

## IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-01	動物代謝	ラット	吸収、排泄および組織内分布  標識 パクロブトラゾール 10mg/kg、単回経口投与	[吸収および排泄] 投与 96 時間以内に投与放射能の 90~93%が尿および糞中に排泄された。 [組織内分布] 投与 96 時間後の放射能量はほとんどの組織中で投与量の 0.01%未満であった。肝臓および腎臓で僅かな放射能が検出されたが、投与量の 0.1% 未満であった。	Central Toxicology Laboratory ICI (英国、1983 年)	m-7
M-02	動物代謝	ラット	血中濃度および組織内分布  標識パク ロブトラゾール 5 または 250mg/kg、単回 経口投与	[血中濃度] 経口投与後 2~7 時間で最高血中濃度に達し、血中での半減期は、24 時間以内であった。 [組織内分布] 各組織中での半減期は 6~14 時間で蓄積性は認められなかった。	Central Toxicology Laboratory ICI (英国、1986 年)	m-10
M-17	動物代謝	ラット	分布(蓄積性)および排泄  標識 パクロブトラゾール 5 mg/kg、反復経口投与 最長 49 日間	[排泄] 単回投与後では、24 時間以内に尿及び糞中にそれぞれ 41.48%TAR 及び 28.76%TAR が排泄された。 49 回反復投与後では、24 時間以内に尿及び糞中にそれぞれ 43.82%TAR 及び 14.14%TAR が排泄された。 [組織内分布] 肝臓及び腎臓等の組織中に放射能が認められたものの、その濃度は低く、また、投与終了後速やかに消失することから、有意な蓄積性は認められなかった。なお、肝臓、腎臓及び血液における半減期は全て 10 日未満であった。	Hazleton Laboratories Europe Ltd. (英国、1984 年)	m-15

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
M-03	動物代謝	ラット	胆汁排泄試験、代謝物同 定および代謝経路の検討  標識 バクロブトラゾール 5 または 250mg/kg、単回 経口投与	[胆汁排泄] 胆管カニューレ挿入ラットに おいて、投与 96 時間後の胆 汁中に雄で投与量の 73～ 75%、雌で 46～64%が排泄さ れたが、糞中に排泄された放 射能量は、投与量の 3～9%と 低値であったことから、投与 放射能の大部分が吸収された 後、胆汁を経て糞中に排泄さ れると考えられた。 [代謝物および代謝経路] 主として抱合および tert-ブチ ル基の酸化により代謝され、  [ ] および [ ] を生成し、尿、 糞、または胆汁中に排泄され た。	Central Toxicology Laboratory ICI (英国、1986 年)	m-19
M-04	植物代謝	水 稻	分布、代謝物および代謝 経路の検討  標識 バクロブトラゾール、 - 標識バクロブトラソ ールおよび - 標識バクロブトラソ ール  各標識化合物を粒剤とし て 190g a.i./ha を処理	残留放射能のほとんどが稲わ ら中に分布しており、玄米中 の残留放射能は稲わらの 10% 以下であった。  稲わら中の主な代謝物は、遊 離体および抱合体の [ ] で、総残留放射能の 46～51% 検出された。  玄米中の主な代謝物として、  [ ]、 [ ] および [ ] が総残留放射能の 2～35%検 出された。	Jealott's Hill Research Station PPD ICI (英国、1986 年)	m-23

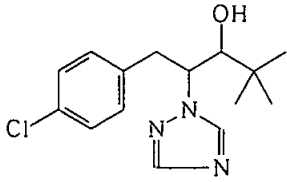
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-05	植物代謝	りんご	<p>分布、代謝物および代謝経路の検討</p> <p>標識パクロブトラゾールおよび標識パクロブトラゾール</p> <p>各標識化合物をフロアブル剤として 4 回、合計 2550g a.i./ha を処理</p>	<p>残留放射能は主に果皮に分布していた。</p> <p>果実中の総残留放射能うち、54～66% が未分解のパクロブトラゾールであった。主な代謝物として、 [ ]、 [ ] および [ ] が総残留放射能の 6～10%認められた。</p>	<p>Jealott's Hill Research Station PPD ICI (英国、1987 年)</p>	m-29
M-06 (GLP)	植物代謝	なたね	<p>代謝物および代謝経路の検討</p> <p>標識供試化合物をフロアブル剤に調製し散布</p> <p>標識パクロブトラゾール 標準量 60.4 g a.i./ha 3 倍量 191.0 g a.i./ha および 標識パクロブトラゾール 標準量 59.7 g a.i./ha 3 倍量 182.2 g a.i./ha</p>	<p>種子中の主要な代謝物は、 [ ] で、総残留放射能の 31%を占めていた。</p> <p>は、 とセリンの抱合により生成したものと考えられた。遊離の は検出されなかったため、 はパクロブトラゾールの分解直後に一時的に生成することが示唆された。</p>	<p>Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国、2003 年)</p>	m-33
M-18 (GLP)	植物代謝	トマト	<p>標識パクロブトラゾール、 標識パクロブトラゾール</p> <p>各標識化合物を 0.001mg/種子及び 0.01mg/種子の処理量で 種子に処理</p>	<p>トマト (果実) への残留は少なかった (0.001ppm 未満)。</p>	<p>Syngenta Crop Protection Inc. (米国、2005 年)</p>	m-38

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-07 (GLP)	土壌中動態	砂壤土	好氣的湛水条件  標識 パクロブトラゾールを乾燥土に 0.145ppm となるように添加した。	パクロブトラゾール[A]は急速に水相から土壌相に移行した。土壌相での消失速度は緩慢であった。代謝物、[ ]および[ ]が最大で処理放射能の0.9%検出された。	RCC Ltd (スイス国、2004年)	m-40
M-08	土壌中動態	石灰質 埴壤土 および 粗砂質 埴壤土	好氣的条件  標識 パクロブトラゾールを土壌 29.5g に 56.3μg (448g a.i./ha 相当) 添加した。	パクロブトラゾールは各土壌で分解し、主な代謝物として、 [ ] が生成し、最大で処理放射能の14.5%であった。  土壌との結合による非抽出性放射能の割合が時間の経過とともに増加し、処理放射能の17~36.9%であった。	Jealott's Hill Research Station PPD ICI (英国、1986年)	m-44
M-09	土壌中動態	砂壤土 および シルト質 埴壤土	好氣的条件および湛水条件  標識 パクロブトラゾールおよび 標識パクロブトラゾール  乾土 19.3g (粗砂質埴壤土)、13.7g (微砂質埴壤土) それぞれに各標識化合物 1kg a.i./ha 相当量を処理 好氣的条件の土壌層 3cm、嫌氣的湛水条件の土壌層 3cm、水深 2cm	好氣的条件および湛水条件ともに分解速度は緩慢であった。  主要な代謝物は、好氣的条件および湛水条件ともに [ ] で、 好氣的条件で、処理放射能の最大 16.8%、湛水条件では、最大 9.8%であった。  <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> は、好氣的条件で、処理放射能の最大 10.5%、湛水条件では、最大 4.6%であった。	Jealott's Hill Research Station PPD ICI (英国、1985年)	m-47
M-10	土壌中動態	砂質壤土 および 微砂質 軽埴土	嫌氣的湛水条件  標識 パクロブトラゾールを 12μg/mL 含む溶液を水相に 1mL 添加した。	水相および土相とも代謝物は認められず、嫌気条件下ではパクロブトラゾール[A]は安定であった。	Jealott's Hill Research Station PPD ICI (英国、1989年)	m-52
M-11 PC-04	加水分解 動態試験	緩衝液	標識 パクロブトラゾールを 10.2μg/mL となるように pH4、7 および 9 の緩衝液に添加した。	加水分解は認められず、代謝分解物の生成は認められなかった。	Jealott's Hill Research Station (英国、1983年)	m-54

