

安全性評価資料 シンメチリン

2024年1月

環境省 水・大気環境局 環境管理課 農薬環境管理室

目次

頁

I. 評価対象農薬の概要	4
1. 物質概要	4
2. 作用機構等	4
3. 各種物性	5
II. 試験結果概要	6
1. 動物体内運命試験	6
(1) ラット	6
① 吸収	6
② 分布	7
③ 代謝	12
④ 排泄	18
2. 環境中運命試験	22
3. 土壌残留性試験	23
4. 毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
① 急性毒性試験	23
② 急性神経毒性試験（ラット）	24
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
(3) 亜急性毒性試験	25
① 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）	25
② 90日間反復経口投与毒性（マウス）	28
③ 90日間反復経口投与毒性（イヌ）	30
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
① 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）（A）	31
② 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）（B）	32
③ 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）	32
④ 2年間発がん性試験（ラット）	37
⑤ 発がん性試験（マウス）	39
⑥ 発がん性試験（マウス）	42
(5) 生殖発生毒性試験	44
① 2世代繁殖試験（ラット）	44
② 催奇形性（発生毒性）試験（ラット）	46
③ 催奇形性（発生毒性）試験（ウサギ）	46
(6) 遺伝毒性試験	49
(7) その他の情報（代謝物の毒性）	50
① 急性毒性試験	50
② 遺伝毒性試験	50
III. 総合評価	51
<参考1> 海外での評価状況	57
<別紙1> 代謝物／分解物等略称	58
<別紙2> 検査値等略称	60

＜検討経緯＞

2024年 1月29日 令和5年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第2回）

＜非食用農作物安全性評価検討会名簿＞

（2021年8月16日から）

鰐淵 英機（座長）

平林 容子（座長代理）

太田 敏博

加藤 美紀

佐藤 洋

坂本 謙司

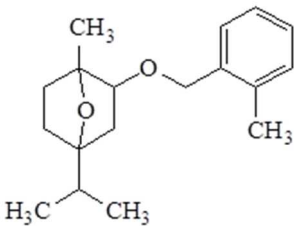
代田 真理子

清家 伸康

水質汚濁に係る農薬登録基準の設定に関する安全性評価資料（案） シンメチリン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	<i>r a c</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				
分子式	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	分子量	274.4	CAS 登録番号 (CAS RN®)	87818-31-3
構造式					

2. 作用機構等

シンメチリンは、ベンジルエーテル系の除草剤であり、その作用機構は、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することにより、これら器官の膜が壊れ、光合成活動が正常に機能しなくなり、雑草の生育が抑制されるというものである（HRAC：30[※]）。

本邦では1994年に登録され、その後2006年に登録が失効したが、今般、製剤として乳剤が、適用農作物等は樹木として再度登録申請されているところである。

※ 参照：<https://www.jcpa.or.jp/labo/mechanism.html>
<https://www.hracglobal.com/>

3. 各種物性

シンメチリンの各種物性を表1に示した。

表1 シンメチリンの物理化学的性状

外観・臭気	無色透明液体、 弱い果実臭（室温）	土壌吸着係数	$K_{F_{oc}}^{ads} = 270-650$ （室温）
融点	-56°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 4.5$ （脱イオン水（pH5.8）、 20°C）
沸点	330°C	生物濃縮性	$BCF_{ss} = 730$ (0.5 $\mu g/L$) = 750 (5 $\mu g/L$)
蒸気圧	8.1×10^{-3} Pa (20°C、外挿法) 1.5×10^{-2} Pa (25°C、外挿法)	密度	1.0 g/cm ³ (20°C)
加水分解性	31 日間安定 (25°C ; pH4、5、7、9)	水溶解度	63 mg/L (pH4、20°C) 58 mg/L (pH7、20°C) 69 mg/L (pH8.9、20°C)（脱 イオン水） 62 mg/L (pH9、20°C)
水中光分解性	半減期 38.0－59.9 日 （滅菌緩衝液、pH7、25°C、30 W/m ² 、315－400 nm）		
pKa	pH3.2－10.9 では解離定数をもたない		

II. 試験結果概要

シンメチリンの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物及び検査値等の略称を別紙1及び2に示した。

1. 動物体内運命試験

シンメチリンについて、ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。薬物動態を調査するため、フェニル基を均一に及びシクロヘキサン基4位の炭素を ^{14}C 標識した[Phenyl- ^{14}C]シンメチリン（フェニル標識体）及び[Cyclohexane-4- ^{14}C]シンメチリン（シクロヘキサン標識体）をCr1:WI（Han）ラット雌雄に投与した。2用量（350及び15 mg/kg体重）での単回経口投与及び1用量（1 mg/kg体重）での単回静脈内投与（フェニル標識体のみ）を実施し、血液を採取した。また、物質収支・排泄、組織分布及び胆汁排泄を調査するために、2用量（350及び15 mg/kg体重）で単回経口投与を実施し、尿、糞、胆汁及び組織を採取して放射能濃度を測定した。さらに、物質収支・排泄試験では、350 mg/kg体重で非標識シンメチリンを14日間連日投与した後に、 ^{14}C シンメチリンを1回経口投与する反復経口投与も実施した。

（1）ラット [GLP, 2018, 2020年]

① 吸収

血中濃度及び吸収について検討された。

a. 血中濃度推移

フェニル標識体、シクロヘキサン標識体投与後の血中放射能濃度推移はそれぞれ表2、表3のとおりである。

表2 フェニル標識体投与後の血中放射能濃度推移

投与群	15 mg/kg 体重 (経口)		350 mg/kg 体重 (経口)		1 mg/kg 体重 (静注)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	1	1	4	4	投与直後	投与直後
C _{max} (ppm)	6.2	9.4	118	78.2	1.4	0.8
T _{1/2} (時間)	21.8	7.7	22.6	12.9	51.3	26.2
AUC _{0→∞} ($\mu\text{g eq} \times \text{時間} / \text{g}$)	52	48	2,000	1420	5	4

表3 シクロヘキサン標識体投与後の血中放射能濃度推移

投与群	15 mg/kg 体重 (経口)		350 mg/kg 体重 (経口)	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	1	1	1 及び 8	8
C _{max} (ppm)	4.5	9.0	70.5 及び 77.9	67.2
T _{1/2} (時間)	23.3	15.1	22.1	16.0
AUC _{0→∞} ($\mu\text{g eq} \times \text{時間} / \text{g}$)	59	54	1770	1710

b. 吸収率

胆汁排泄試験（④ 排泄）から得られた、胆管カニューレ挿入ラットへの単回経口投与後72時間までの胆汁中放射能、尿中放射能（ケージ洗浄液を含む）及びカーカス中放射能（消化管及び内容物を除く）の合計として算出した吸収率は、フェニル標識体については、350 mg/kg 群では雌雄でそれぞれ90.9及び78.4%TAR（%TAR：投与放射能に対する割合）、15 mg/kg 群では雌雄でそれぞれ99.4及び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 群では雌雄でそれぞれ92.0及び93.4%TAR、15 mg/kg 群では雌雄でそれぞれ99.3及び88.4%TARであった。

② 分布

フェニル標識体、シクロヘキサン標識体投与後のラットにおける組織中濃度の推移を表4から表7に示す。単回投与後の組織分布では、薬物動態試験の結果から、MPC（最高血漿中濃度）、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、雄では脾臓、脂肪組織、腎臓、甲状腺、副腎及び脾臓で高く、雌では脾臓、子宮、卵巢、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、雄では脾臓、脂肪組織、精巣、甲状腺、血球及び脾臓で高く、雌では脾臓、脂肪組織、子宮、卵巢、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、脾臓、腎臓、及び甲状腺で高く、雌では脂肪組織、肝臓、子宮、脾臓、卵巢、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、卵巢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。

表4 フェニル標識体（15 mg/kg 体重）単回経口投与における組織中濃度の推移（ μg 換算/g）

性別	経過時間（時間）			
雄	1	4	8	24
	血漿：6.55 肝臓：32.6 腎臓：11.0 胃内容物：322 胃：97.0 消化管内容物：122 消化管：52.5	血漿：1.89 肝臓：19.7 脂肪組織：5.80 腎臓：3.66 脾臓：3.07 胃内容物：54.7 胃：26.9 消化管内容物：214 消化管：53.2	血漿：1.47 肝臓：17.9 腎臓：3.06 脂肪組織：2.47 脾臓：1.86 胃内容物：20.8 胃：7.75 消化管内容物：288 消化管：37.9	血漿：0.45 肝臓：8.40 脾臓：1.98 脂肪組織：1.86 腎臓：0.88 甲状腺：0.61 副腎：0.51 脾臓：0.51 胃：0.79 消化管内容物：103 消化管：24.8
雌	経過時間（時間）			
	1	2	6	18
	血漿：3.12 肝臓：19.6 腎臓：4.60 胃内容物：388 胃：116 消化管内容物：60.2 消化管：23	血漿：2.75 肝臓：24.1 腎臓：4.34 卵巣：3.24 甲状腺：3.00 脾臓：3.13 胃内容物：186 胃：83.9 消化管内容物：157 消化管：69.0	血漿：2.14 肝臓：22.1 甲状腺：3.46 腎臓：3.41 脾臓：2.35 脂肪組織：2.27 子宮：2.21 胃内容物：36.9 胃：15.2 消化管内容物：309 消化管：46.7	血漿：0.43 肝臓：9.71 脾臓：2.54 子宮：2.26 卵巣：1.79 脂肪組織：1.43 腎臓：1.05 脾臓：0.80 甲状腺：0.60 胃内容物：1.49 胃：1.37 消化管内容物：86.1 消化管：23.2

表5 フェニル標識体（350 mg/kg 体重）単回経口投与における組織中濃度の推移（ μg 換算/g）

性別	経過時間（時間）			
雄	4	14	18	24
	血漿：33.1 肝臓：94.9 腎臓：41.8 胃内容物：13700 胃：3250 消化管内容物：2040 消化管：466 カーカス：40.0	血漿：26.5 肝臓：92.4 腎臓：40.5 甲状腺：34.0 脾臓：30.2 胃内容物：4930 胃：1340 消化管内容物：1910 消化管：465	血漿：23.4 脾臓：199 脂肪組織：136 肝臓：110 腎臓：52.0 脾臓：51.4 胃内容物：3220 胃：1760 消化管内容物：1770 消化管：831 カーカス：30.4	血漿：12.3 肝臓：89.3 脂肪組織：72.5 脾臓：66.5 腎臓：31.7 甲状腺：18.5 血球：13.6 副腎：13.5 胃内容物：99.9 胃：117 消化管内容物：1770 消化管：649 カーカス：16.6
雌	経過時間（時間）			
	4	14	24	38
	血漿：44.5 甲状腺：139 肝臓：113 副腎：111 脂肪組織：98.8 卵巣：81.0 腎臓：54.8 脾臓：47.0 胃内容物：8320 胃：3160 消化管内容物：1760 消化管：501 皮膚：53.4	血漿：17.6 脂肪組織：115 肝臓：80.3 卵巣：78.6 子宮：47.4 副腎：37.6 脾臓：36.0 腎臓：26.2 甲状腺：22.4 脾臓：21.9 血球：18.2 胃内容物：5840 胃：2800 消化管内容物：1510 消化管：465 皮膚：23.5 カーカス：23.9	血漿：15.1 肝臓：89.1 脂肪組織：86.0 子宮：71.7 卵巣：62.8 脾臓：51.2 甲状腺：37.6 腎臓：25.3 副腎：17.7 筋肉：17.5 脾臓：15.7 胃内容物：599 胃：491 消化管内容物：1670 消化管：669 カーカス：15.7	血漿：4.69 脂肪組織：70.4 肝臓：59.8 子宮：37.9 脾臓：35.4 卵巣：30.4 甲状腺：16.0 腎臓：13.3 脾臓：13.1 血球：11.4 副腎：9.74 筋肉：7.35 肺：5.88 胃内容物：538 胃：206 消化管内容物：667 消化管：259 皮膚：6.29 カーカス：12.3

表6 シクロヘキサン標識体（15 mg/kg 体重）単回経口投与における組織中濃度の推移（ μg 換算 /g）

性別	経過時間（時間）			
雄	1	2	21	42
	血漿：6.65 肝臓：35.8 精巣：8.19 甲状腺：7.53 胃内容物：340 胃：98.5 消化管内容物：159 消化管：43.9	血漿：2.89 肝臓：23.6 脾臓：5.92 甲状腺：4.77 精巣：4.41 胃内容物：167 胃：69.3 消化管内容物：184 消化管：117	血漿：0.92 肝臓：11.4 精巣：1.77 脾臓：1.73 脂肪組織：1.62 甲状腺：1.40 胃内容物：2.28 胃：1.45 消化管内容物：125 消化管：21.6 カーカス：0.94	血漿：0.17 肝臓：3.72 脾臓：0.77 脂肪組織：0.65 精巣：0.38 甲状腺：0.28 血球：0.22 脾臓：0.21 胃内容物：0.28 胃：0.37 消化管内容物：29.5 消化管：8.01 カーカス：0.30
雌	経過時間（時間）			
	1	2	8	18
	血漿：8.25 肝臓：41.0 腎臓：12.5 甲状腺：11.6 副腎：9.57 胃内容物：192 胃：103 消化管内容物：237 消化管：53.6	血漿：2.86 肝臓：27.5 子宮：5.33 腎臓：4.71 脂肪組織：3.93 卵巣：3.60 甲状腺：3.53 脾臓：3.40 副腎：3.31 胃内容物：138 胃：73.9 消化管内容物：234 消化管：125	血漿：1.88 肝臓：21.9 腎臓：3.37 脂肪組織：2.83 胃内容物：28.8 胃：19.7 消化管内容物：267 消化管：29.0	血漿：0.38 肝臓：6.73 脾臓：2.29 脂肪組織：2.23 子宮：2.19 卵巣：1.54 腎臓：0.95 甲状腺：0.89 血球：0.49 脾臓：0.45 副腎：0.39 胃内容物：69.0 胃：18.1 消化管内容物：69.0 消化管：18.1 カーカス：0.82

表7 シクロヘキサン標識体（350 mg/kg 体重）単回経口投与における組織中濃度の推移（ μg 換算/g）

性別	経過時間（時間）			
雄	1	8	20	32
	血漿：66.9 肝臓：135 胃内容物：10,100 胃：3,120 消化管内容物：1,180 消化管：258	血漿：86.4 肝臓：157 胃内容物：8,950 胃：2,590 消化管内容物：5,740 消化管：654	血漿：33.3 肝臓：118 脂肪組織：92.4 脾臓：88.1 腎臓：60.0 甲状腺：37.1 脾臓：33.9 胃内容物：1,230 胃：385 消化管内容物：4,230 消化管：781 カーカス：41.2	血漿：10.5 肝臓：73.8 腎臓：42.1 甲状腺：14.7 脂肪組織：13.0 胃内容物：127 胃：31.2 消化管内容物：2,710 消化管：237 カーカス：11.8
雌	経過時間（時間）			
	1	8 ^a	21	34
	血漿：50.7 肝臓：175 甲状腺：105 副腎：102 脾臓：82.1 卵巣：63.0 腎臓：59.0 胃内容物：12,100 胃：2,850 消化管内容物：720 消化管：310	血漿：52.1 肝臓：140 脂肪組織：121 腎臓：84.4 副腎：75.6 卵巣：63.8 甲状腺：57.8 脾臓：57.4 胃内容物：12,500 胃：4,240 消化管内容物：2,960 消化管：648	血漿：31.1 肝臓：109 脂肪組織：96.2 甲状腺：47.7 卵巣：46.2 腎臓：39.0 子宮：38.0 脾臓：33.2 副腎：32.1 胃内容物：139 胃：107 消化管内容物：2,530 消化管：540 カーカス：44.6	血漿：19.0 肝臓：103 脂肪組織：45.1 腎臓：32.1 甲状腺：28.3 卵巣：20.8 子宮：19.0 胃内容物：131 胃：67.9 消化管内容物：1,970 消化管：277

a：1匹の実投与量は、505.4 mg/kg 体重

フェニル標識体、シクロヘキサン標識体投与後、血漿中濃度が最高となった時点に採取した血漿及び組織中濃度を表8及び表9に示す。

組織中放射能は、いずれの標識体投与時の雌雄ともに肝臓で最も高かった（低用量群：7.14-9.60%TAR、高用量群：1.68-2.42%TAR）。腎臓、血漿、血液、精巣／卵巣、筋肉、甲状腺及び腹部脂肪はいずれも1%TAR未満であった。

