

厚生労働省発生食 0829 第 1 号
令和 4 年 8 月 29 日

薬事・食品衛生審議会
会長 太田 茂 殿

厚生労働大臣 加藤 勝信
(公 印 省 略)

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1 次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

農薬アセキノシル
農薬イソピラザム
農薬ゾキサミド
農薬トリネキサパックエチル
農薬ピラジフルミド
農薬ピリダリル
農薬・添加物フルジオキサニル

以上

令和4年11月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和4年8月29日付け厚生労働省発生食0829第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づくトリネキサパックエチルに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

トリネキサパックエチル

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：トリネキサパックエチル [Trinexapac-ethyl (ISO)]

(2) 分類：農薬

(3) 用途：植物成長調整剤

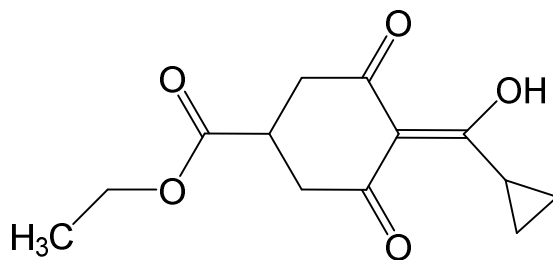
シクロヘキサンジオン系植物成長調整剤である。成長点でのGA20からGA1への変換過程におけるジベレリン生合成を阻害することにより、葉と節間の伸長を阻止すると考えられている。

(4) 化学名及びCAS番号

Ethyl (1*RS*, 4*EZ*)-4-[cyclopropyl (hydroxy)methylene]-3,5-dioxocyclohexane-1-carboxylate (IUPAC)

Cyclohexanecarboxylic acid, 4-(cyclopropylhydroxymethylene)-3,5-dioxo-, ethyl ester (CAS : No. 95266-40-3)

(5) 構造式及び物性



分子式	C ₁₃ H ₁₆ O ₅
分子量	252.26
水溶解度	1.1 g/L (25°C, pH 3.5)
分配係数	log ₁₀ Pow = 1.60 (25°C, pH 5.3)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内ではすぎ、日本芝及び西洋芝に登録がなされている。
海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 海外での使用方法

米、小麦等に係る残留基準の設定について今回インポートトレランス申請がなされており、作物名となっているものは、今回の申請にかかる作物を示している。

① 25.5%トリネキサパックエチル乳剤（米国）

作物名	使用目的	栽培期間中の 使用量 (総年間使用量)	使用方法	使用時期	使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	0.027～0.045 lb ai/acre (0.045 lb ai/acre)	茎葉散布	収穫50日前まで BBCH 29～32 ^{注1)} (幼穂形成期)	1回
小麦、大麦、 オートムギ、 ライ麦 、 ライ小麦		0.08～0.11 lb ai/acre (0.11 lb ai/acre)		収穫45日前まで Feekes growth stage 4～8 ^{注2)} (偽茎形成期～ 第2節間形成期)	2回以内

lb: ポンド (1 lb = 0.45359237 kg)

ai: active ingredient (有効成分)

acre: エーカー (1 acre = 約4,047 m²)

注1) BBCH スケールで示される植物の成長段階

注2) Feekes growth stage で示される植物の成長段階

3. 代謝試験

(1) 植物代謝試験

植物代謝試験が、水稲、小麦及びなたねで実施されており、可食部で10%TRR^{注)}以上認められた代謝物は、代謝物B (玄米、小麦及びなたね)、代謝物H(小麦)*、代謝物N (小麦) 及びオレイン酸 (なたね) **であった。

なお、牧草及び飼料となる農作物の部位についても植物代謝試験が行われており、主な残留物は、代謝物B (抱合体を含む。)(牧草の青刈及びわら、稲のもみ殻、小麦の青刈及び干草) であった。

注) %TRR : 総放射性残留物 (TRR : Total Radioactive Residues) 濃度に対する比率 (%)

* 1990年の春小麦の代謝試験 (JMPR Evaluation 2013年)

** ヘキササン抽出液をけん化したことにより同定された。

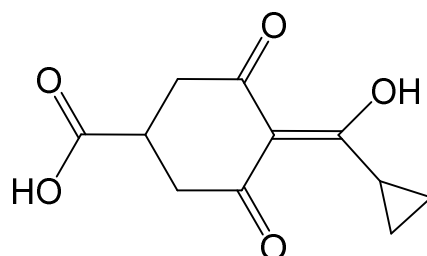
(2) 家畜代謝試験

家畜代謝試験が、泌乳山羊及び産卵鶏で実施されており、可食部で10%TRR以上認め

られた代謝物は、代謝物B（泌乳山羊及び産卵鶏の全組織、泌乳山羊の乳及び産卵鶏の卵）、代謝物P（泌乳山羊の脂肪及び肝臓）であった。

【代謝物略称一覧】

略称	JMPR 評価書の略称	化学名
B	CGA179500 (トリネキサパック、遊離酸)	(1 <i>RS</i> , 4 <i>EZ</i>)-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチレン]-3, 5-ジオキソシクロヘキサン-1-カルボン酸
H	CGA329773	4-シクロプロピルカルボニル-3, 5-ジヒドロキシ安息香酸
N	CGA179500 の水酸化体	4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチレン]-1-ヒドロキシ-3, 5-ジオキソシクロヘキサンカルボン酸
P	CGA113745	3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸 又は3, 5-ジオキソシクロヘキサン-1-カルボン酸



代謝物B

分子式 $C_{11}H_{12}O_5$

分子量 224.21

注) 残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。なお、代謝物Bは規制対象となる化合物であるため、分子式及び分子量を記載する。

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

- ・代謝物B（抱合体を含む。）

② 分析法の概要

i) 代謝物B

試料にアセトニトリル・リン酸緩衝液 (pH 7) (7 : 3) 混液を加えて還流し、オクタシル化シリカゲル (C_8) カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：0.05 mg/kg（代謝物B濃度）

ii) 代謝物B（抱合体を含む。）

試料にアセトニトリル・1 mol/L塩酸（4：1）混液を加えて還流し、代謝物B及び加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を代謝物Bに変換する。C₈カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg（代謝物B濃度）

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

5. 畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

・代謝物B

② 分析法の概要

・乳牛の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓

試料から0.33%の1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を含む水・メタノール（4：1）混液で抽出する。リン酸酸性とし、C₁₈カラム及びSAXカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.02 mg/kg（代謝物B濃度）

・乳

試料から0.20%の1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を含む水・メタノール（50：1）混液で抽出する。リン酸酸性とし、C₁₈カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.005 mg/kg（代謝物B濃度）

・産卵鶏の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び卵

試料から0.33%の1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を含む水・メタノール（4：1）混

液で抽出する。脂肪については、酢酸エチルで洗浄する。1 mol/L塩酸を加え、HLBカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg（代謝物B濃度）

（2）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛（ホルスタイン種、体重514～720 kg、3頭/群）に対して、飼料中濃度として2、6及び20 ppm に相当する量の代謝物Bを含むカプセルを29又は30日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれる代謝物Bの濃度をLC-MS/MSで測定した。乳については、投与開始1、2、3、5、8、12、15、19、22及び28日後に採取し、代謝物Bの濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の試料中の代謝物Bの残留濃度（mg/kg）

	2 ppm 投与群	6 ppm 投与群	20 ppm 投与群
筋肉	<0.02（最大） <0.02（平均）	<0.02（最大） <0.02（平均）	0.02（最大） <0.02（平均）
脂肪	<0.02（最大） <0.02（平均）	<0.02（最大） <0.02（平均）	0.02（最大） <0.02（平均）
肝臓	<0.02（最大） <0.02（平均）	<0.02（最大） <0.02（平均）	0.03（最大） 0.03（平均）
腎臓	0.03（最大） 0.03（平均）	0.05（最大） 0.04（平均）	0.29（最大） 0.17（平均）
乳 ^{注1)}	<0.005（平均）	<0.005（平均）	0.005（平均）

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓0.02 mg/kg、乳0.005 mg/kg

注1) 投与期間中に採取した乳中の濃度を1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。

上記の結果に関連して、JMPRは肉牛及び乳牛の最大飼料由来負荷^{注1)}をそれぞれ3.969及び4.052 ppm、平均的飼料由来負荷^{注2)}をそれぞれ0.791及び0.729 ppmと評価している。なお、飼料由来負荷の値は代謝物Bとして算出されている。

注1) 最大飼料由来負荷（Maximum dietary burden）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露される最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注2) 平均的飼料由来負荷（Mean dietary burden）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる）、飼料の摂取によって畜産動物が暴露される最大濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた残留試験

産卵鶏（ポリスブラウン、体重1.6～2.2 kg、10羽/群）に対して、3.7、10及び37 ppm に相当する量の代謝物Bを含む飼料を、28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれる代謝物Bの濃度をLC-MS/MSで測定した。鶏卵については、投与開始1、3、7、10、14、17、21、24及び28日後に採取した卵に含まれる代謝物Bの濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表2を参照。

表2. 産卵鶏の試料中の代謝物 B の残留濃度 (mg/kg)

	3.7 ppm 投与群	10 ppm 投与群	37 ppm 投与群
筋肉	—	—	<0.01 (最大) <0.01 (平均)
脂肪	—	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.03 (最大) 0.03 (平均)
肝臓	—	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.02 (最大) 0.02 (平均)
腎臓	0.08 (最大) 0.06 (平均)	0.05 (最大) 0.04 (平均)	0.54 (最大) 0.45 (平均)
卵	—	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.01 (最大) 0.01 (平均)

定量限界：0.01 mg/kg

—：分析せず

上記の結果に関連して、JMPR は、産卵鶏及び肉用鶏の最大飼料由来負荷をそれぞれ1.011及び0.778 ppm、平均的飼料由来負荷をそれぞれ0.778及び0.778 ppm と評価している。なお、飼料由来負荷の値は代謝物 B として算出されている。

(3) 推定残留濃度

牛及び鶏について、最大飼料由来負荷又は平均的飼料由来負荷を用いて家畜残留試験結果から、畜産物中の代謝物Bの推定残留濃度を算出した。結果は表3-1及び3-2を参照。

表3-1. 畜産物中の代謝物 B の推定残留濃度：牛 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.004 (<0.001)	0.004 (<0.001)	0.006 (0.001)	0.040 (0.011)	0.001 (0.000)
肉牛	0.004 (<0.001)	0.004 (<0.001)	0.006 (0.001)	0.040 (0.012)	

上段：最大残留濃度

下段括弧内：平均的な残留濃度

表3-2. 畜産物中の代謝物Bの推定残留濃度：鶏 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵
産卵鶏	0.000 (0.000)	0.001 (0.001)	0.001 (0.000)	0.022 (0.013)	0.000 (0.000)
肉用鶏	0.000 (0.000)	0.001 (0.001)	0.000 (0.000)	0.017 (0.013)	

上段：最大残留濃度 下段括弧内：平均的な残留濃度

6. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたトリネキサパックエチルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.59 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 繁殖試験

(期間) 2世代

安全係数：100

ADI：0.0059 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：60 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.6 mg/kg 体重

7. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2013年にADIが設定され、ARfDは設定不要と評価されている。国際基準は小麦、大麦等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において米、ライ麦等に、カナダにおいてオート麦、小麦等に、EUにおいてさとうきび、なたね等に、豪州において穀類、さとうきび等に、ニュージーランドにおいて穀類（とうもろこしを除く）に基準値が設定されている。

8. 残留規制

(1) 残留の規制対象

代謝物Bとする。

植物代謝試験及び家畜代謝試験において、可食部では親化合物はほとんど残留せず、主な残留物は代謝物Bであるため規制対象は代謝物Bとする。

JMPRは農産物及び畜産物の残留の規制対象を代謝物Bのみとしている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

9. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

農産物にあつては、代謝物B及びその抱合体とし、畜産物にあつては、代謝物Bとする。

植物代謝試験において、親化合物はほとんど残留せず、作物の可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物B、代謝物H及び代謝物Nであった。代謝物H及び代謝物Nはそれぞれ別の小麦の植物代謝試験で同定された残留物であり、代謝物Nから代謝物Hに移行すると考えられるが、新しい2015年の穀粒の代謝試験では代謝物Hが検出されていないこと、また代謝物Nは代謝物Bの水酸化体で水溶性が高いと考えられたことから、暴露評価対象には含めないこととする。なお、なたねの代謝試験においてオレイン酸が同定されていることから、トリネキサパックエチルは代謝されて小さな分子となり植物成分に取り込まれることが示唆されている。このことから、オレイン酸は暴露評価対象には含めないこととする。農産物における主な残留物は代謝物Bであり、JMPRでは小麦の作物残留試験において抱合体を含む試験結果が利用できることから、国際基準の暴露評価対象物質も踏まえ農産物の暴露評価対象を代謝物B及びその抱合体とする。

家畜代謝試験において親化合物が主な残留物として認められるのは卵白のみだが、その残留濃度は最大飼料由来負荷相当において定量限界未満(<0.01 mg/kg)であり、それ以外の検体部位では親化合物はほとんど残留しない。可食部で10%TRR以上認められる代謝物としては、代謝物Pが泌乳山羊の脂肪及び肝臓で認められたが、最大飼料由来負荷から推定される残留濃度はわずかと考えられたことから、暴露評価対象には含めないこととする。家畜における主な残留物は代謝物Bであることから、代謝物Bを畜産物の暴露評価対象とする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をトリネキサパックエチル及び代謝物Bとしている。

(2) 暴露評価結果

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。なお、暴露評価には、トリネキサパックエチルのADI(0.0059 mg/kg 体重/day)を、分子量比0.889を用いて代謝物B(トリネキサパック、遊離酸)としてのADIに換算した値(0.0052 mg/kg 体重/day)を用いた。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	22.3
幼小児 (1～6歳)	51.5
妊婦	21.9
高齢者 (65歳以上)	20.3

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値又は畜産物中の推定の平均的な残留濃度×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、国民全体 (1歳以上) 及び幼小児 (1～6歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。なお、暴露評価には、トリネキサパックエチルのARfD(0.6 mg/kg 体重)を、分子量比0.889を用いて代謝物B(トリネキサパック、遊離酸)としてのARfDに換算した値(0.5333 mg/kg 体重)を用いた。

注) 作物残留試験における中央値 (STMR) を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

トリネキサパックエチルの作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
水稻 (籾米) (分析法ii) による	14	25.5%乳剤	0.041~0.046 lb ai/acre 茎葉散布	1	74	圃場A:0.0565
					85	圃場B:0.0495
					53	圃場C:0.0540
					51	圃場D:0.0225
					60	圃場E:0.1900 注2)
					68	圃場F:0.0210
					65, 72, 79, 85, 94	圃場G:0.0725 (1回, 79日)
					54	圃場H:0.1750
					91	圃場I:0.0330
					85	圃場J:0.0345
					90	圃場K:0.1000
					75	圃場L:0.0170
					85, 92, 99, 106, 113	圃場M:<0.01 (1回, 92日)
100	圃場N:0.0735					
水稻 (玄米)	14	25.5%乳剤	0.041~0.046 lb ai/acre 茎葉散布	1	74	圃場A:0.095 注3)
					85	圃場B:0.083 注3)
					53	圃場C:0.090 注3)
					51	圃場D:0.038 注3)
					60	圃場E:0.318 注3)
					68	圃場F:0.035 注3)
					65, 72, 79, 85, 94	圃場G:0.121 注3) (1回, 79日)
					54	圃場H:0.293 注3)
					91	圃場I:0.055 注3)
					85	圃場J:0.058 注3)
					90	圃場K:0.167 注3)
					75	圃場L:0.028 注3)
					85, 92, 99, 106, 113	圃場M:<0.017 注3) (1回, 92日)
100	圃場N:0.123 注3)					
水稻 (玄米) (遊離酸として)	14	25.5%乳剤	0.041~0.046 lb ai/acre 茎葉散布	1	74	圃場A:0.065 注4)
					85	圃場B:0.057 注4)
					53	圃場C:0.062 注4)
					51	圃場D:0.026 注4)
					60	圃場E:0.220 注4)
					68	圃場F:0.024 注4)
					65, 72, 79, 85, 94	圃場G:0.084 注4) (1回, 79日)
					54	圃場H:0.202 注4)
					91	圃場I:0.038 注4)
					85	圃場J:0.040 注4)
					90	圃場K:0.116 注4)
					75	圃場L:0.020 注4)
					85, 92, 99, 106, 113	圃場M:<0.012 注4) (1回, 92日)
100	圃場N:0.085 注4)					
小麦 (穀粒) (分析法i) による	20	25.5%乳剤	0.110~0.116 lb ai/acre 茎葉散布	1	50	圃場A:0.570
					45	圃場B:0.980
					45	圃場C:0.490
					48	圃場D:0.877
					44	圃場E:0.985
					47	圃場F:1.350
					46	圃場G:0.770
					42, 47, 51	圃場H:1.045 (1回, 42日)
					40, 50, 56	圃場I:0.095 (1回, 50日)
					42	圃場J:1.950
					42	圃場K:1.200
					45	圃場L:0.460
					44	圃場M:0.545
					31, 38, 45, 52	圃場N:0.905
					45	圃場O:0.770
					45	圃場P:0.337
					44	圃場Q:0.345
45	圃場R:0.545					
44	圃場S:0.315					
44	圃場T:0.245					