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-12 PC-05	水中光分解 動態試験	緩衝液	標識 パクロブトラゾールを 10.4µg/mL となるように pH7の緩衝液に添加し、 キセンランプ(420nm、 2.5~1.9W/m <sup>2</sup> )を10日間 連続照射した。	光分解は認められず、代謝分 解物の生成は認められなかつ た。	Jealott's Hill Research Station PPD ICI (英国、1983年)	m-56
M-13 PC-07 (GLP)	水中光分解 動態試験	滅菌 自然水	標識 パクロブトラゾールを約 1.15mg/L となるように 滅菌自然水に添加し、キ センランプ(39.9W/m <sup>2</sup> 、 300~400nm)を20日間 連続照射した。	推定半減期は、東京春季の太 陽光下で123日と計算され、 [H]を含む未同定画分3が最 大14.4%、未同定画分4が最 大10%に達した。これらの画 分には複数成分が含まれてい ると推定された。	RCC Ltd (スイス国、2004年)	m-58
M-14 PC-06 (GLP)	水中光分解 動態試験	滅菌 自然水	パクロブトラゾール純品 を2.00mg/L となるよう に滅菌自然水に添加し、キ センランプ (37.6W/m <sup>2</sup> 、300~ 400nm)を7日間連続照 射した。	推定半減期は、東京春季の太 陽光下で59.9日と計算され た。	Huntingdon Life Science Ltd. (英国、2002年)	m-61
M-15 PC-03 (GLP)	土壌吸脱着	—	使用土壌：砂壤土(鹿兒 島)、砂壤土(ERTC 米 国)、微砂質埴壤土 (Wisborough 英国)、 埴壤土(Aberford 英国) 試験溶液： 標識パクロブトラ ゾール0.05、0.1、0.2、1 および2µg/mL	吸脱着平衡定数(K <sub>F<sup>ads</sup></sub> )はそ れぞれ、吸着において、 1.66、0.790、2.66、2.06 であ った。 有機炭素吸着係数(K <sub>F<sup>adsoc</sup></sub> ) は、それぞれ98.0、263、 106、40.4であった。	Huntingdon Life Science Ltd. (英国、2002年)	m-63
M-16 PC-02	生物濃縮性	ブルーギル サンフィッシュ ( <i>Lepomis macro chirus</i> )	標識 パクロブトラゾール 0.5mg/L、流水式、供試 生物125匹/80Lとし た。取込期間は14日、排 泄期間は7日とした。	濃縮係数 (魚体中濃度/水中濃度) 魚全体：34* 内臓：248 筋肉：20 蓄積性なし	Jealott's Hill Research Station (英国、1983年)	m-66
参考 資料	土壌溶脱 試験	粗砂、 壤質砂土、 石灰質 埴壤土、 粗砂質 壤土	標識 パクロブトラゾール 0.125および1.25kg a.i/ha 相当量を幅5cm、長さ 30cmの平板に供試土壌 を充填し、0.01M 塩化カ ルシウム溶液で溶脱させ た。	溶脱ピーク距離(最大放射能 の検出位置)は最大14cmで 比較物質のアトラジンよりも 少なかった。	Jealott's Hill Research Station PPD ICI (英国、1982年)	m-68

\*：試験成績書の値は44であるが、定常状態と思われる3、7、10、14日の平均値として申請者が算出

パクロブトラゾールの代謝物一覧表

記号	名称 (略称) および化学名	構造式	由来
A	パクロブトラゾール (PP333) (2RS,3RS)-1-(4-クロロフェニル)- 4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾ ール-1-イル) ペンタン-3-オール		動物、植物
B			
C			
D			
E			
F			
G			
H			

1. 動物代謝に関する試験

(1) ラットにおける代謝試験 (吸収、分布および排泄)

(資料No.M-01)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

ICI (英国)

報告書作成年：1983年

供試標識化合物：下表に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識化合物は、純度の非標識パクロブトラゾールで希釈して試験に用いた。

標識位置の設定根拠：

供試動物：Alderley Park系ラット、試験開始時8～11週齢、体重200～260g

吸収、分布および排泄試験；雌雄各3匹、

全身オートラジオグラフィー；雌雄各1匹

試験方法：

投与方法； 標識パクロブトラゾール (比放射能 Bq/mmol) をポリエチレングリコール600に溶解させて、カテーテルを用いて10mg/kg の用量で単回強制経口投与した。

オートラジオグラフィー供試ラットには、 標識パクロブトラゾール (比放射能 Bq/mmol)を同様にポリエチレングリコール600 に溶解させて、カテーテルを用いて10mg/kg の用量で単回強制経口投与した。

試料採取；尿および糞については、投与後24時間毎に96時間後まで採取した。

呼気については、投与後のラットを呼気捕集用ケージに入れ、投与48時間後まで通気下

で、ヘキサン、メタノールおよび水酸化ナトリウムを連結した各トラップに捕集した。投与96時間後のラットを屠殺し、肝、腎、生殖腺および脂肪組織を採取した。血液は心臓穿刺で採取し、その一部はさらに血漿に分けた。投与72時間後のラットを屠殺し、凍結後、マイクロームを用いて20 $\mu$ mの厚さの体軸方向の切片を作製した。切片は凍結乾燥後、X線フィルムと6週間密着させて全身オートラジオグラムを作製した。

試料調製；糞、肝腎、精巣および脂肪組織は、ポリトロンを用いてホモジナイズした。

放射能測定；尿、ケージ洗浄液、血漿および呼気トラップ液中の放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。糞と各組織ホモジネート（卵巣はそのまま）および血液中放射能は、試料をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を吸収剤に捕集させたのち、液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果：吸収および排泄；雌雄いずれも、経口投与した放射能は、速やかに尿および糞中に排泄され、投与後48時間以内に投与量の80~87%が、96時間以内に90~93%が排泄されたが、雄では主要な排泄経路は糞中（投与量の53%）であったが、雌では尿（投与量の53%）であった。

$^{14}\text{CO}_2$ として呼気中へ排泄された放射能は、投与48時間後で投与量の0.03%であった。下表に各試料中の放射能分布を示す。

性別	試料	累積排泄率（投与量に対する割合%）			
		24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
雄	尿	34.71	37.88	38.84	39.18
	糞	27.31	49.24	52.49	53.49
	ケージ洗浄液	—	—	—	0.76
	カーカス	—	—	—	0.05
	合計	62.02	87.12	91.33	93.48
雌	尿	43.96	49.72	51.75	52.60
	糞	15.53	30.27	35.37	37.00
	ケージ洗浄液	—	—	—	0.71
	カーカス	—	—	—	0.09
	合計	59.49	79.99	87.12	90.40

—：測定せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織内分布；96時間後の組織内の放射エネルギーはいずれも低く、肝臓で投与量の0.05～0.08% が検出された。

下表に各試料中の放射能分布を示す。

性別	雄		雌	
組織	濃度 (µg/g)	投与量に対する割合 (%)	濃度 (µg/g)	投与量に対する割合 (%)
肝臓	0.08	0.05	0.18	0.08
腎臓	0.02	<0.01	0.03	<0.01
生殖腺	0.01	<0.01	0.04	<0.01
脂肪組織	0.01	<0.01	0.01	<0.01
全血	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
血漿	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

投与72時間後の全身オートラジオグラフィーでは、放射能の大部分は消化管（小腸および大腸）の内容物中に認められ、その他に肝臓に検出された。

以上の結果から、パクロブトラゾールのラットにおける排泄は速く、体内の残留は非常に少ないものと結論される。

(2) ラットにおける代謝試験 (血中および組織内分布試験)

(資料No. M-02)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory

ICI (英国)

報告書作成年 : 1986年

供試標識化合物 : 下表に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識化合物は、純度の非標識パクロブトラゾールで希釈して試験に用いた。

標識位置の設定根拠 :

供試動物 : Alpk:APfSD系ラット、約8~12週齢、体重185~230g、

血中放射能測定 (第1相) ; 雌雄各6匹、組織中放射能測定 (第2相) ; 雌雄各15匹

試験方法 :

投与方法 ; 第1相の試験では、標識パクロブトラゾールをポリエチレングリコール(PEG)に溶解させて、5mg/kgおよび250mg/kg の用量で単回経口投与した。投与した供試標識化合物の比放射能は、5mg/kg投与群で Bq/g、250mg/kg投与群で Bq/gであった。

第2相の試験では、標識パクロブトラゾールを同様にPEGに溶解させて、5mg/kgおよび250mg/kgの用量で単回経口投与した。投与した供試標識化合物の比放射能は、5mg/kg投与群で Bq/gおよび250mg/kg投与群で Bq/gであった。

試料採取 ; 第1相の試験では、投与1、2、4、6、8、24、48および96時間後に、雌雄それぞれ3匹の尾静脈あるいは心臓より採血した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