組織及び血漿、血液中放射能について、全体に大きな雌雄差はなく、いずれの標識体投与でも、肝臓、腎臓、血漿では高用量よりも低用量で高く、腹部脂肪では低用量よりも高用量で高かった。投与標識体による差異は認められなかった。

表8 フェニル標識体を単回経口投与したラットの tmax における血漿及び組織中濃度

試料	15 mg/kg 単回経口（投与1時間後）				350 mg/kg 単回経口（投与4時間後）			
	雄		雌		雄		雌	
	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg
肝臓 ¹⁾	8.35	33.7	7.69	30.2	2.18	199	2.33	207
腎臓 ¹⁾	0.93	19.0	0.62	12.6	0.44	204	0.26	118
血漿 ²⁾	0.49	5.74	0.65	5.66	0.47	120	0.27	71.1
血液 ²⁾	0.15	1.95	0.17	1.72	0.24	55.5	0.16	44.5
精巣／卵巣 ²⁾	0.09	1.39	0.02	4.50	0.10	33.6	0.02	94.5
腹部脂肪 ²⁾	0.01	2.01	0.12	2.97	0.18	75.8	0.56	263
筋肉 ²⁾	0.04	1.19	0.04	1.14	0.06	29.8	0.08	42.8
甲状腺 ²⁾	0.00	3.88	0.00	6.36	0.01	136	0.01	189

1) 組織中総放射エネルギーを算出した。

2) 血漿の比重を 1.0 g/mL として、総放射エネルギーを測定した。

表9 シクロヘキサン標識体を単回経口投与したラットの tmax における血漿及び組織中濃度

試料	15 mg/kg 単回経口（投与1時間後）				350 mg/kg 単回経口（投与1時間後）			
	雄		雌		雄		雌	
	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg
肝臓 ¹⁾	7.14	26.8	9.60	31.4	2.42	228	1.68	156
腎臓 ¹⁾	0.42	8.31	0.57	12.2	0.30	149	0.16	74.8
血漿 ²⁾	0.46	5.07	0.55	5.74	0.37	96.9	0.20	44.0
血液 ²⁾	0.13	1.75	0.16	1.92	0.15	42.1	0.08	20.2
精巣／卵巣 ²⁾	0.08	1.12	0.02	3.98	0.08	29.2	0.01	58.5
腹部脂肪 ²⁾	0.05	1.43	0.09	1.96	0.09	43.4	0.18	78.2
筋肉 ²⁾	0.04	1.18	0.05	1.36	0.05	33.2	0.04	21.1
甲状腺 ²⁾	0.00	4.61	0.00	3.89	0.00	116	0.00	53.2

1) 組織中総放射エネルギーを算出した。

2) 血漿の比重を 1.0 g/mL として、総放射エネルギーを測定した。

③ 代謝

フェニル標識体、シクロヘキサン標識体を Cr1:WI(Han) ラットに経口投与した。2 用量（15 及び 350 mg/kg 体重）で雌雄各 4 匹に単回経口投与又は 1 用量（350 mg/kg 体重）で雌雄各 4 匹に反復経口投与後に採取した尿、糞及び胆汁試料と、2 用量（15 及び 350 mg/kg 体重）で雌雄各 4 匹に単回経口投与後に最高血漿中濃度となる時点で採取した肝臓、腎臓及び血漿中の代謝物の同定又は化学的特徴付けを実施した。

代謝プロファイルは、一部では定性的又は定量的差異が認められたが、各標識体特異的な開裂を除いて、投与標識体間で定性的にも定量的にも同様であった。

ラットにおけるシンメチリンの推定代謝経路を別紙 3 に示す。

ラット体内での代謝経路は、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。

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1.97-5.01%TAR検出された。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第2相代謝物であり、第1相でのヒドロキシル化代謝物のグルクロン酸抱合体（[12]、[22]及び[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]及び[29]等）も主な代謝物であった。第1相代謝物の非抱合体（[01]、[11]及び[27]）は4.1%TAR以下であった。最大主要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、2又は3番目に多かったのは[22]（5.86-9.18%TAR）であり、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未満検出された。

表10 フェニル標識体を経口投与後の尿及び糞中の代謝物分布（%TAR）

代謝物名 ¹⁾	尿						糞					
	15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		350 mg/kg 反復		15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		350 mg/kg 反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
シンメチリン	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	2.85	4.50	2.77	5.01	3.32	3.68
[01] 計 ¹⁾	0.37	2.38	0.17	0.97	0.46	2.05	2.18	3.42	1.92	3.21	2.76	2.72
[02]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	3.14	3.52	2.30	5.20	4.35	4.13
[09]	5.63	4.77	8.53	7.93	8.04	10.7	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[09] + [35]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[10]	8.01	3.47	18.9	10.9	14.4	12.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[11]	24.4	27.9	16.0	15.4	13.8	19.1	4.67	1.78	4.09	2.81	5.36	2.96
[12] 計 ¹⁾	n. d.	0.32	n. d.	0.42	0.83	1.53	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[13] 計 ¹⁾	8.41	9.72	3.57	3.67	1.33	2.83	5.44	2.54	2.85	1.69	2.62	1.61
[20]	0.93	0.43	1.43	0.96	1.61	1.50	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[21] 計 ¹⁾	0.52	0.25	1.48	1.28	3.92	2.62	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[22] 計 ¹⁾	0.05	0.28	0.15	0.52	1.78	1.99	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[23] 計 ¹⁾	0.76	0.33	1.28	0.87	1.57	0.93	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[25] 計 ¹⁾	n. d.	0.97	0.01	0.94	0.06	0.65	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[27] 計 ¹⁾	2.72	2.63	1.97	1.34	1.65	1.48	2.18	1.19	2.23	0.88	1.61	1.18
[30] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[31] 計 ¹⁾	0.68	1.22	1.03	0.54	0.90	0.71	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[32] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[33] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[34] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[35] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[37] 計 ¹⁾	1.85	1.80	1.62	1.13	0.93	1.45	2.46	1.69	2.25	1.79	2.79	1.80
[38] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[39] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[40] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.40	0.39	n. d.	0.53
[42] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	0.06	n. d.	0.12	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[43] 計 ^{1,2)}	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.06	2.23	6.48	2.63	8.13	2.85	7.36
[58] 計 ¹⁾	0.52	0.25	1.47	1.20	4.02	2.51	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
特徴付けした合計 ³⁾	2.63	4.63	2.29	4.21	3.90	4.10	6.56	6.97	7.03	9.67	11.1	8.62
同定した合計	53.7	55.3	55.1	46.5	51.0	59.0	25.2	22.1	21.4	25.9	25.7	23.3

1) 斜体の「計」で表した行は、複数の異性体が検出されたり、ラジオクロマトグラム上で複数成分が分離しなかった場合に、「計」として最大値を示した。特徴付けした合計値は、重複をさけるため個別値の合計で示した。

2) [43] の合計は異性体である [18] を含む。

3) 糞抽出物は、メタノール抽出物の HPLC で特徴付けした成分（HPLC-MS で特徴付けた [D] を含む）及び残渣の水抽出（15 mg/kg 単回投与の雌の 72-96 時間はメタノール及び水抽出）で特徴付けした成分の合計。

尿は、HPLC によって特徴付けした成分の合計。

n. d. : 検出せず

表 11 シクロヘキサン標識体を経口投与後の尿及び糞中の代謝物分布（%TAR）

代謝物名	尿						糞					
	15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		350 mg/kg 反復		15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		350 mg/kg 反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
シンメチリン	n. d.	n. d.	n. d.	0.05	n. d.	0.02	2.50	3.63	1.97	3.28	2.61	3.00
[01] 計 ¹⁾	0.25	2.75	0.43	0.76	0.33	1.20	3.15	2.71	2.77	2.72	3.09	2.25
[02]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	2.01	2.52	3.10	3.56	4.26	2.83
[11]	22.6	29.9	18.8	15.4	12.9	16.0	5.13	1.74	3.74	2.39	5.75	2.99
[12] 計 ¹⁾	0.04	0.69	0.10	0.39	0.77	2.57	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[13] 計 ¹⁾	6.39	8.48	4.25	2.57	2.06	2.07	5.96	2.55	3.21	1.37	2.96	1.41
[22] 計 ¹⁾	n. d.	0.17	0.21	0.32	1.48	2.73	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[25] 計 ¹⁾	n. d.	1.63	0.10	1.82	0.08	1.87	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[26] 計 ¹⁾	4.09	2.50	6.71	9.88	5.90	6.62	n. d.	n. d.	0.46	0.50	0.37	0.46
[27] 計 ¹⁾	2.59	2.54	1.87	1.29	1.24	1.70	2.41	1.20	1.83	1.21	1.46	0.92
[28] 計 ¹⁾	4.42	3.84	4.37	4.81	4.19	5.10	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[29] 計 ¹⁾	3.38	0.02	6.47	6.21	9.18	6.69	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[30] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[31] 計 ¹⁾	1.20	0.89	0.75	0.60	0.56	0.78	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[32] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[34] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	0.04	n. d.	0.40	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[35] 計 ¹⁾	n. d.	0.02	0.20	0.17	1.39	0.47	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[35] 計 ^{1,2)}	n. d.	0.02	0.83	0.71	2.70	1.52	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[36] 計 ¹⁾	0.31	0.03	0.62	0.93	1.02	0.45	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[37] 計 ¹⁾	1.59	2.08	1.47	1.21	1.02	1.06	2.66	1.45	2.11	1.46	2.72	1.53
[39] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.09	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[40] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.02	0.36	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[41]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[42] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[43] 計 ^{1,3)}	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.04	2.23	6.23	2.98	8.46	3.41	7.21
[A]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d. ¹⁾	n. d. ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[B] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	0.72	0.55	1.35	1.17	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[C]	n. d.	n. d.	0.16	n. d.	1.43	0.36	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[D]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.07	1.11	0.87	0.18	1.24	0.74
特徴付けした合計 ⁴⁾	5.27	4.98	4.55	5.62	9.00	6.87	7.54	8.00	7.80	6.37	10.1	7.29
同定した合計	45.7	54.6	44.8	46.0	41.6	49.3	26.1	19.5	22.2	22.2	26.6	20.4

1) 斜体の「計」で表した行は、複数の異性体が検出された及び／又はラジオクロマトグラム上で複数成分が分離しなかった等の場合に、「計」として最大値を示した。同定した合計値は、重複をさけるため個別値の合計で示した。

2) [35] の合計は [B] 成分を含む場合がある。

3) [43] の合計は異性体である [18] を含む。

4) 糞抽出物は、メタノール抽出物の HPLC で特徴付けした成分（HPLC-MS で特徴付けた [D] を含む）及び残渣の水抽出で特徴付けした成分の合計。尿は、HPLC-MS で特徴付けした [C] 及び [B] を含む、HPLC-MS によって特徴付けした成分の合計。

n. d. : 検出せず

表 12 フェニル標識体を経口投与後の胆汁中の代謝物分布（%TAR）

代謝物名	胆汁			
	15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回	
	雄	雌	雄	雌
シンメチリン	0.70	0.72	0.82	0.60
[01] 計 ¹⁾	2.78	2.91	1.90	1.99
[02]	0.20	0.26	n. d.	n. d.
[10]	n. d.	n. d.	0.09	0.06
[11]	1.63	0.38	1.09	0.43
[12] 計 ¹⁾	16.2	18.8	20.0	15.0
[13] 計 ¹⁾	0.21	0.11	0.01	0.02
[20]	n. d.	n. d.	0.10	n. d.
[22] 計 ¹⁾	6.36	6.67	9.18	5.86
[23] 計 ¹⁾	0.26	0.25	0.06	0.01
[25] 計 ¹⁾	5.80	6.06	5.18	4.44
[27] 計 ¹⁾	1.96	1.45	1.98	0.78
[30] 計 ¹⁾	3.74	5.07	4.04	2.23
[31] 計 ¹⁾	3.88	1.68	1.33	0.69
[32] 計 ¹⁾	2.58	2.96	1.01	0.59
[33] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	n. d.	0.17
[34] 計 ¹⁾	7.28	6.58	7.27	4.45
[38] 計 ¹⁾	0.35	n. d.	1.19	0.23
[39] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	0.65	n. d.
[40] 計 ¹⁾	0.40	0.07	1.04	0.33
[42] 計 ¹⁾	0.14	n. d.	n. d.	n. d.
[43] 計 ¹⁾	0.33	0.39	0.16	n. d.
特徴付けした合計 ²⁾	6.63	4.42	4.79	3.32
同定した合計	49.2	51.8	52.7	37.

1) 「計」で表した行は、複数の異性体が検出されたり、ラジオクロマトグラム上で複数成分が分離しなかった場合に、「計」として最大値を示した。特徴付けした合計値は、重複をさけるため個別値の合計で示した。

2) 糞抽出物は、メタノール抽出物の HPLC で特徴付けした成分（HPLC-MS で特徴付けた [D] を含む）及び残渣の水抽出（15 mg/kg 単回投与の雌の 72-96 時間はメタノール及び水抽出）で特徴付けした成分の合計。胆汁は、HPLC-MS で特徴付けした M496e を含む、HPLC によって特徴付けした成分の合計。

n. d. : 検出せず

表 13 シクロヘキサン標識体を経口投与後の胆汁中の代謝物分布（%TAR）

代謝物名	胆汁			
	15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回	
	雄	雌	雄	雌
シンメチリン	0.73	0.73	0.42	0.57
[1] 計 ¹⁾	4.07	3.28	1.61	2.92
[2]	0.68	0.23	0.27	0.63
[11]	1.53	0.74	0.81	1.08
[12] 計 ¹⁾	20.9	17.4	13.2	17.6
[13] 計 ¹⁾	0.51	0.13	0.07	0.10
[22] 計 ¹⁾	7.99	7.50	6.60	7.26
[25] 計 ¹⁾	6.21	5.63	5.64	5.70
[26] 計 ¹⁾	0.31	n. d.	1.53	0.85
[27] 計 ¹⁾	2.75	1.12	1.91	1.32
[28] 計 ¹⁾	5.60	2.02	8.44	6.10
[29] 計 ¹⁾	2.65	0.51	5.39	2.89
[30] 計 ¹⁾	3.79	3.90	2.33	6.78
[31] 計 ¹⁾	4.94	1.49	2.12	1.38
[32] 計 ¹⁾	3.50	2.60	2.08	0.85
[34] 計 ¹⁾	6.05	6.82	6.53	14.3
[35] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	0.35	0.39
[35] 計 ^{1), 2)}	n. d.	n. d.	1.04	0.39
[36] 計 ¹⁾	0.34	0.03	0.34	0.18
[37] 計 ¹⁾	0.08	n. d.	0.11	0.11
[39] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	1.52	1.41
[40] 計 ¹⁾	0.65	n. d.	1.52	1.41
[41]	0.58	n. d.	0.18	1.26
[42] 計 ¹⁾	n. d.	n. d.	0.86	1.29
[43] 計 ¹⁾	0.85	0.44	0.46	1.05
[B] 計 ¹⁾	0.22	n. d.	1.35	0.33
[C]	n. d.	n. d.	0.24	0.03
[E]	n. d.	n. d.	n. d.	0.04
特徴付けした合計 ³⁾	8.53	4.96	7.76	6.89
同定した合計	68.2	52.4	57.8	67.7

1) 「計」で表した行は、複数の異性体が検出されたり、ラジオクロマトグラム上で複数成分が分離しなかった場合に、「計」として最大値を示した。特徴付けした合計値は、重複をさけるため個別値の合計で示した。

2) [35]の合計は[B]成分を含む場合がある。

3) 糞抽出物は、メタノール抽出物のHPLCで特徴付けした成分（HPLC-MSで特徴付けた[D]を含む）及び残渣の水抽出で特徴付けした成分の合計。胆汁は、HPLC-MSで特徴付けした[C]、[B]及び[E]を含む、HPLCによって特徴付けした成分の合計。

n. d. : 検出せず

表 14 フェニル標識体を経口投与後の肝臓、腎臓及び血漿中の代謝物分布 (%TAR)

