乳剤）になるように調製した（製剤）。また、希釈液については、[Phenyl-U-^{14}C]シンメチリンに水で希釈した製剤原液（BAS684 03H）を添加して1.25 g ai/L になるように調製した（600倍希釈液）。

採取試料：試験容器（レセプターチャンバー）にレセプター液を満たし、その上部にヒトの皮膚試料を接触させて、上記の調製した製剤及び 600 倍希釈液を皮膚試料の表面に均一に適用した。処理８時間後に、皮膚表面を洗浄剤で洗い、表面へ残存する放射性物質を回収した。処理 24 時間後に皮膚試料を採取し、テープにより角質層中の放射性物質を回収し（テープストリップ）、その濃度及び回収率等を測定した。また、レセプター液を経時的に採取し、皮膚を透過した放射性物質の濃度を測定した。

試験例数：製剤については、皮膚の健全性の基準（経皮電気抵抗性（TEER）＞1 kΩかつ視覚的に無傷であること）を満たした８例で実施された。希釈液については、皮膚の健全性の基準

（経皮電気抵抗性（TEER）＞1 kΩかつ視覚的に無傷であること）を満たした８例で実施された。

試験結果：製剤及び600倍希釈液を用いた経皮吸収試験の結果の概要を表8に示す。

表 8：製剤及び 600 倍希釈液の経皮吸収（ヒト）[1)]

	製剤		希釈液 1 (1:600)	
皮膚試料数	8		8	
設定濃度（mg/mL）	750		1.25	
設定投与量（mg/cm^2）	7,500		12.5	
平均実投与量（mg/cm^2）	7,089		13.4	
回収率（%）	Mean	SD	Mean	SD
吸収率から除外可能な量				
8、24 時間後の皮膚試料洗浄液	99.66	1.28	79.81	4.04
ドナーチャンバー洗浄液	0.54	0.63	6.64	1.68
皮膚試料に関連する量				
テープストリップ 1-2	0.08	0.04	0.84	0.60
テープストリップ 3-x	0.06	0.05	1.16	0.63
皮膚試料中残渣量	0.34	0.68	2.30	1.61
吸収量				
レセプター液	0.00	0.00	0.00	0.00
レセプターチャンバー洗浄液	0.15	0.10	6.16	2.76
総回収率	100.79	0.77	96.67	1.76
試料採取期間の半分の期間における				
透過率（t_0.5）の信頼下限値（LLC of t_0.5）	100.00[2)]	0.00	100.00[3)]	0.00
吸収は完全か否か	はい		はい	
LLC of t_0.5≦75%のときの吸収量	N/A	N/A	N/A	N/A
LLC of t_0.5>75%のときの吸収量	0.49	0.71	8.47	2.98
補正吸収量	0.49	0.71	8.47	2.98
最終吸収量	1.088		10.968	
最終吸収量（丸め値）	1.1		11	

[1)] BfR の経皮吸収計算シートで解析
[2)] いずれのセルも経時的に採取したレセプター液に定量可能な量の放射性物質が存在しなかったため、t_0.5の算出はできなかったが、製剤中の被験物質が吸収されにくいことを示唆していることから、t_0.5は100%と仮定して問題ないと判断した。

3) 経時的に採取したレセプター液に定量可能な量の放射性物質を検出したセル11、12、13、14、16から算出。いずれのセルも処理後12時間までに100 %吸収が完了。セル9、10、15は定量可能な量の放射性物質を検出しなかった。
N/A：実施せず

（イ）経皮吸収率の推定結果

[Phenyl-U-^{14}C]シンメチリンを用いた *in vitro* 経皮吸収試験結果を農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき評価した結果、以下のように提出されたシンメチリン乳剤の経皮吸収率を推定した。

① 角質層中残渣量（テープストリップ）

製剤及び 600 倍希釈液について、試料採取期間は 24 時間であり、被験物質処理後 12 時間のレセプター液への透過率（LLC of t_0.5）はいずれも 75 %以上であったと判断した。このため、製剤及び希釈液の評価においては、全てのテープストリップ由来の被験物質を経皮吸収量から除外して、経皮吸収率を算出した。