第2相の試験では、5mg/kg投与群は、雌雄ともに投与 2、8、24、48および96時間後に、250mg/kg投与群では、雄は投与 6、16、26、48および96時間後に、雌では投与7、16、26、48および 96時間後にそれぞれ3匹を屠殺し、副腎、脳、性腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、血液、脂肪（腎周囲）、筋および骨（大腿）を採取した。

試料調製；肝はホモジナイズし、副腎（左右別）、脳、心臓、腎臓、肺、脾臓、脂肪（腎周囲）および筋はそのまま Soluene-350に溶解させた。骨は燃焼させるために細断した。

放射能測定；血液および骨はサンプルオキシダイザーで燃焼させて発生した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を吸収剤に捕集させた後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。各組織の Soluene-350溶解液および血漿中放射能についてもLSCで測定した。

#### 結 果：

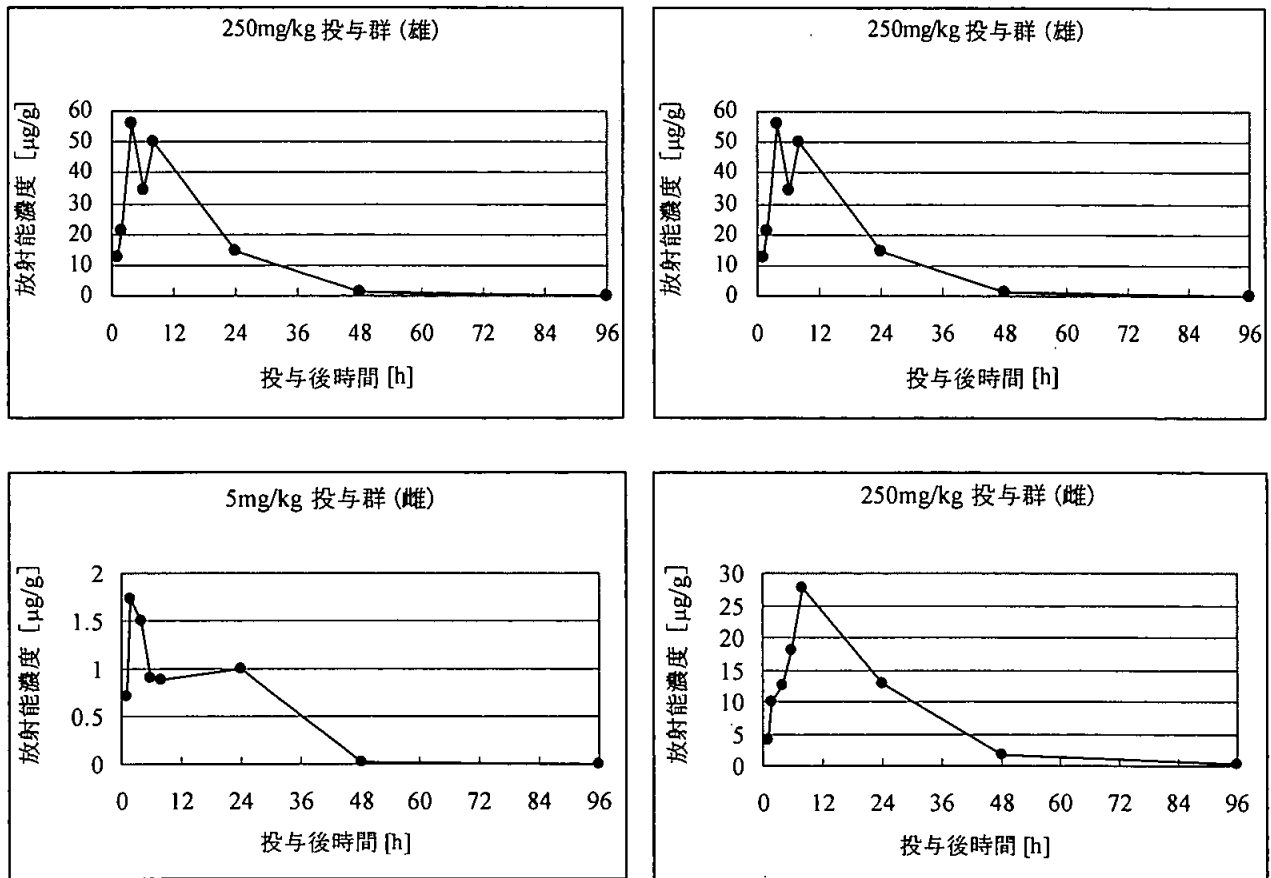
第1相試験；5mg/kg 投与群では、雌雄ともに最高血中濃度到達時間 (Tmax) は、投与 2 時間後、第2相試験の結果とあわせて考察すると、250mg/kg 投与群では、雄の Tmax は、投与 6 時間後、雌で投与 7 時間後であると考えられた。なお、これらの Tmax については、動態モデルを用いて算出した。

血中放射能濃度の測定結果を表 1 に、血中濃度の推移を示すグラフを図 1 に示す。

表1. 血中の放射能濃度 (µg/g)				
投 与 後 経 過 時 間	5mg/kg 投与群		250mg/kg 投与群	
	雄	雌	雄	雌
1	0.508	0.712	12.846	4.071
2	0.784	1.724	21.298	10.092
4	0.354	1.497	56.979	12.519
6	0.330	0.903	34.382	18.054
8	0.514	0.893	50.236	27.631
24	0.092	1.006	14.743	12.715*
48	0.026	0.023	1.132	1.688
96	0.007	0.009	0.208	0.243
AUC**	10.368	36.943	1012.620	447.899

数値は、3匹の平均値 (\*：2匹の平均値)、\*\*：申請者が計算した

図1. 血中濃度の推移



第2相試験；5mg/kg投与群において、全血における放射能の半減期は、雄で8.4時間、雌で6.2時間と算出された。副腎、脳、性腺、心臓および脾臓では放射能濃度は投与後速やかに検出限界未満まで減少したため、これらの組織では半減期を算出しなかった。最高放射能濃度は雌雄ともに肝で認められたが、それらの濃度は低く、投与量に対する割合も低かった。肝臓、腎臓及び血漿の半減期は、雄でそれぞれ13.5、10.7および8.7時間と算出され、雌でそれぞれ13.3、11.0および6.5時間と算出された。試験結果を表2に示す。

表2. 組織中の放射能濃度および投与放射能に対する割合 (5mg/kg投与群)

性別 投与後 時間 組織	雄					雌				
	2	8	24	48	96	2	8	24	48	96
副腎	0.523 (0.002)	0.857 (0.002)	<0.275 (<0.001)	<0.094 (<0.001)	<0.094 (<0.001)	2.616 (0.018)	1.800 (0.010)	0.177 (0.001)	<0.045 (<0.001)	<0.045 (<0.001)
脳	0.081 (0.013)	0.030 (0.004)	<0.010 (<0.001)	<0.010 (<0.001)	<0.010 (<0.001)	0.370 (0.059)	0.107 (0.018)	<0.005 (<0.001)	<0.005 (<0.001)	<0.005 (<0.001)
性腺	0.145 (0.030)	0.155 (0.030)	0.015 (0.003)	<0.004 (<0.001)	<0.004 (<0.001)	1.022 (0.013)	0.377 (0.005)	<0.028 (<0.001)	<0.025 (<0.001)	<0.025 (<0.001)
心臓	0.282 (0.022)	0.141 (0.011)	0.033 (0.003)	<0.009 (<0.001)	<0.009 (<0.001)	0.612 (0.044)	0.210 (0.016)	0.031 (0.002)	<0.016 (0.001)	<0.007 (<0.001)
腎臓	1.196 (0.202)	1.031 (0.179)	0.257 (0.046)	0.065 (0.012)	0.014 (0.003)	1.226 (0.186)	1.118 (0.175)	0.231 (0.037)	0.074 (0.013)	0.014 (0.002)
肝臓	6.709 (6.536)	4.076 (3.958)	0.914 (0.921)	0.203 (0.229)	0.055 (0.069)	10.961 (8.870)	11.974 (9.051)	1.436 (1.247)	0.585 (0.525)	0.106 (0.096)
肺	0.664 (0.124)	0.317 (0.074)	0.077 (0.018)	0.018 (0.005)	<0.010 (0.001)	0.987 (0.197)	0.473 (0.119)	0.065 (0.019)	0.025 (0.006)	<0.013 (0.003)
脾臓	0.148 (0.010)	0.423 (0.036)	0.024 (0.001)	<0.028 (0.002)	<0.021 (0.001)	0.350 (0.017)	0.143 (0.006)	0.016 (<0.001)	<0.009 (<0.001)	<0.008 (<0.001)
全血	0.501	0.241	0.069	0.014	<0.007	0.525	0.244	0.045	<0.020	<0.013
血漿	0.863	0.519	0.130	0.024	<0.019	0.973	0.488	0.093	<0.025	<0.018
脂肪組織	0.409	0.379	0.021	<0.008	<0.008	2.303	1.221	0.033	0.013	<0.006
筋肉	0.138	0.080	0.014	<0.007	<0.005	0.394	0.128	0.011	<0.007	<0.005
骨	0.100	0.149	0.029	0.015	<0.009	0.161	0.043	0.015	<0.011	<0.013

