

令和 4 年 4 月 27 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第四専門調査会

座 長 小野 敦

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

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クエチルに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

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）4月

食品安全委員会農薬第四専門調査会

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（厚生労働省発生食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

＜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
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009 年 7 月 9 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
林 真 (座長代理*)	佐々木有
赤池昭紀	代田眞理子****
石井康雄	高木篤也
泉 啓介	玉井郁巳
上路雅子	田村廣人
臼井健二	津田修治
江馬 眞	津田洋幸
大澤貫寿	出川雅邦
太田敏博	長尾哲二
大谷 浩	中澤憲一
小澤正吾	納屋聖人
小林裕子	成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

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

シクロヘキサン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

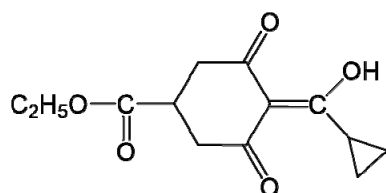
4. 分子式

$C_{13}H_{16}O_5$

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 ^{14}C で標識したもの（以下「[cyc- ^{14}C]トリネキサパックエチル」という。）、1及び2位炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cy2- ^{14}C]トリネキサパックエチル」という。）及びカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]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 $\mu\text{g/g}$ ）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- ^{14}C]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
$T_{\max}(\text{min})$	15	15	15	15
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	1.33	0.51	73.3	84.6
$T_{1/2}(\text{min})$	α 相	18	24	48
	β 相	132	204	162
$AUC_{0-48}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	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- ^{14}C]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	μg/g	%TAR	μg/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 $\mu\text{g/g}$ 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	$\mu\text{g/g}$ ^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						抽出 残渣
			B	P	未同定			
					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、^[cy2-¹⁴C]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	87.5～90.6	
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羽の下限值～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、種子及び種子ふり分けに分け、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)	0.130 ^f (9.5)

() : %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℃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℃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 まで分解されることが考えられた。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℃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℃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℃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℃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℃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
経皮	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
	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 : RaI f 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 : Ral f 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	・ 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	・ 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	・ 消瘦(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	・ 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	・嘔吐(投与 7、12、13 及び 18 週) ・RBC 及び Ht 減少 ・T.Chol 増加	・嘔吐(投与 13、15 及び 26 週) ・RBC、Ht 及び Hb 減少
10,000 ppm 以上	・粘液便^{§1} 及び血便^{§2} ・脳の限局性空胞化	・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	・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	・ 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	・ 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	ゝ胞腺癌	雄	1	0	0	1	1	4+
		雌	0	0	0	0	2	0
	ゝ胞腺腫	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	74.8	737	1,410
			妊娠期	64.7	659	1,380
	F ₁ 世代	雄	0.59	59.1	592	1,260
		雌	交配前	77.2	765	1,560
			妊娠期	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：RaIf 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：ピーナッツ油）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
in vitro	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
in vivo	小核試験① Tif : MAGF マウス (骨髓細胞) (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 (骨髓細胞) (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。

食品安全委員会農薬第四専門調査会は、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8された]

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

※一般の集団

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 農薬第四専門調査会	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
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	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)	雄：948 雌：1170 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)	雄：116 雌：147 雌雄：尿 pH 低下 (発がん性は認めら れない)
	2 世代 繁殖試験	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)	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	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)	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)
マウス	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		雄：1,550 雌：1,970 雌雄：毒性所見なし	雄：1,550 雌：1,970 雌雄：毒性所見なし

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 農薬第四専門調査会	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	450	雄：912 雌：1,070	雄：912 雌：1,070
		雄：0、0.91、9.01、131、451、912 雌：0、1.08、10.7、154、539、1,070	雄：桿状好中球比率 増加等 雌：桿状好中球比率 減少等	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)	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
水稻* (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
			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	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
			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
水稻* (稲わら) 1998 年	20 (40 g/水 100 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 25 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
			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 100 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 25 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
			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
水稻* (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
		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
水稻* (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
		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
水稻* (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
		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
水稻* (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
		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 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		
水稻 (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
水稻 (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 は 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		
					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 (Middlings)	試験 は 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		
		乳剤	ai/ha		45	0.21	
	2		128 g ai/ha×5	1	48	5.5	
					45	2.0	
小麦 (Shorts)	2	25.5% w/w	128 g ai/ha	1	48	0.51	
					45	0.63	
	2	乳剤	128 g ai/ha×5	1	48	8.4	
	2		128 g ai/ha×5	1	45	5.2	
小麦 (胚芽)	2	25.5% w/w	128 g ai/ha	1	48	0.33	
					45	0.45	
	2	乳剤	128 g ai/ha×5	1	48	11	
	2		128 g ai/ha×5	1	45	5.1	

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	29、 30	< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ ^e
	脚部			< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
	横隔膜			< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
	腰部	6		< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ ^e
	脚部			< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
	横隔膜			< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	
	腰部	20		< LOQ、 < LOQ、 < LOQ	< LOQ ^e

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 横隔膜			< 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)	
			個体別データ	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)	
			個体別データ	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)

トリネキサパックエチルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年2月24日～令和4年3月25日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答
① ・承認農薬成分数約 600 種、添加物約 830 種、遺伝子組換え食品系 400 種、遺伝子組換え飼料 100 種、抗生物質、ホルモン剤、ゲノム編集成分など、全部合わせれば驚くべき数字。にも関わらず、審査の段階では単品の成分で影響を確認するにとどまっている。複合効果を検証しろと意見を出しても「複数の化合物への暴露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、検討段階にある……。FAO/WHO では、……。複数の化合物への暴露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。」という「先送り」状態。「確立されていないからこそ、確立されるまで一律禁止」にすべきではないか？ ② ・参照資料 59 のうち 46 が未公表で、一部しか公表していないものも 2 つ。これで公正な検証ができるのか疑問。 同趣旨他 1 件	①について ・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）や JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 ②について ・提出資料は、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日食品安全委員会決定）に基づき、原則として公開することとしています。公開することにより、個人の秘密、企業の知的財産等が開示され特定のものに不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある資料については、非公開としております。資料のうち、試験の概要を記載した農薬抄録等については、「農薬の食品健康影響評価に関する事項の調査審議における留意

	点について」(令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定)に基づき、専門調査会での審議終了後に、申請者の知的財産に係る内容がマスキングされた閲覧用資料を事務局内で公開しています。 ・評価に用いる資料に関しては、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」(令和元年10月1日食品安全委員会決定)に基づき、評価に必要な資料を要請者がその責任において提出すること、資料の内容の信頼性を要請者が確保することを求めています。更に、信頼性確保に関しては、ガイドライン等で規定された試験方法によって実施された試験成績、適正に運営管理されていると認められる GLP (Good Laboratory Practice) に対応した試験施設等において実施された試験成績及び国際機関における評価書等の科学的に信頼できる資料を提出するよう求めています。 また、食品安全委員会農薬第四専門調査会においては、個別の試験結果について、上記のほか、試験条件、試験結果等データの科学的な信頼性を確認しながら評価を行っています。 農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。
--	--

※頂いたものをそのまま掲載しています。

農薬「トリネキサパックエチル（第2版）」評価書の変更点

修正箇所	第 857 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
28 ページ 上から 18 行目	分解物 B	代謝物 B

※ 修正箇所は、第 848 回会合資料におけるページ数、行数等