② 試験の回収率による補正

製剤及び 600 倍希釈液のいずれも平均回収率が 95 %以上であったことから、回収率による各吸収率の補正は行わなかった。

③ サンプル間の変動

製剤及び 600 倍希釈液の皮膚試料数は 8 であったことから係数 0.84 をそれぞれ標準偏差に乗じ経皮吸収率を算出した。製剤は 0.49 + 0.71×0.84=1.088、希釈液は 8.47 + 2.98×0.84=10.968 であった。

以上から試験を実施したシンメチリン 75 %乳剤（750 g ai/L）の経皮吸収率は 1.1 %、600 倍希釈液（1.25 g ai/L）の経皮吸収率は 11 %と推定した。また、試験に用いた製剤は、成分の組成から有機溶媒を含有するため液体製剤（有機溶剤ベース）と判断した。

（ウ）暴露評価に用いる経皮吸収率

申請されたアゴールドＥＸ乳剤（シンメチリン 75 %乳剤）の製剤は経皮吸収試験に用いた製剤と同一処方であることから、評価における製剤の経皮吸収率は 1.1 %を適用する。試験に用いた希釈液濃度は希釈倍数 600 倍、申請された製剤の希釈倍数は 750 倍であることから、製剤と 600 倍希釈液の試験結果 2 点を用いた線形外挿法により、750 倍希釈液の経

皮吸収率は 13 %を適用する。

2. 圃場における農薬使用者暴露

シンメチリンを含有する農薬製剤で実施した圃場における農薬使用者暴露試験結果は提出されていない。

3. 暴露量の推計

申請された製剤について、Ⅰ．の 5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量を予測式により推計した。推計に当たっては「農薬使用者への影響評価ガイダンス」に準拠した。

推計に用いたパラメータ等及び暴露量の推計結果を別添１に示す。

VI. リスク評価結果

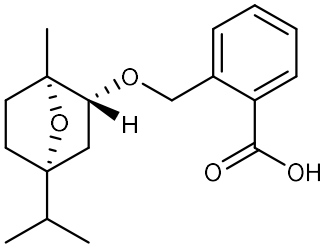
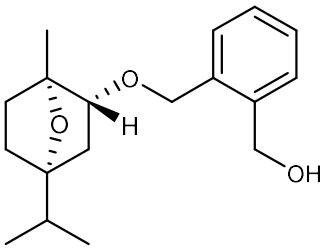
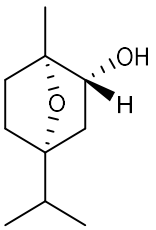
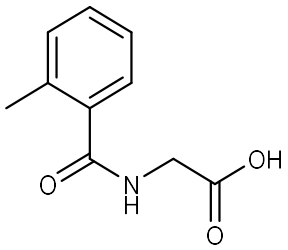
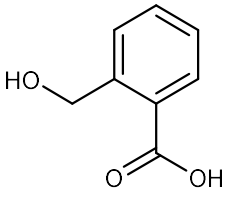
Ⅰ．の 5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量は、AOEL 及び AAOEL を下回っていた（別添１）。

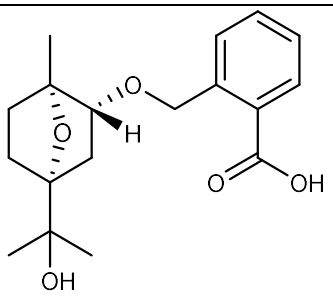
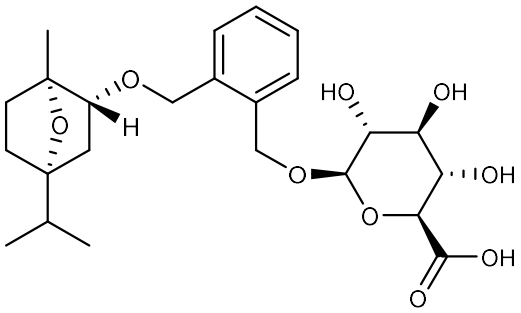
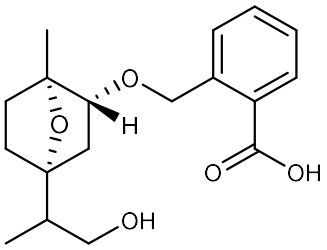
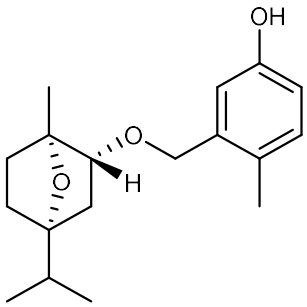
評価資料