注) 表中の数値は、放射能濃度(μg/g)を示し、括弧内の数値は、投与量に対する割合%を示す。

250mg/kg投与群において、全血における放射能の半減期は、雄で8.9時間、雌で12時間と算出された。副腎、脳および性腺では、放射能濃度が投与後速やかに検出限界未満まで減少したため、これらの組織では、排出半減期を算出しなかった。

最高放射能濃度は、雄では肝および脂肪組織に、雌では肝、脂肪組織および副腎に認められたが、投与量に対する割合は低かった。

雄の肝、腎及び血漿の半減期は、それぞれ13.7、13.5および8.5時間と算出された。雌の肝における半減期は、12.7時間と算出されたが、腎および血漿における半減期は算出できなかった。

試験結果を表3に示す。

表3. 組織中の放射能濃度および投与放射能に対する割合 (250mg/kg投与群)

性別 投与後 時間 組織	雄					雌				
	6	16	26	48	96	7	16	26	48	96
副腎	92.468 (0.007)	32.394 (0.003)	6.189 (<0.001)	<4.141 (<0.001)	<4.141 (<0.001)	154.681 (0.020)	125.068 (0.017)	110.333 (0.016)	7.386 (0.001)	<1.790 (<0.001)
脳	23.803 (0.079)	6.819 (0.027)	0.535 (0.002)	<0.207 (<0.001)	<0.207 (<0.001)	39.843 (0.145)	44.278 (0.151)	43.663 (0.153)	6.306 (0.023)	0.449 (0.002)
性腺	21.750 (0.085)	8.437 (0.040)	1.294 (0.005)	<0.230 (<0.001)	<0.265 (<0.001)	74.031 (0.015)	66.293 (0.016)	57.454 (0.016)	1.313 (<0.001)	<1.015 (<0.001)
心臓	35.132 (0.055)	13.377 (0.026)	3.414 (0.006)	0.558 (<0.001)	<0.237 (<0.001)	31.221 (0.048)	27.711 (0.046)	26.139 (0.046)	1.180 (0.002)	<0.249 (<0.001)
腎臓	77.757 (0.292)	23.404 (0.094)	11.264 (0.045)	3.675 (0.014)	0.620 (0.002)	41.234 (0.142)	18.643 (0.067)	16.000 (0.055)	0.499 (0.002)	<0.227 (<0.001)
肝臓	147.151 (2.971)	91.210 (2.021)	43.416 (1.032)	9.069 (0.241)	1.602 (0.043)	119.971 (2.172)	119.734 (2.403)	137.129 (2.905)	22.688 (0.552)	1.934 (0.049)
肺	37.121 (0.200)	18.659 (0.105)	6.068 (0.028)	1.006 (0.006)	<0.277 (<0.001)	22.163 (0.116)	20.708 (0.122)	21.467 (0.104)	2.153 (0.012)	<0.276 (0.001)
脾臓	21.319 (0.031)	9.081 (0.012)	1.949 (0.003)	0.453 (<0.001)	<0.342 (<0.001)	25.290 (0.029)	19.298 (0.021)	19.205 (0.021)	0.607 (<0.001)	<0.303 (<0.001)
全血	24.222	11.789	6.174	0.904	<0.322	12.066	12.105	12.889	1.841	0.286
血漿	58.866	30.652	14.266	1.990	<0.643	20.115	26.134	24.958	3.850	<1.092
脂肪組織	144.346	60.827	5.529	0.682	<0.255	212.415	178.024	170.027	3.101	<0.276
筋肉	25.338	8.916	1.651	<0.231	<0.307	28.252	26.074	27.498	0.279	<0.250
骨	14.042	5.570	1.498	<0.808	<0.808	14.096	9.742	9.247	<0.561	<0.424

注) 表中の数値は、放射能濃度(μg/g)を示し、括弧内の数値は、投与量に対する割合%を示す。

以上の結果から、パクロブトラゾールを 5mg/kg または 250mg/kg の用量で雌雄ラットに単回経口投与すると 5mg/kg 投与群雌雄で投与 2 時間後までに 250mg/kg 投与群雄で投与 6 時間後、雌で投与 7 時間後にそれぞれ最高血中濃度に達した。5mg/kg 投与群の組織内最高濃度は、雌雄とも肝臓、250mg/kg 投与群雄で肝および脂肪組織、雌で肝、脂肪組織および副腎に認められたが、いずれも速やかに排出され、半減期は 6.0~14.0 時間の範囲であった。

(3) ラットにおける代謝試験（反復経口投与；排泄および分布（蓄積性））

（資料No.M-17）

試験機関：Hazleton Laboratories Europe Ltd. （英国）  
報告書作成年：1984年

供試標識化合物：下表に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識化合物は 非標識パクロブトラゾールで希釈して試験に用いた。希釈後の  
比放射活性は Bq/mgであった。

標識位置の設定根拠：

供試動物：SDラット（CrI：CD（SD）BR）、雄56匹、試験開始時約6週齢、  
試験開始時体重 144～209g

申請者注： 溶媒対照群の値について報告書中に記載が認められないため、検体を投与した  
個体のみの体重範囲を示す。

試験方法：投与回数及び屠殺時期を表1に示す。

投与方法；非標識パクロブトラゾールで希釈した 標識パクロブトラゾールをポ  
リエチレングリコール600（PEG600）に溶解させて、胃ゾンデを用いて5 mg/kg の用量で  
最長49日間、毎日強制経口投与した。

表1. 試験方法 (概要)

ケージ 番号	供試 動物数	<sup>14</sup> C標識パクロブ トラゾール 投与日数	PEG600 投与日数	屠殺時期 (最終投与後 の日数)
1	3	3	-	1
2	3	7	-	1
3	3	14	-	1
4	3	-	3, 7, 14	1
5	3	21	-	1
6	3	28	-	1
7	3	35	-	1
8	3	-	21, 28, 35	1
9	3	42	-	1
10	3	49	-	1
11	3	49	-	3
12	3	-	42, 49, 49	1, 1, 3
13	3	49	-	7
14	3	49	-	14
15	3	49	-	21
16	3	-	49	7, 14, 21
17	3	49	-	28
18	3	49	-	35
19	2	-	49	28, 35

試料採取；各ラットを決められた屠殺時期にジエチルエーテル麻酔下で放血致死させ、肝臓、腎臓、腎臓周囲脂肪及び血液を採取した。

また、ラット3例（ケージ番号：10）について、投与開始日（1回投与後）及び投与開始49日後（49回反復投与後）に24時間、代謝ケージを用いて尿及び糞を採取した。

試料調製；肝臓、腎臓の重量を測定し、それら及び脂肪組織をホモジナイズした。

放射能測定；各組織ホモジネート及び血液中放射能は、試料をサンプルオキシダイザーで燃焼させ、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

尿及び糞中の放射能については、試料をCentral Toxicology Laboratory, ICI社に送付し測定した。尿の放射能は直接、糞についてはメタノールを加え、ホモジナイズ抽出した後、LSCで測定した。また、糞の抽出残渣はサンプルオキシダイザーで燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。