代謝物名	肝臓				腎臓				血漿			
	15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
シンメチリン	0.29	0.21	0.27	0.90	0.01	0.01	0.01	0.04	0.01	0.03	0.01	0.01
[01]	2.42	4.29	0.58	0.56	0.04	0.06	0.04	0.03	0.22	0.33	0.29	0.18
[02]	0.09	0.11	0.08	0.18	n. d.	n. d.	0.01	0.02	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[09]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.10	0.06	0.03	0.02	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[10]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.04	n. d.	0.03	0.01	0.05	n. d.	0.04	0.02
[11]	2.80	1.55	0.46	0.16	0.33	0.30	0.14	0.05	0.12	0.03	0.12	0.01
[13] 計	1.56	0.73	0.21	0.11	0.07	0.05	0.05	0.01	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[27] 計	0.17	0.13	0.05	n. d.	0.03	0.02	0.01	0.01	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[42]	0.12	0.11	0.07	0.17	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.01	0.02
[60]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
特徴付けした合計 ¹⁾	0.96	0.45	0.33	0.27	0.18	0.10	0.10	0.04	0.08	0.24	n. a.	0.03
同定した合計	7.45	7.13	1.71	2.07	0.65	0.52	0.34	0.21	0.41	0.41	0.47	0.24

1) 肝臓及び腎臓抽出物は、HPLCで特徴付けした成分及び残渣の水抽出で特徴付けした成分の合計。血漿は、HPLCで特徴付けした成分の合計。

表 15 シクロヘキサン標識体を経口投与後の肝臓、腎臓及び血漿中の代謝物分布 (%TAR)

代謝物名	肝臓				腎臓				血漿			
	15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回		15 mg/kg 単回		350 mg/kg 単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
シンメチリン	0.23	0.32	0.65	0.64	0.01	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01
[01]	2.16	5.03	0.50	0.48	0.05	0.06	0.03	0.01	0.26	0.34	0.22	0.15
[02]	0.10	0.20	0.17	0.13	n. d.	0.01	0.01	0.01	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[11]	2.46	2.31	0.18	0.11	0.20	0.30	0.08	0.04	0.12	0.08	0.04	n. d.
[13] 計	1.44	1.10	0.17	0.07	0.04	0.06	0.05	0.02	n. d.	n. d.	0.01	n. d.
[26]	0.09	0.09	0.04	n. d.	0.02	0.01	0.01	0.00	0.04	0.02	0.02	0.01
[27] 計	0.17	0.21	n. d.	n. d.	0.03	0.03	0.01	0.01	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
[42]	0.11	0.21	0.12	0.07	0.01	0.03	0.02	0.01	n. d.	0.02	0.01	n. d.
[60]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.01	0.01	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
特徴付けした合計 ¹⁾	0.5	0.23	0.62	0.18	0.05	0.03	0.07	0.03	0.03	0.07	0.07	0.04
同定した合計	6.76	9.47	1.82	1.49	0.36	0.51	0.23	0.13	0.44	0.48	0.30	0.16

1) 肝臓及び腎臓抽出物は、HPLCで特徴付けした成分及び残渣の水抽出で特徴付けした合計。血漿は、HPLCで特徴付けした成分の合計。

n. d. : 検出せず

④ 排泄

a. 呼吸中、尿中及び糞中排泄

フェニル標識体、シクロヘキサン標識体を単回又は反復経口投与後の排泄量の推移及び投与後の組織中残留量は表 17、表 18 のとおりである。単回投与及び反復経口投与後、いずれの標識体ともシンメチリンは、速やかに排泄され、雌雄で差はなく、投与後 72 時間までに 76%TAR が排泄され、投与後 96-120 時間でほぼ完了した。すべての被験物質投与群においてシンメチリンは、投与後 168 時間以内に、主として尿中に (51-65%TAR)、次いで糞中に (32-41%TAR) 排泄された。

b. 胆汁中排泄

フェニル標識体、シクロヘキサン標識体を、胆管カニューレ挿入ラットへの単回経口投与後 72

時間までの尿、糞及び胆汁への排泄量は表19、表20のとおりである。胆管カニューレ挿管ラットでは、投与後72時間以内に、フェニル標識体投与では42-59%TARが、シクロヘキサン標識体投与では40-73 %TARが胆汁中に排泄され、尿中には15-41%TAR、糞中には8%TAR未満が排泄された。

表16 フェニル標識体を単回又は反復投与後の排泄量の推移及び組織中残留量 (%TAR)

試料	経過時間 (時間)	15 mg/kg 単回経口		350 mg/kg 単回経口		350 mg/kg 反復経口	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-6	18.4	17.7	12.3	5.58	17.6	19.5
	6-12	12.3	14.0	18.5	11.4	18.1	17.0
	12-24	13.4	13.7	15.3	19.1	8.92	12.5
	24-48	8.49	8.17	8.07	10.0	6.28	9.50
	48-72	2.35	2.92	2.19	3.18	2.88	2.46
	72-96	1.39	1.33	1.08	1.40	1.15	2.14
	96-120	0.91	0.61	0.62	0.92	0.86	1.10
	120-144	0.55	0.59	0.27	0.34	0.78	0.79
	144-168	0.35	0.68	0.16	0.44	0.59	0.43
	合計	58.1	59.7	58.4	52.4	57.1	60.6
糞	0-24	21.3	19.9	14.3	18.2	22.4	16.4
	24-48	9.93	8.99	14.1	18.1	12.4	15.3
	48-72	3.62	2.38	4.13	2.92	3.87	3.67
	72-96	1.15	0.83	1.60	1.23	1.55	0.85
	96-120	1.31	0.41	0.61	0.44	0.70	0.36
	120-144	0.90	0.15	0.35	0.21	0.34	0.18
	144-168	0.21	0.12	0.15	0.08	0.18	0.12
	合計	38.5	32.8	35.2	41.1	41.4	36.9
ケージ洗浄液	168 時間	0.73	1.19	0.73	0.76	0.65	1.22
血球		0.01	0.01	0.05	0.02	0.01	0.01
消化管内容物		0.10	0.08	0.13	0.09	0.12	0.08
消化管		0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
肝臓		0.06	0.05	0.11	0.06	0.07	0.05
皮膚		0.03	0.02	0.04	0.03	0.02	0.04
カーカス		0.02	0.02	0.10	0.10	0.06	0.06
呼気*		0.06	NA	NA	NA	NA	NA
総計		97.6	93.9	94.8	94.6	99.5	98.9

数値は、4匹の平均値である。 NA：適用なし

*：単回投与15 mg/kg 群の雄2匹で実施。

表 17 シクロヘキサン標識体を単回又は反復投与後の排泄量の推移及び組織中残留量（%TAR）

試料	経過時間 (時間)	15 mg/kg 単回経口		350 mg/kg 単回経口		350 mg/kg 反復経口	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-6	8.98	16.3	4.28	3.31	10.2	10.3
	6-12	11.1	12.2	5.39	7.50	9.01	14.6
	12-24	11.6	16.0	14.1	20.1	15.0	15.3
	24-48	11.0	9.53	14.9	15.0	11.0	10.1
	48-72	4.62	3.43	6.54	4.66	2.96	3.59
	72-96	2.39	1.34	2.69	1.99	1.49	1.56
	96-120	1.33	0.85	1.50	1.12	0.91	0.75
	120-144	0.80	0.78	0.93	0.52	0.50	0.35
	144-168	0.44	0.42	0.63	0.33	0.28	0.40
	合計	52.2	60.8	51.0	54.5	51.4	57.0
糞	0-24	19.7	13.8	8.49	8.66	15.0	11.7
	24-48	14.0	13.6	15.6	22.3	17.9	14.1
	48-72	3.90	4.17	7.19	3.54	5.76	3.92
	72-96	1.92	0.95	3.08	1.53	2.19	1.51
	96-120	0.87	0.31	1.51	0.60	1.15	0.53
	120-144	0.37	0.22	0.97	0.31	0.50	0.21
	144-168	0.22	0.16	0.44	0.13	0.32	0.13
	合計	41.0	33.3	37.3	37.0	42.8	32.1
ケージ洗浄液	168 時間	0.95	0.84	0.72	0.72	0.85	0.90
血球		0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
消化管内容物		0.26	0.14	0.70	0.14	0.30	0.14
消化管		0.03	0.03	0.10	0.03	0.04	0.03
肝臓		0.06	0.04	0.11	0.01	0.04	0.02
皮膚		0.05	0.01	0.05	0.04	0.02	0.01
カーカス		0.46	0.12	3.62	0.38	0.08	0.08
呼気*		0.05	NA	NA	NA	NA	NA
総計		95.0	95.3	93.6	92.9	95.5	90.3

数値は、4 匹の平均値である。 NA：適用なし

*：単回投与 15 mg/kg 群の雄 2 匹で実施。

表 18 フェニル標識体を単回経口投与後の尿、糞及び胆汁中排泄量の推移及び組織中残留量 (%TAR)

試料	経過時間 (時間)	15 mg/kg 単回経口		350 mg/kg 単回経口	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-24	39.8	32.0	29.5	26.5
	24-48	0.71	0.73	0.94	3.95
	48-72	0.49	0.26	0.43*	2.66
	合計	40.8	32.9	30.8	33.1
糞	0-24	3.13	1.61	7.41	3.02
	24-48	0.27	0.22	0.38	3.02
	48-72	0.06	0.06	0.04*	1.34
	合計	3.37	1.87	7.82	7.38
胆汁	0-24	56.3	54.3	58.4	32.3
	24-48	0.76	0.71	0.82	7.39
	48-72	0.06	0.07	0.14*	2.12
	合計	57.1	55.1	59.3	41.8
ケージ洗浄液	72 時間	1.07	0.59	0.48	3.00
胃内容物		0.00	3.46	0.00	5.83
胃		0.09	0.01	0.00	0.15
消化管内容物		0.10	1.11	0.01	0.65
消化管		0.02	0.03	0.01	0.04
カーカス		0.50	0.27	0.31	0.49
総計		103.0	95.4	98.8	91.0
吸収率		99.4	88.9	90.9	78.4

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

表 19 シクロヘキサン標識体を単回経口投与後の尿、糞及び胆汁中排泄量の推移及び組織中残留量 (%TAR)

試料	経過時間 (時間)	15 mg/kg 単回経口		350 mg/kg 単回経口	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-24	27.3	47.0	44.4	13.9
	24-48	0.59	0.72	1.89	3.90
	48-72	0.22	0.25	0.33	0.52
	合計	28.1	48.0	46.6	18.4
糞	0-24	2.17	0.52	4.73	1.18
	24-48	0.38	0.63	0.86	1.53
	48-72	0.06	0.11	0.06	0.45
	合計	2.62	1.26	5.64	3.15
胆汁	0-24	69.2	39.2	42.1	65.2
	24-48	0.87	0.19	2.08	7.37
	48-72	0.17	0.11	0.11	0.64
	合計	70.3	39.5	44.3	73.2
ケージ洗浄液	72 時間	0.78	0.91	0.80	1.66
胃内容物		0.00	0.01	0.35	0.02
胃		0.00	0.00	0.02	0.00
消化管内容物		0.01	0.02	0.04	0.06
消化管		0.00	0.00	0.01	0.01
カーカス		0.12	0.08	0.29	0.22
総計		102	89.7	98.1	96.6
吸収率		99.3	88.4	92.0	93.4

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

2. 環境中運命試験

シクロヘキサン標識体及びフェニル標識体について、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果は表20のとおりである。4種類の土壌を用いた好氣的土壌動態試験において、シンメチリン以外の代謝物は確認されず、半減期18.5～93.6日の速度で分解した。pH4、pH5、pH7及びpH9滅菌緩衝液を用いて実施した加水分解試験（25℃で31日間インキュベーション）において、シンメチリンはすべてのpHで加水分解に対し安定であった。pH7の滅菌緩衝液におけるシンメチリンの水中光分解半減期は、シクロヘキサン標識体で38.0日、フェニル標識体で59.9日であった。主要分解物は認められなかったが、微量分解物として[03]（最大6.8%TAR）及び極性分解物（最大5.0%TAR）が検出された。

表20 シンメチリンの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
好氣的土壌中 運命試験 [GLP, 2016 年]	ドイツ土壌（壤質砂土）		93.6 日	シンメチリン以外の主要成分は検出されず、検出された分解物の最大成分は 5.9%TAR 以下
	ドイツ土壌（砂壤土）		19.1 日	
	米国土壌（埴壤土）		43.5 日	
	米国土壌（砂壤土）		18.5 日	
加水分解運命 試験 [GLP, 2017 年]	25 ℃、31 日間	pH 4	いずれの条件においてもシンメチリンの分解は認められない。	
		pH 5		
		pH 7		
		pH 9		
水中光分解運 命試験 [GLP, 2008 年]	光強度： 3 W/m ² 波長（測定範囲）： 315～400 nm	pH 7 滅菌緩衝液	シクロヘキサン標識体： 38.0 日 ¹⁾	[03]： 6.8%TAR（処理後 11 日）
			フェニル標識体： 59.9 日 ¹⁾	極性分解物を含む多数の未同定成分： 最大成分は 5.0%TAR 以下

¹⁾ シンメチリンは290 nmより長い波長において吸収が認められないことから、太陽光下での水中半減期の推定は不要と考えられる。

3. 土壌残留性試験[非 GLP, 2019 年]

火山灰土壌・軽埴土及び火山灰土壌・壤土を用いてシンメチリン乳剤について、土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表 21 のとおりである。上層土壌における推定半減期（DT₅₀）は 1.9 日～11.2 日であった。また、地表面から 20 cm の土壌中における推定半減期（DT₅₀）は、上層土壌と差がなく 2.0 日～13.9 日日であった。

表 21 シンメチリン乳剤の土壌残留性試験概要

試験条件		土壌深さ	推定半減期
畑地 圃場試験	火山灰土壌、軽埴土（北海道）	0～10 cm	11.2 日
		0～20 cm	13.9 日
	火山灰土壌、壤土／砂質埴壤土（福島、沖縄）	0～10 cm	5.8 日
		0～20 cm	6.4 日
	火山灰土壌、軽埴土（茨城）	0～10 cm	1.9 日
		0～20 cm	2.0 日

4. 毒性試験

（1）急性毒性試験

① 急性毒性試験

シンメチリン（原体、シンメチリン EC 製剤）について、ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮、吸入）が実施された。本試験の結果は表 22 のとおりである。

表 22 急性毒性試験概要

検体種別	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)		GLP 実施年
			雄	雌	
シンメチリン原体	経口	Cr1:WI (Han) SPF ラット (雌、1 回目投与及び 2 回目投与群各 3 匹計 6 匹)	—	>2,000	GLP 2016 年
	経皮	Cr1:WI (Han) SPF ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	GLP 2016 年
	吸入	Cr1:WI (Han) ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5.3	>5.3	GLP 2017 年
シンメチリン EC 製剤	経口	Cr1:WI (Han) SP F ラット (雌、1 回目投与及び 2 回目投与群各 3 匹計 6 匹)	—	>2,000	GLP 2017 年

検体種別	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)		GLP 実施年
			雄	雌	
	経皮	Cr1:WI(Han)SP F ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	GLP 2017 年
	吸入	Cr1:WI(Han)ラ ット (一群雌雄各 5 匹)	>5.1	>5.1	GLP 2017 年

② 急性神経毒性試験（ラット） [GLP, 2018 年]

シンメチリン原体について、Wistar系ラット（一群雌雄各10匹）を用いた単回強制経口（0、300、1,000及び2,000 mg/kg体重）投与による急性神経毒性試験が実施されている。各投与群に認められた毒性所見は表23のとおりである。被験物質の単回強制経口投与後、2,000 mg/kg群の雌雄及び1,000 mg/kg群の雌で、少数の検査項目において、一時的な被験物質に関連した変化が認められた。神経病理学的検査では、脳重量測定、剖検及び光学顕微鏡による神経病理学的検査において、雌雄のいずれにおいても、試験の最高投与量である2,000 mg/kg体重まで、被験物質投与に関連した神経病理学的所見は認められなかった。

本試験条件下、全身毒性に関する無毒性量は雄で1,000 mg/kg体重、雌で300 mg/kg体重であった。2,000 mg/kg体重までの投与量で神経に構造的な損傷は認められなかった。急性神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに2,000 mg/kg体重以上であった。