トリネキサバックエチルの作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (穀粒) (分析法ii) による)	20	25.5%乳剤	0.113~0.120 lb ai/acre 茎葉散布	1	31, 38, 45, 52	圃場AA:0.343 (1回, 38日)
					45	圃場AB:3.320
					45	圃場AC:1.003
					45	圃場AD:0.472
					45	圃場AE:0.771
					45	圃場AF:0.270
					45	圃場AG:0.990
					45	圃場AH:0.071
					45	圃場AI:0.311
					31, 38, 45, 52	圃場AJ:0.814
					45	圃場AK:0.524
					45	圃場AL:1.640
					31, 38, 45, 52	圃場AM:0.775
					45	圃場AN:0.098
					45	圃場AO:0.146
					45	圃場AP:1.140
					45	圃場AQ:0.399
					45	圃場AR:0.318
45	圃場AS:0.445					
45	圃場AT:0.841					

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注1) 代謝物B(トリネキサバック、遊離酸) の値を示した。

当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) 半矮性品種を用いて同一地域において同一散布条件で実施した3圃場 (非独立の圃場) から得られた残留濃度の平均値を示した。

注3) 粳米及び玄米の残留濃度から算出した加工係数 (1.67) を基に、玄米中の代謝物B (抱合体を含む。) の残留濃度を算出した。

なお、加工係数は、下記の表の作物残留試験成績 (3倍量散布) の加工試験の精米及び糠の残留濃度とそれぞれの重量比から玄米の代謝物B (抱合体を含む。) の残留濃度を算出し、粳米から玄米への加工係数の2圃場の中央値を採用した。

注4) 小麦の穀粒の代謝試験より、抱合体を含む代謝物Bの残留濃度から遊離酸のみへの換算係数を0.69として算出した。

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	代謝物Bの残留濃度 (mg/kg)	重量 (lbs)
		剤型	使用量・使用方法	回数			
粳米	2	25.5%乳剤	0.134 lb ai/acre 茎葉散布	1	54	圃場H:0.56 (#)	
			0.135 lb ai/acre 茎葉散布			91	
糠	2	25.5%乳剤	0.134 lb ai/acre 茎葉散布	1	54	圃場H:2.5 (#)	6.80
			0.135 lb ai/acre 茎葉散布			91	圃場I:0.56 (#)
精米	2	25.5%乳剤	0.134 lb ai/acre 茎葉散布	1	54	圃場H:0.92 (#)	61.80
			0.135 lb ai/acre 茎葉散布			91	圃場I:0.10 (#)
玄米	2	25.5%乳剤	0.134 lb ai/acre 茎葉散布	1	54	圃場H:1.10 (#)	
			0.135 lb ai/acre 茎葉散布			91	

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜線で示した。

食品名	基準値 案* ppm	基準値 現行** ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等* ppm
				国際 基準* ppm	国/地域 基準値** ppm	
米(玄米をいう。)	0.4		IT			【米国玄米(<0.012~0.220) (n=14)】
小麦	3	0.6	IT	3	4.0 米国	【米国小麦(0.095~1.950) (n=20)】
大麦	3	0.6	IT	3		
ライ麦	3	0.6	IT	3		
その他の穀類	3	0.6	IT	3		
さとうきび	0.5		IT	0.5		
なたね	2		IT	1.5		
牛の筋肉	0.01			0.01		
豚の筋肉	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01			0.01		
牛の脂肪	0.01			0.01		
豚の脂肪	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01			0.01		
牛の肝臓	0.1			0.1		
豚の肝臓	0.1			0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1			0.1		
牛の腎臓	0.1			0.1		
豚の腎臓	0.1			0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1			0.1		
牛の食用部分	0.1			0.1		
豚の食用部分	0.1			0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1			0.1		
乳	0.005			0.005		
鶏の筋肉	0.01			0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01			0.01		
鶏の脂肪	0.01			0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01			0.01		
鶏の肝臓	0.05			0.05		
その他の家きんの肝臓	0.05			0.05		
鶏の腎臓	0.05			0.05		
その他の家きんの腎臓	0.05			0.05		
鶏の食用部分	0.05			0.05		
その他の家きんの食用部分	0.05			0.05		
鶏の卵	0.01			0.01		
その他の家きんの卵	0.01			0.01		
小麦ふすま	8			8		

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

食品区分に基準値を設定しないものを、斜線で示した。

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

*: 基準値案、国際基準及び作物残留試験成績は代謝物B(トリネキサバック、遊離酸)としての濃度で示している。

** : 基準値現行及び米国の参考基準値はトリネキサバックエチルとしての濃度で示している。

トリネキサパックエチルの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
米(玄米をいう。)	0.4	0.109	65.7	17.9	34.3	9.3	42.1	11.5	72.1	19.6
小麦	3	0.57	179.4	34.1	132.9	25.3	207.0	39.3	149.7	28.4
大麦	3	0.57	15.9	3.0	13.2	2.5	26.4	5.0	13.2	2.5
ライ麦	3	0.734	0.3	0.1	0.3	0.1	1.5	0.4	0.3	0.1
その他の穀類	3	0.57	0.6	0.1	0.3	0.1	0.3	0.3	0.9	0.2
さとうきび	0.5	0.07	49.1	6.9	41.8	5.9	62.1	8.7	50.1	7.0
なたね	2	0.24	11.8	1.4	7.4	0.9	10.8	1.3	9.2	1.1
陸棲哺乳類の肉類	0.01	筋肉 脂肪 0 0	0.6	0.0	0.4	0.0	0.6	0.0	0.4	0.0
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	0.1	0.015	0.1	0.0	0.1	0.0	0.5	0.1	0.1	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.005	0	1.3	0.0	1.7	0.0	1.8	0.0	1.1	0.0
家禽の肉類	0.05	0.015	1.1	0.3	0.8	0.2	1.1	0.3	0.8	0.2
家禽の卵類	0.01	0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
計			326.3	63.8	233.4	44.2	354.7	66.6	298.2	59.2
ADI比(%)			113.9	22.3	272.1	51.5	116.6	21.9	102.2	20.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI試算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI試算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%及び20%として試算した。

トリネキサパッケチルの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	0.4	○ 0.087	0.6	0
小麦	小麦	3	○ 0.57	0.8	0
大麦	大麦	3	○ 0.57	0.5	0
	麦茶	3	○ 0.57	0.5	0

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。

トリネキサパックエチルの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
米(玄米)	米	0.4	○ 0.087	0.9	0
小麦	小麦	3	○ 0.57	1.7	0
大麦	大麦	3	○ 0.57	0.4	0
	麦茶	3	○ 0.57	1.0	0

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。

(参考)

これまでの経緯

平成 8年 7月30日	初回農薬登録
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成19年 6月25日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年10月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年10月22日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成23年 3月28日	残留農薬基準告示
令和 3年 3月25日	インポートトレランス申請（米、小麦、大麦、ライ麦、その他穀類、さとうきび、なたね）
令和 3年12月 8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和 4年 5月10日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和 4年 8月29日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和 4年 9月16日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵 雅之 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事
(○：部会長)

答申（案）

トリネキサパックエチル

今回基準値を設定するトリネキサパックエチルとは、代謝物B【(1*RS*, 4*EZ*)-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチレン]-3, 5-ジオキソシクロヘキサン-1-カルボン酸】をいう。

食品名	残留基準値 ppm
米（玄米をいう。）	0.4
小麦	3
大麦	3
ライ麦	3
その他の穀類 ^{注1)}	3
さとうきび	0.5
なたね	2
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分 ^{注3)}	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.005
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.05
その他の家きんの肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
その他の家きんの腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
その他の家きんの食用部分	0.05
鶏の卵	0.01

食品名	残留基準値 ppm
その他の家きんの卵	0.01
小麦ふすま	8

注1) 「その他の穀類」とは、穀類のうち、米（玄米をいう。）、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注4) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

府 食 第 250 号
令和 4 年 5 月 10 日

厚生労働大臣
後藤 茂之 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 3 年 12 月 8 日付け厚生労働省発生食 1208 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトリネキサパッケチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

トリネキサパッケチルの許容一日摂取量を 0.0059 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.6 mg/kg 体重と設定する。

別添 1

農薬評価書

トリネキサパックエチル (第2版)

令和4年(2022年)5月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ヤギ①.....	12
(3) ヤギ②.....	12
(4) ヤギ③.....	14
(5) ニワトリ①.....	16
(6) ニワトリ②.....	18
2. 植物体内運命試験.....	21
(1) 水稻.....	21
(2) 牧草.....	22
(3) 小麦.....	23
(4) なたね.....	24
3. 土壌中運命試験.....	25
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	25
(2) 好氣的及び好氣的/嫌氣的非滅菌土壌並びに好氣的滅菌土壌中運命試験.....	26
(3) 土壌吸着試験.....	27
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験.....	27
(2) 加水分解試験.....	28
(3) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）.....	29

(4) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水)	29
(5) 水中光分解試験 (緩衝液)	29
(6) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	29
5. 土壌残留試験	30
6. 作物等残留試験	30
(1) 作物残留試験	30
(2) 畜産物残留試験	31
7. 一般薬理試験	31
8. 急性毒性試験	32
(1) 急性毒性試験	32
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	35
10. 亜急性毒性試験	36
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	36
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	37
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	37
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	38
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	38
(6) 28日間亜急性毒性試験 (原体混在物①、ラット)	38
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	39
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	39
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	40
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	41
12. 生殖発生毒性試験	42
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	42
(2) 発生毒性試験 (ラット)	43
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	43
13. 遺伝毒性試験	44
14. その他の試験	47
(1) 脳への影響についての検討試験 (脳及び脊髄標本の組織学的及び形態学的特徴)	47
(2) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	48
III. 食品健康影響評価	49
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	57
・別紙2: 検査値等略称	58
・別紙3: 作物残留試験成績 (国内)	59

▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	60
▪ 別紙 5 : 畜産物残留試験成績	65
▪ 参照	69

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 1996年 7月 30日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701012号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣に通知）（経過措置）（参照2）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2007年 6月 25日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0625004号）
- 2007年 6月 26日 関係書類の接受（参照4～6）
- 2007年 6月 28日 第196回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 2月 3日 第19回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 7月 21日 第53回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 9月 10日 第301回食品安全委員会（報告）
- 2009年 9月 10日 から10月9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 10月 21日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 10月 22日 第306回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照7）
- 2011年 3月 28日 残留農薬基準告示（参照8）

－第2版関係－

- 2021年 3月 25日 インポートトレランス設定の要請（米、小麦等）
- 2021年 12月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食1208第3号）、関係書類の接受（参照9～57）
- 2021年 12月 14日 第842回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 1月 17日 第12回農薬第四専門調査会
- 2022年 2月 22日 第848回食品安全委員会（報告）
- 2022年 2月 24日 から3月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年 4月 27日 農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2022年 5月 10日 第857回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで） （2011年1月6日まで）

見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

** : 2007年4月1日から

(2021年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)
 浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
 川西 徹 (委員長代理 第二順位)
 脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
 香西みどり
 松永和紀
 吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子*****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

<食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿>

(2022年3月31日まで)

小野 敦 (座長)	小林健一	中山真義
佐藤 洋 (座長代理)	杉原数美	藤井咲子
石井雄二	高木篤也	本多一郎
太田敏博	永田 清	安井 学
楠原洋之		

(2022年4月1日から)

小野 敦 (座長)	楠原洋之	中山真義
佐藤 洋 (座長代理)	小林健一	納屋聖人
石井雄二	杉原数美	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学

<第12回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

納屋聖人 (元国立研究開発法人産業技術総合研究所主任研究員)

要 約

シクロヘキサジオン系植物成長調整剤であるトリネキサパックエチル (CAS No. 95266-40-3) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、厚生労働省から、動物体内運命試験 (ヤギ及びニワトリ)、作物残留試験 (水稻及び小麦)、畜産物残留試験 (ウシ及びニワトリ)、急性神経毒性試験 (ラット) の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命 (水稻、小麦等)、作物等残留、急性神経毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性 (マウス) 等である。

各種毒性試験結果から、トリネキサパックエチル投与による影響は、主に体重 (増加抑制) 及び腎臓 (尿細管上皮褐色色素沈着等: ラット) に認められた。繁殖能に対する影響、発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をトリネキサパックエチル (親化合物) 及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.59 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0059 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、トリネキサパックエチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 60 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：トリネキサパックエチル

英名：trinexapac-ethyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：エチル(*RS*)-4-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチレン-3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボキシラート

英名：ethyl (*RS*)-4-cyclopropyl(hydroxy)methylene-3,5-dioxocyclohexanecarboxylate

CAS (No. 95266-40-3)

和名：エチル 4-(シクロプロピルヒドロキシメチレン)-3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボキシラート

英名：ethyl 4-(cyclopropylhydroxymethylene)-3,5-dioxocyclohexanecarboxylate

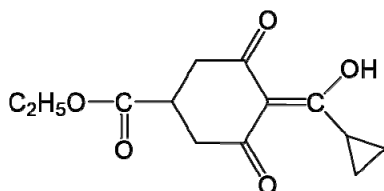
4. 分子式

$C_{13}H_{16}O_5$

5. 分子量

252.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリネキサパックエチルは、チバガイギー社（スイス、現シンジェンタ社）によって開発されたシクロヘキサンジオン系植物成長調整剤であり、成長点での GA_{20} から GA_1 への変換過程におけるジベレリン生合成を阻害することにより、葉と節間の伸長を阻止する。

日本では1996年に初回農薬登録された¹。海外では米国、カナダ、EU等で登録されている。

第2版では、インポートトレランス設定の要請（米、小麦等）がなされている。

¹ 現在、日本における食用登録はない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1～4]は、トリネキサパックエチルのシクロヘキサン環の1、2及び6位炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチル」という。）、1及び2位炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[cy2-¹⁴C]トリネキサパックエチル」という。）及びカルボニル炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[car-¹⁴C]トリネキサパックエチル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からトリネキサパックエチルの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Tif:RAI f ラット（一群雌雄各4匹）に[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを1又は200 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

投与量及び性別にかかわらず、吸収及び全血中からの消失は速やかであり、最高濃度到達時間（T_{max}）は15分、消失半減期（T_{1/2}）はα相で18～48分、β相で126～204分であった。（参照4）

表1 全血中放射能濃度推移

投与量	1 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (min)	15	15	15	15
C _{max} (µg/g)	1.33	0.51	73.3	84.6
T _{1/2} (min)	α相	18	24	48
	β相	132	204	162
AUC ₀₋₄₈ (hr・µg/g)	1.0	0.9	170	165

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における尿及び胆汁中排泄率並びに体内残存放射能から算出された吸収率は84.4%であった。

② 分布

Tif:RAI f ラット（一群雄各12匹）に[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを1 mg/kg 体重（以下[1.(1)②]において「低用量」という。）又は200 mg/kg 体重（以下[1.(1)②]において「高用量」という。）で単回経口投与して、