結 果：

一般状態； 検体投与の影響は認められなかった。

なお、糞尿採取に用いた3例（ケージ番号：10）では、屠殺前の24時間、代謝ケージに移した際に体重減少が認められたが、ストレスによるものと考えられた。

排 泄； 投与開始日及び投与開始49日後に採取した糞尿の放射能分布を表2に示す。

単回投与後では、24時間以内に尿及び糞中にそれぞれ41.48%TAR及び28.76%TARが排泄された。

49回反復投与後では、24時間以内に尿及び糞中にそれぞれ43.82%TAR及び14.14%TARが排泄された。

表2. 排泄 (%TAR)

試料	単回投与後	49回反復投与後
尿	41.48 ± 2.45	43.82 ± 6.81
糞	28.76 ± 1.12	14.14 ± 4.78
合計	70.24 ± 2.02	57.97 ± 5.57

値は3例の平均値±SDで示す。

分布（蓄積性）及び半減期； 組織中分布（蓄積性）を表3に、半減期を表4に示す。

肝臓と腎臓における放射能濃度は、投与開始28日後（28回投与後）に定常状態に達した。血中濃度は投与期間を通して増加傾向にあったが、その値は肝臓と腎臓の値よりも低かった。

脂肪中の放射能濃度は、最高で0.148µg/g組織（パクロブトラゾール換算；3日間反復投与し、1日後に測定した結果）であった。

投与終了後、各組織中の放射能濃度は減少し、投与終了28日後には検出限界未満であった。

なお、測定した全組織において、投与49日後の測定結果が高かったが、この値は糞尿を採取した個体（ケージ番号：10）から得られた結果であり、ストレス等の影響により偶発的に高い値が検出されたと考えられることから、半減期の算出には用いなかった。したがって、各組織の半減期は投与42日後の値から算出した。

表3. 組織中分布 (蓄積性)

屠殺時期		組織中放射能濃度 <sup>a)</sup>			
最終投与後 の日数	投与日数	血液	脂肪	腎臓	肝臓
1	3	0.059	0.148	0.534	0.952
1	7	0.087	<0.081	0.539	1.30
1	14	0.057	<0.079	0.580	1.30
1	21	0.092	<0.086	0.746	2.07
1	28	0.106	0.116	1.05	2.22
1	35	0.077	0.046	0.541	1.62
1	42	0.158	0.061	0.923	2.55
1	49	0.235 <sup>b)</sup>	0.138 <sup>b)</sup>	2.73 <sup>b)</sup>	4.76 <sup>b)</sup>
3	49	0.039	<0.044	0.207	0.720
7	49	0.035	0.088	0.057	0.115
14	49	0.056	0.090	0.053	0.050
21	49	<0.027	<0.043	0.020	0.027
28	49	<0.028	<0.043	<0.022	<0.015
35	49	<0.028	0.058	<0.021	<0.016

a) 値は $\mu\text{g }^{14}\text{C}$ 標識パクロブトラゾール換算値/g 組織 で示す。

b) 糞尿採取のため、代謝ケージに移した個体 (動物番号: 29、30、31) から得た結果。ストレス等の影響により偶発的に高い値が検出されたと考えられることから、半減期の算出には用いなかった。

表4. 半減期<sup>a)</sup>

組織	投与終了後日数	
	1~7日	7~21日
肝臓 <sup>b)</sup>	1.36日	6.69日
腎臓 <sup>b)</sup>	1.56日	9.26日
血液	3.16日	

a) 投与42日後の値をもとに算出。

b) 肝臓と腎臓においては、組織中放射能濃度の消失が二相性であったことから、1~7日、7~21日に分けて示した。

以上の結果から、 標識パクロブトラゾールを反復経口投与した場合、肝臓及び腎臓等の組織中に放射能が認められたものの、その濃度は低く、また、投与終了後速やかに消失することから、明らかな蓄積性はないものと結論される。

(4) ラットにける代謝試験 (胆汁排泄試験、代謝物同定および代謝経路の検討)

(資料No.M-03 [参考資料1および2を含む])

試験機関: Central Toxicology Laboratory

ICI (英国)

報告書作成年: 1986年

供試標識化合物: 下表に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識化合物は、純度の非標識パクロブトラゾールで希釈して試験に用いた。

標識位置の設定根拠:

供試動物: Wistar系ラット、試験開始時7~11週齢、体重180~268g、

尿および糞中代謝物の同定に雌10匹、胆汁中代謝物の同定に雌雄各2匹、別途尿および糞中の排泄試験または代謝物同定に雌雄各4匹 (Hazleton Laboratories Europe で実施; 参考資料1および2) を供試した。

試験方法:

投与方法; 尿および糞中の代謝物同定に供試するラットには、比放射能 Bq/mmol の標識パクロブトラゾールをポリエチレングリコール600 に溶解させて250mg/kgの用量で単回経口投与した。

別途 Hazleton Laboratories Europe において同じ標識化合物を 5 (参考資料 1) および 250 mg/kg (参考資料 2) の用量で同様に単回経口投与した。

胆汁中代謝物同定に供試するラットには、胆管カニューレ挿入ラットにポリエチレングリコール600に溶解した比放射能 Bq/mmol の標識パクロブトラゾールを250mg/kgの用量で単回経口投与した。

試料採取；胆汁、尿および糞をそれぞれ投与後24時間毎に96時間後まで採取し、代謝物の同定または定量に用いた。

Hazleton Laboratories Europe では投与168時間後までの尿および糞を採取し、代謝物の定量に用いた（参考資料1および2）。また72時間までの試料を代謝物同定に用いた。

試料調製；糞試料は、メタノールで抽出し、抽出液と残渣に分けた。

糞試料のメタノール抽出液、尿および胆汁試料については凍結乾燥後、メタノールで抽出した。

別の尿試料についてエーテル抽出も行った。

さらに別の尿および胆汁試料について塩酸、 $\beta$ -グルクロニダーゼまたはスルファターゼにより加水分解し、得られた加水分解物をエーテルで抽出した。

代謝物同定；各溶媒抽出液中の代謝物を薄層クロマトグラフィー (TLC) および高速液体クロマトグラフィー(HPLC) で分析した。

尿および胆汁の抽出液中の代謝物はカラムクロマトグラフィーまたは HPLCで精製後、ジアゾメタンまたは n-ブチル硼酸で誘導体化後、ガスクロマトグラフィー (GC) およびガスクロマトグラフィー質量分析 (GC-MS) で分析した。さら核磁気共鳴(NMR) による同定も行った。

放射能測定；尿、糞抽出物、胆汁、尿および胆汁の溶媒抽出物およびカラムで分離した各画分の放射能は、液体シンチレーションカウンターで直接測定した。糞抽出残渣およびTLC 分取物中の放射能は、サンプルオキシダイザーで燃焼させ、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を吸収剤に捕集させた後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果：吸収および排泄；5および250mg/kg 投与群いずれについても放射能の排泄率に差はなく、投与168時間後の尿中に投与量の48～75%、糞中に20～48% が排泄された。胆管カニユーレ挿入ラットでは、投与96時間後の胆汁中に雄で投与量の73～75%、雌で46～64% が排泄されたが、糞中に排泄された放射能量は、投与量の3～9%と低値であったことから、投与放射能の大部分が吸収された後、胆汁を経て糞中に排泄されると考えられた。次表に各投与群における投与量に対する累積排泄率%を示す。

投与量	試料	累積排泄率（投与量に対する割合%）	
		雄	雌
250mg/kg <sup>1)</sup>	尿	実施せず	38.7～70.1
	糞	実施せず	14.2～44.9
250mg/kg <sup>2)</sup>	尿	18.2～21.9	30.3～34.9
	糞	2.5～3.0	3.6～9.4
	胆汁	73.0～74.7	46.4～63.7
5mg/kg <sup>3)</sup>	尿	50.6～67.9	48.4～75.2
	糞	27.6～45.1	20.2～39.4
250mg/kg <sup>3)</sup>	尿	51.3～59.2	47.9～55.3
	糞	36.4～46.5	40.1～47.6

1)：投与72時間後までの累積試料

2)：投与96時間後までの累積試料

3)：投与168時間後までの累積試料 (Hazleton Laboratories Europe で実施；参考資料2)