表 23 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・ 努力性呼吸 ・ 保定中、途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値	・ 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
1,000 mg/kg 体重以上	毒性所見なし（1,000 mg/kg 体重以下）	・ 総自発運動量の有意な低値 ・ 正向反応の遅延
300 mg/kg 体重		毒性所見なし

（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

シンメチリン原体について、モルモットを用いた皮膚感作性試験、シンメチリン EC 製剤については、ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果は表 24 のとおりである。

表 24 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類/ 観察期間	動物種	投与方法／投与量	試験の結果	GLP 実施年
シンメチリン 原体	皮膚感作性 (Buehler 法)	Hartley モル モット (感作群雌 20 匹、対照群雌 10 匹)	感作：被験物質 (100%) 0.5 mL を塗布したガ ーゼパッチを左側腹 前部に6時間閉塞貼付 惹起：右側腹後部に被 験物質の 75%流動パラ フィン溶液 0.5 mL を、 左側腹後部に流動パ ラフィン 0.5 mL を、 感作と同様に処置	感作性あり（陽性）	GLP 2016 年
シンメ チリン EC 製 剤	皮膚刺激性／ 72 時間（適用 後 14 日間）	NZW 系ウサギ (雌 2 匹)	被験物質 0.5 mL を 4 時間半閉塞塗布	刺激性あり、GHS 区 分 2	GLP 2017 年
	眼刺激性／96 時間(7 日間)	NZW 系ウサギ (雌 3 匹)	点眼/0.1 mL 投与後約 24 時間に微温水道水 で洗浄	軽度の刺激性あり 眼刺激性 GHS 区分 外 24、48 及び 72 時間 の平均スコアは角膜 混濁及び虹彩は すべて 0.0、結膜発 赤は 1.0、1.3 及び 1.3、結膜浮腫は 1.0、1.3 及び 1.3	GLP 2017 年
	皮膚感作性 (Buehler 法)	HsdDhl:DH モ ルモット (感作群雌 20 匹、対照群雌 10 匹)	感作：被験物質の 75% 脱イオン水溶液 0.5 mL を用いて 6 時間閉 塞貼付 惹起：被験物質の 50% 脱イオン水溶液 0.5 mL を用いて 6 時間閉 塞貼付	感作性あり（陽性）	GLP 2017 年

（３）亜急性毒性試験

シンメチリン原体について、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）[GLP、2015、2018 年]

Cr1:WI(Han)ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 25 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		1,000	3,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	67	211	792
	雌	79	240	814

各投与群において認められた毒性所見は表 26 のとおりである。

3,000 ppm 群の雄及び 10,000ppm 群の雌雄の鼻腔で認められた鼻腔の顆粒球浸潤、支持細胞萎縮／消失、嗅上皮の細胞配列異常・扁平化は、急性吸入毒性試験の結果、局所刺激性を示す

呼吸の異常、半眼及び閉眼、鼻汁、鼻の痂皮等が認められたことから、餌を介して嗅粘膜が被験物質に繰り返しさらされたことによるものと考えられた。

（毒性所見以外の所見）

雄では、総摂餌量の低値が全投与群で認められたが、用量との関連性は認められなかった（対照群と比較して、1,000 ppm 群で-13.0%、3,000 ppm 群で-8.8%、10,000 ppm 群で-7.1%）。雌では1,000 及び 3,000 ppm 群で総摂餌量が対照群と比較してそれぞれ-3.7 及び-0.7%であり、投与の影響ではないと考えられた。これらの全投与群の雄、1,000 及び 3,000 ppm 群の雌における変化は偶発的なもので、投与と関連性のないものと考えられた。10,000 ppm 群の雌で総摂餌量の低値（-9.8%）が認められ、投与との関連性を否定することはできないが、変化の程度から、毒性学的意義はないと考えられた。

自発運動量に関し、1,000 ppm 群の雄において、第9 インターバルで、有意な高値が認められたが、用量相関性が認められなかったことから、偶発的なものであると考えられた。

血液学的検査において、10,000 ppm 群の雌雄及び 3,000 ppm 群の雌でプロトロンビン時間（HQT、Hepatoquick テスト）の短縮が認められた。これらのプロトロンビン時間の短縮は凝固因子の生合成の増加によるものであり、おそらく肝細胞における酵素誘導による二次的な変化であると考えられた。

10,000 ppm 群の雌でヘマトクリット値の低値が認められたが、ヘマトクリット値は背景対照データ（0.378-0.424 L/L）の範囲内であった。

対照群と比較して、10,000 ppm 群の雄で大型非染色細胞絶対数の高値が、10,000 ppm 群の雌で大型非染色細胞比率の高値が認められた。しかし、いずれの平均値も背景対照データ（大型非染色細胞絶対数：雄；0.01-0.03 Giga/L、大型非染色細胞球比率：雌；0.2-0.6%）の範囲内であったことから、これらの変化は偶発的なものであり、投与と関連のないものと考えられた。

また、1,000 ppm 群の雌で血小板数の高値が認められたが、その平均値の変化には用量相関性が認められなかった。したがって、これらの変化は偶発的なものであり、投与と関連のないものと考えられた。

3,000 及び 10,000 ppm 群の雌雄で、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）活性の高値が認められた。10,000 ppm 群の雌雄及び 3,000 ppm 群の雌で、コレステロール、総蛋白及びアルブミンの高値が認められた。3,000 及び 10,000 ppm 群の雌では、グロブリンの高値も認められた。これらの変化は肝細胞における酵素誘導によって二次的に変化したものと考えられた。1,000 及び 3,000 ppm 群の雄でグロブリンの低値が認められたが、その値の変化に用量相関性はなく、偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。10,000 ppm 群の雌雄では、血糖の低値が認められた。血糖の低値は1,000 ppm 群の雌でも認められたが、その平均値の変化には用量相関性が認められなかったことから、1,000 ppm 群の雌の変化は偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。

3,000 及び 10,000 ppm 群の雌で総ビリルビンの低値が認められたが、毒性学的意義は不明であった。

1,000、3,000 及び 10,000 ppm 群の雄でアルカリホスファターゼ（ALP）活性及び尿素の高値が認められたが、その値は背景対照データ（ALP：雄；0.91-1.45 μ kat/L、尿素：雄；4.91-7.42 mmol/L）の範囲内であった。また、3,000 及び 10,000 ppm 群の雌で尿素の低値が認められたが、その平均値の変化には用量相関性が認められなかった。したがって、これらの変化は偶発的なものであり、投与と関連のないものと考えられた。

3,000 及び 10,000 ppm 群の雄で尿沈渣において移行上皮細胞、顆粒円柱及び上皮円柱の出現頻度の増加、すべての投与群の雄で、用量に相関して軽微～軽度の慢性腎症の増加が認められた。雄では全群に腎臓の変化が認められたが、好酸性滴状物の増加に基づくものであり、これはラットに特異的な、ヒトと関連のない α 2u-グロブリンの蓄積によるものと確認されていることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

3,000 及び 10,000 ppm 群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められ、背景対照データ（0.551-0.649%）を上回っていたことから、投与に関連した毒性影響と考えられた。一方、1,000 ppm 群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められ、投与との関連性が考えられたが、背景対照データの範囲内であり、

絶対重量では有意差が認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。1,000 及び 10,000 ppm 群の雌における腎臓の絶対重量の低値は相対重量に有意な変化が認められず、重量低下と関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、最終体重の低値による二次的なものと考えられた。

すべての被験物質投与群の雄で胸腺の絶対重量の低値が認められたが、その値が背景対照データ（241.5-360.3 mg）の範囲内であったこと、及び 10,000 ppm 群の動物の胸腺に病理組織学的所見が認められなかったことから、投与と関連のないものと考えられた。10,000 ppm 群の雌では、胸腺の絶対重量が背景対照データ（240.9-345.0 mg）をわずかに下回っていたが、最終体重が低値であったこと、及び病理組織学的所見が認められなかったことから、投与と関連のないものと考えられた。

10,000 ppm 群の雌で甲状腺の相対重量の高値が認められ、主に体重低値によるものと考えられたが、その絶対重量及び相対重量は背景対照データ（絶対重量：13.1-20.8 mg、相対重量：0.006-0.009%）の範囲外で投与に関連したものと考えられた。この変化は、肝細胞肥大（酵素誘導）の二次的な影響と考えられる甲状腺濾胞上皮細胞の肥大／過形成によるもので、ヒトとは関連性のないものと考えられた。

3,000 及び 10,000 ppm 群の雄で脳の絶対重量が低値であったが、背景対照データ（1.990-2.175 g）の範囲内であり、10,000 ppm 群の脳に病理組織学的所見が認められなかったことから、最終体重の低値によるものであり、被験物質の直接の影響ではないと考えられた。10,000 ppm 群の雌雄の脳の相対重量の高値もまた、最終体重の低値によるものと考えられた。

10,000 ppm 群の雌雄で心臓の絶対重量の低値及び相対重量の高値が認められたが、関連する病理組織学的所見が認められないことから、最終体重の低値による二次的なものであり、被験物質に関連した影響ではないと考えられた。

雌の副腎の絶対重量及び相対重量の変化は、用量相関性がなく、10,000 ppm 群の動物に病理組織学的所見が認められなかったことから、この変化もまた、最終体重の低値によるものと考えられた。したがって、1,000 ppm 群の変化は偶発的なもの、10,000 ppm 群の変化は二次的なものであり、被験物質に関連した影響ではないと考えられた。

1,000 及び 10,000 ppm 群の雌で卵巣の絶対重量の低値が認められたが、その値はすべての投与群において背景対照データ（80.7-113.3 mg）の範囲内であり、相対重量に有意な変化が認められなかったことから、二次的な影響であると考えられた。

精巣上体、脾臓及び精巣の相対重量の高値は関連した病理組織学的変化も認められなかったことから、最終体重の低値による二次的なものと考えられた。また、1,000 ppm 群の精巣上体の相対重量の高値は背景対照データ（0.27-0.341%）の範囲内であり、用量相関性も認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

甲状腺では、3,000 及び 10,000 ppm 群の雌雄で濾胞上皮細胞の肥大／過形成が認められた。さらに、10,000 ppm 群の雄ではコロイド変化（薄片状）の増加が認められ、10,000 ppm 群の雌2匹でも同様の所見が認められた。3,000 及び 10,000 ppm 群の雌雄における肥大／過形成は、肝細胞肥大（酵素誘導）によって引き起こされたものと考えられる。したがって、これらは二次的な影響であり、投与と関連したものであるが、ヒトとは関連のないものと考えられた。

卵巣では、3,000 及び 10,000 ppm 群の雌で、間質細胞細胞質の空胞化の増加が認められたが、その他、生殖器系に所見が認められなかったことから、投与と関連性があるが、毒性ではないと考えられた。

（まとめ）

本試験条件下において、被験物質の無毒性量は 3,000 ppm 以上を投与した雌雄で鼻腔及び肝臓に対する影響が認められたことに基づき 1,000 ppm（雄：67 mg/kg 体重/日、雌：79 mg/kg 体重/日）であった。

表 26 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・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）	・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
3,000 ppm 以上	・肝臓の相対重量増加 ・鼻腔の刺激／炎症・蛋白性滲出液）	・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
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

② 90 日間反復経口投与毒性（マウス）[GLP、2016、2018 年]

C57BL/6 J Rj マウス（一群雌雄各 10 匹）に対して、飼料中濃度 0、200、1,000 及び 5,000 ppm で、3 ヶ月間にわたって被験物質を投与した。

表 27 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		200	1,000	5,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	43.2	201.4	1199.9
	雌	58.2	285.1	1303.9

各投与群において認められた毒性所見は表 28 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

5,000 ppm 群の雌では試験 14 日目から 28 日目までと試験 84 日目（試験 14 日目には対照群と比較して-57.8%の最大変化）、また、1,000 ppm 群で試験 21 日目から 35 日目まで体重増加量の有意な低値が認められた（試験 21 日目には-43.5%の最大変化）。雌におけるこれらの体重増加量への影響は一時的なものであること、及び対応する体重そのものに変化が認められないことから、毒性影響ではないと考えられた。

5,000 ppm 群の雄で試験 7-14 日目に摂餌量の有意な高値が認められたが、この所見は偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。また、5,000 ppm 群の雌で試験 0-7、14-21、42-49 及び 0-91 日目、200 ppm 群の雌で試験 0-7 日目に摂餌量の有意な低値が認められたが、散発的であること、及び雌の体重に対応する所見が認められないことから、これらの所見は偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。

1,000 ppm 群の雄で MCV 及び MCH の高値、200 ppm 群の雄で MCH の高値が認められた。5,000 ppm 群の雌では平均赤血球血色素濃度（MCHC）の高値が認められた。しかし、これらの赤血球指数の変化は背景対照データ（MCH：雄；0.84-0.92 fmol、MCHC：雌；18.77-20.55 mmol/L）の範囲内であるか、又は背景対照データ（MCV：雄；43.0-45.6 fL）をわずかに上回るものであり、

投与に関連したものであるが、毒性影響ではないと考えられた¹。

200 ppm 群の雄で網状赤血球比率の低値が認められたが、用量相関性は認められなかった。5,000 ppm 群の雌雄及び1,000 ppm 群の雌で血小板数の高値が認められたが、その平均値は背景対照データ（血小板数：雄；1240-1571 Giga/L、雌；1225-1451 Giga/L）の範囲内であった。したがって、これらの変化は偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。

1,000 ppm 群の雄で単球絶対数の高値、1,000 及び5,000 ppm 群の雄で単球比率の高値が認められたが、その値の変化に用量相関性は認められなかった。したがって、これらの変化は偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。

5,000 ppm 群の雄でアルカリホスファターゼ（ALP）活性及びクロールの高値、200、1,000 及び5,000 ppm 群の雌でナトリウムの高値が認められた。しかし、これらの値はすべて背景対照データ（雄：ALP；1.05-1.28 μ kat/L、クロール；112.2-117.2 mmol/L、雌：ナトリウム；148.8-151.8 mmol/L）の範囲内であったことから、偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。

また、200 ppm 群の雌で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の低値が認められたが、これらの変化は用量相関性が認められなかったことから、偶発的なもので、投与と関連のないものと考えられた。

1,000 及び5,000 ppm 群の雄で総ビリルビンの低値が認められたが、貧血がみられないことから、血漿ビリルビンの低値は、肝臓の酵素誘導の結果、胆汁からのビリルビンの排泄が加速し、ビリルビンの抱合率が増加したことによるものと考えられたが、毒性学的意義は不明である。

（まとめ）

本試験において、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重及び摂餌量の低下、肝重量（相対）増加等が認められたので、無毒性量は雄雌ともに6,000 ppm（雄：479.3 mg/kg 体重/日、雌：535.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上の投与群の雄及び5,000 ppm 群の雌雄で肝重量の増加、肝細胞の代謝変化が示唆された総蛋白、アルブミン及びコレステロールの低値が認められた。さらに5,000 ppm 群の雌雄にMCV、MCHの高値、好酸球数の低値等が認められ、雄では体重及び体重増加量の低値も認められた。従って、被験物質の無毒性量は雄で200 ppm（43.2 mg/kg 体重/日）、雌で1,000 ppm（285.1 mg/kg 体重/日）であった。

表 28 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重の低値 ・ 体重増加抑制 ・ MCV、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	・ MCV、MCH、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
1,000 ppm 以上	・ 総蛋白、Alb 及び CHO の低値 ・ 肝臓の絶対及び相対重量増加	毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

¹ : ECETOC Technical Report No 85: Recognition of, and Differentiation between Adverse and Non-adverse Effects in Toxicology Studies, 2002

③ 90日間反復経口投与毒性（イヌ）〔GLP、1987年〕

ビーグル犬（1群雌雄各6匹）を用いた混餌（原体：0、2、100、200、3,000及び6,000 ppm）投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表29 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		2	100	200	3,000	6,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	0.06	2.89	5.6	96.5	180.5
	雌	0.06	2.97	5.8	91.9	192.3