体内分布試験が実施された。

主要組織の放射能濃度は、投与量にかかわらず T_{max} 時（投与 15 分後）に最も高かった。

低用量群では、 T_{max} 時の放射能濃度は腎臓（7.24 $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓（2.98 $\mu\text{g/g}$ ）、血漿（1.55 $\mu\text{g/g}$ ）、肺（0.91 $\mu\text{g/g}$ ）及び全血（0.90 $\mu\text{g/g}$ ）の順に高く、これ以外の組織ではいずれも 0.5 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。投与 6 時間後には、肝臓（0.14 $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（0.27 $\mu\text{g/g}$ ）以外の組織では急速に減少し、0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満となった。組織からの消失は、 α 相の $T_{1/2}$ が 0.2～0.5 時間、 β 相の $T_{1/2}$ が 1.6～3.2 時間の二相性を示すと考えられた。

高用量群においても、 T_{max} 時の放射能濃度は腎臓（554 $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓（276 $\mu\text{g/g}$ ）、血漿（148 $\mu\text{g/g}$ ）、肺（97.9 $\mu\text{g/g}$ ）及び全血（91.6 $\mu\text{g/g}$ ）の順に高く、これ以外の組織ではいずれも 35 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。組織からの消失は低用量群と同様のパターンを示し、 α 相の $T_{1/2}$ は 0.5～0.9 時間、 β 相の $T_{1/2}$ は 3.2～11.7 時間であった。（参照 4）

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1) ④a.]で得られた投与後 24 時間の尿及び糞を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中から未変化のトリネキサパックエチルは検出されず、主要代謝物として加水分解によって生じた B（脱エチル体）が 81.8% TAR ～92.0% TAR 認められた。

糞中においても、主要代謝物は B（0.03% TAR ～0.27% TAR ）であり、静脈内投与群ではトリネキサパックエチルは検出されなかったが、経口投与群ではトリネキサパックエチルも少量（0.01% TAR ～0.03% TAR ）認められた。（参照 4）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[$cyc-^{14}C$]トリネキサパックエチルを 1 mg/kg 体重（以下[1. (1) ④]において「低用量」という。）若しくは 166 mg/kg 体重（以下[1. (1) ④]において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量で反復経口投与²若しくは単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 168 時間の尿及び糞中に 94.5% TAR ～99.0% TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中（93.4% TAR ～97.9% TAR ）であった。呼気への排泄は認められず、排泄率及び排泄経路に、性別、投与量及び投与方法による差はみられなかった。また、低用量単回経口投与と静脈内投与で排泄

² 非標識トリネキサパックエチルを低用量で 1 日 1 回、14 日間連続経口投与後、 ^{14}C -トリネキサパックエチルを低用量単回経口投与。

率に差が認められなかったことから、トリネキサパックエチルは急速に吸収されるものと考えられた。（参照 4）

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量		1 mg/kg 体重						166 mg/kg 体重	
投与方法		単回経口		反復経口		単回静脈内		単回経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 168 時間	尿*	97.3	96.1	95.5	96.6	93.4	96.6	96.0	97.9
	糞	1.7	1.1	1.4	0.9	1.1	1.6	2.4	1.0

*：ケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを施した Tif:RAI f ラット（雄 4 匹）に [cyc-¹⁴C] トリネキサパックエチルを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁中への顕著な排泄は認められず、投与後 48 時間の尿中に 79.0%TAR、糞中に 0.74%TAR、胆汁中に 3.33%TAR が排出され、体内残存放射能は 2.07%TAR であった。（参照 4）

（2）ヤギ①

泌乳ヤギ（フレンチアルパイン種、雌 1 頭）に [cyc-¹⁴C] トリネキサパックエチルを 3.07 mg/kg 体重/日（100 mg/kg 飼料相当）の用量で 4 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 6 時間後にそれぞれ採取された。

投与放射能は主に尿中に排泄され、尿中に 84.3%TAR、糞中に 3.40%TAR 排泄された。

乳汁中の残留放射能濃度は、試験期間中 0.008～0.073 µg/g（0.01%TAR 以下）と僅かであった。胆汁及び血液中の残留放射能濃度は、胆汁で 1.74 µg/g（0.01%TAR）、血液中で 4.53 µg/g（0.01%TAR 未満）、各組織中の残留放射能濃度は、肝臓で 1.54 µg/g（0.21%TAR）、腎臓で 5.20 µg/g（0.14%TAR）、筋肉で 0.318 µg/g（0.11%TAR）、脂肪で 0.251 µg/g（0.10%TAR）であった。（参照 9、10）

（3）ヤギ②

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、雌 2 頭）に [cy2-¹⁴C] トリネキサパックエチルを 0.2 mg/kg 体重/日（5 mg/kg 飼料相当。以下[1.（3）]において「低用量」という。）又は 20 mg/kg 体重/日（500 mg/kg 飼料相当。以下[1.（3）]において「高用量」という。）の用量³で 4 日間経口投与して、動物体内運命試

³ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と同等（低用量）及びその 100 倍量（高用量）。

験が実施された。血液は投与開始 76 時間後まで経時的に、乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与 4 時間後にそれぞれ採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 3 及び表 4 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、尿中に 50.0%TAR~62.2%TAR、糞中に 16.3%TAR~19.0%TAR 排泄された。

両投与群ともに吸収は速やかで、血漿中 T_{max} は 1 時間、 C_{max} は低用量投与群で 0.874 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 75.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

高用量投与群の第一胃内容物において、未変化のトリネキサパックエチルは検出されず、代謝物 B のみが認められた。

乳汁への移行は、両投与群ともに 0.02%TAR であった。乳汁中の残留放射能濃度は、試験期間中、低用量投与群では最大で 0.008 $\mu\text{g/g}$ (0.01%TAR)、高用量投与群では最大で 0.829 $\mu\text{g/g}$ (0.01%TAR) であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、両投与群ともに腎臓で最も高く、次いで肝臓であった。

低用量及び高用量投与群のいずれにおいても、乳汁、胆汁及び組織中並びに尿及び糞中の主要成分として代謝物 B が認められた。(参照 9、11、12)

表 3 各試料中の残留放射能濃度

試料		試料採取日 (日) ^a	[cy2- ¹⁴ C]トリネキサパックエチル				
			0.2 mg/kg 体重/日		20 mg/kg 体重/日		
			%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	
乳汁		0~1	0.01	/	0.01	/	
		0~2	0.01		0.01		
		0~3	0.02		0.02		
		0~4	0.02		0.02		
筋肉	後四分体	4	2.17	0.035	1.20	1.90	
	前四分体			0.043		2.49	
	腰部			0.035		2.15	
脂肪	大網		0.34	0.024	0.10	1.55	
	皮下					0.094	1.20
	腎周囲					0.017	1.41
肝臓				0.55	0.250	0.27	12.1
腎臓				0.18	0.500	0.14	41.9
血球				1.20	0.289	0.59	17.9
血漿				3.78	0.786	2.35	44.1
胆汁			0.00	0.206	0.00	8.17	
第一胃内容物			3.88	0.267	3.12	31.4	
ケージ洗浄		1~4	8.69	/	5.90	/	
尿		1~4	50.0 ^b	/	62.2	/	
糞		1~4	16.3	/	19.0	/	

/: データなし

a: 投与開始からの日数

b: 投与 4 日のと殺前の採尿はできなかった。

表 4 各試料中の代謝物 (TLC 分析)

投与量	試料	採取時間	代謝物 B		未同定 ^c
			%TRR	μg/g	%TRR
0.2 mg/kg 体重/日	肝臓	最終投与 4 時間後	41.9	0.105	
	腎臓		80.8	0.404	
	筋肉 ^a		89.6	0.034	
	脂肪 ^b		30.8	0.014	
	乳汁	投与 1、2 及び 3 日午後 (プール試料)	63.1	0.004	
		投与 2 及び 4 日午前 (プール試料)	45.5	0.001	
	尿	投与 0-24 時間	89.5		6.6
		投与 24-48 時間	94.6		1.7
		投与 48-72 時間	96.1		1.4
		投与 72-76 時間	95.6		0.6
	糞	投与 0-24 時間	90.5		
		投与 24-48 時間	91.1		
投与 48-72 時間		87.4			
投与 72-76 時間		81.6			
20 mg/kg 体重/日	肝臓	最終投与 4 時間後	32.7	3.96	
	腎臓		81.7	34.2	
	筋肉 ^a		80.7	1.76	
	脂肪 ^b		67.3	0.932	
	乳汁	投与 1、2 及び 3 日午後 (プール試料)	76.0	0.492	
	尿	投与 0-24 時間	95.7		1.3
		投与 24-48 時間	92.2		3.4
		投与 48-72 時間	92.0		4.7
		投与 72-76 時間	95.5		1.3
	糞	投与 0-24 時間	92.9		
		投与 24-48 時間	94.0		
		投与 48-72 時間	93.6		
投与 72-76 時間		93.5			

注) 高用量投与群の最終投与 4 時間後の第一胃内容物において、代謝物 B のみが検出されたことから、各試料中の未変化のトリネキサパックエチルについては分析されなかった。

/: データなし

a: 後四分体、前四分体及び腰部筋肉の等量混合試料

b: 大網、皮下及び腎周囲脂肪の等量混合試料

c: 未同定画分の合計

(4) ヤギ③

泌乳ヤギ (アルパイン種、雌 2 頭) に [cyc-¹⁴C] トリネキサパックエチルを 150 mg/頭/日 (100 mg/kg 飼料相当/日) の用量で 4 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与 6 時間後にそれぞれ採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 5 及び表 6 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、尿中に 80.5%TAR、糞中に 2.54%TAR 排泄された。

乳汁への移行は、0.05%TAR であった。乳汁中の残留放射能濃度は、試験期間中、最大で 0.078 µg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、腎臓で最も高く、次いで肝臓であった。

肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁中のいずれにおいても未変化のトリネキサパックエチルは認められず、主要成分として代謝物 B が認められ、ほかに肝臓及び脂肪では代謝物 P が 10%TRR を超えて認められた。（参照 9、13）

表 5 各試料中の残留放射能濃度

試料	採取時間(時間)	%TAR ^a	µg/g ^a
乳汁	0~7	0.01	0.078
	7~24	0.01	0.018
	24~31	0.01	0.076
	31~48	0.00	0.021
	48~55	0.01	0.072
	55~72	0.00	0.020
	72~78	0.01	0.065
	合計	0.05	
肝臓	78	0.12	0.802
腎臓	78	0.14	5.90
筋肉	78	0.90	0.275
脂肪	78	0.03	0.106
血液	78	2.19 ^b	4.92、2.30 ^c
胆汁	78	<0.01	0.646
消化管	78	3.37 ^b	1.21、2.10 ^c
尿	0~24	21.1	
	24~48	22.9	
	48~72	22.6	
	72~78	14.1	
	合計	80.5	
糞	0~24	0.35	
	24~48	1.05	
	48~72	0.56	
	72~78	0.58	
	合計	2.54	

/: データなし

a: 乳汁、尿、糞、組織及び胆汁試料については、2頭分の混合試料

b: 2頭の混合試料とせず、平均値を示した。

c: 2頭の混合試料とせず、各個体の値を示した。

表 6 各試料中の代謝物 (µg/g)

試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	B	P	未同定			抽出残渣
					1	2	3 ^a	
肝臓	0.802	0.758 (94.5)	0.529 (66.0)	0.131 (16.3)	0.041 (5.1)	0.012 (1.5)	0.044 (5.5)	0.064 (8.0)
腎臓	5.90	5.61 (95.0)	5.04 (85.3)	0.354 (6.0)	ND	ND	0.212 (3.6)	0.266 (4.5)
筋肉	0.275	0.285 (104)	0.266 (96.8)	ND	0.010 (3.5)	ND	ND	0.011 (4.0)
脂肪	0.106	0.104 (97.8)	0.089 (83.9)	0.012 (11.4)	ND	0.002 (1.5)	ND	
乳汁 ^b	0.076	0.069 (90.3)	0.065 (85.3)	ND	ND	ND	0.002 (2.0)	0.007 (9.0)

(): %TRR ND : 検出されず / : 試料なし

a : TLC 及び/又は HPLC により同定されなかった未同定ボイドボリューム画分

b : 採取時間、24~31 時間の試料

(5) ニワトリ①

産卵鶏 (白色レグホン種、低用量投与群 : 雌 2 羽、高用量投与群 : 雌 4 羽) に、¹⁴C トリネキサパックエチルを 0.4 mg/kg 体重/日 (5 mg/kg 飼料相当。以下 [1. (5)] において「低用量」という。) 又は 20 mg/kg 体重/日 (250 mg/kg 飼料相当。以下 [1. (5)] において「高用量」という。) の用量⁴で 1 日 1 回、4 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 1 回、血液、各臓器及び組織は最終投与 4 時間後にそれぞれ採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 7 に、代謝物は表 8 に示されている。

投与放射能の 85.4% TAR ~ 88.7% TAR が排泄物中に認められた。卵中の残留放射能濃度は、低用量投与群では卵白で最大 0.007 µg/g、高用量投与群では卵白で最大 0.327 µg/g 認められた。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、いずれも腎臓で最も高く、低用量投与群では 0.043 µg/g、高用量投与群では 1.77 µg/g 認められた。

臓器及び組織中の主要成分は代謝物 B であり、卵中及び砂囊内容物には、未変化のトリネキサパックエチル及び代謝物 B が認められた。(参照 9、14、16)

⁴ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料作物の残留濃度から予想される飼料負荷量と同等 (低用量) 及びその 50 倍量 (高用量) 。

表7 各試料中の残留放射能濃度 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	[cy2- ¹⁴ C]トリネキサパックエチル		
		0.4 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	
卵黄	0~24	(<LOQ)	(0.020) ^a	
	24~48	(0.001)	(0.048)	
	48~72	(<LOQ)	(0.055)	
	72~76	(0.002)	NA	
卵白	0~24	(0.005)	(0.217) ^a	
	24~48	(0.007)	(0.327)	
	48~72	(0.004)	(0.308)	
	72~76	(0.001)	NA	
卵	0~76	0.01	0.02	
肝臓	76	0.02 (0.013)	0.03 (0.601)	
腎臓		0.02 (0.043)	0.02 (1.77)	
筋肉		0.04 ^b (0.002)	0.06 ^b (0.118)	
脂肪(腹部)		0.01 ^b (0.003)	0.01 ^b (0.183)	
皮膚 (皮下脂肪含む)		NS (0.011)	NS (0.365)	
血球		0.01 ^b (0.006)	0.01 ^b (0.276)	
血漿		0.02 ^b (0.014)	0.03 ^b (0.748)	
排泄物		0~76	88.7	85.4
ケージ洗浄液		0~76	4.24	4.36
素囊内容物	76	1.08	1.08	
砂囊内容物		0.11	0.06	
合計		94.2	91.1	

(): µg/g <LOQ : 定量限界 (0.001 µg/g) 未満 NA : 産卵なし

NS : 皮膚の総重量が不明のため算出されず。

^a : 3羽の平均値

^b : 筋肉、脂肪及び血液の重量がそれぞれ体重の30%、4%及び3%として算出され、血球及び血漿の各重量はヘマトクリット値から算出された。

表 8 各試料における代謝物 (TLC 分析) ($\mu\text{g/g}$)

投与量	試料 ^a	総残留放射能	抽出画分	トリネキサパ ックエチル	B
0.4 mg/kg 体重/日	卵黄	0.001	(45.4)	<0.001 (4.6)	<0.001 (34.5)
	卵白	0.004	(55.1)	0.002 (42.9)	<0.001 (7.4)
	肝臓	0.013	(83.4)	ND	0.009 (69.0)
	腎臓	0.043	(91.1)	ND	0.036 (84.2)
	筋肉	0.002	(90.3)	ND	0.001 (59.5)
	脂肪 ^b	0.003	(63.9)	ND	0.002 (53.5)
	皮膚 (脂肪を含む)	0.011	(29.9)	ND	0.003 (24.0)
	砂囊内容物 ^c	0.219	(96.5)	0.091 (41.7)	0.082 (37.5)
20 mg/kg 体重/日	卵黄	0.041	(49.4)	0.005 (12.4)	0.012 (28.2)
	卵白	0.284	(68.3)	0.124 (43.6)	ND
	肝臓	0.601	(88.4)	ND	0.293 (48.7)
	腎臓	1.77	(89.1)	ND	0.938 (53.0)
	筋肉	0.118	(90.9)	ND	0.058 (49.1)
	脂肪	0.183	(59.4)	ND	0.080 (43.7)
	皮膚 (脂肪を含む)	0.365	(14.1)	ND	0.033 (9.0)
	砂囊内容物 ^c	5.21	(96.7)	3.29 (63.1)	1.29 (24.8)