代謝物同定および代謝経路；尿および糞中には、極性画分以外に2種の代謝物が認められ、これらは HPLCで精製後、GC-MSおよびNMRにより、[C] および  
[B] が同定された。また、胆汁中では [C]  
 が同定された。尿、糞および胆汁中の極性画分の酸加水分解により、  
[B] (尿および糞中)、 [C] (胆汁中) が生成した。ま  
 た、β-グルクロニダーゼ処理では、 [B] を生成した。さ  
 らに、β-グルクロニダーゼおよびスルファターゼ処理によっても加水分解されない極性  
 代謝物が存在した。これらの結果から、尿、糞および胆汁中の極性代謝物の1つは  
[B] のグルクロン酸抱合体と推定された。  
 尿中代謝物として、雄では [C] が最も多く、投与量の39%を占  
 めた。その他に [B] のグルクロン酸抱合体および  
[B] の未同定抱合体がそれぞれ投与量の3および4% を占めた。  
 雌では [B] の抱合体が多く検出された。  
 糞中代謝物として、 [B] のグルクロン酸抱合体およびそ  
 の未同定抱合体が検出され、投与量の7～26% を占めた。また、  
[C] (2～13%) の他に [B] (1～6%) が検出された。  
 胆汁中では、 [B] のグルクロン酸および未同定抱合体が  
 多く、投与量の 50% を占めた。  
 糞中では、投与量の約5% の未変化パクロプロラゾールが検出されたが、尿および胆汁中  
 には痕跡程度であった。  
 下表に代謝分解の概要を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物	投与量に対する割合 (%)					
	雄			雌		
	尿 <sup>1)</sup>	糞抽出物 <sup>1)</sup>	胆汁 <sup>2)</sup>	尿 <sup>1)</sup>	糞抽出物 <sup>1)</sup>	胆汁 <sup>2)</sup>
パクロブトラゾール [A] (遊離体)	痕跡	5	痕跡	痕跡	5	痕跡
[B] (遊離体)	—	1~6	—	—	1~6	—
[B] (グルクロン酸抱合体)	3	7~23	50	6	8~26	38
[B] (未同定抱合体)	4			25		13
[C] (遊離体)	39	2~11	6	14	2~13	2
[C] (未同定抱合体)	—	—	10	—	—	—

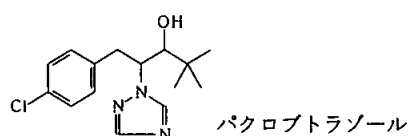
- 1) ; Hazleton Labにて調製された 250 mg/kg 経口投与72時間後までの累積試料を分析 (参考資料2)  
 2) ; 投与96時間後までの累積試料で分析 - ; 検出せず

以上の結果から、経口投与されたパクロブトラゾールは速やかに吸収され、急速に代謝されて尿中および胆汁中に排泄されることが考えられる。

代謝パターンは主として抱合および の酸化 ( および  
の生成) と考えられる。

パクロブトラゾールのラットにおける推定代謝経路を下図に示す。

図 パクロブトラゾールの推定代謝経路



2. 植物代謝に関する試験

(1) 水稻における代謝試験

(資料No.M-04)

試験機関： Jealott's Hill Research Station,  
PPD ICI (英国)

報告書作成年： 1986年

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試作物：水稲（品種；イシカリ）

試験方法：

栽培条件；直径33cmのポットに砂壤土を入れ、水深3～4cmとなるように湛水した。ポット当り6本の苗を移植し、計7個のポットを準備した。

処理方法；各 標識パクロブトラゾールを0.6%粒剤に調製し、各ポットに散布した。処理量は標識パクロブトラゾールとして約1.63mg（圃場施用量換算値約190g a.i./ha）、散布は、出穂26日前に実施した。各ポットの割り当ては、下表の通りとした。

ポット	処 理
1	対照区(無処理)
2	対照区(無処理)
3	標識パクロブトラゾール処理区
4	標識パクロブトラゾール処理区
5	標識パクロブトラゾール処理区
6	標識パクロブトラゾール処理区
7	標識パクロブトラゾール処理区

試料採取；散布83日後に収穫し、稲わら、もみ殻および玄米に分別し、稲わらおよび玄米を分析に供した。

分析方法；稲わら試料については、均一化後、アセトニトリルで抽出し、続いてアセトニトリル/水（1：2）で抽出し、抽出液と抽出残渣に分離した。

抽出液については、アセトニトリルを留去後、残った水溶液を酢酸エチルで抽出し、水相と酢酸エチル相を分離した。

水相および酢酸エチル相のそれぞれに塩酸水溶液（4M）を添加して還流後、pH5に調整し、再度酢酸エチルで抽出し、各酢酸エチル相の放射能画分を薄層クロマトグラフィー（TLC）で同定および定量した。尚、 標識パクロブトラゾールを処理した試料では、最初の酢酸エチル抽出後に得られた水相について、陽イオン交換カラムで精製後、水溶性放射能画分をTLCで同定および定量した。

アセトニトリル/水の抽出残渣については、塩酸水溶液(4M)を添加して還流後、pH5に調整し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル相の放射能画分を薄層クロマトグラフィー（TLC）で同定および定量した。

玄米試料については、均一化後、アセトニトリルで抽出し、続いてアセトニトリル/水（1：2）で抽出し、抽出液と抽出残渣に分離した。



抽出液については、アセトニトリルを留去後、残った水相を酢酸エチルで抽出し、水相および酢酸エチル相を分離した。

水相および酢酸エチル相のそれぞれに塩酸水溶液 (4M) を添加して還流後、pH5に調整し、再度酢酸エチルで抽出し、各酢酸エチル相の放射能画分を薄層クロマトグラフィー (TLC) で同定および定量した。尚、標識パクロブトラゾールを処理した試料の水相の一部については、陽イオン交換樹脂で精製後、水溶性放射能画分を TLC で同定および定量した。

アセトニトリル/水の抽出残渣については、水を加えて還流後、上清と残渣に分離した。上清については、陽イオン交換カラムで精製後、得られた溶出液に塩酸水溶液 (4M) を添加して還流し、pH5に調整後、再度酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル相の放射能画分を薄層クロマトグラフィー (TLC) で同定および定量した。

残渣については、塩酸水溶液 (4M) を添加して還流後、水溶液と残渣に分離した。水溶液をpH5に調整し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル相をSpralyte-NH<sub>2</sub>充填カラムで精製し、酢酸エチル溶出液中の放射能画分を薄層クロマトグラフィー (TLC) で同定および定量した。尚、標識パクロブトラゾールを処理した玄米試料の抽出残渣については、分画は行わなかった。

稲わらおよび玄米試料とも各アセトニトリル抽出液、各酢酸エチル抽出画分あるいは水溶性画分の放射能については、抽出液の一部を採取して直接液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

抽出残渣はサンプルオキシダイザーで燃焼させ、発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を2-メトキシアミンで捕集し、LSCで放射能を測定した。

結果：各 標識パクロブトラゾール処理の稲わらおよび玄米中の総残留放射能 (mg/kg) を表1に示す。

稲わら中で同定された成分は、パクロブトラゾール [A]、[E] および  
[B] およびそれらの抱合体であり、  
[F] も少量存在していた。

稲わら中の代謝物分解の概要を表2に示す。

玄米中の放射性残留物は主に[E] および  
であった。また、パクロブトラゾール [A]、[F]  
それらの抱合体も少量存在していた。[B] および  
玄米中の代謝物分解の概要を表3に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表1. 総残留放射能 (mg/kg)

供試化合物	分析部位	稲わら	玄米
	無処理		<0.01
標識パクロブトラゾール		2.40	0.21
標識パクロブトラゾール		1.69	0.05
標識パクロブトラゾール		1.36	0.04

表2. 代謝物分解の概要/稲わら

代謝物	標識 パクロブトラゾール		標識 パクロブトラゾール		標識 パクロブトラゾール	
	% <sup>1)</sup>	mg/kg	% <sup>1)</sup>	mg/kg	% <sup>1)</sup>	mg/kg
パクロブトラゾール[A] <sup>2)</sup>	18.3	0.43	18.6	0.31	27.8	0.38
[D]	0.2	<0.01	0.6	0.01	0.6	0.01
[B] <sup>2)</sup>	50.9	1.22	46.4	0.78	50.4	0.68
[E]	1.6	0.04	検出せず		検出せず	
[F]	1.9	0.05	検出せず		検出せず	
TLC上の原点付近の画分	検出せず		2.7	0.05	検出せず	
未同定画分	3.3	0.08	1.1	0.02	9.2	0.13
非分離画分	3.6	0.09	4.4	0.07	3.4	0.05
非抽出画分	3.6	0.09	4.0	0.07	4.1	0.06