各投与群において認められた毒性所見は表30のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

6,000 ppm群の雄3/6例、雌1/6に軟便、雌1/6に血便が見られたが、全体的な頻度が低く、投与との関連及び毒性学的意義については不明であった。

200 ppm群雄1例が第7週に急性肺出血で突然死したが、採尿前の水投与時の投与過誤によるもので、被験物質投与関連ではないと考えられた。

200 ppm群雄の試験終了時に赤血球数（RBC）、ヘマトクリット（HCT）及びヘモグロビン（Hb）について対照群と比較して有意な増加が認められたが、この群の2例が異常高値を示したためであり、一過性の脱水又は原因不明の技術的な問題によるもので、被験物質投与によるものではないと判断した。

6,000 ppm群雌の第7週において、アルカリホスファターゼ（ALP）及びクレアチンホスホキナーゼ（CPK）が対照群と比較して有意に高値を示したが、正常範囲内であった。他に有意差が散見されたが、用量依存性及び一貫性が見られなかったことから、被験物質投与によるものではないと考えられた。

100 ppm群の雄で第7週の尿量及び6,000 ppm群のpHの群平均値に対照群と比較して有意差が認められたが、第13週及び雌に所見が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

（まとめ）

被験物質投与に関連する影響として、6,000 ppm群雌雄に肝絶対及び相対重量の増加及び3,000 ppm群雌に肝相対重量の有意な増加が認められ、病理組織学的検査では3,000 ppm以上の雌雄で胃に反応性リンパ組織増生、雄では前立腺増殖の減少が認められたことに基づき、本試験の無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：5.6 mg/kg 体重/日、雌：5.8 mg/kg 体重/日）であった。

表30 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・肝絶対及び相対重量増加	・肝絶対重量増加
3,000 ppm 以上	・胃に反応性リンパ組織増生 ・前立腺増殖の減少	・肝相対重量増加 ・胃に反応性リンパ組織増生
200 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）慢性毒性試験及び発がん性試験

シンメチリンについて、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験並びにマウスを用いた1.5年或いは2年間発がん性試験が実施された。

① 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）（A）[GLP, 1985年]

1年間試験において、ビーグル犬（1群雌雄各6匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000及び10,000 ppm）投与による1年間反復経口投与毒性試験が実施された。飼料中濃度0、300、3,000及び10,000 ppmで被験物質を投与した。

表31 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		300	3,000	10,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	7.9	83.4	253.9
	雌	7.9	81.4	284.8

各投与群において認められた毒性所見は表32のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

試験期間を通じて対照群を含む大部分の動物に軟便がみられたが、投与関連ではないと考えられた。

10,000 ppm群以外の群でも時折摂餌量が低値を示したが、一貫性がなかった。

10,000 或いは3,000ppm群で総蛋白（TPROT）、カルシウム（Ca）或いは無機リン（P）が低値を示したが、散発的であった。他に散見された有意差は、偶発的なものと考えられた。

10,000 或いは3,000ppm群での腎臓、心臓、副腎及び脳の相対重量の有意な増加は、最終体重の減少によるものと考えられた。

（まとめ）

試験期間を通じて10,000 ppm群雌雄の体重が対照群と比較して有意に減少し、3,000 ppm群雌の体重も時折低値を示した。試験期間を通じて10,000 ppm群雌雄の摂餌量が低値を示した。他の群でも時折有意差を示したが、一貫性がなかった。血液学的検査では10,000 ppm群雌雄に貧血、血液生化学的検査では、3,000及び10,000 ppm群雌雄にアルカリホスファターゼ（ALP）の増加、3,000及び10,000 ppm群雄及び10,000 ppm群雌にアルブミン（Alb）の減少が認められ被験物質投与による影響と考えられた。尿検査に被験物質投与による影響は認められなかった。3,000及び10,000 ppm群雌雄で肝臓重量の有意な増加、10,000 ppm群雌雄及び3,000 ppm群の雌に甲状腺重量の有意な増加が認められた。病理組織学的検査では10,000 ppm群の途中切迫殺した雌雄各1例に動脈炎が認められ、3,000及び10,000 ppm群雄の前立腺増殖の減少、10,000 ppm群雌3例の複数組織へのアミロイド沈着が認められた。以上の結果に基づき、本試験の無毒性量は雌雄とも300 ppm（雌雄とも7.9 mg/kg 体重/日）であった。

表32 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・体重減少 ・摂餌量減少 ・貧血（RBC、HCT、Hbの減少）、PLTの増加 ・甲状腺重量の増加 ・動脈炎	・摂餌量減少 ・貧血（RBC、HCT、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）
3,000 ppm 以上	・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	・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
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

② 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）（B）[GLP, 1988年]

1年間試験において、ビーグル犬（1群雌雄各6匹）に対して、飼料中濃度0、2、30、100、200及び3,000 ppmで被験物質を投与した。

表33 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		2	30	100	200	3,000
被験物質摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	0.044	0.68	2.3	4.7	80.8
	雌	0.048	0.74	2.4	4.3	70.7

各投与群において認められた毒性所見は表34のとおりであり。

（毒性所見以外の所見）

3,000 ppm群雄において、P、T-Bil、Naに有意差がみられたが、わずかな数値であり投与による影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査では、前立腺の小型化が3,000 ppm群雄2例、200 ppm群雄1例に認められたが、対照群1例にも認められ、病理組織学的検査では対照群と同様であったため被験物質投与に関連する変化ではないと考えられた。

（まとめ）

被験物質投与に関連する影響として、3,000 ppm群雌にALP、雌雄にWBC及びNEUT、雄にNEUT百分率の有意な高値及びLYMP百分率の有意な低値、肝臓の相対重量の有意な高値が認められたことに基づき、本試験の無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：4.7 mg/kg 体重/日、雌：4.3 mg/kg 体重/日）であった。

表34 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・WBC、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	・WBC、NEUTの高値 ・ALPの高値
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）[GLP, 2018年]

Wistar（CrI:WI(Han)）ラットを用いた混餌（原体：0、200、1,000及び5,000 ppm）投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験が実施された。慢性毒性試験（サテライト群）では、各群雌雄各10匹に12ヵ月間、発がん試験（主群）では、各群雌雄各50匹に24ヵ月間混餌投与した。

表35 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量（ppm）			200	1,000	5,000
平均検体 摂取量 （mg/kg 体重/日）	サテライト群	雄	10	51	265
		雌	13	69	351
	主群	雄	9	45	242
		雌	11	59	317

慢性毒性試験群（サテライト群）において認められた毒性所見は表36のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

5,000 ppm群の雄で、3ヵ月間投与後に、網状赤血球数（RET）及び平均赤血球容積（MCV）が対照

群と比較して有意に増加した。これらの変化は骨髄での赤血球合成の亢進を反映していた。この変化は一過性であり、これ以降にはみられず、投与期間を通じて、貧血（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値）はみられなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

200 及び 1,000 ppm 群の雄では、血小板数が対照群と比較して有意に低下したが、用量相関性がないことから、偶発的な変化で、被験物質投与に関連しないと考えられた。

5,000 ppm 群の雌で、6 ヶ月間投与後に、ヘマトクリット値（HCT）が対照群と比較して有意に低下したが、他の赤血球パラメータに変化はなく、その値は背景対照データ（雌の 6 ヶ月間投与後のヘマトクリット値：0.392-0.421 L/L）の範囲内であった。したがって、この変化は偶発的で、被験物質投与に関連しないと考えられた。

1,000 及び 5,000 ppm 群の雌で、12 ヶ月間投与後に、大型非染色細胞（LUC）絶対数が対照群と比較して有意に低下した。LUC 数減少と関連する病態生理学的影響は知られていないので、毒性影響ではないと考えられた。

5,000 ppm 群の雌雄で 3-12 ヶ月間投与後に、一貫して認められた変化として、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）活性の有意な増加があり、この変化は、3 ヶ月間投与後に 1,000 ppm 群の雌並びに 6 ヶ月間投与後に 1,000 ppm 群の雄においても認められたが、1,000 ppm 群の動物の GGT の平均値は、測定装置の定量下限（25 nkat/L）以下であった。したがって、1,000 ppm 群のラットにおける GGT の増加に数値的な妥当性はないと考えられた。

5,000 ppm 群の雌で、6 ヶ月間投与後に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の有意な増加が認められたが、12 ヶ月間投与後には 1,000 及び 5,000 ppm 群の雌で AST 活性の低下がみられた。AST 平均値は、5,000 ppm 群の雌で 12 ヶ月間投与後に背景データ下限をわずかに下回ったのを除き、いずれも背景対照データ（雌の AST 値は、6 ヶ月間投与後：1.33-1.92 μ kat/L、12 ヶ月間投与後：1.55-2.52 μ kat/L）の範囲内であった。

5,000 ppm 群の雌で、12 ヶ月間投与後に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の有意な低値が認められたが、同様に背景対照データの範囲内であった（雌の 12 ヶ月間投与後 ALT 値：0.59-0.80 μ kat/L）。

200 ppm 群の雄（6 ヶ月間投与後）、5,000 ppm 群の雌（6 及び 12 ヶ月間投与後）及び 1,000 ppm 群の雌（3、6 及び 12 ヶ月間投与後）でアルカリホスファターゼ（ALP）活性の有意な低下が認められたが、いずれの変化も用量相関性がなかった。したがって、これらの ALT、AST 及び ALP 活性の変化は偶発的であり、被験物質投与に関連しないと考えられた。

5,000 ppm 群の雌雄で 3 ヶ月間投与後に、血糖値の有意な低下が認められた。1,000 ppm 群の雄でも同様の変化が認められたが、他の臨床病理検査項目に変化がなかったことから、1,000 ppm 群の雄での血糖値の低下は、被験物質投与に関連するものではあるものの、毒性影響ではないと考えられた。5,000 ppm 群の雄では、コレステロール値（CHO）の有意な高値が認められた。

5,000 ppm 群の雄で 6 ヶ月間投与後に、血糖値の有意な低値及びアルブミンの有意な高値が認められた。5,000 ppm 群の雌ではカリウムが対照群と比較して有意な高値であった。200 ppm 群の雄で 12 ヶ月間投与後に、対照群と比較して、血糖値が有意に低下し、また、1,000 及び 5,000 ppm 群の雌でトリグリセリド値（TRIG）が有意に増加したが、いずれも用量相関性がないことから、偶発的であり、被験物質投与に関連しないと考えられた。

5,000 ppm 群の雄では、3 及び 6 ヶ月間投与後に移行上皮細胞並びに上皮及び顆粒円柱の発現頻度の高値が認められた。また、1,000 ppm 群の雄においても、3 及び 6 ヶ月間投与後に上皮及び顆粒円柱の発現頻度の高値が認められた。これらの所見は雄に限定されており、病理組織学的検査でこれらの動物に好酸性滴状物が認められたこと、また、ラット 90 日間毒性試験において、免疫組織化学的染色で γ 2u-グロブリン陽性であった投与群雄において同様の所見が認められたことから、 γ 2u-グロブリン腎症に起因する可能性が高い。これは雄ラットに種特異的な所見であり、ヒトでは意義のない変化であるため、毒性影響ではないと考えられた。

1,000 ppm 群の雄で 3 及び 6 ヶ月間投与後に、対照群と比較して、尿量の有意な低値（6 ヶ月間投与後には有意差なし）と尿比重の有意な高値が認められた。これは腎臓の水分取込みの減少に対する適応性変化であり、したがって、被験物質投与に関連するが、毒性影響ではないと考えられた。これとは反対に、6 ヶ月間投与後に 5,000 ppm 群で尿量が有意な高値を、尿比重が低値（有意差なし）

し）を示した。その他の腎臓パラメータの変化がみられないことから、これは適応性変化であり、毒性影響ではないと考えられた。

5,000 ppm 群の雄における肝臓の絶対重量の高値は背景対照データの範囲内であった。

1,000 ppm 群の雄における心臓の相対重量の軽度であるが有意な高値は、背景対照データの範囲内であること、用量相関性がないことから、偶発的な変化と考えられた。

5,000 ppm 群の雌における心臓及び肝臓の相対重量の有意な高値は、いずれも最終体重の低値に起因するものと考えられた。

1,000 及び 5,000 ppm 群の雌における副腎の絶対重量の有意な低値は、関連する病理組織学的所見がなく、最終体重の低値による二次的な変化と考えられた。

表 36 慢性毒性試験群（サテライト群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 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	・ 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
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

発がん性試験（主群）において認められた毒性所見は表 37 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

200 ppm 群及び 1,000 ppm 群の雌では、複数の測定日に体重の有意な低値が認められたが、散発的であり、用量相関性も認められなかったことから、偶発的で、被験物質投与と関連しないと考えられた。

200 ppm 群及び 1,000 ppm 群の雌では、一部の測定日に体重増加量の有意な低値が認められたが、散発的であり、用量相関性も認められなかったことから、偶発的で、被験物質投与と関連しないと考えられた。

雌では、200 ppm 群で投与 203 日目に、5,000 ppm 群で投与 7 日目に摂餌量の有意な低下又は増加が認められたが、対照群との差はいずれも自然発生的なものと考えられ、同系統ラットの生物学的変動の範囲内であった。

5,000 ppm 群の雌雄では、最終体重が有意に低下し、被験物質投与に関連した毒性影響と考えられたが、200 及び 1,000 ppm 群の雄における最終体重の有意な低値は、生存期間中に有意な変化がみられなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

5,000 ppm 群の雄における精巣上体の絶対重量の高値は、最終体重の低値に起因するものであり、したがって、毒性影響ではないと考えられた。

1,000 ppm 群の雄の肝臓の絶対重量は対照群と比較して低値であったことから、1,000 ppm 群の雄における肝臓の相対重量の高値は最終体重の低値による二次的な変化であり、被験物質投与との関連はないと考えられた。200 ppm 群の雌における肝臓の絶対重量の低値は、背景対照データの範囲内であったことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

5,000 ppm 群の雌における脾臓の絶対重量の低値は、最終体重の低値による二次的な変化であり、

毒性影響ではないと考えられた。

すべての投与群の雌でみられた卵巣の絶対重量の著しい低値は、腫瘍又は嚢胞が認められた対照群4例の平均卵巣重量の顕著な増加に起因しており、対照群の卵巣重量（1078 mg）は、背景対照データの範囲（上限244 mg）をはるかに超えるものであったことから、被験物質投与に関連するものではないと考えられた。

雄におけるその他の臓器の相対重量の有意な変化、並びに、雌における脳、心臓及び腎臓の相対重量の有意な変化は、いずれも最終体重の低値に起因すると考えられた。

5,000 ppm群の雌で、対照群と比較して、卵巣嚢胞の発現頻度が増加した（5例対10例）が、病理組織学的検査では差がなかった（10例対10例）。

子宮における腫瘍が、200及び5,000 ppm群のやや多数の雌で認められた。

5,000 ppm群の雄では、精巣上体、前立腺及び精嚢の小型化の発現頻度の増加が認められた。1例を除き、これらはすべて途中死亡又は切迫殺動物で認められた。したがって、この所見は全身状態の悪化に起因し、当該臓器への被験物質の直接的な影響ではないと考えられた。

その他の所見は、1例のみで発現したもの、又は、対照群と投与群の間で発現頻度に生物学的な差がないものであり、偶発的又は自然発生的な変化で、被験物質投与と関連がないと考えられた。

5,000 ppm群の雄で多核肝細胞の発現頻度の高値が認められた。多核肝細胞は高齢ラットの肝臓でよく知られた所見である¹。同群の雄での腫瘍の発現頻度増加が認められなかったこと、また、雌では対照群と投与群の多核肝細胞の発現頻度に差がなかったことから、この所見が被験物質投与に関連するものであったとしても、毒性影響ではないと考えられた。

腎臓各所の鉍質沈着はラットにおいてよく知られた加齢性所見である²が、特定の化学物質によっても誘発される。しかし、今回の試験では、鉍質沈着は軽微から軽度であること、わずかな動物のみでの発現であること、また、腎臓にその他の重度所見がみられなかったことから、偶発的所見であり、被験物質投与と関連しないと考えられた。

5,000 ppm群の雄では、外涙腺におけるハーダー腺変化の軽度であるが有意な増加が認められた（36例対44例）。これは主に雄ラットでみられる一般的な加齢性所見である³。これは偶発的所見であり、被験物質投与と関連しないと考えられた。