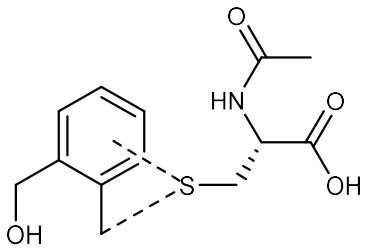
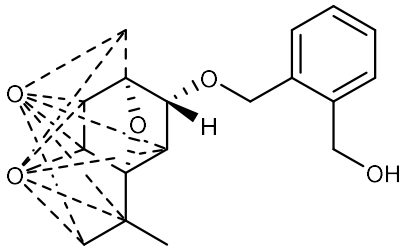
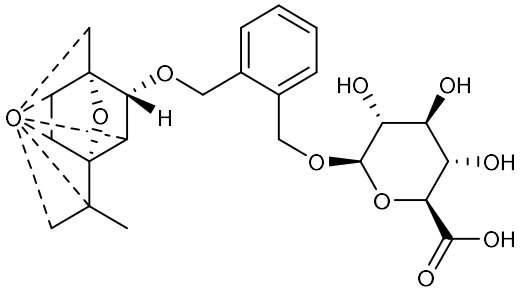
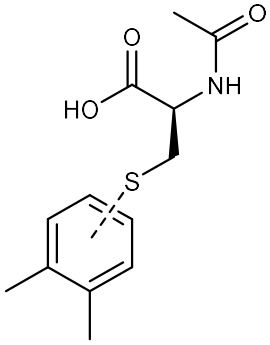
資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
1	2024	安全性評価資料　シンメチリン 環境省　水・大気環境局　環境管理課　農薬環境管理室、未公表	―
2	2018	^{14}C-BAS 684 H: Study on kinetics in Wistar rats after oral and intravenous administration GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
3	2018	Excretion and metabolism of 14C-BAS 684 H (Reg.No. 900202) after oral administration in rats GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
4	2016	BAS 684 H (Cinmethylin) - Acute oral toxicity study in rats GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
5	2016	BAS 684 H (Cinmethylin) - Acute dermal toxicity study in rats GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
6	2017	BAS 684 H (Cinmethylin) - Acute inhalation toxicity study in Wistar rats, 4-hour GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
7	2016	BAS 684 H (Cinmethylin) - BUEHLER Test in guinea pigs 非 GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
8	2018	BAS 684 H; Repeated dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats Administration via the diet GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
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	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
10	1987	Thirteen-week dietary feeding study in beagle dogs: Cinch® Herbicide (Technical) GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
11	1985	One-year dietary feeding study in dogs- SD 95481 GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
12	1988	One-year dietary feeding study in beagle dogs: Cinch Herbicide (Technical) GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
13	2015	BAS 684 H (Cinmethylin) - Salmonella Typhimurium / Escherichia Coli reverse mutation assay GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
14	2018	BAS 684 H + impurities (artificial batch) - SALMONELLA TYPHIMURIUM / ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
15	2018	BAS 684 H with new impurity - Salmonella Typhimurium / Escherichia Coli reverse mutation assay GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
16	1987	Genotoxicity Studies with WL95481: In Vitro Chromosome Studies with WL95481 GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)
17	2016	BAS 684 H (Cinmethylin): Micronucleus Test In Human Lymphocytes *In Vitro* GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ(株)