1): 総残留放射能に対する割合%

2): 遊離体および抱合体の含量値

表3. 代謝物分解の概要／玄米

代謝物 \ 供試化合物	標識 パクロブトラゾール		標識 パクロブトラゾール		標識 パクロブトラゾール	
	% <sup>1)</sup>	mg/kg	% <sup>1)</sup>	mg/kg	% <sup>1)</sup>	mg/kg
パクロブトラゾール [A] <sup>2)</sup>	3.7	0.008	16.4	0.009	17.3	0.008
[D]	0.1	<0.001	0.6	<0.001	1.0	<0.001
[B] <sup>2)</sup>	2.3	0.005	20.0	0.010	22.2	0.009
[G]	1.0	0.002	検出せず		検出せず	
[E]	34.5	0.072	検出せず		検出せず	
[F]	31.9	0.067	検出せず		検出せず	
未同定画分	4.4	0.009	7.0	0.004	14.1	0.006
非分離画分	3.6	0.008	3.1	0.002	1.2	<0.001
非抽出画分	5.1	0.010	3.7	0.002	3.6	0.002

1): 総残留放射能に対する割合%

2): 遊離体および抱合体の合量値

以上の結果から、パクロブトラゾールは水稲においてその大部分が代謝され、稲わらでは主に

[B] の抱合体を生成し、玄米では

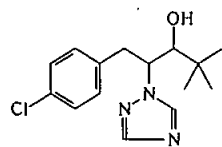
[E] および

[F] を生成すると考えられる。

パクロブトラゾールの稲における推定代謝経路を図1に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1. パクロブトラゾールの稲における推定代謝経路



パクロブトラゾール [A]

(2) りんごにおける代謝試験

(資料No.M-05)

試験機関：Jealott's Hill Research Station,  
PPD ICI (英国)

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
放射化学的純度	

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試作物：りんご (品種名 Cox's Orange Pippin) 3樹

試験方法：

処理方法；各標識化合物を25%フロアブルに調製し、3樹うち1本に  
ブトラゾール (比放射能 \_\_\_\_\_ を、別の1本には \_\_\_\_\_

ゾール (比放射能 \_\_\_\_\_ ) を散布し、残りの1本を対照 (無処理) とした。

各供試標識化合物は次表に従って散布した。

標識パクロ

標識パクロブトラ

処 理	処理時期	処理量 (g a.i./ha)
1回目	緑化期	600
2回目	落花3週後	650
3回目	落花9週後	650
4回目	収穫21日前	650

試料採取；最終処理21日後に各りんごの木から約40個のりんごの果実を採取し、放射能測定および代謝物画分の分析に供した。一部の果実については果皮、果肉および種子に分離して放射能測定および代謝物画分の分析に供した。

分析方法；各試料を均一化後、アセトニトリルで抽出し、続いてアセトニトリル/水（1：2）で抽出し、抽出液と抽出残渣に分離した。

抽出液については濃縮し、pH5に調整後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル相を濃縮して薄層クロマトグラフィー（TLC）で分析した。水層には塩酸水溶液（4M）を加えて1時間の加熱還流後、pH5に調整し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を濃縮してTLCで分析した。

残りの水層については、pH7に調整後、イオン交換クロマトグラフィーで精製し、TLCで分析した。

アセトニトリル/水抽出残渣については、塩酸水溶液（4M）を加えて1時間の加熱還流後、pH5に調整し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を濃縮し、TLCで分析した。

各抽出液中の残留放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）で直接測定した。抽出残渣中の残留放射能は、サンプルオキシダイザーで試料を燃焼させ、燃焼生成物を吸収剤に吸収させた後、LSCで測定した。

また、各画分中の代謝物は、TLCで分離および同定した後、TLCリニアアナライザーで定量した。

結 果：りんごに処理した放射能の大部分は、りんごの果皮に分布していた。

りんご果実の各部位における総残留放射能濃度（アセトニトリル抽出液中および抽出残渣中の放射能の合計）を表1に示す。

表1. りんご果実の各部位における総残留放射能濃度（mg/kg）

供試化合物	分析部位	果 皮	果 肉	種 子	全果実
	標識パクロブトラゾール		0.99	0.12	0.42
標識パクロブトラゾール		0.83	0.079	0.11	0.23

各放射能画分を分析した結果、全果実において、総残留放射能の54～66% がパクロブ  
 トラゾール [A] であった。代謝物として [B] (総残留放射  
 能の6～9%)、 [C] (総残留放射能の0.4～0.5%)、  
 [D] (総残留放射能の1%) が認められた。  
 また、いずれの代謝物とも遊離体および抱合体として存在していた。  
 代謝分解の概要を表2および表3に示す。

表2. 代謝分解の概要／

標識パクロブトラゾール

供試標識化合物	標識パクロブトラゾール							
	果 肉		果 皮		種 子		全果実	
	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>
パクロブトラゾール [A] <sup>3)</sup>	47	0.056	78	0.770	4	0.017	54	0.170
[D] <sup>3)</sup>	1	0.001	0.8	0.008	3	0.013	1	0.003
[C] <sup>3)</sup>	—	—	2	0.020	—	—	0.4	0.001
[B] <sup>3)</sup>	7	0.008	4	0.040	1	0.004	6	0.019
[E] <sup>3)</sup>	6	0.007	3	0.030	48	0.200	6	0.019
[F] <sup>3)</sup>	13	0.016	0.6	0.006	3	0.013	10	0.032
未同定画分	13	0.016	8	0.079	14	0.059	12	0.038
非極性画分	9	0.011	3	0.030	5	0.021	9	0.029
極性画分	9	0.011	9	0.089	19	0.080	9	0.029

- 1) : 総残留放射能に対する割合%  
 2) : 試料中の放射能濃度  
 3) : 遊離体および抱合体の含量値

表3. 代謝分解の概要／

標識パクロブトラゾール

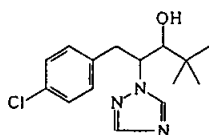
供試標識化合物	標識パクロブトラゾール							
	果 肉		果 皮		種 子		全果実	
	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	ppm <sup>2)</sup>
パクロブトラゾール [A] <sup>3)</sup>	63	0.050	75	0.620	20	0.022	66	0.150
[D] <sup>3)</sup>	1	0.001	3	0.025	—	—	1	0.002
[C] <sup>3)</sup>	—	—	2	0.017	14	0.015	0.5	0.001
[B] <sup>3)</sup>	10	0.008	5	0.042	10	0.011	9	0.021
未同定画分	7	0.006	6	0.050	45	0.050	7	0.016
非極性画分	10	0.008	2	0.017	12	0.013	8	0.018
極性画分	—	—	12	0.100	16	0.018	2	0.005

- 1) : 総残留放射能に対する割合%。  
 2) : 試料中の放射能濃度  
 3) : 遊離体および抱合体の含量値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、パクロブトラゾールはりんごの果実において大部分が未変化であり、主要な代謝物は [E] および [B] であると考えられる。  
パクロブトラゾールのりんごにおける想定代謝経路を図1に示す。

図1. パクロブトラゾールのりんごにおける想定代謝経路



パクロブトラゾール [A]



(3) なたねにおける代謝試験

(資料No.M-06)

試験機関：Syngenta Jealott's Hill International  
Research Centre (英国)

報告書作成年：2003年 [GLP対応]

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試植物：なたね (品種名：Global)

各供試標識化合物の処理にポット (上部直径46cm、深さ32cm、底部直径40.5cm) 10個を割り当て、ポット当りの植物数を約15本とした。

これらのポットを5個ずつ2群に分けて、標準量および3倍量の供試標識化合物を処理した。

試験方法：

処理方法；各供試標識化合物をフロアブル剤に調製し、所定量の水で希釈した後、エアゾールスプレー容器を用いて供試植物に散布した。散布時の供試植物の生育ステージは、茎の伸長期から花蕾出現時であった。

各供試標識化合物の処理量については、下表に示す。

供試標識化合物	処理区	ポット数	処理量
標識	標準量	5	60.4 g ai/ha
	3倍量	5	191.0 g ai/ha
標識	標準量	5	59.7 g ai/ha
	3倍量	5	182.2 g ai/ha