5,000 ppm群の雌の肺では、肺胞組織球症の発現頻度の軽度な高値が認められた（22例対32例）。これは、空胞化肺胞マクロファージの多巣性凝集であり、きわめて一般的な病変である⁴。したがって、この軽度な増加は偶発的であり、被験物質投与と関連しないと考えられた。

5,000 ppm群の雄では、前立腺及び精嚢の小型の発現頻度の増加が認められた。1例を除き、これらの動物はすべて途中死亡又は切迫殺動物であったことから、全身状態の悪化に起因するものであり、当該臓器への被験物質の直接的な影響ではないと考えられた。最終剖検の雄1例では、これらの臓器に多巣性又はびまん性の炎症がみられ、小型の原因と考えられた。

5,000 ppm群の卵巣では、嚢胞状／乳頭状過形成の発現頻度の増加が認められた（24例対34例）。これは一部の系統のラットで一般的にみられる病変である。正常黄体よりも小さく、悪性腫瘍の徴候はみられない⁵。今回の試験では、卵巣腫瘍数の増加がみられなかったことから、この所見は偶発的であり、被験物質投与と関連しないと考えられた。

5,000 ppm群の雌の結腸内腔では、寄生虫がみられた動物数の有意な増加が認められた（1例対

¹ Burek JD (1978) Pathology of aging rats. CRC Press Inc. West Palm Beach (USA)

² Frazier KF, Seely JC, Hard, GC, Betton G, Burnitt R, Nakatsui S, Nishikawa A, Durchfeldt Meyer B, Bube A (2012) Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse urinary system. J Toxicol Pathol 40: 14S-86S

³ Dunn DG, Baker JFM, Sorden SD (2018) In: Boorman's pathology of the rat: Reference and atlas. Suttie AW, Leininger JR, Bradley AE (eds.) 2nd edition, Academic Press, Elsevier, London and Oxford (UK), Cambridge and San Diego (USA)

⁴ Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, Ochoa R, Mahler BW (2013) Haschek and Rousseaux's Handbook of toxicologic pathology. 3rd edition, Volume I, Academic Press, Elsevier, London (UK), Waltham, San Diego (USA)

⁵ Dixon D, Alison R, Bach U, Colman K, Foley KL, Harleman JH, Haworth R, Herbert R, Heuser A, Long G, Mirsky M, Regan K, Van Esch E, Westwood FR, Vidal J, Yoshida M (2014) Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system. J Toxicol Pathol 27: 1S-107S

9例)。常法に従って作成された組織切片には、腸内（特に大腸内）寄生虫が多数存在する。これらの寄生虫による顕微鏡病変又は臨床症状はみられない⁶。したがって、この所見は偶発的であり、被験物質投与と関連しないと考えられた。

腫瘍性病変

発がん性試験（主群）において対照群と比較して発現頻度が高値を示した腫瘍性病変は表38の通りである。

5,000 ppm群の雌において対照群と比較して、子宮内膜腺癌（2例対8例）及び子宮内膜間質ポリープ（6例対14例）の発現頻度の有意な高値が認められた。

表37 発がん性試験（主群）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・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・	・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
1,000 ppm	・鼻腔における嗅上皮変性／再生	毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表38 発がん性試験（主群）で認められた主な腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
投与量（ppm）		0	200	1,000	5,000	0	200	1,000	5,000
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	50	50	50
	子宮内膜腺癌（M）	—	—	—	—	2	6	6	8↑
	腺扁平上皮癌（M）	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮内膜間質肉腫（M）	—	—	—	—	0	3	0	0
	悪性シュワン細胞腫（M）	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮内膜腺腫（B）	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮内膜間質ポリープ（B）	—	—	—	—	6	11	10	14↑
	腺腫様ポリープ（B）	—	—	—	—	3	1	0	2
肝臓	肝細胞癌	—	—	—	—	1	0	1	3

表中の数値は所見がみられた動物数。

群間比較：Fisherの直接確率検定（片側検定、↑：p≤0.05

—：該当なし

（B）：良性腫瘍

（M）：悪性腫瘍

⁶ Nakatsuji S, Szabo KA, Elmore SA (2018): In: Boorman's pathology of the rat: Reference and atlas. Suttie AW, Leininger JR, Bradley AE (eds.) 2nd edition, Academic Press, Elsevier, London and Oxford (UK), Cambridge and San Diego (USA)

（まとめ）

Wistar ラットに被験物質を12ヵ月間又は24ヵ月間混餌投与した結果、12ヵ月間投与（サテライト群）の無毒性量は雌雄ともに1,000 ppm（雄：51 mg/kg 体重/日、雌：69 mg/kg 体重/日）であり、24ヵ月間投与（主群）の無毒性量は、雄で200 ppm（9 mg/kg 体重/日）、雌で1,000 ppm（59 mg/kg 体重/日）であった。また、5,000 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。

④ 2年間発がん性試験（ラット）[GLP、1985年]

Fischer 344 雌雄ラットに飼料中濃度0、30、100及び3,000 ppmで被験物質を6、12、18ヵ月又は2年間混餌投与した。各群には1用量あたり6及び12ヵ月間投与に雌雄各10匹、18ヵ月間投与に雌雄各15匹、24ヵ月間投与に雌雄各50匹を設定した。

表 39 2年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	100	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.35	4.47	137.53
	雌	1.66	5.58	170.92

2年間発がん性試験（ラット）において認められた毒性所見は表40のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

投与群及び対照群とも、一部の動物に、硝子体系遺残（数例で最終検査時まで継続）、眼底欠損、限局性又はびまん性角膜炎巣及び色素涙がみられ、試験期間終了前にすべての群において、光毒性に起因すると考えられる網膜変性症の発現増加が認められた。水晶体の片側性又は両側性前白内障性変化（成熟水晶体の空胞化、水晶体混濁など）が認められ、対照群と比較して、3,000 ppm 群ではこれらの水晶体変化を有するラットの発現頻度が高かったが、3,000 ppm 群で両側性の対称性水晶体病変の発現頻度に有意な増加がみられないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。試験開始から約12ヵ月後に、動物室内のラックのさまざまなケージ配置位置で光度の測定を行ったところ、光強度の高さと投与12ヵ月の網膜変化の発現との間に相関が認められたことから、網膜変化は被験物質投与に関連するものではなかった。

2年間投与した3,000 ppm 群で認められたその他の有意な血液学的変化はいずれも一貫性がなかった。30及び100 ppm 群では、18ヵ月間投与の30及び100 ppm 群の雄における白血球数の低値、18ヵ月間投与の雌における桿状核好中球の高値、及び、6ヵ月間投与の100 ppm 群の雌における好酸球数の低値が認められ、有意であったが、いずれも毒性学的意義はないと考えられた。

100 ppm 群の雌で認められたGGT活性の有意差については測定値（2 IU）が、試験の対照群値の範囲内であり、本試験の測定法について測定値が2 IUである場合の変動係数は20%以上であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

3,000 ppm 群の雄又は雌あるいは両方で認められた蛋白及びケトン体濃度の高値など一貫性のない所見は、偶発的な変化と考えられた。投与6及び12ヵ月に3,000 ppm 群の雌雄で尿中ビリルビンの低値が認められたが、毒性学的意義のないものと考えられた。

投与6ヵ月に3,000 ppm 群で尿糖及び尿潜血に著明な低下が認められたが、未特定の還元物質の存在に起因するものであった。したがって、これ以降に採取したサンプルの糖及び潜血の分析には別の方法を採用した。

尿検査における3,000 ppm 群の雄又は雌あるいは両方で認められた蛋白及びケトン体濃度の高値など一貫性のない所見は、偶発的な変化と考えられた。

3,000 ppm 群の雌雄で尿中ビリルビンの低値が認められたが、毒性学的意義のないものと考えら

れた。

3,000 ppm 群で、投与6ヵ月に尿糖及び尿潜血に著明な低下が認められたが、未特定の還元物質の存在に起因するものであった。したがって、これ以降に採取したサンプルの糖及び潜血の分析には別の方法を採用した。

30 ppm 群の雄では、心筋変性症の程度が有意に増加したが、F344 ラットで一般的にみられる病変であり、被験物質投与に関連した変化ではないと考えられた。

2年間投与では、3,000 ppm 群の雌で好塩基性細胞巢の発現頻度の有意な低値が認められたが、毒性学的意義はないと考えられた。

2年間投与では、100 及び 3,000 ppm 群の雌において、雌雄ともに一般的にみられる所見である甲状腺における軽度から中等度の鉍質沈着/好塩基性化が認められた。雄と比較した場合、すべての群で雌よりも雄で発現頻度は高く、重度であった。片方の性のみでの一般的な軽度の甲状腺変化の増悪であり、生存期間中に他の変化の進行がみられないことから、被験物質投与に関連しないと考えられた。

2年間投与では、3,000 ppm 群の雌において、雌雄ともに一般的にみられる所見である膵外分泌部の斑状萎縮の発現頻度の高値が認められたが、試験期間中により重度の変化に進行しなかったことから、毒性学的意義は不明である。

2年間投与では、100 ppm 群で卵巣上体嚢胞の発現頻度の有意な増加が認められたが、3,000 ppm 群ではみられず、子宮病変の発現増加を伴っておらず、被験物質投与との関連はないと考えられた。

18ヵ月間投与では、対照群と比較して、すべての被験物質投与群で重度の精細管萎縮の発現頻度に有意な高値が認められた。2年間投与では、発現頻度は高かったものの、群間で差はなかった。

腫瘍性病変

6 及び 12 ヶ月間投与では、少数の腫瘍（主に下垂体腺腫）が認められたが、発現頻度に用量相関性はみられなかった。

18 ヶ月及び2年間投与では、対照群と比較して、すべての被験物質投与群において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。精巣の間細胞種の発生率を表 41 に示す。

（まとめ）

本試験の結果、3,000 ppm 群では被験物質投与に関連した毒性影響が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm（雄：4.47 mg/kg 体重/日、雌：5.58 mg/kg 体重/日）であった。また、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。

表 40 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・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	・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、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
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 41 精巢の間細胞種の発生率

検査時期	所見	0	30	100	3000
18 カ月	検査動物数	12	14	13	12
	間細胞腫	8	11	8	12
24 カ月	検査動物数	23	23	23	19
	間細胞腫	18	21	20	18
死亡・切迫殺	検査動物数	30	28	29	34
	間細胞腫	9	18	15	20
合計	検査動物数	65	65	65	65
	間細胞腫	発生数	35	50	43
		発生率 (%)	54	77	66

⑤ 発がん性試験（マウス）[GLP、2018 年]

C57BL/6 J Rj マウス（各群雌雄各 56 匹）に飼料中濃度 0、150、1,000 及び 5,000 ppm で被験物質を主群動物（各群雌雄各 50 匹）には 18 ヶ月間、サテライト群動物（各群雌雄各 6 匹）には 63 日間混餌投与して、発がん性評価を実施した。

表 42 発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)			150	1,000	5,000
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	サテライト群	雄	32.1	223.1	1174.8
		雌	34.8	301.1	1224.5
	主群	雄	25.0	162.3	904.0
		雌	27.0	183.8	939.1

各投与群（サテライト群）において認められた毒性所見は表 43 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

1,000 ppm 群の雌の体重増加量は投与 14 日目にのみ有意な低値（-67.1%）であったが、単発的であり、被験物質投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

150 ppm 群の雌雄の摂餌量は対照群と比較して低値を示したが、餌のこぼしが多くみられ、必ずしも正確な摂餌量を示していない。

表 43 発がん性試験（マウス）（サテライト群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重の低値 ・ 体重増加抑制	・ 体重の低値 ・ 体重増加抑制
1,000 ppm 以上	・ 摂餌量の低値	・ 摂餌量の低値
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

各投与群（主群）において認められた毒性所見は表 44 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

5,000 ppm 群の雄における分葉核好中球の高値は、桿状核好中球又は前駆細胞（後骨髓球、骨髓球、前骨髓球）の高値を伴っていないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。5,000 ppm 群の雌雄での単球及び好酸球数の低値並びに雄でのリンパ球数の低値については、軽度であったことから、病態生理学的意義のない変化と考えられた。

5,000 ppm 群の雄で 18 ヶ月間投与後にハウエル・ジョリー小体（HJB）数及び多染性赤血球数が、

資料

対照群と比較して軽度ではあるが有意に増加した。HJBとは幼弱赤血球中の核遺残物であり、貧血状態で通常増加する。しかし、赤血球前駆細胞がみられなかったこと、また、細胞の大きさ及びヘモグロビン濃度といった赤血球形態には、多染性赤血球の軽度増加を除き、影響がみられなかったことから、5,000 ppm群の雄の赤血球形態変化に毒性学的意義はないと考えられた。

150 ppm群の雄の最終体重にも低値が認められたが、用量相関性がないことから、偶発的な変化と考えられた。

1,000 ppm群の雌の肝臓の相対重量の軽度な高値については、背景対照データの範囲内であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、最終体重の有意な低値によるものと考えられた。

150 ppm群の雌の心臓、腎臓及び肝臓の平均絶対重量の有意な低値、並びに、1,000 ppm群の雄の精巣上体、心臓及び腎臓の平均相対重量の高値は、これらの投与群における軽度かつ有意でない最終体重の低値（-5%）に関連する変化と考えられた。

150 ppm群の雄の脾臓重量については、2例が高値（2144及び641 mg）であったため、標準偏差が高値となった。これら2例での変化は被験物質投与との関連のない偶発的なものと考えられた。

その他に有意差が認められた変化は、いずれも150及び5,000 ppm群の雄並びに1,000及び5,000 ppm群の雌の最終体重の有意な低値による、二次的なものと考えられた。

5,000 ppm群の雌雄に認められた肝細胞肥大は、軽微から軽度であり、変性変化が認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

150 ppm群の雌における呼吸上皮化生の発現頻度の有意な増加については、用量相関性がないこと、また、同群の動物に他の変性所見がみられなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

1,000及び5,000 ppm群の雄と5,000 ppm群の雌における呼吸上皮化生の発生頻度及び程度の増加は、自然発生的病変の悪化と考えられ、被験物質投与に関連するが、毒性影響ではないと考えられた。

1,000 ppm群の雄で鼻中隔における好酸性物質の発現頻度に統計学的に有意な高値が認められたが、用量相関性がないことから、被験物質投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

腎臓では、5,000 ppm群の雄の腎臓で、外皮質の尿細管細胞における小滴性で透明な境界明瞭な細胞質内空胞の消失又は程度軽減が認められた。外皮質尿細管細胞における細胞質内空胞の可変性は、雄マウスにおいては一般的な所見である⁷。本試験の5,000 ppm群の雄の空胞の一部が小さく、光学顕微鏡では検出不可能なのか、実際に空胞数が減少したのかは不明であるが、光学顕微鏡的に認められた空胞消失は、被験物質投与に関連した変化と考えられた。また、その他の投与に関連した所見は認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

腫瘍性病変

認められた腫瘍性所見は表45のとおりである。いずれも、1例のみで発現、又は、対照群と被験物質投与群の間で生物学的に同等の発現頻度であったことから、偶発的又は自然発生的な変化であり、被験物質投与に関連はないと考えられた。

表44 発がん性試験（マウス）（主群）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	- 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	- 肝相対重量の増加 - 肝臓に多発性卵円形細胞過形成
1,000 ppm 以上	- 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	- 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	投与初期の体重の低値	投与初期の体重の低値

⁷ Maronpot RR, Boorman GA, Gaul BW (1999) Pathology of the mouse. Cache River Press, Chapter 9. Kidney. pp 207-234; Chapter 11. Nose, Larynx, and Trachea. pp 259-292