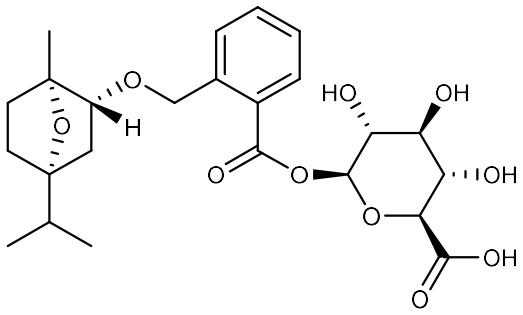
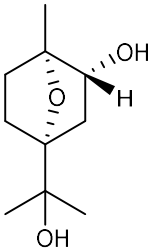
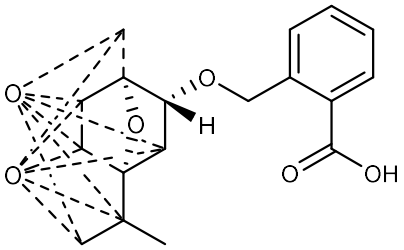
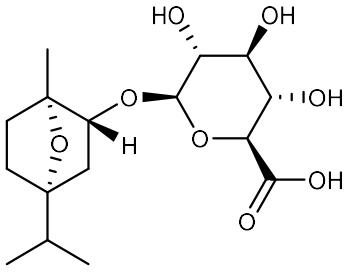
資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
18	2018a	BAS 684 H with 500 ppm 2Methylbenzylchlorid: Micronucleus Test In Human Lymphocytes *In Vitro* GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
19	2018b	BAS 684 H with 500 ppm 2Methylbenzylchlorid: Micronucleus Test In Human Lymphocytes *In Vitro* GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
20	2018	BAS 684 H: MICRONUCLEUS TEST IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE 非 GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
21	1983	In Vivo Chromosome Aberration Assay in Rat Bone Marrow of SD 95481 Technical Grade GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
22	2018	Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet up to 24 Months GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
23	1985	A 2 year feeding study with sd95481 in rats GLP、非公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
24	2018	BAS 684 H Carcinogenicity Study in C57BL/6 J Rj mice Administration via the Diet up to 18 Months 非 GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
25	1986	Oncogenicity Study of SD 95481 in the Mouse GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
26	2018	BAS 684 H Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet 非 GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
27	1984	CINCH□ Herbicide (SD 95481) Teratology Study in Sprague Dawley Rats GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
28	2018	BAS 684 H - Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand rabbits Oral Administration (Gavage) GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
29	2018	BAS 684 H; Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats; Administration by gavage GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
30	2017	^{14}C-BAS 684 H in BAS 684 03 H Study of penetration through human skin in vitro GLP、未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)
31	2022	シンメチリンの試験成績の概要及び考察 未公表	BASF ｼﾞｬﾊﾟﾝ (株)

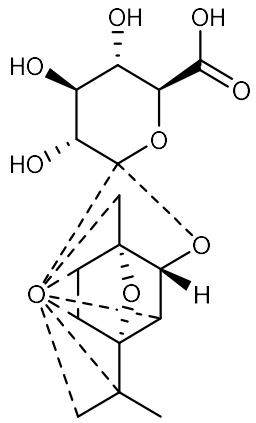
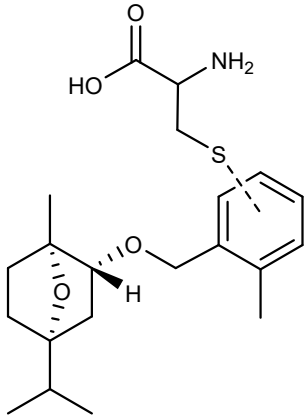
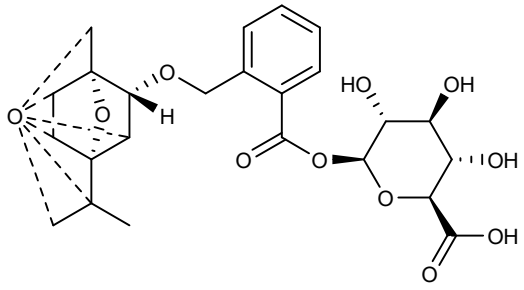
別紙１　代謝物記号