(): %TRR ND : 検出されず

a : 卵黄及び卵白は、低用量投与群では投与 1~4 日、高用量投与群では 1~3 日に採取した試料をそれぞれ等量混合して、分析に供した。

b : 1 羽の数値

c : 4 羽の試料を等量混合した。

(6) ニワトリ②

産卵鶏 (白色レグホン種、一群雌 5 羽) に、[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 10 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 1 回、10 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 1 回、血液、各臓器及び組織は最終投与 22 時間後にそれぞれ採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 9 に、卵白混合試料中の代謝物は表 10 に示されている。

投与放射能の 87.5%TAR～90.6%TAR が排泄物中に認められ、卵黄で 0.01%TAR 未満、卵白で 0.02%TAR～0.06%TAR 認められた。臓器及び組織中では、肝臓、筋肉、腹膜脂肪、皮膚、全血及び消化管の合計で、0.1%TAR 未満～0.2%TAR であった。

卵白中の主要成分は未変化のトリネキサパッケチル及び代謝物 B であり、ほかに複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR を超えるものはなかった。（参照 9、15）

表9 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取日 (日)	%TAR ^a	μg/g ^b
卵黄	1	<0.01	<0.003[5]
	2		<0.003[3]
	3		0.003[4]
	4		0.004[2]
	5		0.006[5]
	6		0.007[5]
	7		0.008[3]
	8		0.008[4]
	9		0.008[5]
	10		0.007[5]
卵白	1	0.02~0.06	0.015[5]
	2		0.011[3]
	3		0.015[4]
	4		0.012[2]
	5		0.013[5]
	6		0.013[5]
	7		0.015[3]
	8		0.016[4]
	9		0.014[5]
	10		0.018[5]
肝臓	10	<0.1~0.2	0.005[5]
筋肉			<0.003[5]
腹膜脂肪			<0.003[5]
皮膚(脂肪を含む)			<0.003[5]
全血			0.006[5]
消化管			0.020~0.146 ^a
排泄物			1~10
ケージ洗浄液	10	0.31~2.32	0.124~1.04 ^a
合計		89.0~91.3	

/: データなし []: 個体数

a: 5羽の下限値~上限値 (卵黄ではいずれの個体も 0.01%TAR 未満)

b: 個体試料の平均値

表 10 卵白混合試料中の代謝物

成分		%TRR	µg/g
TLC 分析画分 ^a	トリネキサパックエチル	31.0	0.005
	代謝物 B	20.2	0.003
	未同定代謝物 ^b	3.3	0.001
	その他 ^c	6.7	0.001
TLC 未分析画分	アセトニトリル：水抽出液① ^d	4.4	0.001
	アセトニトリル：水抽出液② ^e	5.7	0.001
	水相 ^f	8.2	0.001
	アセトン洗浄液	3.3	0.001
抽出残渣		10.6	0.002
抽出・分析操作中のロス		6.6	0.001
合計		100	0.017

a：アセトニトリル：水抽出を 3 回繰り返したのちの、酢酸エチル分配による酢酸エチル相

b：少なくとも 2 成分以上からなり、最大成分は 3.2%TRR(0.0005 µg/g)以下

c：バックグラウンドを上回るが、分離された成分が含まれない画分

d：アセトニトリル：水抽出 4 回目の画分

e：アセトニトリル：水抽出 5 回目の画分

f：アセトニトリル：水抽出を 3 回繰り返したのちの、酢酸エチル分配による水層

ヤギ及びニワトリにおけるトリネキサパックエチルの主要代謝経路は、エステル結合の加水分解による代謝物 B の生成であり、ヤギでは更に加水分解を受けた代謝物 P の生成も認められた。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

移植 42 日後の水稻（品種：コシヒカリ）に、[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 40 g ai/ha で処理し、処理 1 時間後、処理 7 日後及び 21 日後の茎葉及び田面水並びに処理 82 日後の玄米、もみ殻、わら及び土壌を用いた植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 11 に示されている。

茎葉及び田面水における総残留放射能濃度は、経時的かつ急激に減少した。また、茎葉では、処理後時間の経過に伴って抽出画分が減少し、非抽出画分が増加した。総残留放射能濃度は処理 82 日後の玄米で 0.085 mg/kg、もみ殻で 0.168 mg/kg、わらで 0.161 mg/kg であった。処理 82 日後の土壌では、96.2%TRR が非抽出性であった。

表 11 各試料における放射能分布

試料	処理 1 時間後			処理 7 日後			処理 21 日後		
	全体 (mg/kg)	抽出画分 (%TRR)	非抽出画分 (%TRR)	全体 (mg/kg)	抽出画分 (%TRR)	非抽出画分 (%TRR)	全体 (mg/kg)	抽出画分 (%TRR)	非抽出画分 (%TRR)
茎葉	0.565	98.4	1.4	0.138	92.3	8.1	0.066	87.6	15.7
田面水	0.020			0.002			<0.001		
処理 82 日後									
試料	全体 (mg/kg)	抽出画分 (%TRR)	非抽出画分 (%TRR)						
玄米	0.085	28.7	72.0						
もみ殻	0.168	63.3	41.1						
わら	0.161	66.9	40.5						
土壌	0.014	5.1	96.2						

/: データなし

更に、代謝物を同定するために、移植 64 日後の水稻に[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 160 g ai/ha の施用量で処理し、処理 60 日後の玄米、もみ殻及びわらにおける代謝物同定・定量試験が実施された。

玄米の総残留放射能濃度は 1.07 mg/kg であった。未変化のトリネキサパックエチルは 0.068 mg/kg (6.4%TRR) 検出された。主要代謝物は B であり、玄米中から 0.380 mg/kg (35.6%TRR) 検出され、ほかに F、G 及び H が検出されたが、いずれも 3.2%TRR 以下であった。

わら及びもみ殻の総残留放射能濃度は 1.58 及び 2.22 mg/kg であり、玄米と同様に未変化のトリネキサパックエチルが認められたが、いずれも 1.4%TRR 及び 6.2%TRR 以下であった。代謝物も、玄米と同様に B、F、G 及び H が認められた。主要代謝物は、わらでは F (13.3%TRR)、もみ殻では B (29.9%TRR) 及び F (17.0%TRR) であった。同定されたほかの代謝物はいずれも 8.6%TRR 以下であった。(参照 4)

(2) 牧草

トールフェスク (品種: 82RH) の播種 80 日後に、乳剤に調製した[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 502 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、処理 22 日後、46 日後及び 102 日後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。処理 22 日後及び 102 日後の試料は乾燥後、それぞれを青刈り及び再生青刈り試料とし、処理 46 日後の試料は屋外で 13 日間乾燥後、わら、種子及び種子ふるい分けに分け、それぞれ分析試料とされた。土壌は処理当日、46 日後及び 102 日後に採取して分析試料とされた。

各試料中の代謝物濃度は表 12 に示されている。

いずれの試料中においても、未変化のトリネキサパックエチルは検出されなかった。10%TRR を超える代謝物として、B が最大 22.4%TRR (1.07 mg/kg) (わら)、F が最大 17.0%TRR (0.809 mg/kg) (わら)、K が最大 10.3%TRR (0.492

mg/kg) (わら)、M が最大 11.7%TRR (0.835 mg/kg) (種子ふるい分け) 認められた。そのほかの代謝物として、L が検出された。(参照 9、17)

表 12 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理後 日数 (日)	試料	総残留 放射能	抽出画分						抽出 残渣
			B	F	K	L	M	未同定	
22	青刈	2.03	0.329 (16.3)	0.280 (13.8)	0.151 (7.46)	0.174 (8.58)	0.198 (9.74)	0.802 ^b (39.6)	0.207 (10.2)
46	わら	4.78	1.07 (22.4)	0.809 ^a (17.0)	0.492 ^a (10.3)	0.268 (5.60)	0.450 (9.43)	1.56 ^c (32.8)	0.508 (10.6)
	種子	5.45	0.803 (14.7)	0.905 (16.6)	0.104 (1.90)	0.454 (8.32)	0.520 (9.55)	1.32 ^d (24.2)	1.32 (24.2)
	種子ふる い分け	7.13	0.906 (12.7)	1.18 (16.6)	0.268 (3.76)	0.701 (9.84)	0.835 (11.7)	1.66 ^e (23.3)	1.36 (19.1)
102	再生青刈	0.054	0.006 (10.2)	0.005 (9.34)	0.002 (4.40)	0.001 (2.72)	0.004 (6.61)	0.012 ^f (24.9)	0.019 (34.8)
0	土壌	0.374	0.264(70.7)						0.106 (28.2)
46		0.079	0.006(7.72)						0.054 (67.9)
102		0.083	0.007(8.78)						0.052 (62.4)

() : %TRR

a : HPLC 分析において代謝物 F 及び K が分離しなかったため、HPLC 分析のピークを分取後、TLC 分析に供して各成分を同定・定量した。

b : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.324 mg/kg(16.0%TRR)。更に酵素加水分解によって、10%TRR 未満となり、遊離成分の一部は代謝物 B であることが確認された。

c : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.427 mg/kg(8.93%TRR)。

d : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.518 mg/kg(9.50%TRR)。

e : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.638 mg/kg(8.95%TRR)。

f : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.005 mg/kg(10.0%TRR)。

(3) 小麦

ポット栽培の小麦 (品種 : Monsoon) の播種 41 日後 (BBCH37) に、乳剤に調製した[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 211 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、処理 7 日後 (青刈期)、処理 34 日後 (干草期) 及び処理 62 日後 (成熟期) に地面より 10 cm 上の植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。成熟期試料はわらと穀粒に分け分析試料とした。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 13、干草、わら及び穀粒の抽出残渣中の放射能分布は表 14 に示されている。

未変化のトリネキサパックエチルは青刈でのみ 0.3%TRR (0.006mg/kg) 認められた。10%TRR を超える代謝物として、B が最大 40.0%TRR (0.577 mg/kg) (穀粒)、F が最大 10.3%TRR (0.206 mg/kg) (干草)、I が最大 20.7%TRR (0.374 mg/kg) (青刈)、N が最大 12.1%TRR (0.175 mg/kg) (穀粒) 認め

られた。そのほかの代謝物として、H及びOが検出された。（参照9、18）

表 13 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試料採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分								抽出残渣	
			トリネキサパックエチル	B	F	H	I	N	O	その他		
処理 7日後	青刈	1.80	1.71 (94.8)	0.006 (0.3)	0.399 (22.1)	0.141 (7.8)	0.012 (0.7)	0.374 (20.7)	0.060 (3.3)	ND	0.700 ^a (38.9)	0.092 (5.1)
処理 34日後	干草	2.00	1.78 (88.8)	ND	0.453 (22.6)	0.206 (10.3)	0.027 (1.4)	0.161 (8.0)	0.102 (5.1)	ND	0.814 ^b (40.6)	0.224 (11.2)
処理 62日後	わら	1.37	0.886 (64.8)	ND	0.075 (5.5)	0.111 (8.1)	0.002 (0.1)	0.131 (9.6)	0.026 (1.9)	0.027 (2.0)	0.451 ^c (32.9)	0.481 (35.2)
	穀粒	1.44	1.22 (84.1)	ND	0.577 (40.0)	0.030 (2.0)	ND	0.012 (0.8)	0.175 (12.1)	ND	0.313 ^d (21.6)	0.230 (15.9)

() : %TRR ND : 検出せず 数値はフリー体と抱合体の合計

a: TLC原点の極性成分及び複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は0.228 mg/kg(12.7%TRR)。

b: TLC原点の極性成分及び複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は0.216 mg/kg(10.8%TRR)。

c: TLC原点の極性成分及び複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は0.071 mg/kg(5.2%TRR)。

d: TLC原点の極性成分及び複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は0.033 mg/kg(2.3%TRR)。

表 14 干草、わら及び穀粒の抽出残渣中の放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期	試料	画分	クロマトグラフィー分析画分						クロマトグラフィー未分析画分	
			B	F	H	I	未同定	ベースライン		
処理 34日後	干草	リグニン	0.036 (1.8)	0.004 (0.2)	0.003 (0.1)	ND	0.013 (0.6)	0.016 ^a (0.8)	0.001 (<0.1)	0.092 ^d (4.6)
		ヘミセルロース	0.058 (2.9)	ND	0.004 (0.2)	ND	ND	ND	0.054 (2.7)	
処理 62日後	わら	リグニン	0.048 (3.5)	ND	0.002 (0.1)	0.004 (0.3)	0.008 (0.6)	0.034 ^b (2.5)	ND	0.207 ^e (15.2)
		ヘミセルロース	0.179 (13.1)	ND	0.029 (2.2)	ND	0.008 (0.6)	0.035 ^b (2.5)	0.107 (7.8)	
	穀粒	ヘミセルロース	0.068 (5.0)	0.003 (0.2)	ND	ND	0.004 (0.3)	0.038 ^c (2.8)	0.023 (1.7)	

() : %TRR、ND : 検出せず

a : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は0.008 mg/kg(0.4%TRR)。

b : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は0.026 mg/kg(1.9%TRR)。

c : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は0.016 mg/kg(1.2%TRR)。

d : アセトン洗浄液画分 [0.012 mg/kg(0.6%TRR)] 及びセルロース画分 [0.080 mg/kg(4.0%TRR)] 。

e : アセトン洗浄液画分 [0.008 mg/kg(0.6%TRR)] 及びセルロース画分 [0.199 mg/kg(14.6%TRR)] 。

f : アセトン洗浄液画分 [0.008 mg/kg(0.6%TRR)]、セルロース画分 [0.107 mg/kg(7.8%TRR)] 及びリグニン画分 [0.015 mg/kg(1.1%TRR)] 。

(4) なたね

なたね (品種 : Jumbo) の播種 65 日後に、乳剤に調製した[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 394 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、処理 21 日後及び処理

67～91 日後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

なたね種子中の残留放射能濃度及び分布は表 15 に示されている。

溶媒抽出画分のなたね種子中に未変化のトリネキサパックエチルは検出されなかった。主な成分として、代謝物 B が 21.8%TRR(0.086 mg/kg)認められ、ほかに代謝物 F が 1.0%TRR(0.004 mg/kg)認められた。ヘキサン抽出液をけん化したことにより、オレイン酸が同定された。このことより[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルは広範囲に代謝され、¹⁴C を含む小さな分子となり、天然植物成分に取り込まれたことが示唆された。(参照 9、19)

表 15 なたね種子中の残留放射能濃度及び分布(mg/kg)

総残留放射能	抽出画分	TLC 分析画分					抽出残渣
		B ^a	F ^b	オレイン酸 ^c	未同定 ^d	ベースライン	
0.394	0.268 (67.9)	0.086 (21.8)	0.004 (1.0)	0.090 (22.7)	0.059 (15.1)	0.029 (7.3)	0.128 (32.6)

(): %TRR

a: 抱合体を含む含量が示されている。抱合体量は 0.011 mg/kg(2.8%TRR)

b: 抱合体を含む含量が示されている。抱合体量は 0.004 mg/kg(1.0%TRR)

c: ヘキサン抽出液をけん化した有機相のみで認められた。

d: TLC 分析で原点から分離した未同定画分。二次元 TLC では 12 成分以上からなり、最大値は 0.007 mg/kg(1.7%TRR)、一次元 TLC では 2 成分以上からなり、最大値は 0.014 mg/kg(3.6%TRR)