表 45 発がん性試験（主群）で認められた腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
投与量（ppm）		0	150	1,000	5,000	0	150	1,000	5,000
副腎	検査動物数	50	7	8	50	50	1	1	50
	髄質良性腫瘍（B）	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	50	1	1	49
	平滑筋肉腫（M）	—	—	—	—	0	0	0	1
十二指腸	検査動物数	50	7	7	50	50	1	1	50
	腺腫（B）	0	0	0	1	0	0	0	0
胃腺部	検査動物数	50	7	7	50	50	1	3	50
	腺腫（B）	1	0	0	0	2	0	0	0
ハーダー腺	検査動物数	50	7	7	50	50	1	1	50
	腺腫（B）	1	0	0	1	0	0	0	1
血液リンパ細胞系	検査動物数	50	12	13	50	50	14	7	50
	顆粒球性白血病（M）	0	0	0	0	1	0	0	1
	悪性リンパ腫（M）	6	5	6	5	13	11	7	9
	組織球性肉腫（M）	1	3	1	2	0	3	0	1
空腸	検査動物数	50	10	8	50	50	4	5	50
	腺癌（M）	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞癌（M）	1	2	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫（M）	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫（B）	2	0	1	2	0	0	0	0
	良性伊東細胞腫瘍（B）	1	0	0	0	0	0	0	0
	多形線維肉腫 ^a （M）	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	検査動物数	50	8	10	50	50	2	3	50
	細気管支・肺肺癌（M）	0	0	1	0	0	0	1	0
	細気管支・肺腺腫（B）	1	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	47	12	12	50
	良性顆粒膜細胞腫（B）	—	—	—	—	0	0	0	1
膵臓	検査動物数	50	7	7	50	50	1	1	50
	島細胞腺腫（B）	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	49	7	7	47	49	24	32	50
	前葉一腺腫（B）	0	0	0	0	20	20	30	24
	中間部一腺腫（B）	0	0	0	0	0	1	0	0
前立腺	検査動物数	50	7	7	50	—	—	—	—
	平滑筋腫（B）	0	0	0	1	—	—	—	—
皮膚	検査動物数	50	7	8	50	50	10	13	50
	脂肪肉腫（M）	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管腫（B）	0	0	0	0	1	0	0	0
	角化棘細胞腫（B）	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	50	18	11	49	50	4	6	50
	血管肉腫（M）	0	0	2	0	2	0	0	0
	血管腫（B）	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	検査動物数	50	7	6	50	50	0	1	50
	濾胞細胞腺腫（B）	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	50	38	43	50
	子宮内膜間質肉腫（M）	—	—	—	—	0	0	1	1
	腺ポリープ（B）	—	—	—	—	1	1	0	0
	良性顆粒膜細胞腫（B）	—	—	—	—	1	0	0	0

表中の数値は所見がみられた動物数。

a：原発臓器不明の転移腫瘍。肝臓以外にリンパ節にも転移が認められた。

ー：該当なし

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(まとめ)

本試験の最高用量である 5,000 ppm でも雌雄ともに発がん性は確認されなかった。

全身毒性に関する最小毒性量は、摂餌量及び体重への影響に基づき、雌雄とも 150 ppm（雄：25.0 mg/kg 体重/日、雌：27.0 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性に関する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 5,000 ppm（雄：904.0 mg/kg 体重/日、雌：939.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。

⑥ 発がん性試験（マウス）[GLP、1986、1991 年] <参考資料>

各群雌雄各 60 匹（対照群は雌雄各 120 匹）の B6C3F1 マウスに 0、30、100 及び 1,000 ppm の用量で被験物質を 2 年間混餌投与した。そのうち、各群雌雄各 10 匹（対照群は雌雄各 20 匹）は、52 週間投与した。

表 46 発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	100	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.2	21.9	232.2
	雌	8.4	26.7	275.2

各投与群において認められた毒性所見は表 47 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

投与 90-104 週に消瘦及び円背位の発現頻度の軽度増加が認められた。投与 104 週には、低頻度ながら、雌において著明な体重減少、消瘦及び円背位がみられた。この期間にこれらの臨床所見が増加した理由は不明であるが、被験物質投与との関連は認められなかった。

その他、皮膚の痂皮及び／又は発赤、四肢又は尾の外傷、体表の痂皮又は汚れ、閉眼、眼の腫脹又は眼球突出及び眼脂、肛門又は陰茎からの分泌物、旋回行動並びに斜頸が認められたが、これらの所見の発現は被験物質投与群及び対照群ともに散発的であり、被験物質投与との関連はないと考えられた。

投与 74 週に 30 ppm 群の雄及び投与 84 週に対照群の雄の平均体重が低下したが、これらは自動給水装置の故障に伴う脱水によるものと考えられた。被験物質投与群で認められたその他の体重の統計学的有意差はいずれも散発的であった。したがって、被験物質投与による体重への影響はないと考えられた。投与 84 週に対照群の雄で消瘦の発現頻度の高値（25/73 例）が認められ、これも同様に 61/73 例が飲水でなかったことが原因であり、投与 84-85 週に雄 5 例が脱水のため死亡した。

104 週間の混餌投与期間中、摂餌量に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。統計学的に有意な高値又は低値が散発的にみられたが、明らかな用量相関性は認められなかった。

血液学的検査で認められた統計学的に有意な変化については、それぞれの値が同系統同齢のマウスの正常範囲内であったこと、用量相関性又は時間に関連した傾向がみられなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査で認められた統計学的に有意な変化は、被験物質投与との関連のない散発的で偶発的な変化と考えられた。平均値は同系統同齢のマウスの正常範囲内であり、用量相関性又は時間に関連した傾向はみられなかった。

52 週投与動物では、1,000 ppm 群の雄の精巣の絶対及び相対重量並びに肝臓の相対重量に対照群と比較して統計学的に有意な高値が認められ、心臓の絶対重量が対照群と比較して統計学的に有意な低値であった。精巣の絶対重量は 100 ppm 群の雄でも対照群よりも有意に高値であった。

これらの臓器重量の変化にもかかわらず、52週投与動物には、投与に関連した肉眼的及び病理組織学的病変は認められなかったこと、及び104週間投与動物にこれら変化が認められなかったことから、52週投与動物で認められた影響は毒性学的意義がないと考えられた。

腫瘍性病変

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。肝臓の腫瘍性病変を表48に示す

表47 発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・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
100 ppm 以上	・肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫と癌の合計の発現頻度増加	毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表48 発がん性試験（マウス）で認められた肝臓の腫瘍性病変

性別	所見	投与量 (ppm)				背景データ ^{a)} 平均 (範囲)
		0	30	100	1,000	
雄	肝細胞腺腫	15/98 (15.3%)	10/54 (18.5%)	14/53 (26.4%) ↑#	13/55 (23.6%)	10.0% (0-44)
	肝細胞癌	11/98 (11.2%)	3/54 (5.6%)	8/53 (15.1%)	10/55 (18.2%)	21.1% (8-32)
	肝細胞腺腫＋肝細胞癌	24/98 (24.5%)	13/54 (24.1%)	20/53 (37.7%) ↑#	21/55 (38.2%) ↑#	30.3% (14-58)
雌	肝細胞腺腫	9/98 (9.2%)	12/56 (21.4%)	9/54 (16.7%)	10/53 (18.9%)	3.8% (0-18)
	肝細胞癌	2/98 (2.0%)	1/56 (1.8%)	2/54 (3.7%)	3/53 (5.7%)	4.6% (0-15)
	肝細胞腺腫＋肝細胞癌	11/98 (11.2%)	12/56 (21.4%)	11/54 (20.4%)	12/53 (22.6%) ↑*	8.3% (0-20)

表中の数値は所見がみられた動物数／検査動物数（発現率）。

a) Haseman, J.K., et al., JNCI 75(5): 975-984

致死性腫瘍についての群間比較: Cox 検定 (↓ ↑#: p<0.01)

偶発性腫瘍の有病率についての群間比較: Hoel-Walburg 検定 (↓ ↑*: p<0.01)

（5）生殖発生毒性試験

① 2世代繁殖試験（ラット）[GLP, 2018年]

Wistar 系ラット（P：一群雌雄各 25 匹 32 匹、F1：一群雌雄各 28 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 49 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

平均検体 摂取量 (mg/kg 体 重/日)	世代	投与量 (ppm)		250/125*	1, 000/500*	5, 000/2, 500*
	P 世代 (P、F1)	雄		19. 7	79. 4	412. 2
		雌	交配前	21. 4	82. 2	417. 3
			妊娠	20. 7	81. 3	395. 3
			哺育*	23. 8	93. 8	472. 7
	F1 世代 (F1、F2)	雄		21. 8	87. 7	449. 7
		雌	交配前	22. 8	90. 1	459. 9
			妊娠	20. 6	81. 6	394. 0
			哺育*	23. 5	96. 9	481. 4
	全試験期間中の被験物 質摂取量 (mg/kg 体重/日)		雄	21	84	431
雌			30	119	596	

*：哺育時の体重及び摂餌量を考慮し、目標とする被験物質摂取量を維持するため育期間中は各群の調製飼料中の、被験物質濃度を 50%削減した。

各投与群において認められた毒性所見は表 50 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

一般毒性に関して、P 世代では、1,000 ppm 群の雌雄各 1 例に自然発生的な皮膚病変が交配前にみられたが、被験物質投与とは関連しないと考えられた。妊娠中、250 ppm 群の雌 1 例で妊娠 14-22 日並びに哺育 0-2 及び 3-31 日に眼球突出が認められたが、被験物質投与に関連しないと考えられた。P 世代の雄では、250 ppm 群で交配中に、5,000 ppm 群で交配前 35-42 日に体重増加抑制がみられたが、一過性であり、毒性学的意義はないと考えられた。F1 世代では、5,000 ppm 群の雄で交配前 14-21 及び 21-28 日に体重の低値及び／又は体重増加抑制が認められたが自然発生的なものであり被験物質投与に関連しないと考えられた。P 世代では、5,000 ppm の雌において、肝臓の絶対重量は背景対照データの範囲内であったが、相対重量は背景対照データをわずかに上回っていた。この軽度の高値は最終体重のわずかな低値に起因するものと考えられたが、被験物質投与に関連するものの毒性影響ではないと考えられた。1,000 ppm 群の雄においても肝臓の絶対及び相対重量が有意に高値であったがわずかであり、背景対照データの範囲内であった。被験物質投与に関連しないと考えられたが、可能性を除外することはできなかったものの、病理組織学的所見は認められず、毒性影響ではないと考えられた。250 ppm 群の雌で、腎臓の絶対重量の高値、250 及び 5,000 ppm 群で相対重量の高値がみられたが、用量相関性はなく、背景対照データの範囲内であったことから、偶発的で、被験物質投与に関連はないと考えられた。5,000 ppm の雄の生殖器官（精巣上体、精囊、前立腺）の絶対及び／又は相対重量が低値であったが、背景対照データの範囲内であったか又は用量相関性がなく、関連する病理所見が認められない変化であったことから被験物質投与に関連しない偶発的なものと考えられた。雌では、すべての被験物質投与群で子宮の相対重量が高値であったが、対照群の子宮重量が低値であったことによるものであり、すべての被験物質投与群の子宮重量は背景対照データの範囲内であったことから、偶発的なものと考えられた。F2 児動物では、5,000 ppm 群で雌の脳の相対重量が統計学的に有意に高値となったが、差はわずかであり、背景対照データの平均値とほぼ同じであったことから、被験物質投与に関連はないものと考えられた。病理組織学的検査において、P 及び F1 世代の 5,000 ppm の雄でみられた近位曲尿細管の好酸性

滴は、雄ラットに特異的な加水分解されにくい低分子蛋白、 α 2u-グロブリンによるものと考えられ、慢性腎症の発現頻度の増加も α 2u-グロブリンによるものと考えられる。したがって、好酸性滴及び慢性腎症の発現頻度の増加は、被験物質投与に関連した毒性影響であるが、雄ラットの腎臓に特異的で、ヒトとは関連性のないものと考えられた。P 及び F1 世代の 5,000 ppm 群の雌雄で認められた甲状腺の濾胞上皮細胞肥大／過形成は、甲状腺重量の増加と関連しており、肝臓重量の増加（酵素誘導によると考えられる）による二次的な影響であると考えられ、発生頻度及び程度が低いことから、被験物質投与に関連しているが毒性影響ではなく、ヒトとの関連性もないと考えられた。

（まとめ）

本試験条件下において、5,000 ppm 群で、P 世代雌で摂餌量、体重及び体重増加抑制、P 及び F1 世代雌雄親動物で病理組織学的所見が認められたことから、P 及び F1 世代親動物の一般毒性に関する無毒性量は 1,000 ppm（雄：84 mg/kg 体重/日、雌：119 mg/kg 体重/日）であり、生殖及び繁殖能に関する無毒性量は 5,000 ppm（雄：431 mg/kg 体重/日、雌：596 mg/kg 体重/日）、F1 及び F2 児動物の発達に関する無毒性量は 5,000 ppm（雄：431 mg/kg 体重/日、雌：596 mg/kg 体重/日）であり、繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 50 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親動物：P 児動物：F ₁		親動物：F ₁ 児動物：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・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 ・鼻腔嗅上皮の変性及び再生	・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	・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	・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
	1,000 ppm	・毒性所見なし		・毒性所見なし	
	250 ppm				
児動物	5,000 ppm	・毒性所見なし		・毒性所見なし	
	1,000 ppm				
	250 ppm				

② 催奇形性（発生毒性）試験（ラット）[GLP, 1984年]

SD系ラット（一群雌25匹）の妊娠6～15日に1日1回強制経口（原体：0、30、300、1,000及び2,000mg/kg体重/日）投与した催奇形性（発生毒性）試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表51のとおりである。

表51 催奇形性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,000 mg/kg 体重/日	・死亡（2匹） ・一般状態の変化（有色鼻漏、異常発声、過敏症、消瘦、つま先での歩行、脱毛） ・死亡胚・胎児数の軽度の増加	・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
1,000 mg/kg 体重/日以上	・一般状態の変化（腹部被毛の尿汚染） ・肝臓重量増加	・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	・一般状態の変化（過流涎） ・体重増加抑制	毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（毒性所見以外の所見）

特記すべき事項なし。

（まとめ）

本試験における無毒性量は、ラットの母動物に対しては30 mg/kg 体重/日、ラットの胎児に対しては300 mg/kg 体重/日であると結論した。また、催奇形性は陰性と判断した。

③ 催奇形性（発生毒性）試験（ウサギ）[GLP, 2018年]（概要及び考察：D-5-346～367）

NZW系ウサギ（一群雌25匹）の妊娠6～28日に強制経口（原体：0、25、80、250 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。250 mg/kg 体重/日まで投与した結果において、わずかな母体毒性がみられ、骨格の所見（胸椎骨変形）の発生率のわずかな増加が認められたが、骨格の所見についてはこれまでにより高用量での実施された出生前発達毒性試験^{8,9}では認められておらず、当該所見について被験物質投与との関連性を評価できないと判断された。このため、十分な母体毒性がみられる用量でのOECD TG414に準拠した有効な試験結果を得るため、追加で高用量320 mg/kg 体重/日の投与を実施し、320 mg/kg 体重/日の投与と並行して試験した対照群と比較の比較が行われた。

0、25、80、250 mg/kg 体重/日投与群、及び追加で実施された0、320 mg/kg 体重/日の投与の各投与群において認められた毒性所見はそれぞれ表52、表53のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

250 mg/kg 群において、好中球数が、対照群と比較して有意に低値であったが、背景対照データの範囲内であった。また、320 mg/kg 群において、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び

⁸ Feussner et al. (1986) Teratology study of CINCH® Herbicide (Technical 95481) administered orally via stomach tube to New Zealand White (NZW) rabbits.

⁹ Zellers et al. (1984) Teratogenicity study of IN-YA168 in rabbits.