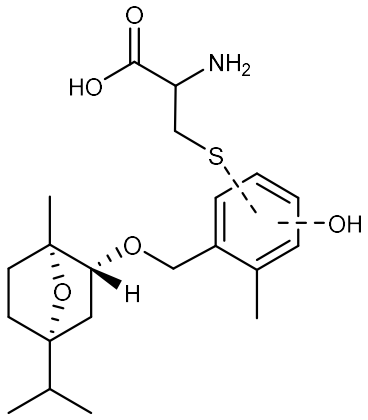
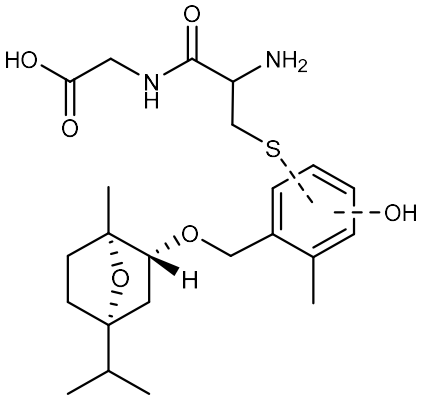
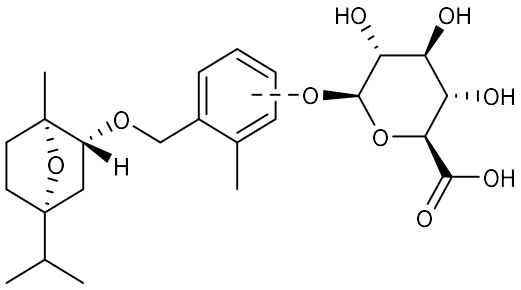
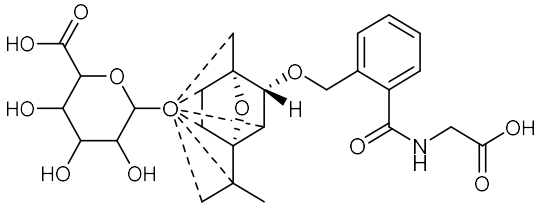
記号	（略称）	化学名	構造式
01	M684H001	(*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)oxy-7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2-yl]oxy}methyl) benzoic acid	
02	M684H002	(*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy}methyl)phenyl] methanol	
03	M648H003	(1*R*,2*S*,4*S*)-1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol	
09	M684H009	2-methylbenzoylglycine	
10	M684H010	2-(hydroxymethyl)benzoic acid	

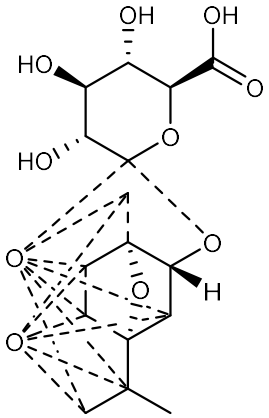
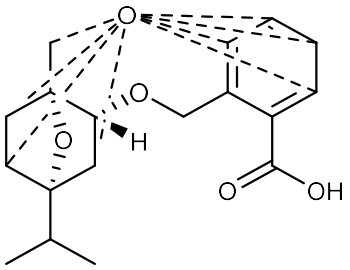
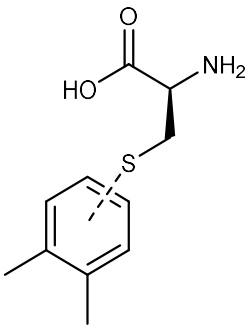
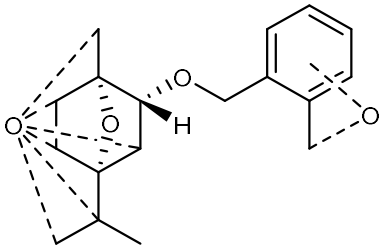
11	M684H011	(*1S,2R,4R*)-({2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]oxy} methyl)benzoic acid	
12	M684H012	(*1S,2R,4R*)-2-{1-methyl-2-[(2-methyloxybenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane} glucuronic acid	 (two diastereomers a and b)
13	M684H013	(*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-1-oxy]oxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)oxy}methyl]benzoic acid	 (two diastereomers a and b)
18	M684H018	(*1R,2S,4S*)-[3-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy}methyl)phenol	

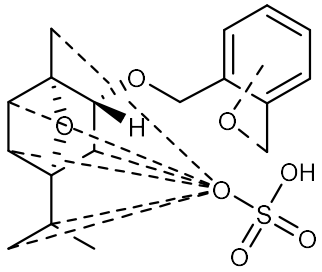
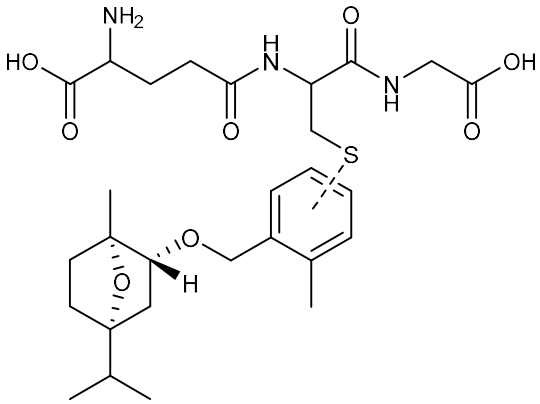
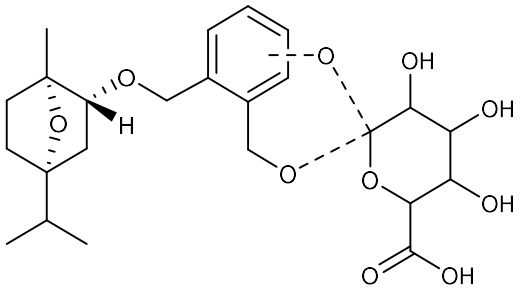
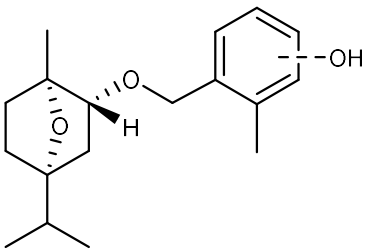
20	M684H020	（一例） 1-hydroxymethyl-bicyclo-methylenthiophenyl *N*-acetylalanine	
21	M684H021	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy-8,9-bis(oxabicyclohept-2-yl)}oxy)methylphenyl]methanol	
22	M684H022	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy-8-oxabicyclohept-2-yl}oxy)methylphenyl]methanol glucuronic acid conjugate	 （three isomers a-c）
23	M684H023	3-thio-p-xylyl-2-(2-oxo-2-methylamino) propionic acid	