植物におけるトリネキサパックエチルの主要代謝経路は、①エステル結合の加水分解による代謝物 B の生成、②シクロヘキサン環上の 1 つのカルボニル基の還元的脱離に続くシクロプロピルケトン環部分の酸化反応による代謝物 L の生成、続く脱エステル化及びカルボニル基の脱離に続く芳香環化による代謝物 M の生成、③シクロヘキサン環の開裂による代謝物 I の生成、④代謝物 B の水酸化による代謝物 N の生成、続く脱水及びケト-エノール互変異性によるシクロヘキサン環の芳香族化による代謝物 H の生成、⑤代謝物 B のシクロヘキサン環の開裂による代謝物 G の生成、⑥代謝物 B のシクロヘキサン環の開裂及びシクロプロピルケトン部分の酸化反応による代謝物 K の生成、⑦代謝物 B、G、I、K からの代謝物 F の生成であると考えられた。また、代謝物 F 及びその代謝物である E は、クエン酸 O に代謝された後に同化又は異化作用を受けると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂土(スイス、河川系底質)及び壤土(スイス、湖沼系底質)を同一場所で採取した水で水深約 6 cm となるように湛水し、[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 400 g ai/ha で添加後、20±1°Cの暗所下で最長 111 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。(参照 4)

① 河川系底質

水層では、処理直後のトリネキサパックエチルは 100%**TAR** であったが、経時的に減少し、処理 20 日後には定量限界未満となった。主要分解物は **B** であり、処理 1 日後に 13.0%**TAR** 認められた以降、経時的に増加し、処理 14 日後に最大値の 64.0%**TAR** となったが、その後は減少して処理 83 日後には不検出となった。

土壌層では、処理 6 時間後までトリネキサパックエチルは認められず、処理 1～14 日後に 0.4%**TAR**～6.0%**TAR** 認められた以降は定量限界未満又は不検出であった。主要分解物は **B** であり、処理 1～20 日後に 0.6%**TAR**～6.9%**TAR** 認められた以外は不検出であった。土壌層で最も多く認められたのは非抽出性画分であり、処理直後には 0.9%**TAR** であったが、経時的に増加して処理 55 日後に最大値の 25.8%**TAR** になった後、減少した。¹⁴CO₂ の発生は経時的に増加し、最大値は系全体で 72.8%**TAR** (処理 83 日後) であった。系全体における推定半減期は 3.9 日であった。

② 湖沼系底質

水層では、処理直後のトリネキサパックエチルは 99.0%**TAR** であったが、経時的に減少し、処理 27 日後には定量限界未満となった。主要分解物 **B** は、処理 1 日後に 4.8%**TAR** 認められた以降、経時的に増加し、処理 14 日後に最大値の 47.8%**TAR** となったが、その後は減少して処理 55 日後には不検出となった。

土壌層では、トリネキサパックエチルは処理 3～20 日後に 0.4%**TAR**～4.4%**TAR** 認められた以外は不検出であった。非抽出画分は処理直後に 0.4%**TAR** であったが、経時的に増加して処理 55 日後に最大値の 38.9%**TAR** となった後減少した。¹⁴CO₂ の発生は経時的に増加し、最大値は系全体で 58.9%**TAR** (処理 111 日後) であった。系全体における推定半減期は 5.5 日であった。

以上、[3.(1)①及び②]より、好氣的湛水土壌においてトリネキサパックエチルは、エステル加水分解による分解物 **B** の生成を経て、最終的には速やかに CO₂ まで分解されると考えられた。

(2) 好氣的及び好氣的/嫌氣的非滅菌土壌並びに好氣的滅菌土壌中運命試験

砂壤土 (米国) に [cyc-¹⁴C] トリネキサパックエチル及び [car-¹⁴C] トリネキサパックエチルを乾土当たり 10 mg/kg になるように添加し、好氣的条件 (試験期間: 90 日) 及び好氣的/嫌氣的条件 (試験期間: 好氣的条件下で 6 時間インキュベートして湛水した後、嫌氣的条件下で 2 か月間) 並びに好氣的滅菌条件 (試験期間: 3 か月) において、25±1°C の暗所下でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

好氣的条件では、両標識体ともに、処理直後に 97.5%**TAR**～102%**TAR** 認めら

れたトリネキサパックエチルは推定半減期 3~6 時間で急速に分解し、処理 90 日後には 0.3%**TAR**~0.5%**TAR** になった。主要分解物は **B** であり、処理 1 日後に最高値の 95.9%**TAR**~97.8%**TAR** に達し、その後は徐々に減少して、処理 90 日後には 1.6%**TAR**~1.8%**TAR** となった。分解物 **B** の減少に伴って $^{14}\text{CO}_2$ の生成が認められ、処理 90 日後には 49%**TAR**~56%**TAR** を占めた。また、試験期間中に非抽出放射能が増加し、処理 90 日後には 11%**TAR**~17.5%**TAR** となった。更に、分解物 **B** のシクロヘキサン環が開裂して生成したと考えられる推定分解物 **C** が認められ、[cyc- ^{14}C]トリネキサパックエチル処理区では処理 30 日後に 3.7%**TAR**、[car- ^{14}C]トリネキサパックエチル処理区では処理 1 日後に 0.2%**TAR**、処理 30 日後に 1.5%**TAR** 認められた。

嫌氣的湛水条件では、トリネキサパックエチルの分解は好氣的条件と比較してやや緩慢であり、推定半減期は 10~25 日であった。土壌からは分解物 **B** が最大 57.9%**TAR** 認められたが、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成はほとんど認められなかった。また、土壌から分離された水からも分解物 **B** が最大 45.3%**TAR** 認められ、系全体（土壌+水）での分解物 **B** の生成量は最大 74.6%**TAR** であった。水層からは更に、分解物 **B** の環外二重結合が還元された推定分解物 **D** が検出され、[car- ^{14}C]トリネキサパックエチル処理区の処理 30 日後に 8.3%**TAR**、処理 60 日後に 3.8%**TAR** 認められた。

好氣的滅菌条件においても、分解物 **B** が 46.3%**TAR**~73.2%**TAR** 認められたが、トリネキサパックエチルの減少は非常に緩慢であり、処理 61 日後にも 31.4%**TAR**~40.4%**TAR** 認められた。

以上より、トリネキサパックエチルは好氣的条件の土壌中で急速に分解され、そのカルボン酸体である **B** を経由して最終的に CO_2 まで分解されると考えられた。なお、トリネキサパックエチルの分解は、主に微生物によるものと考えられた。（参照 4）

(3) 土壌吸着試験

トリネキサパックエチル及び分解物 **B** について、6 種類の国内土壌[軽埴土(宮城及び新潟)、埴壤土(岡山及び北海道)、微砂質埴壤土(茨城)及び砂質埴壤土(岡山)]を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 7.17~87.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 188~2,740 であった。（参照 4）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[cyc- ^{14}C]トリネキサパックエチルを 10 mg/L になるように添加し、25°C で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5 及び 7 の緩衝液中では、ほとんど分解はみられず、推定半減期は pH 5 で 228 日、pH 7 で 456 日であった。試験期間中に未変化のトリネキサパックエチルは 89.4%TAR~104%TAR 存在し、主要分解物 B が 0.08%TAR~5.17%TAR 認められた。

pH 9 の緩衝液中では経時的に分解が進み、推定半減期は 8.1 日であった。処理直後に 95.8%TAR であった未変化のトリネキサパックエチルは処理 30 日後に 7.4%TAR となり、分解物 B が最高で 88.2%TAR (処理 30 日後) 認められた。
(参照 4)

(2) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 2.0 mg/L となるように添加し、pH 4 緩衝液は 24.7℃、40.0℃及び 50.0℃、pH 7 緩衝液は 50.0℃、pH 9 緩衝液は 24.7℃、35.3℃及び 50.0℃の暗所で最長 64 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

トリネキサパックエチルの推定半減期は表 16 に示されている。

pH 7 (50℃) の緩衝液中では、未変化のトリネキサパックエチルは比較的安定で、分解物 B が最大 6.9%TAR (処理 5 日後)、G が最大 0.3%TAR (処理 1 日後) 認められ、ほかに未同定分解物が僅かに検出された。24.7℃の半減期は 1 年超と推定された。

酸性及びアルカリ性条件下では、未変化のトリネキサパックエチルは経時的に減少し、温度の上昇に伴って分解が加速された。pH 4 の緩衝液中では、分解物 G が最大 22.0%TAR (50℃、処理 40 日後)、Q が最大 60.7%TAR (50℃、処理 40 日後) 認められ、pH 9 の緩衝液では分解物 B が最大 103%TAR (35.3℃、処理 30 日後) 認められた。分解物 Q は検出されず、ほかに複数の未同定分解物が認められたが、いずれも 2.0%TAR 未満であった。(参照 9、20)

表 16 トリネキサパックエチルの推定半減期

供試水		半減期(日)
pH	温度	
4	24.7℃	188
	40.0℃	39.0
	50.0℃	14.2
7 ^a	24.7℃	>1 年
9	24.7℃	11.3
	35.3℃	3.4
	50.0℃	0.7

a: トリネキサパックエチルの分解は 5 日間で 10%未満であり、24.7℃での半減期 (DT₅₀) は 1 年超と推定された。

(3) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）

滅菌蒸留水及び自然水（河川水、埼玉）に、非標識トリネキサパックエチルを 1 mg/mL となるように添加し、25°C で 8 日間、キセノン光を照射（光強度：52.6 W/m²、波長：300～400 nm 又は光強度：914 W/m²、波長：300～800 nm）する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、滅菌蒸留水で 32 日（東京、春の太陽光換算では 9.0 日）、自然水で 8 日（東京、春の太陽光換算では 2.3 日）であった。分解物 B は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。暗所対照区における推定半減期は、滅菌蒸留水で 600 日超、自然水で 480 日であった。（参照 4）

(4) 水中光分解試験（滅菌蒸留水）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7.00）に[car-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 2.0 mg/L となるように添加した後、20.0±0.6°C で最長 15 日間キセノンランプ光（光強度：43.0～54.4 W/m²、測定波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は北緯 40 度の夏の自然太陽光下換算で 21.3 日（東京、春の太陽光換算では 118 日）であった。

主要分解物は B 及び G であり、B が最大 5.3% TAR（処理 7 及び 10 日後）、G が 6.5% TAR（処理 15 日後）認められた。ほかに、極性分解物を含む多数の分解物が認められたが、いずれも 9.7% TAR 以下であった。暗所対照区では、分解物 B が最大 1.1% TAR（処理 10 及び 15 日）認められ、ほかに微量成分が最大 3.0% TAR 認められた。（参照 9、21）

(5) 水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に、[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 10 mg/L となるように添加し、24.1～25.7°C で 145 時間又は 372 時間、キセノンアークランプを照射（光強度：1 回目試験；549 W/m²、補足試験；550 W/m²、波長：290～800 nm）する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 63.5 時間（東京、春の太陽光換算では 14.7 日）であった。主要分解物は I であり、最高で 55.7% TAR（処理 372 時間後）認められた。ほかに、分解物 Aa が最高で 11.8% TAR（処理 276 時間後）、分解物 B が最高で 5.4% TAR（処理 240 時間後）認められた。暗所対照区では、ほぼ安定であった。

トリネキサパックエチルの主要な光分解経路は、シクロヘキサン環の開環によるトリカルバリル酸エチルエステルの生成であると考えられた。（参照 4）

(6) 水中光分解試験（滅菌自然水）

滅菌自然水（pH 6.13、英国湖水）に、[cyc-¹⁴C]トリネキサパックエチルを 0.01 mg/L となるように添加し、25±2°C で 7 日間、キセノンアークランプを照射（光

強度：43.8～45.1 W/m²、波長：300～400 nm）する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は72時間（東京、春の太陽光換算では17.5日）であった。トリネキサパックエチルは速やかに分解され、処理7日後には1.6% TAR となった。主要分解物はIであり、処理7日後に最高値の79.2% TAR となった。そのほかに極性及び非極性分解物の存在が考えられたが、10% TAR 以上のものはなかった。暗所対照区では、ほとんど分解は認められなかったが、処理7日後に分解物Iが1.8% TAR 認められた。（参照4）

5. 土壌残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）、洪積土・砂壤土（福岡）、沖積土・埴壤土（岩手）、洪積土・埴壤土（大阪）及び洪積土・火山灰土（茨城）を用いた土壌残留試験が実施された。

結果は表17に示されている。（参照4）

表17 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験		土壌	濃度*	推定半減期	
				トリネキサパックエチル	トリネキサパックエチル+B
畑地 状態	容器内 試験	洪積火山灰土・軽埴土	0.2 mg/kg	約2日	64日
		洪積土・砂壤土		約3日	50日
	ほ場 試験	洪積火山灰土・軽埴土	200 g ai/ha	1日以内	1日以内
		洪積土・砂壤土		6時間以内	6時間以内
水田 (湛水) 状態	容器内 試験	沖積土・埴壤土	0.05 mg/kg	約0.5日	約23日
		洪積土・埴壤土		約0.6日	約34日
		洪積土・火山灰土		約0.4日	約3日
	ほ場 試験	沖積土・埴壤土	40 g ai/ha	—	約0.6日
		洪積土・埴壤土		約2日	約2.6日

*：容器内試験で純品、ほ場試験の畑地状態で25%水和剤、水田（湛水）状態で5%水和剤を使用。

—：算出できなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において⁵、水稻を用いて、トリネキサパックエチル及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙3に示されている。

トリネキサパックエチルは、全ての試験で定量限界未満であった。代謝物Bの最大残留値は、散布47日後に収穫した玄米の0.49 mg/kgであった。

海外において、トリネキサパックエチル及び代謝物Bを分析対象化合物とした

⁵ 現在、日本における食用登録はない。

作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

トリネキサパックエチル及び代謝物 B の含量（トリネキサパックエチル換算値）の最大残留値は、散布 48 日後に収穫した小麦（ふすま）の 26 mg/kg、可食部では散布 42 日後に収穫した小麦（穀粒）の 2.7 mg/kg であった。（参照 4、22、23）

（2）畜産物残留試験

① ウシ（代謝物 B）

泌乳牛（ホルスタイン種、投与群：一群雌 3 頭、対照群：雌 1 頭）に、代謝物 B を 29 又は 30 日間カプセル経口投与（代謝物 B：0、2、6 及び 20 mg/kg 飼料相当）して、代謝物 B を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

乳汁は投与 28 日後まで経時的に 1 日 2 回採取された。血液、各臓器及び組織は最終投与 20～24 時間以内に採取された。

結果は別紙 5-①に示されている。

乳汁中において代謝物 B の最大残留値は 20 mg/kg 飼料相当投与群における 0.011 µg/g であった。臓器及び組織中において代謝物 B の最大残留値は 20 mg/kg 飼料相当投与群における 0.29 µg/g（腎臓）であった。（参照 9、24）

② ニワトリ（代謝物 B）

産卵鶏（ボリスブラウン種、一群雌 10 羽）に代謝物 B を 3.7、10 及び 37 mg/kg 飼料の用量で 28 日間混餌投与して、代謝物 B を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。卵は投与期間中 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 6 時間以内にそれぞれ採取された。

結果は別紙 5-②に示されている。

卵中における代謝物 B の最大残留値は、37 mg/kg 飼料投与群における 0.01 µg/g であった。10 mg/kg 飼料投与群ではいずれも定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

組織中における代謝物 B の最大残留値は 37 mg/kg 飼料投与群の 0.54 µg/g（腎臓）であり、次いで脂肪で 0.03、肝臓で 0.02 µg/g 認められた。筋肉ではいずれの試料においても定量限界未満であった。（参照 9、25）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 4）

表 18 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) *	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 匹	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	1,500	5,000	散瞳又は眼裂縮小、グルーミングの低下及び自発運動低下が投与 1 時間後をピークに発現
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 8 匹	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	ヘキソバルビタール睡眠に対して影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃)	ICR マウス	雄 10 匹	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6 匹	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
呼吸・血圧 心拍数・心電図	日本白色種 ウサギ	雄 4 匹	0, 3, 10, 30 及び 高張食塩液 (静脈内) **	30	—	平均血圧の軽度な上昇以外に影響なし	
自律神経系 (摘出回腸)	Hartley モルモット	雄 4 匹	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	ACh、His 及び塩化バリウムによる収縮に影響なし	
消化器系 (腸管輸送能)	ICR マウス	雄 8 匹	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	
骨格筋 (摘出横隔膜標本)	Wistar ラット	雄 4 匹	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	神経及び筋直接刺激による収縮に影響なし	
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 6 匹	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血性	Wistar ラット	雄 6 匹	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

*: 溶媒には、経口投与では 0.5%トラガント水溶液、静脈内投与では生理食塩水、*in vitro* の試験では DMSO を用いた。

** : 1.5 mL/kg 体重の一定液量にて累積投与。

— : 最小作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

トリネキサパックエチル (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。(参照 4、5、9、26~28)

