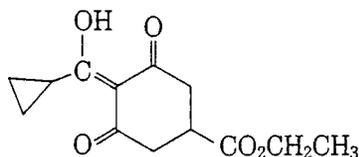


トリネキサパックエチル

1. 品目名：トリネキサパックエチル (trinexapac-ethyl)

2. 用途：植物成長調整剤

3. 構造式及び物性



分子式：C₁₃H₁₆O₅

分子量：252.3

水溶解度：1.1 g/L (25°C, pH3.5)

分配係数：log P_{ow} = 1.60 (25°C)

蒸気圧：2.16 × 10⁻³ Pa (25°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

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

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

主要な代謝経路は、エステル結合の加水分解と考えられる。

(2) 植物

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

(3) その他

上記を含め、別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウス及びラットで>5,000 mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌(7, 70, 1,000, 3,500, 7,000 ppm)投与による78週間の発がん性試験において、本薬投与による影響は認められない。本試験の無毒性量は7,000 ppm(911.77 mg/kg/day)と考えられる。

SDラットを用いた混餌(10, 100, 3,000, 10,000, 20,000 ppm)投与による104週間の反復投与/発がん性併合試験において、20,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の低下、肝比重量の増加が、雄で尿細管上皮の硝子滴沈着及び色素沈着並びに胆管増生が、10,000 ppm以上投与群の雌雄で尿pHの低下が、雌で尿細管上皮の色素沈着が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は3,000 ppm(115.6 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌(40, 1,000, 10,000, 20,000 ppm)投与による52週間の反復投与試験において、20,000 ppm投与群の雌雄で嘔吐、Htの低下、雄で赤血球数の低下、T.Chol.の増加、雌でHbの減少、10,000 ppm以上投与群の雌雄で粘液便、血便、大脳グリア細胞の限局性空胞化、雌で赤血球数の低下、T.Chol.の増加が認められる。本試験における無毒性量は1,000 ppm(31.62 mg/kg/day)と考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌(10, 1,000, 10,000, 20,000 ppm)投与による2世代繁殖試験において、親動物では20,000 ppm投与群のF₀及びF₁の雌で体重増加抑制、摂餌量の低下(F₀のみ)、卵巢比重量の増加、F₁の雄で精巣比重量の増加、1,000 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量の低下が認められる。児動物では20,000 ppm投与群で体重増加抑制、F₁で死亡率の増加が認められる。本試験における無毒性量は10 ppm(0.59 mg/kg/day)と考えられる。

(4) 催奇形性試験

Tif: RAIfラットを用いた強制経口(20, 200, 1,000 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物及び胎児動物とも本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物、胎児動物とも1,000 mg/kg/dayと考えられる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口(10, 60, 360 mg/kg)投与による催奇形性試験

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

(5) 遺伝毒性試験

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

(6) その他

上記を含め，別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ，次のように評価する。

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

安全係数 100

ADI 0.0059 mg/kg/day

7. 基準値案

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

(別添2)

農作物名	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 ppm	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm		
米(玄米をいう)	0.5		○	0.5				

5. トリネキサパックエチル試験法

1. 分析対象化合物

トリネキサパックエチル

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酢酸(以下「トリネキサパック」という。)

2. 装置

紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC(UV))

液体クロマトグラフ・質量分析計(LC/MS)

3. 試薬, 試液

次に示すもの以外は, 第1 食品の部D 各条の項の○ 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの2 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの成分規格の試験法の目の(2)試薬, 試液に示すものを用いる。

トリネキサパックエチル標準品 本品はトリネキサパックエチル99%以上を含み, 融点は36~37℃である。

トリネキサパック標準品 本品はトリネキサパック99%以上を含む。

4. 試験溶液調製法

1)抽出

試料10.0gを量り採り, 水20mLを加え, 2時間放置する。

これにアセトン100mL及び6mol/L塩酸0.5mLを加え, ホモジナイズした後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に, アセトン50mLを加えてホモジナイズし, 上記と同様にろ過を行う。得られたろ液を合わせ, 40℃以下で約20mLまで濃縮する。これに10%塩化ナトリウム溶液100mL及び6mol/L塩酸0.5mLを加え, 酢酸エチル・n-ヘキサン混液(1:1)100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 無水硫酸ナトリウムをろ別した後, ろ液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。