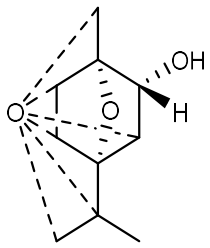
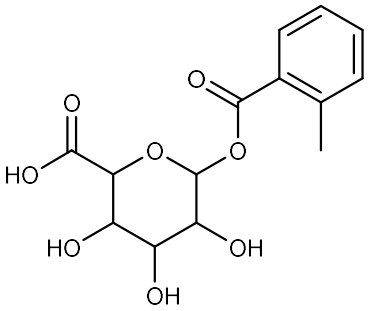
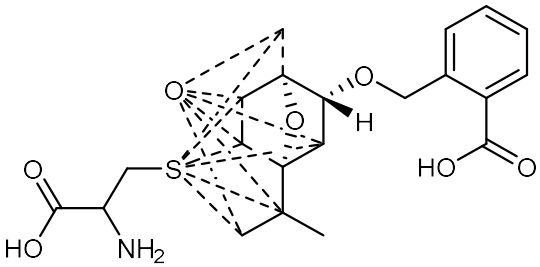
25	M684H025	(*1S*,*2R*,*4R*)-2-{1-methyl-2-[(2-phenyl-(2-carbonyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane} glucuronic acid	 (seven isomers a-g)
26	M684H026	(*1S*,*2R*,*4R*)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1] heptan-2-ol	
27	M684H027	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy-8,9-bis(oxabicyclohept-2-yl)}oxy)methylphenyl]carboxylic acid	 （two isomers a and b）
28	M684H028	(*1S*,*2R*,*4R*)-2-(1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane) glucuronic acid	

29	M684H029	（一例） (1*R*,2*S*,4*S*)-1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol glucuronic acid conjugate	 （five isomers a, b, c, d, f）
30	M684H030	(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-amino-3-{1-methyl-2-[(2-methylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan}-propionic acid	 （two isomers a and b）
31	M684H031	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy-8-oxabicyclohept-2-yl}oxy)methylphenyl]carboxylic acid glucuronic acid conjugate	 （two isomers d and e）

32	M684H032	(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-amino-3-{1-methyl-2-[(2-hydroxymethylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan}-propionic acid	 (two isomers a and b)
33	M684H033	(1*S*,2*R*,4*R*)-{1-methyl-2-[(2-hydroxymethylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan}-2-aminocarbonylamino=methylenthio acetic acid	
34	M684H034	(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{1-methyl-2-[(2-methylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane} glucuronic acid	 (three isomers b-d)
35	M684H035	(一例) (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)oxy-7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2-yl]oxy}methyl) benzoylglycine glucuronic acid conjugate	 (two isomers a and b)

36	M684H036	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy-8,9-bis(oxabicyclohept-2-yl)}oxy) glucuronate	
37	M684H037	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-1-oxy]oxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)oxy} methyl]benzoic acid oxidated compound	 （two isomers a and b）
38	M684H038	(2*R*)-2-amino-3*S*-dimethylpheny-propionic acid	
39	M684H039	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy-8-oxabicyclohept-2-yl}oxy)methyl]methoxyphenol	