表 19 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ^a 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	Tif : RaI f ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 呼吸困難、湾曲姿勢、立毛、活動性低下及び 腹臥位(いずれの症状も 2 日以内に回復) 雌で死亡例(1 例)
	SD ラット ^b 雌各 5 匹	/	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ICR マウス ^a 雌雄各 5 匹	5,410	7,410	投与量：2,960、3,850、5,000、6,500、 8,450mg/kg 体重 8,450 mg/kg 体重： 雄：角膜混濁(投与後 1 時間から発現し、投 与後 1 日までに消失) 雌：脊柱後湾姿勢(投与後 1 時間から発現し、 投与後 1 日までに消失) 6,500 mg/kg 体重以上： 雄：よろめき歩行及び瞳孔拡張 雌：よろめき歩行及び立毛 5,000 mg/kg 体重以上： 雄：立毛及び呼吸数減少 雌：呼吸数減少及び瞳孔拡張 3,850 mg/kg 体重以上： 雄：自発運動量減少及び呼吸困難 2,960 mg/kg 体重以上： 雌：自発運動量減少及び呼吸困難 雄：3,850 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,960 mg/kg 体重以上で死亡例
	Tif : MAG マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 呼吸困難、湾曲姿勢、立毛、活動性低下及び 投与 3 時間後に一過性の運動失調(いずれの 症状も 2 日以内に回復) 死亡例なし
	Tif : RaI f ラット ^c 雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	被毛の乱れ、呼吸困難、体位の湾曲、腹臥位 及び自発運動低下 死亡例なし
経皮	Tif : RaI f ラット ^d 雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	症状及び死亡例なし

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	SD ラット ^c 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Tif: RaIf ラット ^e 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛の乱れ、呼吸困難、体位の湾曲及び自発運動低下(いずれの症状もばく露後 7 日までに消失) 死亡例なし
		>5.34	>5.34	
	SD ラット ^f 雌雄各 5 匹	>2.51	>2.51	眼及び鼻の分泌物、角膜混濁、不規則呼吸、湾曲姿勢及び活動性低下(1 例を除き、いずれの症状も 23 時間以内に回復)
	Wistar Hannover ラット ^e 雌雄各 5 匹	>5.69	>5.69	活動低下、流涎、深呼吸の減少及び異常呼吸音(ばく露 20 分後から症状発現、ばく露後 1 日までに消失)

／：実施せず

a：溶媒は 1%CMC 水溶液を使用

b：上げ下げ法。溶媒はコーン油を使用

c：24 時間閉塞貼付

d：24 時間半閉塞貼付

e：4 時間ばく露（エアロゾル）

f：4 時間ばく露（不明）

代謝物 F 及び H 並びに原体混在物①のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。（参照 4、9、29～32）

表 20 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 F	経口	Wistar Hannover ラット ^a 雄 3 匹、雌 6 匹	>2,000	300~ 2,000	活動低下、円背位、立毛、体温低下、異常歩行、振戦、横臥位 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例及び切迫と殺例
代謝物 H		Tif : RaIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難(投与後 4 日までに消失) 死亡例なし
原体混在物①		SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び喘ぎ呼吸(投与後 5~6 日までに消失) 雄：切迫と殺例
原体混在物①	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛及び円背位 死亡例なし
原体混在物①	吸入	SD ラット ^b 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		喘ぎ呼吸、立毛、円背位及び自発運動低下(ばく露後 5 日までに消失) 死亡例なし
			>5.23	>5.23	

a : 毒性等級法。溶媒は 0.1%ポリソルベート 80 添加 0.5%CMC 水溶液を使用。

b : 4 時間ばく露 (エアロゾル)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口投与 (原体 : 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) による急性神経毒性試験が実施された。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 1 日後) 及び同投与群の雄で摂餌量減少 (投与 1 日後) が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 9、33)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

トリネキサパックエチル (原体) の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対して刺激性はなし又は軽微若しくは軽度の刺激性が認められた。

Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Optimization 法、Maximization 法及び Buehler 法) が実施され、Optimization 法において皮膚感作性は陰性であ

ったが、Maximization 法及び Buehler 法では陽性であった。CBA/Ca/Ola/Hsd マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、皮膚感作性は陰性であった。(参照 4、5、9、34～36)

原体混在物①の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施され、腐食性が認められた。

また、Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Optimization 法及び Maximization 法) が実施された。Maximization 法では強度の皮膚感作性が認められたが、Optimization 法では皮膚感作性は認められなかった。(参照 9、37～40)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、50、500、5,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3	34	346	1,350
	雌	4	38	395	1,550

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で尿細管硝子滴沈着、20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (34 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (395 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・尿 pH 低下 ・腎比重量⁶増加 ・限局性尿細管好塩基性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・尿 pH 低下
5,000 ppm 以上	・尿細管硝子滴沈着	5,000 ppm 以下 毒性所見なし
500 ppm 以下	毒性所見なし	

⁶ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	15.4	161	1,550
	雌	2.0	19.8	194	1,970

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm（雄：1,550 mg/kg 体重/日、雌：1,970 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、1,000、15,000 及び 30,000 ppm⁷：平均検体摂取量は表 24 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	15,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	34.9	516	927
	雌	1.9	39.8	582	891

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雌雄でび慢性胸腺萎縮等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15,000 ppm（雄：516 mg/kg 体重/日、雌：582 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

⁷ 30,000 ppm 投与群は、投与開始後 3 日間は 15,000 ppm の飼料を投与し、その後 30,000 ppm の飼料を少なくとも 90 日間投与した。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦(1~2 例、投与 5 週以降) ・ 体重減少及び体重増加抑制(投与 2 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Glu 低下 ・ び慢性胸腺萎縮(軽度~重度) ・ 膝窩リンパ節萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少及び体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 2 週以降) ・ WBC 減少 ・ び慢性胸腺萎縮(軽度~重度)
15,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3,750、7,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3,750 ppm	7,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	233	463	948
	雌	294	588	1,170

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：948 mg/kg 体重/日、雌：1,170 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 9、42）

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮投与（原体：10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても全身的な所見は認められず、全身性の毒性に関する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

また、100 mg/kg 体重/日以上投与群の投与部位皮膚で炎症、過角化症及び痂皮形成が認められたことから、皮膚の局所作用に対する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 9、39）

(6) 28 日間亜急性毒性試験（原体混在物①、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口投与（原体混在物①：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減

少、雌で PT 延長等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9、43)

表 27 28 日間亜急性毒性試験(原体混在物①、ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(投与期間累積 [§]) 及び摂餌量減少(投与 1~3 週 [#])	・ PT 延長 ・ Chol 減少
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[#] : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌投与(原体: 0、40、1,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照)による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 1 年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.56	31.6	366	727
	雌	1.37	39.5	357	784

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雄で粘液便及び血便等、1,000 ppm 投与群の雌で子宮絶対及び比重量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (雄: 31.6 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (雌: 1.37 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

(脳の限局性空胞化の検討に関しては[14.]を参照)

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐(投与 7、12、13 及び 18 週) RBC 及び Ht 減少 T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐(投与 13、15 及び 26 週) RBC、Ht 及び Hb 減少
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 粘液便^{§1} 及び血便^{§2} 脳の限局性空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 粘液便^{§3} 及び血便^{§4} T.Chol 増加 脳の限局性空胞化
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> 子宮絶対及び比重量減少
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：10,000 ppm 投与群では投与 15 週に、20,000 ppm 投与群では投与 6、10～12 及び 15 週に認められた。

§2：10,000 ppm 投与群では投与 14 及び 15 週に、20,000 ppm 投与群では投与 6、10 及び 11 週に認められた。

§3：10,000 ppm 投与群では投与 7、13、32 及び 36 週に、20,000 ppm 投与群では投与 35 週に認められた。

§4：10,000 ppm 投与群では投与 1 週に、20,000 ppm 投与群では投与 35 週に認められた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（対照群及び最高用量群：一群雌雄各 90 匹、その他の投与群：一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、100、3,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、対照群及び最高用量（20,000 ppm）群の雌雄各 10 匹は 52 週時に検体投与を中止し、4 週間の回復試験に供された。

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	300 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.38	3.87	116	393	806
	雌	0.49	4.88	147	494	1,050

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31、腫瘍性病変の発生頻度は表 32 に示されている。

回復試験群では、20,000 ppm 投与群の雌雄で投与期間中に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、雌の体重以外は回復期間中に回復した。そのほかには、検体投与による影響はみられなかった。

20,000 ppm 投与群の雄で前胃扁平上皮癌の発生頻度が増加し、発生頻度は、同試験機関における同系統での背景データ（0%）に比較して僅かに高かった。また、同群の雄で甲状腺ろ胞腺癌の増加が認められ、同試験機関における同系統での背景データ（0%～5%）に近かった。更に雌では、20,000 ppm 投与群で膀胱乳頭腫の増加が認められ、発生頻度は、同試験機関における同系統での背景データ（0%～1.4%）に比較して僅かに高かった。いずれの腫瘍の発生頻度も、傾

向検定では有意差がみられたものの、Fisher の直接検定法では有意差は認められず、かつ、背景データに近似した値であったことから、これらの腫瘍の発生は検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で尿 pH 低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 116 mg/kg 体重/日、雌: 147 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4)

表 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・心絶対重量及び対脳重量比減少 ・尿細管上皮硝子滴沈着の発現頻度増加及び程度増強(中間と殺群のみ) ・尿細管上皮褐色色素沈着(中間と殺群のみ) ・肝臓の胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・尿細管上皮褐色色素沈着(中間と殺群のみ)
10,000 ppm 以上	・尿 pH 低下	・尿 pH 低下
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 32 腫瘍性病変の発生頻度

			投与群 (ppm)					
			0	10	100	3,000	10,000	20,000
検査動物数(匹)			80	80	80	80	80	80
前胃	扁平上皮癌	雄	0	0	0	0	0	2+
		雌	0	0	0	0	0	0
甲状腺	ろ胞腺癌	雄	1	0	0	1	1	4+
		雌	0	0	0	0	2	0
	ろ胞腺腫	雄	4	2	3	5	3	3
		雌	0	1	1	2	1	2
膀胱	乳頭腫	雄	0	0	0	1	0	0
		雌	0	0	0	0	1	2+

+ : p<0.05 (傾向検定)

(3) 18 か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 70 匹)を用いた混餌(原体: 0、7、70、1,000、3,500 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 33 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		7 ppm	70 ppm	1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.91	9.01	131	451	912
	雌	1.08	10.7	154	539	1,070

検体投与に起因した毒性所見、腫瘍の発生及び早期化は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：912 mg/kg 体重/日、雌：1,070 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、1,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.59	60.0	595	1,170	
		雌	交配前	0.75	74.8	737	1,410
			妊娠期	0.64	64.7	659	1,380
	F ₁ 世代	雄	0.59	59.1	592	1,260	
		雌	交配前	0.77	77.2	765	1,560
			妊娠期	0.62	61.8	651	1,320

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

対照群の P 世代雌雄 1 例ずつがそれぞれ試験 154 及び 112 日（妊娠 19 日）に死亡した。また、20,000 ppm 投与群の雌 1 例が試験 117 日（妊娠 25 日）に難産のためと殺されたが、検体投与に関連したものではなかった。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雄及び 20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 20,000 ppm 投与群で低体重等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 10 ppm（P 雄：0.59 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.59 mg/kg 体重/日）、雌で 10,000 ppm（P 雌：737 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：765 mg/kg 体重/日）、児動物で 10,000 ppm（P 雄：595 mg/kg 体重/日、P 雌：737 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：592 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：765 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4、5）

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm		・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)		・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	10,000 ppm 以上		10,000 ppm 以下 毒性所見なし		10,000 ppm 以下 毒性所見なし
	1,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 4 週以降) [§] ・摂餌量減少(投与 1 週以降)		・体重増加抑制 ・摂餌量減少	
	10 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	20,000 ppm	・生存率低下 ・低体重	・生存率低下 ・低体重	・低体重	・低体重
	10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：10,000 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Tif : RaI f ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、20、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：ピーナツ油）して、発生毒性試験が実施された。

母動物、胎児ともに毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16～17 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口投与（原体：0、10、60 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：2%MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、360 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。1 例は試験 13 日に死亡し、死亡前に痙攣が観察された。別の 1 例は、顕著な体重減少が持続したため試験 24 日にと殺され、剖検の結果、胃出血性陥凹が観察された。60 mg/kg 体重/日投与群でも 1 例が死亡したが、投与時の挿管ミスによる死亡であった。

360 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量が軽度減少（妊娠 7～9 日）し、統計学的有意差はなかったが検体投与の影響と考えられた。60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 7～9 日）が認められ、60 mg/kg 体重/日投与群では有意差のない軽度の抑制であったが、検体投与の影響と考えられた。

胎児では、360 mg/kg 体重/日投与群で着床後死亡率の増加及び生存胎児数減

少がみられた。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 360 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数減少等が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4）

1 3. 遺伝毒性試験

トリネキサパックエチル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞及びラット肝細胞を用いた DNA 修復試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり、全て陰性であったことから、トリネキサパックエチルに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 4、9、44、45）

表 36 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2、WP2 <i>uvrA</i> 株)	3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 33～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験①	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79)	70～1,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験②	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	7.54～1,930 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験①	ヒトリンパ球	62.5～1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験②	ヒトリンパ球	491.9～1,506.3 µg/mL (+/-S9、4 時間処理、18 時間培養後標本作製) 281.1～1,506.3 µg/mL (-S9、22 時間処理後標本作製)	陰性
	DNA 修復試験①	ヒト線維芽細胞 (CRL 1521)	37.0～4,000 µg/mL	陰性
	DNA 修復試験②	ラット肝細胞	0.8～500 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	Tif : MAGF マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 8 匹)	①3,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、16、24 及び 48 時間処理) ②750、1,500、3,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、48 時間処理)	陰性*
	小核試験②	Tif : MAGF マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (16、24 及び 48 時間処理)	陰性*

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 小核試験①の 1) の 48 時間処理及び 2) の 1,500 mg/kg 体重投与群で、小核を有する多染性赤血球の有意な増加が認められたが、いずれもごく軽微で、陰性対照が背景データに比べて低く、かつ再現性が認められなかったことから陰性と考えられた。更に確認試験 (小核試験②) でも、多染性赤血球の増加はなく、小核試験は陰性と結論した。

トリネキサパックエチルの代謝物 F (植物由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物 H (植物由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験、代謝物 I (植物及び水中由

来)の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験並びに原体混在物①の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。

代謝物 H では、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下の高用量で陽性の結果が得られたが、ラットを用いた *in vivo* 小核試験の結果のほか、細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験の結果は陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。代謝物 F、I 及び原体混在物①においては、いずれの試験結果も陰性であった。(参照 4、9、46～54)

表 37 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法及びプレインキュベーション法)	陰性
代謝物 H	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	200～1,750 µg/mL (+/-S9、3 時間処理、17 時間培養後標本作製) 200～2,222 µg/mL (+S9、3 時間処理、17 時間培養後標本作製) 50～500 µg/mL (-S9、20 時間培養後標本作製)	陽性 ^a
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79)	74.07～2,000 µg/mL(+/-S9) 225～1,800 µg/mL(+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	Wistar ラット(骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性

代謝物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 33~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	131.6~2,106 µg/mL (+/-S9)	陰性
		小核試験	ヒトリンパ球	①687.3~2,105 µg/mL (+/-S9) ②687.3~2,105 µg/mL (-S9)	陰性
原体混在物①	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター一卵巣由来細胞(CHO)	①837.5~3,350 µg/mL (+S9、3 時間処理、15 時間培養後標本作製) (-S9、18 時間培養後標本作製) ②837.5~3,350 µg/mL (+S9、3 時間処理、15 時間培養後標本作製) (-S9、18 時間培養後標本作製) (+S9、3 時間処理、39 時間培養後標本作製) (-S9、42 時間培養後標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 代謝活性化系存在下の 2,222 µg/mL (3 時間処理) の最高用量では、分裂指数の減少とともに強い細胞毒性を起因とする構造異常の細胞数増加が認められた。

