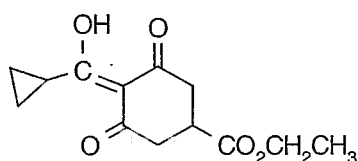


トリネキサパックエチル

1. 品目名：トリネキサパックエチル (trinexapac-ethyl)

2. 用途：植物成長調整剤

3. 構造式及び物性



分子式 : C₁₃H₁₆O₅

分子量 : 252.3

水溶解度 : 1.1g/L (25°C、pH3.5)

分配係数 : logP_{ow}=1.60 (25°C)

蒸気圧 : 2.16×10⁻³Pa (25°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SD ラットを用いた経口 (1mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は 15 分、C_{max} は 0.51~1.33µg eq./g、T_{1/2} は 0.4~0.6 時間である。胆汁排泄試験からみた投与 48 時間後の本薬の吸収率は 84% である。T_{max} 時の組織内濃度は肝及び腎で高く、それぞれ 3.0µg eq./g、7.2µg eq./g である。また投与 6 時間後の濃度は肝及び腎で高く、それぞれ 0.14µg eq./g、0.27µg eq./g であり、その他の組織は 0.05µg eq./g 以下である。

主たる排泄経路は尿であり、投与 12 時間以内に尿中に 87~89%、投与 7 日以内に尿中に 95% が排泄され、糞中への排泄は 2% 以下である。尿中排泄の約 90% を占める画分でエステル加水分解物が認められる。

主要な代謝経路は、エステル結合の加水分解と考えられる。

(2) 植物

水稻を用いた試験において、40g a.i./ha 散布処理 82 日後のわら、籾殻、玄米部の残留量はそれぞれ 0.161ppm、0.168ppm、0.085ppm である。主要な代謝経路は、エステル結合の加水分解、それに続く 6 員環の酸化及び脱カルボン酸化と考えられる。

(3) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD₅₀ は、マウス及びラットで >5000mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (7、70、1000、3500、7000ppm) 投与による 78 週間の発がん性試験において、本薬投与による影響は認められない。本試験の無毒性量は 7000ppm (911.77mg/kg/day) と考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (10、100、3000、10000、20000ppm) 投与による 104 週間の反復投与／発がん性併合試験において、20000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の低下、肝比重量の増加が、雄で尿細管上皮の硝子滴沈着及び色素沈着並びに胆管増生が、10000ppm 以上投与群の雌雄で尿 pH の低下が、雌で尿細管上皮の色素沈着が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 3000ppm (115.6mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (40、1000、10000、20000ppm) 投与による 52 週間の反復投与試験において、20000ppm 投与群の雌雄で嘔吐、Ht の低下、雄で赤血球数の低下、T.Chol. の増加、雌で Hb の減少、10000ppm 以上投与群の雌雄で粘液便、血便、大脳グリア細胞の限局性空胞化、雌で赤血球数の低下、T.Chol. の増加が認められる。本試験における無毒性量は 1000ppm (31.62mg/kg/day) と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (10、1000、10000、20000ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 20000ppm 投与群の F₀ 及び F₁ の雌で体重増加抑制、摂餌量の低下 (F₀ のみ)、卵巣比重量の増加、F₁ の雄で精巣比重量の増加、1000ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量の低下が認められる。児動物では 20000ppm 投与群で体重増加抑制、F₁ で死亡率の増加が認められる。本試験における無毒性量は 10ppm (0.59mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

Tif:RAIf ラットを用いた強制経口 (20、200、1000mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物及び胎児動物とも本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物、胎児動物とも 1000mg/kg/day と考えられる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (10、60、360mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 360mg/kg 投与群で摂餌量の低

下、2例に死亡、60mg/kg以上投与群で体重増加抑制が認められる。胎児動物では360mg/kg投与群で生存胎児数の低下が認められる。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物で10mg/kg/day、胎児動物で60mg/kg/dayと考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験、ヒト線維芽細胞を用いた不定期DNA合成試験、チャイニーズハムスター培養細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンホーマTK試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験の結果はいずれも陰性であり、本薬に遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.59mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	10ppm/混餌
試験の種類	2世代繁殖試験
安全係数	100
ADI	0.0059mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると摂取される農薬の量(理論最大摂取量)のADIに対する比率は53.1%以下である。

(別添1)

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)
			♂	♀		♂	♀	♂	♀	
1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経 口	0, 5000		>5000	>5000	残留農薬研究所 (1994年)
2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経 口	0, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450		5409	7411	残留農薬研究所 (1994年)
3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経 皮	4000		>4000	>4000	チバガイギー社 (スイ国, 1987年)
4 (GLP)	亜急性毒性 13週間投与	ラット	15	15	混 餌	0, 50, 500, 5000, 20000ppm ----- 0, 3, 34, 346, 1350		500ppm ----- 34	5000ppm ----- 395	チバガイギー社 (米国, 1989年)
5 (GLP)	亜急性毒性 13週間投与	マウス	15	15	混 餌	0, 10, 100, 1000, 10000ppm ----- 0, 1.6, 15.4, 161, 1552		10000ppm ----- 1552	1970	チバガイギー社 (米国, 1989年)
6 (GLP)	亜急性毒性 13週間投与	イヌ	4	4	混 餌	0, 50, 1000, 15000 (15000→30000)ppm ----- 0, 2, 34.9, 515.9, 927.1		15000ppm ----- 515.9	582.4	チバガイギー社 (米国, 1989年)
7-a (GLP)	慢性毒性 (52週間)	イヌ	4	4	混 餌	0, 40, 1000, 10000, 20000ppm ----- 0, 1.56, 31.6, 366, 727		1000ppm ----- 31.62	39.54	チバガイギー社 (米国, 1992年)
7-b	形態学的 検 索	イヌ	-	-	-	-		大脳空胞化は乏突起 膠細胞及び星状膠細 胞の腫脹であり、グル ース代謝あるいは核酸 およびタンパク合成阻害 により引き起こされ たものと推察される。		チバガイギー社 (スイ国, 1994年)
8 (GLP)	慢性毒性 /発癌性 (24ヵ月間)	ラット	80 / 90	80 / 90	混 餌	0, 10, 100, 3000, 10000, 20000ppm ----- 0, 0.38, 3.87, 116, 393, 806		3000ppm ----- 116	147	チバガイギー社 (米国, 1992年)
						0, 0.49, 4.88, 147, 494, 1054		発癌性なし		