40	M684H040	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy-8-oxabicyclohept-2-yl}oxy)methyl]methoxyphenol sulfate conjugate	
41	M684H041	(1*S*,2*R*,4*R*)-1-methyl-2-[(glutathione-2-methylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptane	
42	M684H042	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]oxy)methylphenyl] methanol oxyglucuronic acid conjugate	
43	M684H043	(1*S*,2*R*,4*R*)-1-methyl-2-[(2-methylhydroxybenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo [2.2.1]heptane	 （three isomers b, c, d）

45	M684H045	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-yl]-4-ol glucuronic acid conjugate	
58	M684H058	*o*-toluyl acid glucuronate	
60	M684H060	（一例） (*1R,2S,4S*)-[2-({[1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2-yl]oxy-8-{oxabicyclohept-2-yl}oxy}-(2-amino-3-mercaptopropionyl)- methyl}-phenylcarboxylic acid	

別紙２　用語及び略語

ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
Alb	Albumin	アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Alkaline phosphatase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	血中薬物濃度時間曲線下面積
CHO	Cholesterol	コレステロール値
Cmax	maximum concentration	最高濃度
CPK	Creatine phosphor kinase	クレアチンホスフォキナーゼ
CRE	Creatinine	クレアチニン
GGT	γ-glutamyltransferase	GGT γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good laboratory practice	優良試験所規範
Glu	Glucose	グルコース（血糖）
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン（血色素量）
LC50	median lethal concentration	半数致死濃度
LD50	median lethal dose	半数致死量
LDH	Lactase dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level	最小毒性量
LYMP	Lymphocyte	リンパ球
MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin	平均赤血球血色素量
MCV	Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
NEUT	Neutrophil count	好中球
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level	無毒性量
PLT	Platelet	血小板
ppm	parts per million	百万分の1(10-6)
RBC	Red Blood Cell	赤血球数

$T_{1/2}$	T harf	血中濃度半減期
TAR	Total Applied Radioactivity	総投与（処理） 放射性物質
TG	Triglyceride	トリグリセリド値
Tmax	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
WBC	White Blood Cell	白血球数

別添１：暴露量の推計（シンメチリンを有効成分として含む製剤）

目次　　頁

１．登録番号－：アゴールドＥＸ乳剤（シンメチリン75.0%乳剤）　……　2

＊：製剤のハザード区分に応じた防護装備を踏まえた暴露量を算出した。暴露量の算出に用いないハザード区分に応じた防護装備は備考欄に記載した。

１．登録番号－：アゴールドEX乳剤（シンメチリン75.0%乳剤）

① 製剤情報	登録番号	-
	種類・名称	シンメチリン乳剤 (アゴールドEX乳剤)（除草剤）
② 評価対象有効成分		シンメチリン
③-1 AOEL		0.079 (mg/kg体重/日)
③-2 AAOEL		0.3
④ 有効成分濃度・含有率		75 %
⑤ 製剤の形態 (製剤/散布液)		製剤: 液体／散布時: 液体
⑥ 調製時の予測式		乳剤等

【補助１】農薬使用者暴露量の試験成績について
デフォルト値を使用

【補助２】面積について
デフォルト値を使用

⑭ 経皮吸収率	希釈倍数（倍）	経皮吸収率（%）
製剤	1	1.1
希釈液	750	13

使用番号	⑦作物名	使用方法等（投下量／使用時期／使用方法／評価に用いた使用回数）	希釈倍数	散布時の予測式	防護装備あり									備考
					調製時		散布時			反復	急性	%AOEL 1)	%AAOEL 2)	
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	（μg ai/kg体重/日）	（μg ai/kg体重）			
1	つつじ類	200 mL, 150 L/10a／定植7日後又は生育期（雑草発生前）／樹間・樹冠下土壌散布／１回	750	液剤_芝（手散布）		不浸透性手袋	不浸透性防除衣	マスク１	不浸透性手袋	1.6	2.6	2	0.9	散布者:ゴム長靴

1): AOEL占有率＝反復暴露量（μg ai/kg体重/日）÷1000（μg/mg）÷AOEL（mg/kg体重/日）×100

2): AAOEL占有率＝急性暴露量（μg ai/kg体重）÷1000（μg/mg）÷AAOEL（mg/kg体重）×100

なお、体重当たり暴露量の計算には国民の平均体重55.1 kgを用いている。