14. その他の試験

(1) 脳への影響についての検討試験(脳及び脊髄標本の組織学的及び形態学的特徴)

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]において、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で脳の限局性空胞化が認められた。これについて、アーチファクトの可能性も含め、形態学的特徴を明らかにし、本剤の脳への影響について検討する試験が実施された。

イヌの 1 年間慢性毒性試験の対照群と 20,000 ppm 投与群について、組織標本作成過程を検討した結果、脳の空胞化は高用量群のみで認められ、組織学的特徴及び変化の分布部位から、アーチファクトによるものではなかった。

空胞化は脳の両側に左右対称に分布し、主に白質にみられ、白質と灰白質の移行部でも認められた。

1年間慢性毒性試験では、10,000 ppm 投与群より 20,000 ppm 投与群で高頻度にみられ、用量相関性があった。7週間用量設定試験（90日間亜急性毒性試験 [10. (3)] の用量設定試験）、90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験を比較すると、7週間の試験では 50,000 ppm 投与群でも空胞化はみられず、90日間の試験では 30,000 ppm 投与群で 1/8 例に変化がみられたのみであり、1年間の試験では、10,000 ppm 投与群で 3/8 例、20,000 ppm 投与群で 8/8 例に認められた。

組織学的に空胞は、主に腫脹した乏突起膠細胞内にみられた。ニューロン周囲及び血管周囲の浮腫も明らかに認められ、星状膠細胞にも腫脹がみられた。しかし、神経細胞に空胞あるいは壊死等の傷害はみられず、貪食像、炎症性細胞浸潤、神経膠症（グリオシス）等も認められなかった。また、本試験において、投与群に神経症状は観察されなかった。これらの神経膠細胞に観察された病変は、用量相関性の増加を示したことから投与の影響と考えられたが、毒性学的意義は明らかでなかった。（参照 4）

（2）28日間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、500、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 38 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	AFC 群	156	596	1,520
		NKC 群	165	631	1,550
		全体	160	614	1,530

脾臓重量は、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められなかった。

T 細胞依存性抗原の SRBC に対する IgM 抗体産生反応について、脾臓細胞数、特異活性及び総脾臓活性のいずれについても、検体投与による影響は認められなかった。

脾臓細胞をエフェクター細胞、マウスリンパ腫由来 YAC-1 細胞を標的細胞とした NK 活性に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかった。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 9、55）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリネキサパックエチル」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、厚生労働省から、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験（水稻及び小麦）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、急性神経毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

¹⁴Cで標識したトリネキサパックエチルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後の吸収及び全血中からの消失は雌雄ともに速やかであり、 T_{max} は15分、 $T_{1/2}$ は18～48分であった。投与後168時間の尿及び糞中に94.5%**TAR**～99.0%**TAR**が排泄され、主要排泄経路は尿中（93.4%**TAR**～97.9%**TAR**）であった。呼気への排泄は認められず、排泄率及び排泄経路に、性別、投与量及び投与方法による差はみられなかった。尿及び胆汁中排泄率並びに体内残存放射能から算出された吸収率は84.4%であった。主要組織の放射能濃度は T_{max} 時に最も高く、血漿より高い濃度を示したのは腎臓及び肝臓であった。尿及び糞中の主要代謝物は**B**であり、トリネキサパックエチルは糞中にのみ少量認められた。

¹⁴Cで標識したトリネキサパックエチルを用いた畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験において、10%**TRR**を超える代謝物として、**B**（ヤギ及びニワトリ）及び**P**（ヤギ）が認められた。

¹⁴Cで標識したトリネキサパックエチルを用いた植物体内運命試験の結果、主要代謝物として、**B**、**F**、**I**、**K**、**M**及び**N**が認められた。

国内において、水稻を用いて、トリネキサパックエチル及び代謝物**B**を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、トリネキサパックエチルは、全ての試験で定量限界未満であった。代謝物**B**の最大残留値は、散布47日後に収穫した玄米の0.49 mg/kgであった。海外において、トリネキサパックエチル及び代謝物**B**を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、トリネキサパックエチル及び代謝物**B**の含量（トリネキサパックエチル換算値）の最大残留値は、散布48日後に収穫した小麦（ふすま）の26 mg/kg、可食部では散布42日後に収穫した小麦（穀粒）の2.7 mg/kgであった。

代謝物**B**を用い、代謝物**B**を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）の結果、代謝物**B**の最大残留値はウシ及びニワトリともに腎臓で認められ、ウシで0.29 µg/kg、ニワトリで0.54 µg/kgであった。

各種毒性試験結果から、トリネキサパックエチル投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び腎臓（尿細管上皮褐色色素沈着等：ラット）に認められた。繁殖能に対する影響、発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。イヌにのみ脳の神経膠細胞に腫脹及び空胞が認められたが、神経症状は観察されず、毒性学的意義は明らかでなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%**TRR**を超える代謝物として、**B**、**F**、**I**、**K**、**M**、**N**及び**P**が認められた。代謝物**B**はラットでも認められたが、トリネキサパックエチルよりも高い残留が認められた。代謝物**F**、

I、K、M、N 及び P はラットでは認められず、代謝物 F は急性経口毒性がトリネキサパックエチルと比べてやや強いものの、代謝物 F 及び K は 3 つ、代謝物 I 及び M は 2 つのカルボキシ基を有すること、代謝物 N は代謝物 B の水酸化体であることから、いずれも水溶性が高いと考えられた。また、代謝物 F 及び I の遺伝毒性試験は陰性であった。代謝物 P はヤギのみに認められ、残留量は僅かと考えられた。以上のことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をトリネキサパックエチル（親化合物）及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 40 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.59 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0059 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、トリネキサパックエチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 60 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0059 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.59 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.6 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	60 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<参考>

<JMPR（2013 年）>

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験

(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	31.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

< EFSA (2018年) >

ADI	0.32 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	31.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

< US EPA (2015年) >

cRfD	0.32 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	31.6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

※一般の集団

aRfD 設定の必要なし

※13~49歳の女性

aRfD	0.6 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7~19日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	60 mg/kg 体重/日

(不確実係数) 100

<APVMA (2006年)>

ADI 0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 1.4 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 設定の必要なし

<HC (2020年)>

※一般の集団

ADI 0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 32 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

※13~49歳の女性

ADI 0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 7~19日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 300
[乳幼児及び子供(胎児を含む)に対する不確実係数 3
が追加された]

※一般の集団

⁸ Pest Control Products Act (病害虫管理製品法) による係数

ARfD

設定の必要なし

※13～49歳の女性

ARfD

0.03 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)

発生毒性試験

(動物種)

ウサギ

(期間)

妊娠 7～19 日

(投与方法)

強制経口

(無毒性量)

10 mg/kg 体重/日

(不確実係数)

300

[乳幼児及び子供(胎児を含む)に対する不確実係数 3
が追加された]

(参照 5、56～59)

表 39 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			豪州 ²⁾	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 50, 500, 5,000, 20,000 ppm ----- 雄：0, 3, 34, 346, 1,350 雌：0, 4, 38, 395, 1,550	34 腎皮質尿細管硝子 滴沈着等	雄：34 雌：395 雄：尿細管硝子滴沈 着 雌：体重増加抑制等	雄：34 雌：395 雄：尿細管硝子滴沈 着 雌：体重増加抑制等
		3,750, 7,500, 15,000 ppm ----- 雄：233, 463, 948 雌：294, 588, 1,170		/	雄：948 雌：1,170 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認 められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 10, 100, 3,000, 10,000, 20,000 Ppm ----- 雄：0, 0.38, 3.87, 116, 393, 806 雌：0, 0.49, 4.88, 147, 494, 1,050	4.9 雌：副腎皮質細胞肥 大等		雄：116 雌：147 雌雄：尿 pH 低下 (発がん性は認められ ない)
		0, 10, 1,000, 10,000, 20,000 ppm ----- P 雄：0, 0.59, 60.0, 595, 1,170 P 雌：0, 0.75, 74.8, 737, 1,410 F ₁ 雄：0, 0.59, 59.1, 592, 1,260 F ₁ 雌：0, 0.77, 77.2, 765, 1,560		0.5 摂餌量減少及び体 重増加抑制	親動物 P 雄：0.59 P 雌：737 F ₁ 雄：0.59 F ₁ 雌：765 児動物 P 雄：595 P 雌：737 F ₁ 雄：592 F ₁ 雌：765 親動物：体重増加抑 制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 20, 200, 1,000 ----- 雄：0, 1.6, 15.4, 161, 1,550 雌：0, 2.0, 19.8, 194, 1,970	母動物：1,000 胎 児：200 母動物：毒性所見な し 胎児：頸椎未骨化の 発生頻度増加		母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
90 日間 亜急性 毒性試験				0, 10, 100, 1,000, 10,000 ppm ----- 雄：0, 1.6, 15.4, 161, 1,550 雌：0, 2.0, 19.8, 194, 1,970	/

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			豪州 ²⁾	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
	18 か月間 発がん性 試験	0、7、70、1,000、3,500、7,000 ppm 雄：0、0.91、9.01、131、451、912 雌：0、1.08、10.7、154、539、1,070	450 雄：桿状好中球比率 増加等 雌：桿状好中球比率 減少等	雄：912 雌：1,070 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)	雄：912 雌：1,070 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、60、360	360 毒性所見なし	母動物：10 胎児： 60 母動物：体重増加抑 制 胎児：生存胎児数減 少等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：10 胎児： 60 母動物：体重増加抑 制 胎児：生存胎児数減 少等 (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、1,000、15,000、30,000 ppm 雄：0、2.0、34.9、516、927 雌：0、1.9、39.8、582、891	— 雄：膝窩リンパ節比 重量減少	雄：516 雌：582 雌雄：び慢性胸腺萎 縮等	雄：516 雌：582 雌雄：び慢性胸腺萎 縮等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、40、1,000、10,000、20,000 ppm 雄：0、1.56、31.6、366、727 雌：0、1.37、39.5、357、784	1.4 雄：精巣絶対重量増 加 雌：子宮絶対及び比 重量減少等	雄：31.6 雌：1.37 雄：粘液便及び血便 等 雌：子宮絶対及び比 重量減少	雄：31.6 雌：1.37 雄：粘液便及び血便 等 雌：子宮絶対及び比 重量減少
ADI			NOEL：1.4 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.59 SF：100 ADI：0.0059	NOAEL：0.59 SF：100 ADI：0.0059
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒 性試験	ラット 2 世代繁殖試 験	ラット 2 世代繁殖試 験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：許容一日摂取量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾：豪州では全て無影響量が示されている。

—：無毒性量は設定できなかった。

表 40 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	5,000	雌：－ 雌：死亡
	急性神経毒性 試験	0、500、1,000、2,000	雌雄：1,000 雄：体重増加抑制、摂餌量減少 雌：体重増加抑制
ウサギ	発生毒性試験	0、10、60、360	母動物：60 胎児：60 母動物：体重増加抑制 胎児：着床後死亡率増加及び生存胎児数 減少
ARfD			NOAEL：60 SF：100 ARfD：0.6
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
Aa	4-(シクロプロピル- α -ヒドロキシメチレン)-3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル
B	4-(シクロプロピル- α -ヒドロキシメチレン)-3,5-ジオキソシクロヘキサン-1-カルボン酸
C	3-カルボキシ-7-シクロプロピル-5,7-ジケトヘプタンカルボン酸
D	4-(シクロプロピル- α -ヒドロキシメチル)-3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボン酸
E	3-カルボキシペンタ-2-エン二酸
F	3-カルボキシペンタン二酸
G	2-(4-シクロプロピル-2,4-ジオキソブチル)コハク酸
H	4-シクロプロパンカルボニル-3,5-ジヒドロ安息香酸
I	3-エトキシカルボニルペンタン二酸
K	4-オキソペンタン-1,2,5-トリカルボン酸
L	4-エトキシカルボニル-6-オキソシクロヘキサ-2-エン-1-カルボン酸
M	テレフタル酸
N	4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチレン]-1-ヒドロキシ-3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボン酸
O	クエン酸
P	3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸
Q	7-シクロプロピル-3-エトキシカルボニル-5,7-ジオキソヘプタン酸
原体混在物①	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt Bundessortenamt and C hemical industry 植物成長の段階を表す
C _{max}	最高濃度
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
His	ヒスタミン
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
HC	カナダ保険省
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場数	回 数 (回)	PHI (日)	残留量(mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					トリネキサ [®] ックエチル		代謝物 B		合計		トリネキサ [®] ックエチル		代謝物 B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲* (玄米) 1998年	20 (40 g/水 100 L)	1	1	39	<0.01	<0.01	0.06	0.05	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.096	0.094	0.106	0.104
	20 (40 g/水 25 L)		1	39	<0.01	<0.01	0.08	0.07	0.09	0.08	<0.01	<0.01	0.089	0.088	0.099	0.098
	20 (40 g/水 25 L)	1	1	51	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.06	0.05	<0.01	<0.01	0.076	0.074	0.086	0.084
	20 (40 g/水 100 L)		1	45	<0.01	<0.01	0.17	0.16	0.18	0.17	<0.01	<0.01	0.153	0.149	0.163	0.159
	20 (40 g/水 25 L)		1	45	<0.01	<0.01	0.18	0.18	0.19	0.19	<0.01	<0.01	0.170	0.167	0.180	0.177
20 (40 g/水 25 L)	1	1	53	<0.01	<0.01	0.12	0.12	0.13	0.13	<0.01	<0.01	0.111	0.110	<0.121	0.120	
20 (40 g/水 100 L)		1	39	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08	
水稲* (稲わら) 1998年	20 (40 g/水 25 L)	1	1	39	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
	20 (40 g/水 100 L)		1	51	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
	20 (40 g/水 25 L)	1	1	45	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.04	<0.04	0.05	0.05	0.09	0.09
	20 (40 g/水 100 L)		1	45	<0.04	<0.04	0.07	0.06	<0.11	0.10	0.04	<0.04	0.04	0.04	0.08	0.08
	20 (40 g/水 25 L)		1	53	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
水稲* (玄米) 1997年	40 (80 g/水 100 L)	1	1	47	<0.01	<0.01	0.49	0.48	0.50	0.49	<0.005	<0.005	0.470	0.443	0.475	0.448
水稲* (稲わら) 1997年		1	1	47	<0.01	<0.01	0.36	0.35	0.37	0.36	<0.005	<0.005	0.312	0.312	0.317	0.317
水稲* (稲わら) 1997年		1	1	47	<0.04	<0.04	0.09	0.09	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.09	0.08	0.11	0.10
水稲* (稲わら) 1997年		1	1	47	<0.04	<0.04	0.07	0.06	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.08	0.08
水稲* (玄米) 1999年	15 (30 g/水 800 mL)	1	1	61	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.038	0.038	0.048	0.048
水稲* (玄米) 1999年		1	1	42	<0.01	<0.01	0.08	0.08	0.09	0.09	<0.01	<0.01	0.053	0.053	0.063	0.063
水稲* (稲わら) 1999年		1	1	61	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
水稲* (稲わら) 1999年		1	1	42	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08

- ・ ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数。
- ・ 全ての試験で水和剤を用い、使用方法は散布とした。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・ 登録された使用方法から逸脱している場合は、作物名に*を付した（現在、日本における食用登録はない。）。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

米国

作物名	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値 ^a (mg/kg)	玄米中のトリ ネキサパック エチルの推定 残留濃度 ^b (mg/kg)	
		剤型	使用量・ 使用方法	回 数			経過日数
水稲 (穀粒)	14	25.5% w/w 乳剤	50.4 g ai/ha	1	74	0.069	0.083
					85	0.061	0.074
					53	0.062	0.075
					51	0.026	0.031
					60	0.20	0.25
					68	0.024	0.029
					60	0.27	0.33
					60	0.20	0.25
					65,72,79,85,94	0.088	0.11
					54	0.20	0.25
					91	0.038	0.046
					85	0.041	0.050
					90	0.11	0.14
					75	0.019	0.023
85,92,99,106,113	<0.01	<0.01					
100	0.092	0.11					
水稲 (わら)	14	25.5% w/w 乳剤	50.4 g ai/ha	1	74	0.019	
					85	<0.01	
					53	0.020	
					51	ND	
					60	0.051	
					68	<0.01	
					60	0.041	
					60	0.030	
					65,72,79,85,94	0.015	
					54	0.051	
					91	<0.01	
					85	0.011	
					90	0.026	
					75	ND	
85,92,99,106,113	ND						