網状赤血球比率が対照群と比較して有意に低値であったが、すべて背景対照データの範囲内であった。このことから、これらの変化は偶発的であり、被験物質投与とは関連しないと考えられた。

血液生化学的検査では、250 及び 320 mg/kg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性が、80 及び 250 mg/kg 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性が有意に低値であったが、これらは背景対照データの範囲内であった。また、250 及び 320 mg/kg 群でトリグリセリドが有意（320 mg/kg 群では統計学的に有意ではない）に増加したが、その値は背景対照データの範囲内であった。80 及び 320 mg/kg 群ではクレアチニンが有意に低値であったが、用量相関性のない変化であり、その値は背景対照データの範囲内であった。以上のことから、ALT 及び AST 活性並びにトリグリセリド及びクレアチニンの変化は偶発的で被験物質投与とは関連しないと考えられた。

80 mg/kg 群で、肝臓の絶対及び相対重量が統計学的に有意に増加したが、増加はわずかであり（絶対重量 13%、相対重量 12%）、臨床病理検査でパラメータに変化はなく、絶対重量は背景対照データの範囲内であることから、毒性影響ではないと考えられた。

25 mg/kg 群で早期吸収胚の増加、80 mg/kg 群で生存雌胎児数の減少及び 320 mg/kg 群で生存雌胎児数の増加について、統計学的有意差が認められたが、いずれも同系統同齢の動物における正常な変動範囲内と考えられた。

25 及び 250 mg/kg 群の各 1 匹では生存胎児はなく、早期吸収胚のみであり、80 mg/kg 群及び対照群の各 1 匹では、子宮内に死亡胎児が 1 例認められたのみであったが、これらは自然発生的な所見と考えられた。

80 mg/kg 群の平均生存雌胎児数の有意な低値及び 320 mg/kg 群の生存雌胎児の有意な増加は偶発的で毒性学的意義のないものと考えられた。

250 mg/kg 群の 3 腹 3 例に胸椎骨変形が発現し、統計学的に有意な増加となった。しかしながら、320 mg/kg 群では胸椎骨や他の椎骨に異常は認められず、250 mg/kg 群で認められた胸椎骨変形は被験物質投与と関連のないものと考えられた。さらに、骨格奇形全体の発現率には、被験物質投与群と対照群で統計学的に差はなく、用量相関性もなかった。骨格変異はすべての群で認められ、その全体の発現率（89-97%）は背景対照データ（94.9-100.0%）と同等であった。

また一部の骨格変異で統計学的に有意な増加を示したが、いずれも用量相関性がない及び／又は背景対照データの範囲内であった。320 mg/kg 群で“二分剣状突起”の発現が有意に増加し（発現頻度 4.7%）、わずかに背景対照データ（0.0-4.2%）を超えたが、この所見は出生時に認められる種特異的な変化であり、その後の成長に悪影響を及ぼさないことから、生物学的意義のないものと考えられた。

（まとめ）

本試験において、250 及び 320 mg/kg 群の母動物に、体重増加量及び摂餌量の減少、肝臓重量及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性の増加が認められた。

胎児検査において、250 及び 320 mg/kg 群で胎児体重の低値が認められた。この胎児体重の低値は母体毒性が発現した投与量でのみ認められたことから、母動物の摂餌量及び体重増加量の低値と関連するものと考えられた。

これらの結果から、母動物に対する無毒性量は 80 mg/kg 体重/日であり、胚・胎児発生に関する無毒性量は 80 mg/kg 体重/日と考えられた。

被験物質に催奇形性作用は認められなかった。

表 52 催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性所見（25、80、250 mg/kg 体重/日）

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・ 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	・ 生存胎児体重の低値
80 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 53 催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性所見（320 mg/kg 体重/日）

投与群	母動物	胎児
320 mg/kg 体重/日	・ 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	・ 生存胎児体重の低値

（6）遺伝毒性試験（概要及び考察：D-5-135～181）

シンメチリンについて、細菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

本試験の結果は表 54 のとおりである。

すべての試験で陰性であったことから、シンメチリンには遺伝毒性はないものと考えられた。

表 54 シンメチリンの遺伝毒性試験概要

試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果	GLP・実施年
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	33、100、333、 1,000、2600、5200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ (+/- S9-Mix)	陰性	GLP 2015 年
	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	33、100、333、 1,000、2800、5600 $\mu\text{g}/\text{plate}$ (+/- S9-Mix)	陰性	GLP 2018 年 a
	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	33、100、333、 1,000、2600、5200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ (+/- S9-Mix)	陰性	GLP 2018 年 b
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムス ター卵巣由来 CHO-K1 細胞	+ S9 : 8、40 及び 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - S9 : 4、20 及び 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	GLP 1987 年
小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 細胞	+ S9 : 25.7～85.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - S9 : 14.7～85.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	GLP 2012 年
小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 細胞	+ S9 : 8.9～120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - S9 : 3.0～79.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	GLP 2018 年 a
小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 細胞	+ S9 : 77.2～111 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - S9 : 21.8～53.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	GLP 2018 年 b
小核試験 (<i>in vivo</i>)	NMRI マウス(骨髄細 胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 単回強制経口投与	陰性	GLP 2018 年
染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	Fischer 344 ラット (骨髄細胞) (一群雌 雄 6 匹)	0.3、1.0 及び 3.0 mL/kg 体重 単回強制経口投与	陰性	GLP 1983 年

S9-Mix：ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系

（7）その他の情報（代謝物の毒性）

① 急性毒性試験（概要及び考察：D-5-391～392）

シンメチリン代謝物（[26]）について、ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。本試験の結果は表55のとおりである。

表55 シンメチリン代謝物（[26]）の急性経口毒性試験概要

動物種	LD ₅₀		GLP 実施年
	雄	雌	
Fischer 344 ラット (雌雄各5匹)	> 5.6 mL/kg 体重 (5320 mg/kg 体重 ¹⁾)		GLP 1983年

1) 申請者による換算

② 遺伝毒性試験（概要及び考察：D-5-382～391）

シンメチリン代謝物（[26]）について、細菌を用いた復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験が実施された。

本試験の結果は表56のとおりである。

表56 シンメチリン代謝物（[26]）の遺伝毒性試験概要

試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果	GLP 実施年
復帰突然変異 試験	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	33、100、333、 1,000、2600、5,000 μg /plate (+/- S9-Mix)	陰性	GLP 2018年
小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球細 胞	710、1242、1863 μg/mL (+/- S9-Mix)	陰性	GLP 2018年

Ⅲ. 総合評価

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。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表57に示す。

表 57 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）英国 HSE、オーストラリア AMPVA
ラット	急性神経毒性試験	全身毒性 雄：1,000（2,000） 雌：300（1,000） 雄：努力性呼吸、保定中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値 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、正向反応の遅延、総自発運動量の有意な低値 神経毒性 雄：2,000（－） 雌：2,000（－） 神経毒性なし	
	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：67（211） 雌：79（240） 雄：体重の低値、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の暗褐色化、小葉辺縁帯において軽微～軽度の肝細胞の脂肪変性、小葉辺縁帯（Zone 1）の肝細胞に淡褐色色素、K 高値、Cl、Na 低値（代謝性アシドーシス）、P 高値、鼻腔における刺激／炎症の徴候（蛋白性滲出液、嗅上皮及び滲出液内に顆粒球浸潤）、嗅上皮の軽微～軽度の変性 雌：体重の低値、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の暗褐色化、小葉辺縁帯の肝細胞に淡褐色色素、CRN 低値、TG の高値、K 高値、鼻腔における刺激／炎症の徴候（蛋白性滲出液、嗅上皮及び滲出液内に顆粒球浸潤）嗅上皮の軽微～軽度の変性	HSE： 雄：67（211） 雌：79（240）
	2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験	慢性毒性群（12 カ月投与） 雄：51（265） 雌：69（351） 雄：GGT 活性増加、肝臓相対重量増加、肝臓の門脈周囲領域の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、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、 発がん性群（24 カ月投与）	

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）英国 HSE、 オーストラリア AMPVA
		雄：9（45） 雌：59（317） 雄：体重の低値、体重増加抑制、肝臓の絶対及び相対重量増加、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：体重の低値、体重増加抑制、肝臓の絶対及び相対重量増加、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 （雌で子宮内膜腺癌及び子宮内膜間質ポリープ）	
	2 年間発がん性試験	雄：4.47（134.94） 雌：5.58（171.16） 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、GGT 活性高値、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、腎臓及び副腎重量増加、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、軽度の血小板増加、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、GGT 活性の高値、P 高値（腎症の発現）、肝重量増加、副腎、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 （雄で精巣間細胞腫の発現頻度増加傾向）	

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）英国 HSE、 オーストラリア AMPVA
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：84（431） P 雌：30（596） F1 雄：84（431） F1 雌：30（596） 児動物 F1 雄：431（－） F1 雌：596（－） F2 雄：431（－） F2 雌：596（－） 繁殖能 596（>596） 親動物 P 世代 雄：肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対 及び相対重量増加、肝臓の大型化、鼻腔嗅上 皮の変性及び再生 雌：摂餌量の低値、体重の低値、体重増加量の抑 制、鼻腔嗅上皮の変性及び再生、 親動物 F1 世代 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、 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 影響なし 繁殖能 影響なし	
	催奇形性（発生 毒性）試験	母動物：30（300） 胎児：300（1,000） 母動物：一般状態の変化（過流涎、腹部被毛の尿 汚染、有色鼻漏、異常発声、過敏症、削 瘦、つま先での歩行、脱毛）、肝臓重量の 増加、体重増加量の低下、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）、脳の側脳室拡張 （催奇形性は認められない）	

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）英国 HSE、 オーストラリア AMPVA
マウス	90 日間反復経口 投与毒性試験	雄：43.2（201.4） 雌：285.1（1303.9） 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、総蛋 白、A1b 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、TG の低値、肝臓の絶対及 び相対重量増加	HSE： 雄：43（201） 雌：58（285）
	発がん性試験	雄：－（25.0） 雌：－（27.0） 雄：投与初期の体重の低値 雄：投与初期の体重の低値 （発がん性は認められない）	
ウサギ	催奇形性（発生 毒性）試験	母動物：80（250） 胎児：80（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い）	
イヌ	90 日間反復経口 投与毒性試験	雄：5.6（96.5） 雌：5.8（91.9） 雄：胃に反応性リンパ組織増生、前立腺増殖の減 少 雌：肝絶対及び相対重量の増加、胃に反応性リン パ組織増生	HSE： 雄：5.6（97） 雌：5.8（92）
	1 年間反復経口 投与毒性試験	雄：7.9（83.4） 雌：7.9（81.4） 雄：体重減少、摂餌量減少、貧血（RBC、HCT 及び Hb の減少及び PLT の増加）、ALP 増加、A1b 減少、 肝臓重量増加、甲状腺重量増加、動脈炎、前立 腺増殖の減少 雌：体重減少、摂餌量減少、貧血（RBC、HCT 及び Hb の減少及び PLT の増加、ALP 増加、A1b 減少、 肝臓重量増加、甲状腺重量増加、動脈炎、複数 組織へのアミロイド沈着（ヒアリン沈着）	HSE： 雄：7.9（83） 雌：7.9（81） AMPVA： 8（不明）
	1 年間反復経口 投与毒性試験	雄：4.7（80.8） 雌：4.3（70.7） 雄：白血球数及び好中球数の高値、好中球百分率 の高値及びリンパ球百分率の低値、肝臓の相対 重量増加 雌：白血球数及び好中球数の高値、ALP 高値	HSE： 雄：4.7（81） 雌：4.3（71）

ー：最小毒性量は設定できなかった。

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。

以上の結果を踏まえ、シンメチリンに対する非食用農薬ADI（案）を次のように評価する。

非食用農薬ADI（案）	0.079 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	1年間反復経口投与毒性試験
動物種	イヌ
期間	1年間
投与方法	混餌投与
無毒性量	7.9 mg/kg 体重/日
安全係数	100

<参考1> 海外での評価状況

海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
英国	HSE 出典：HSE（2022）	ADI	0.08 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：7.9 mg/kg 体重/日 最小毒性量：71 mg 体重/日 最小毒性量根拠：肝臓、血液、前立腺でみられた影響 イヌ1年間試験 安全係数：100 （ラット24ヵ月間試験でみられた無毒性量9 mg/kg 体重/day でサポートされるとの記載あり）
オーストラリア	APVMA 出典：APVMA（2022）	ADI	0.08 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：8 mg/kg 体重/日 最小毒性量：不明 最小毒性量根拠：肝臓でみられた影響 イヌ1年間試験 安全係数：100 （ラット2年間試験でみられた体重、肝臓、鼻腔、甲状腺、生殖器官への影響に基づく無毒性量9 mg/kg 体重/day でサポートされるとの記載あり）

HSE（2022）Assessment Report. Evaluation of Active Substances. Cinmethylin (BAS 684 H)

APVMA（2022）Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals.

<別紙1> 代謝物／分解物等略称

記号	化学名
01	(1R, 2S, 4S)-[2-([1-methyl-4-(propan-2-yl)oxy-7-oxabicyclo [2. 2. 1]hept-2-yl]oxy)methyl] benzoic acid
02	(1R, 2S, 4S)-[2-([1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1] hept-2-yl]oxy)methyl]phenyl] methanol
03	(1R, 2S, 4S)-1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptan-2-ol
09	2-methylbenzoylglycine
10	2-(hydroxymethyl)benzoic acid
11	(1S, 2R, 4R)-([2-([4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-7-oxabicyclo[2. 2. 1]hept-2-yl]oxy)methyl]benzoic acid
12	(1S, 2R, 4R)-2-{1-methyl-2-[(2-methyloxybenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptane} glucuronic acid
13	(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
18	(1R, 2S, 4S)-[3-([1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]hept-2-yl]oxy)methyl]phenol
20	1-hydroxymethyl-bicyclo-methylthiophenyl N-acetylalanine
21	(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	(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
23	3-thio-p-xylyl-2-(2-oxo-2-methylamino) propionic acid
25	(1S, 2R, 4R)-2-{1-methyl-2-[(2-phenyl-(2-carbonyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptane}glucuronic acid
26	(1S, 2R, 4R)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-7-oxabicyclo[2. 2. 1] heptan-2-ol
27	(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
28	(1S, 2R, 4R)-2-(1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptane)glucuronic acid
29	(1R, 2S, 4S)-1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptan-2-ollucuronic acid conjugate
30	(1S, 2R, 3S, 4R)-2-amino-3-{1-methyl-2-[(2-methylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptan}- propionic acid
31	(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
32	(1S, 2R, 3S, 4R)-2-amino-3-{1-methyl-2-[(2-hydroxymethylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptan}- propionic acid
33	(1S, 2R, 4R)-[1-methyl-2-[(2-hydroxymethylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptan}-2-aminocarbonylamino= methylthio acetic acid
34	(1S, 2R, 4R)-2-{1-methyl-2-[(2-methylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]heptane} glucuronic acid

記号	化学名
35	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[2-([1-methyl-4-(propan-2-yl)oxy-7-oxabicyclo [2. 2. 1]hept-2-yl]oxy)methyl] benzoylglycine glucuronic acid conjugate
36	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[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	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[2-([1-methyl-4-(propan-2-yl)-1-oxy]oxy-7-oxabicyclo[2. 2. 1]hept-2-yl]oxy} methyl]benzoic acid oxidated compound
38	(2 <i>R</i>)-2-amino-3 <i>S</i> -dimethylphenyl-propionic acid
39	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[2-([1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1]hept-2-yl]oxy-8-oxabicyclohept-2-yl}oxy)methyl]methoxyphenol
40	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[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	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-1-methyl-2-[(glutathione-2-methylbenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1] heptane
42	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[2-([1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1] hept-2-yl]oxy)methylphenyl] methanol oxyglucuronic acid conjugate
43	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-1-methyl-2-[(2-methylhydroxybenzyl)oxy]-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo [2. 2. 1]heptane
45	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[2-([1-methyl-4-(propan-2-yl)-7-oxabicyclo[2. 2. 1] hept-2-yl]-4-ol glucuronic acid conjugate
58	<i>o</i> -toluyl acid glucuronate
60	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-[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
A	—
B	—
C	—
D	—
E	—

— :

＜別紙2＞ 検査値等略称

略称	名称
%TAR	投与放射能に対する割合
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度時間曲線下面積
BCF _{ss}	定常状態における生物濃縮係数
BMD	ベンチマークドーズ
BMDL	ベンチマークドーズの信頼区間の下限
CHO	コレステロール値
C _{max}	最高血中濃度
CPK	クレアチンホスフォキナーゼ
CRN	クレアチニン
DT ₅₀	推定半減期
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GHS	化学品の分類および表示に関する世界調和システム
GLP	Good Laboratory Practice
HCT	ヘマトクリット
Hb	ヘモグロビン
HJB	ハウエル・ジョリー小体
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	高速液体クロマトグラフィー質量分析法
HQT	Hepato-Quick テスト
K	カリウム
K _F ^{ads} _{oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD50	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
logPow	オクタノール/水分配係数
LUC	大型非染色細胞
LYMP	リンパ球
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MPC	最高血漿中濃度
Na	ナトリウム
NEUT	好中球
P	無機リン
PLT	血小板数
RBC	赤血球数

RET	網状赤血球数
ROI	関心領域
$T_{1/2}$	血中濃度半減期
TG	トリグリセリド値
Tmax	最高血中濃度に達するまでの時間