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)
			♂	♀		♂	♀	♂	♀	
9 (GLP)	発癌性 (18ヵ月間)	マウス	70	70	混 餌	0, 7, 70, 1000, 3500, 7000ppm	0, 0.91, 9.01, 131, 451, 912	0, 1.08, 10.66, 154, 539, 1073	7000ppm 3500ppm 912 1073	チバガイギー社 (米国, 1991年)
10 (GLP)	繁殖性 (2世代)	ラット	30	30	混 餌	0, 10, 1000, 10000, 20000ppm	0, 0.59, 60.0, 595, 1169	0, 0.75, 74.8, 737, 1410	親 : 10ppm 10ppm 0.59 0.75 胎仔 : 10000ppm 592 765 繁殖性に影響なし	チバガイギー社 (米国, 1991年)
11 (GLP)	催奇形性 10日間投与	ラット	-	24	経 口	-	0, 20, 200, 1000	>1000	催奇形性なし	チバガイギー社 (スイ国, 1988年)
12 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	-	16	経 口	-	0, 10, 60, 360	親 : 10 胎仔 : 60	催奇形性なし	ハンチントン リサーチセンター (英国, 1990年)
13 (GLP)	変異原性 復帰変異	TA100 サルモ ネラ菌 TA1535 TA98 TA1537 大腸菌 WP2uvrA	-	-	in vitro	S-9mix非存在下及び 存在下 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	-	陰性	残留農薬研究所 (1994年)	
14 (GLP)	変異原性 突然変異	ヤニース ルスター 体細胞 V79	-	-	in vitro	S-9mix非存在下及び 存在下 0, 70, 140, 280, 560, 840, 1120, 1400μg/mL	-	陰性	チバガイギー社 (スイ国, 1988年)	
15 (GLP)	変異原性 突然変異	マウス リンホ7 細 胞	-	-	in vitro	0, 7.54, 30.16, 120.62, 482.5, 1930μg/mL	-	陰性	チバガイギー社 (スイ国, 1993年)	
16 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒト リンパ 球	-	-	in vitro	S-9mix非存在下及び 存在下 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000μg/mL	-	陰性	チバガイギー社 (スイ国, 1989年)	
17 (GLP)	変異原性 小核①	マウス	8	8	経 口 in vivo	0, 750, 1500, 3000	-	陰性	チバガイギー社 (スイ国, 1989年)	
18 (GLP)	変異原性 小核②	マウス	5	5	経 口 in vivo	0, 1000, 2000, 4000	-	陰性	チバガイギー社 (スイ国, 1992年)	
19 (GLP)	変異原性 DNA修復	ヒト 線維芽 細 胞	-	-	in vitro	0, 37.04, 111.11, 333.33, 1000, 2000, 4000μg/mL	-	陰性	チバガイギー社 (スイ国, 1988年)	

資料 No	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)		発現量及び 薬理作用	試験機関 (報告年)	
			♂	♀		♂	♀			
20 (GLP)	変異原性 DNA修復	ラット 肝細胞	-	-	in vitro	第1回試験: 0, 0.8, 4, 20, 100, 200, 400 μ g/mL 確認試験: 0, 4, 20, 100, 150, 200, 300, 400, 500 μ g/mL		陰性	チバガイギー社 (スイ国, 1988年)	
21	生体の機能に及ぼす影響						影響のみられた量 (mg/kg)		三菱化学 安全科学研究所 (1994年)	
1) 中枢神経系に対する作用										
一般症状	マウス	3	-	経口	0, 500, 1500, 5000		5000			
睡眠時間	マウス	8	-	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
痙攣誘発	マウス	10	-	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
体温	ラット	6	-	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
2) 呼吸・循環器系に対する作用										
呼吸流速 呼吸数 血圧 心拍数 心電図	ウサギ	4	-	静脈	0, 3, 10, 30		30mg/kgで高浸透 圧によると思われる 血圧上昇 (心拍数、心電図 には影響なし)			
3) 自律神経系に対する作用										
摘出回腸	モル モット	4	-	in vitro	0, 1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} (g/ml)		影響なし			
4) 消化器系に対する作用										
腸管輸送能	マウス	8	-	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
5) 骨格筋に対する作用										
横隔膜 神経筋	ラット	4	-	in vitro	0, 1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} (g/ml)		影響なし			
6) 血液に及ぼす影響										
血液凝固能	ラット	6	-	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
溶血作用	ラット	6	-	in vitro	0, 500, 1500, 5000		影響なし			