この残留物にn-ヘキサン30mLを加え, n-ヘキサン飽和アセトニトリル30mLずつで3回振とう抽出する。抽出液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物をエーテル・n-ヘキサン混液(1:19)で溶解し, 正確に10mLとしたものを抽出溶液とする。

2)精製

① ベンゼンスルホンプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィーベンゼンスルホンプロピルシリル化シリカゲルミニカラム(500mg)にエーテル・n-ヘキサン混液(1:19)10mLを注入し, 流出液は捨てる。このカラムに1)で得られた抽出溶液5mLを注入し, 流出液は捨てる。さらに, エーテル・n-ヘキサン混液(1:19)5mLを注入し, 流出液は捨てる。次いで, エーテル・n-ヘキサン混液(1:9)15mLを注入し, 溶出液を分取する(溶出液I)。次いで, 酢酸エチル・n-ヘキサ

ン混液(3:7)10 mLを注入し、溶出液を分取する(溶出液Ⅱ)。溶出液Ⅰを40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトニトリル・酢酸・水混液(40:1:60)で溶解し、正確に1 mLとしたものをトリネキサパックエチル用試験溶液とする。

② シリカゲルカラムクロマトグラフィー

シリカゲルミニカラム(500 mg)に酢酸エチル・n-ヘキサン混液(3:7)10 mLを注入し、流出液は捨てる。①で得られた溶出液Ⅱを注入し、流出液は捨てる。さらに、アセトン5 mL及びアセトン・メタノール混液(7:3)5 mLを順次注入し、各流出液は捨てる。次いで、アセトン・酢酸・メタノール混液(35:1:15)10 mLを注入し、溶出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトニトリル・酢酸・水混液(20:1:80)で溶解し、正確に1 mLとしたものをトリネキサパック用試験溶液とする。

5. 検量線の作成

トリネキサパックエチル標準品については、アセトニトリル・酢酸・水混液(40:1:60)で、トリネキサパック標準品については、アセトニトリル・酢酸・水混液(20:1:80)で、それぞれ0.1~2 mg/Lの標準溶液を数点調製し、それぞれ10 μ LをHPLCに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。

6. 定量

試験溶液10 μ LをHPLCに注入し、5の検量線でトリネキサパックエチル及びトリネキサパックの含量を求め、次式によりトリネキサパックを含むトリネキサパックエチルの含量を求める。

$$\begin{aligned} & \text{トリネキサパックエチル(トリネキサパックを含む)の含量(mg/kg)} \\ & = A + B \times 1.13 \end{aligned}$$

A: トリネキサパックエチルの含量(mg/kg)

B: トリネキサパックの含量(mg/kg)

7. 測定条件

HPLC

① トリネキサパックエチルの試験

検出器: UV(波長280 nm)

カラム: オクタデシルシリル化シリカゲル(粒径5 μ m) 内径4~4.6 mm, 長さ250 mm

カラム温度: 40℃

移動相: アセトニトリル・酢酸・水混液(40:1:60)

保持時間の目安: 11分

② トリネキサパックの試験

検出器: UV(波長280 nm)

カラム: オクタデシルシリル化シリカゲル(粒径5 μ m) 内径4~4.6 mm, 長さ250 mm

カラム温度: 40℃

移動相: アセトニトリル・酢酸・水混液(20:1:80)

保持時間の目安: 15分

8. 定量限界

0.02 mg/kg

9. 留意事項

試験法の概要

トリネキサパックエチル及びトリネキサパックを塩酸酸性下で試料からアセトンで抽出し、酢酸エチル・n-ヘキサン混液に転溶する。アセトニトリル／ヘキサン分配で脱脂した後、ベンゼンスルホンプロピルシリル化シリカゲルカラムで2画分に分けて溶出し、トリネキサパックエチル溶出画分についてはそのまま、トリネキサパック溶出画分についてはさらにシリカゲルミニカラムで精製した後、それぞれをHPLC(UV)で測定し、LC/MSで確認する方法である。

10. 参考文献

- 1) 環境省告示第32号「トリネキサパックエチル試験法」(平成12年4月28日)
- 2) 上路ら編著「2002年版残留農薬分析法」p.512-514, ソフトサイエンス社(2001)

11. 類型

C