作物名	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値 ^a (mg/kg)	玄米中のトリ ネキサパック エチルの推定 残留濃度 ^b (mg/kg)
		剤型	使用量・ 使用方法	回 数		
					100	0.027
小麦 (穀粒)	20	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha	1	50	0.72
					45	1.1
					45	0.59
					48	1.1
					44	1.1
					47	1.6
					46	0.91
					42,47,51	1.2
					40,50,56	0.11
					42	2.7
					42	1.4
					45	0.54
					44	0.64
					31,38,45,52	1.0
					45	0.87
					45	0.44
					44	0.42
					45	0.62
					44	0.40
					44	0.30
小麦 (茎葉)	20	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha	1	26	<0.06
					30	0.11
					31	0.08
					30	<0.06
					30	0.06
					27	<0.06
					34	0.07
					0,7,14,31,38	1.5
					1,7,14,30,37	1.1
					33	0.15
					33	<0.06
30	0.14					

作物名	試験 ほ場数	試験条件				最大残留値 ^a (mg/kg)	玄米中のトリ ネキサパック エチルの推定 残留濃度 ^b (mg/kg)
		剤型	使用量・ 使用方法	回 数	経過日数		
					29	0.10	
					0,7,14,30,37	1.9	
					30	<0.06	
					30	<0.06	
					30	0.09	
					30	0.38	
					30	0.18	
					29	<0.06	
小麦 (乾草)	20	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha	1	26	0.08	
					30	0.21	
					31	0.17	
					30	<0.06	
					30	0.11	
					27	0.07	
					34	0.10	
					0,7,14,31,38	1.8	
					1,7,14,30,37	1.4	
					33	0.20	
					33	<0.06	
					30	0.12	
					29	0.09	
					0,7,14,30,37	2.9	
					30	<0.06	
					30	<0.06	
					30	0.12	
30	0.10						
30	0.21						
29	0.08						
小麦 (わら)	20	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha	1	50	0.16	
					45	0.07	
					45	<0.06	
					48	0.07	
					44	0.12	

作物名	試験 ほ場 数	試験条件				最大残留値 ^a (mg/kg)	玄米中のトリ ネキサパック エチルの推定 残留濃度 ^b (mg/kg)
		剤型	使用量・ 使用方法	回 数	経過日数		
					47	<0.06	
					46	0.11	
					42,47,51	0.10	
					40,50,56	<0.06	
					42	0.09	
					42	0.08	
					45	<0.06	
					44	<0.06	
					31,38,45,52	0.06	
					45	<0.06	
					45	0.09	
					44	<0.06	
					45	<0.06	
					44	<0.06	
					44	<0.06	
小麦 (わら)	2	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha×3	1	48	0.29	
					45	0.14	
小麦 (わら)	2	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha×5	1	48	0.83	
					45	0.18	
小麦 (AGFs)	2	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha	1	48	0.39	
					45	0.10	
	2		128 g ai/ha×5	1	48	3.7	
					45	0.77	
小麦 (ふすま)	2	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha	1	48	2.5	
					45	1.1	
	2		128 g ai/ha×5	1	48	26	
					45	11	
小麦 (小麦粉)	2	25.5% w/w 乳剤	128 g ai/ha	1	48	0.36	
					45	0.14	
	2		128 g ai/ha×5	1	48	3.8	
					45	1.1	
小麦	2	25.5% w/w	128 g	1	48	0.46	

作物名	試験 ほ 場 数	試験条件				最大残留値 ^a (mg/kg)	玄米中のトリ ネキサパック エチルの推定 残留濃度 ^b (mg/kg)
		剤型	使用量・ 使用方法	回 数	経過日数		
(Middlings)	2	乳剤	ai/ha	1	45	0.21	
			128 g ai/ha×5		48	5.5	
	2	乳剤	ai/ha	1	45	2.0	
			128 g ai/ha×5		48	0.51	
小麦 (Shorts)	2	25.5% w/w	ai/ha	1	45	0.63	
			128 g ai/ha×5		48	8.4	
	2	乳剤	ai/ha	1	45	5.2	
			128 g ai/ha×5		48	0.33	
小麦 (胚芽)	2	25.5% w/w	ai/ha	1	45	0.45	
			128 g ai/ha×5		48	11	
	2	乳剤	ai/ha	1	45	5.1	
			128 g ai/ha×5		48		

ND：検出せず

AGFs：Aspirated Grain fractions；種子表面残留物、Middlings, Shorts：製粉過程で得られるふすま等の成分を含んだもの

a：トリネキサパックエチル及び代謝物 B の含量（トリネキサパックエチル換算値、換算係数 1.125）

b：穀粒（粳米）の最大残留値に可食部係数（1.21；可食部係数算出のために実施された 3 倍量試験から求められた玄米/穀粒残留濃度比の最大値）を乗じて算出した値。

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績>

①ウシ (代謝物 B)

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 ^a (日)	代謝物 B の残留値(μg/g)	
			個体別データ	平均値
乳汁	2	1	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		2	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		3	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		5	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		8	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		12	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		15	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		19	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		22	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		28	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
	6	1	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		2	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		3	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		5	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		8	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		12	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		15	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		19	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		22	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
		28	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
	20	1	<LOQ、 0.005、 0.005	
		2	<LOQ、 0.006、 0.006	
		3	<LOQ、 0.005、 0.005	
		5	<LOQ、 0.005、 0.011 ^b	
		8	0.005、 <LOQ、 0.005	
		12	<LOQ、 0.005、 0.005	
		15	<LOQ、 0.006、 0.005	
		19	<LOQ、 <LOQ ^c 、 0.006 ^d	
		22	<LOQ、 0.005、 0.005	
		28	<LOQ、 0.005、 0.005	
筋肉	腰部	2	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	<LOQ ^e
	脚部		<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
	横隔膜		<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
	腰部	6	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
	脚部		<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
	横隔膜		<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	
	腰部	20	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ	

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 ^a (日)	代謝物 B の残留値(μg/g)	
			個体別データ	平均値
脚部			< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
			< LOQ、 0.02、 < LOQ	
脂肪	腎周囲	2	< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ ^f
	大網		< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
	腎周囲	6	< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ ^f
	大網		< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
	腎周囲	20	< LOQ、 < LOQ、 0.02	< LOQ ^f
	大網		< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
肝臓		2	< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ
		6	< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ
		20	< LOQ、 0.03、 0.03	0.02
腎臓		2	0.03、 0.03、 0.03	0.03
		6	0.04、 0.05、 0.03	0.04
		20	0.08、 0.13、 0.29	0.17
血液		2	0.014、 0.016、 0.023	0.018
		6	0.031、 0.036、 0.027	0.031
		20	0.059、 0.150、 0.167	0.125

/ : 算出されず

<LOQ : 定量限界 (組織試料 : 0.02 μg/g、血液試料 : 0.01 μg/g、乳汁試料 : 0.005 μg/g) 未満

a : 投与開始からの日数

b : 3回の分析の平均値 (10、11 及び 11 ng/g)

c : 3回の分析の平均値 (それぞれ<5 ng/g)

d : 2回の分析の平均値 (6.1 及び 5.0 ng/g)

e : 腰部、脚部及び横隔膜筋肉の混合試料の平均値

f : 腎周囲及び大網脂肪の混合試料の平均値

②ニワトリ（代謝物 B）

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 ^a (日)	代謝物 B の残留値(μg/g)		
			個別別データ	平均値	
卵	3.7	1	NA		
		3	NA		
		7	NA		
		10	NA		
		14	NA		
		17	NA		
		21	NA		
		24	NA		
		28	NA		
	10	1	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		3	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		7	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		10	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		14	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		17	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		21	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		24	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		28	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
	37	1	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		3	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		7	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		10	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		14	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		17	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		21	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		24	<LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ	
		28	0.01、 0.01、 0.01	0.01	
筋肉 ^b	3.7	28	NA		
	10		NA		
	37		<LOQ、 < LOQ、 < LOQ		< LOQ
脂肪 ^c	3.7	28	NA		
	10		<LOQ、 < LOQ、 < LOQ		< LOQ
	37		0.02、 0.03、 0.03		0.03
肝臓	3.7	28	NA		
	10		<LOQ、 < LOQ、 < LOQ		< LOQ
	37		0.01、 0.02、 0.02		0.02
腎臓	3.7	28	0.05、 0.06、 0.08	0.06	
	10		0.04、 0.04、 0.05	0.04	

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 ^a (日)	代謝物 B の残留値(μg/g)	
			個別別データ	平均値
	37		0.40、0.42、0.54	0.45

NA : 分析されず / : 算出されず

<LOQ : 定量限界 (0.01 μg/g) 未満

a : 投与開始からの日数

b : 胸筋及び大腿筋の混合試料

c : 皮下脂肪を含む皮膚及び腹膜脂肪の混合試料

<参照>

1. 食品健康影響評価について(平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701012号)
2. 委員会の意見の聴取要請に関する案件(農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件)
3. 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号)
4. 農薬抄録トリネキサパックエチル(植物成長調整剤)(平成19年3月1日改訂): シンジェンタ ジャパン株式会社、2007年、一部公表
5. APVMA : HUMAN HEALTH ASSESSMENT TECHNICAL REPORT of Trinexapac-ethyl (2006)
6. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成21年10月22日付け府食第1007号)
7. 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成23年3月28日付、厚生労働省告示第80号)
8. 食品健康影響評価について(令和3年12月8日付け厚生労働省発生食1208第3号)
9. 農薬抄録トリネキサパックエチル(植物成長調整剤)(令和3年3月2日改訂): シンジェンタ ジャパン株式会社、2021年、一部公表
10. [1,2,6-¹⁴C]Cyclohexanedione-CGA163935 – Determination of Total Radioactive Residues in a Lactating Goat (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2010年、未公表
11. Absorption, Distribution and Excretion of [1,2,-¹⁴C]Cyclohexyl CGA 163935 after Multiple Oral Administration to Lactating Goats (GLP 対応) : Inveresk Research International Limited (英国)、1992年、未公表
12. The Nature of the Metabolites in Milk, Tissues, and Excreta of Lactating Goat after Multiple Oral Administration of [1,2,-¹⁴C]Cyclohexyl CGA 163935 (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1993年、未公表
13. [1,2,6-¹⁴C]Cyclohexyl-CGA163935: Nature of the Residue in Lactating Goats (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2002年、未公表
14. Distribution and Excretion of [1,2,-¹⁴C]Cyclohexyl CGA 163935 after Multiple Oral Administration to Laying Hens (GLP 対応) : Inveresk Research International Limited (英国)、1992年、未公表
15. [3,5-Cyclohexadine-1,2,6-¹⁴C]-labelled Trinexapac-ethyl (CGA163935): Metabolism in Laying Hens (GLP 対応) : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2006年、未公表

16. The Nature of the Metabolites in Eggs, Tissues, and Excreta of Laying Hen after Multiple Oral Administration of [1,2,-¹⁴C]Cyclohexyl CGA 163935 (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1993年、未公表
17. [1,2,6-¹⁴C]Cyclohexyl-CGA163935 –Nature of the Residue in Field Grown Grass (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2003年、未公表
18. Trinexapac-ethyl- Metabolism of [¹⁴C]-Trinexapac-ethyl in Spring Wheat (GLP 対応) : Innovative Environmental Services (IES) Ltd. (スイス)、2015年、未公表
19. Trinexapac-ethyl- Metabolism of [¹⁴C]-Trinexapac-ethyl in Oilseed Rape (GLP 対応) : Innovative Environmental Services (IES) Ltd. (スイス)、2015年、未公表
20. Trinexapac-ethyl- Hydrolysis of cyclohexanedione-[1,2,6-¹⁴C]-Trinexapac-ethyl (GLP 対応) : Innovative Environmental Services (IES) Ltd. (スイス)、2015年、未公表
21. [Hydroxymethylene-¹⁴C] CGA163935 Aqueous Photolysis (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
22. Trinexapac-Ethyl EC - Magnitude of the Residues in or on Rice (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2014年、未公表
23. Trinexapac-Ethyl - Magnitude of the Residues in or on Wheat (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2006年、未公表
24. Residues of Metabolite B in Milk, Blood and Tissues (Muscle, Fat, Liver, Kidney) of Dairy Cattle Resulting from Feeding of Metabolite B (Metabolite of Trinexapac-Ethyl, CGA 163935) at Three Dose Levels (GLP 対応) : Novartis Crop Protection AG (スイス)、2000年、未公表
25. Metabolite B - Magnitude of Residues in Meat and Eggs Resulting from the Feeding of Three Levels to Poultry (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2010年、未公表
26. Trinexapac-ethyl Technical: Acute Oral Toxicity up and down Procedure in Rats (GLP 対応) : Product Safety Laboratories (米国)、2006年、未公表
27. Trinexapac-ethyl Technical: Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Product Safety Laboratories (米国)、2006年、未公表
28. Trinexapac-ethyl : Acute Inhalation Study in Rats (GLP 対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
29. Metabolite F Technical (Metabolite of Trinexapac-ethyl CAS#95266-40-3): Acute Oral Toxicity in the Rat (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2001年、未公表

30. Impurity Technical : Acute Oral Toxicity in the Rat (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1991年、未公表
31. Impurity Technical : Acute Dermal Toxicity in the Rat (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1991年、未公表
32. Impurity Technical : Acute Inhalation Toxicity in the Rat (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1991年、未公表
33. Trinexapac-ethyl- An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2012年、未公表
34. Trinexapac-ethyl Technical : Primary Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : Product Safety Laboratories (米国)、2006年、未公表
35. Trinexapac-ethyl Technical : Primary Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : Product Safety Laboratories (米国)、2006年、未公表
36. Trinexapac-ethyl Local Lymph Node Assay (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
37. CGA163935 Technical : Skin Sensitisation Study in the Guinea Pig (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd (英国)、2001年、未公表
38. Impurity Technical : Acute Eye Irritation/Corrosion Study in the Rabbit (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1991年、未公表
39. Intermediate of CGA 163935 : Skin Sensitisation Test in the Guinea Pig Maximisation Test (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1995年、未公表
40. Impurity Technical: Skin Sensitisation Test in the Guinea Pig Optimisation Test (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1991年、未公表
41. 21-Day Dermal Toxicity Study in Rabbits (GLP 対応) : Ciba-Geigy Corporation (米国)、1989年、未公表
42. Trinexapac-ethyl- Subchronic (13-Week) Dietary Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2012年、未公表
43. Impurity Technical: 28 Days Subacute, Oral Toxicity Study in Rats (Gavage) (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1992年、未公表
44. Trinexapac-ethyl Technical: Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2010年、未公表
45. Trinexapac-ethyl Technical: Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2015年、未公表
46. Metabolite F Technical (Metabolite of CGA163935): Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2001年、未公表

47. Metabolite H : *In Vitro* Cytogenetic Assay in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2004年、未公表
48. Metabolite H Technical (Metabolite of CGA163935): Gene Mutation Test with Chinese Hamster Cells V79 (GLP 対応) : Novartis Crop Protection AG (スイス)、1997年、未公表
49. Metabolite H : Rat Bone Marrow Micronucleus Test (GLP 対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2004年、未公表
50. Metabolite I : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2015年、未公表
51. Metabolite I : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK^{+/−}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2015年、未公表
52. Metabolite I : Micronucleus Test in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2016年、未公表
53. Impurity Technical : Salmonella and Escherichia/Liver-Microsome Test (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1991年、未公表
54. Impurity Technical : Cytogenetic Test on Chinese Hamster Cells *In Vitro* (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1991年、未公表
55. Trinexapac-ethyl- A 28-Day Dietary Immunotoxicity Study in B6C3F1 Female Mice (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2011年、未公表
56. JMPR : "Trinexapac-ethyl", Pesticide residues in food 2013 report. p.365-385 (2013)
57. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance trinexapac (variant evaluated trinexapac-ethyl) (2018)
58. EPA : Trinexapac-ethyl: Human Health Risk Assessment to Support New Uses on Rice and Ray (2015)
59. HC : Trinexapac-ethyl and MODDUS (2020)