試料採取；下表に示す日程で試料を採取した。

植物試料は土壌上部約3cmの茎部を切断して採取し、成熟種子は、鞘から分離した。

供試標識化合物	処理区	試料採取
標識	標準量	未成熟植物（処理90日後） 成熟植物（処理117日後）
	3倍量	成熟植物（処理120日後）
標識	標準量	未成熟植物（処理90日後） 成熟植物（処理125日後）
	3倍量	成熟植物（処理125日後）

残留放射能測定および代謝物同定；各試料を均一化後、アセトニトリル/水（8：2）、水およびアセトンで順次抽出し、各抽出液中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。各抽出液とも、有機溶媒を蒸散させた後、酢酸エチルで抽出した。

抽出残渣については、燃焼後、放射能をLSCで測定した。

種子試料の抽出残渣については、さらにドデシルスルホン酸ナトリウム水溶液（2%、w/v）抽出、ドリセラゼによる酵素的加水分解および塩酸による加水分解を順次行い、各反応液の上清中に含まれる放射能をLSCで測定した。加水分解処理後の抽出残渣については、燃焼後、放射能をLSCで測定した。

総残留放射能は、各植物試料の一部を燃焼後、放射能をLSCで測定した。各画分中の代謝物については、代謝物の標準品とのTLCクロマトグラフィーにより確認した。

結果：各試料の総残留放射能を表1に示す。

標準量および3倍量の 標識化合物を処理したなたねの種子における総残留放射能は0.01mg/kg以下であったため、この試料については、これ以上の分析を実施しなかった。

標準量の 標識化合物を処理したなたねの種子における総残留放射能は0.17mg/kgであり、代謝物の特性検討および同定が可能な量であったため、3倍量を処理したなたね種子の試料は使用しなかった。

表2に処理90日後の全植物における抽出性画分の分布を示す。

有機溶媒抽出性画分には、総残留放射能の15.7～51.1%、水溶性画分には、15.2～49.9%の放射能が含まれており、このうち、パクロブトラゾールに相当する画分は、有機溶媒抽出画分のみ認められ、総残留放射能の2.7～10.9% (0.005～0.035mg/kg) であった。

表3に種子試料中の抽出性画分の分布を示す。

種子試料の有機溶媒可溶性画分には、痕跡程度のパクロブトラゾール[A] が検出された (総残留放射能の0.03%、0.0001 mg/kg)。放射能の多くが水溶性画分に移行し、水溶性画分には7個以上の代謝物が含まれており、主要代謝物は [E] (総残留放射能の31.1%、0.058 mg/kg) であることが確認された。その他に総残留放射能の5%を超える単体の未同定代謝物は認められなかった。種子の有機溶媒抽出後の残渣中の放射能は、総残留放射能の20.1%であった。ドデシルスルホン酸ナトリウム水溶液抽出、酵素および酸による加水分解では、多くの代謝物画分が得られた。これらの画分は、最大で総残留放射能の4.8%に相当していた。

パクロブトラゾールのなたねにおける想定代謝経路を図1に示す。

パクロブトラゾールの代謝分解により多くの極性代謝物が生成した。

主要代謝物は、 [E] であった。 [E] は、 とセリンの抱合により生成したものと考えられた。遊離の は検出されなかったため、 はパクロブトラゾールの分解直後に一時的に生成すると考えられた。

表1 各試料の総残留放射能 (mg/kg)

試料		抽出性および 残渣中*の 測定値の含量 (mg/kg)	燃焼/LSCに よる測定結果 (mg/kg)
なたね種子	環 標識	標準量処理	0.1879
		3倍量処理	測定せず
	標識	標準量処理	測定せず
		3倍量処理	測定せず
処理90日後の なたね全植物	環 標識	標準量処理	0.2025
		3倍量処理	0.6855
	標識	標準量処理	0.0311
		3倍量処理	0.2282

\*: 残渣中の放射能は、燃焼/LSCで測定した。

表2 処理90日後の全植物における抽出性画分の分布

試料		総残留 放射能	有機溶媒 可溶性画分	水溶性 画分
標識化合物処 理90日後のなた ね全植物	標準量 処理	%*	—	23.2 (2.7)
		mg/kg	0.1993	0.0467 (0.0054)
	3倍量 処理	%*	—	15.7 (5.1)
		mg/kg	0.6256	0.1076 (0.0350)
標識化合物処理 90日後の なたね全植物	標準量 処理	%*	—	51.1 (10.9)
		mg/kg	0.0302	0.0159 (0.0034)
	3倍量 処理	%*	—	39.0 (9.3)
		mg/kg	0.2196	0.0890 (0.0212)

\*: 総残留放射能に対する割合%

有機溶媒可溶性画分の ( ) は、パクロブトラゾール画分の値を示す。

水溶性画分にはパクロブトラゾールは認められなかった。

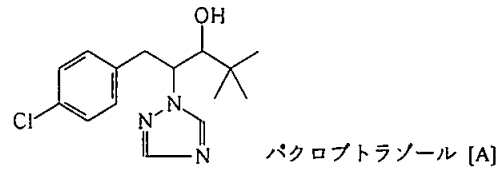
表3 種子試料中の抽出性画分の分布

試料		総残留 放射能	ヘキサン 抽出画分	酢酸エチル 抽出画分	水溶性画分	アセトン 抽出画分
標識化合物 標準量処理	%*	—	0.1	0.8	62.8	4.0
	mg/kg	0.1666	0.0002	0.0015	0.1179	0.0075

\*: 総残留放射能に対する割合%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1 パクロブトラゾールの想定代謝経路



(4) トマト (種子処理) における代謝試験

(資料No.M-18)

試験機関 : Syngenta Crop Protection Inc. (米国)

報告書作成年 : 2005年 [GLP対応]

供試標識化合物 : 以下に示す。

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠 :

供試植物 : トマト (品種名 : HYB TOMATO FRESH/SEBRING)

試験方法：

処理方法； および 識化合物をトルエンで調製し、白試料（フロアブル剤）を事前に処理し2時間乾燥させた種子（20粒）に、0.001 mg/種子（標準量）及び0.01mg/種子（10倍量）の用量で処理した。その他に、白試料の事前処理のみ行った無処理対照群も設けた。

栽培方法・試料採取；

検体を処理した種子を播種し、約1か月後に苗（丈：15～25cm）をポットに移植し（1株/ポット）、ハウス内で栽培した。標準量及び10倍量処理区からは各10株、対照区からは5株を移植した。

トマトの成熟具合に応じて、検体処理後93日～145日の間に試料（トマト果実）を採取した。

残留放射能測定および代謝物同定； 試料をホモジナイズし燃焼後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

なお、全試料の残留放射能濃度が0.001ppm未満であったことから、抽出及び代謝物の同定は行わなかった。

結果： 各試料の総残留放射能を表1に示す。

全試料における残留放射能濃度は定量限界未満であった。

表1. 総残留放射能

処理区	処理量 (mg/種子)	放射能濃度 (ppm)
標識化合物	0.001 (標準量)	0.00014 <sup>a)</sup>
	0.01 (10倍量)	0.00054 <sup>a)</sup>
標識化合物	0.001 (標準量)	0.00032 <sup>a)</sup>
	0.01 (10倍量)	0.00027 <sup>a)</sup>

a) 定量限界未満 (定量限界： 標識化合物 0.0035ppm、 標識化合物 0.0036ppm)

以上より、パクロブトラゾールをトマトの種子に処理した場合、トマト（果実）への残留は少なかった。

3. 土壌中動態に関する試験

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験

(資料No.M-07)

試験機関：RCC Ltd. (スイス国)

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試土壌：土壌は使用前に2mmの篩を通した。土性は以下の通りである。

採取場所	シンジェンタ・ジャパン株式会社 中央研究センター（牛久）、水田圃場
土壌分類*	砂壤土
粒径分布	
粘土%	19.0
シルト質%	21.5
砂質%	59.5
pH (CaCl <sub>2</sub> )	5.47
有機炭素 (%)	3.02
CaCO <sub>3</sub> (%)	<0.1
総窒素 (%)	0.23
陽イオン交換能 (meq/100g乾燥土)	18.9
最大保水量 (g/100g乾燥土)	46.2
微生物バイオマス (mg 微生物炭素/100g乾燥土)	
試験開始前	89.0
試験終了時	91.9

\*：申請者が国際基準に基づいて記載



試験方法：

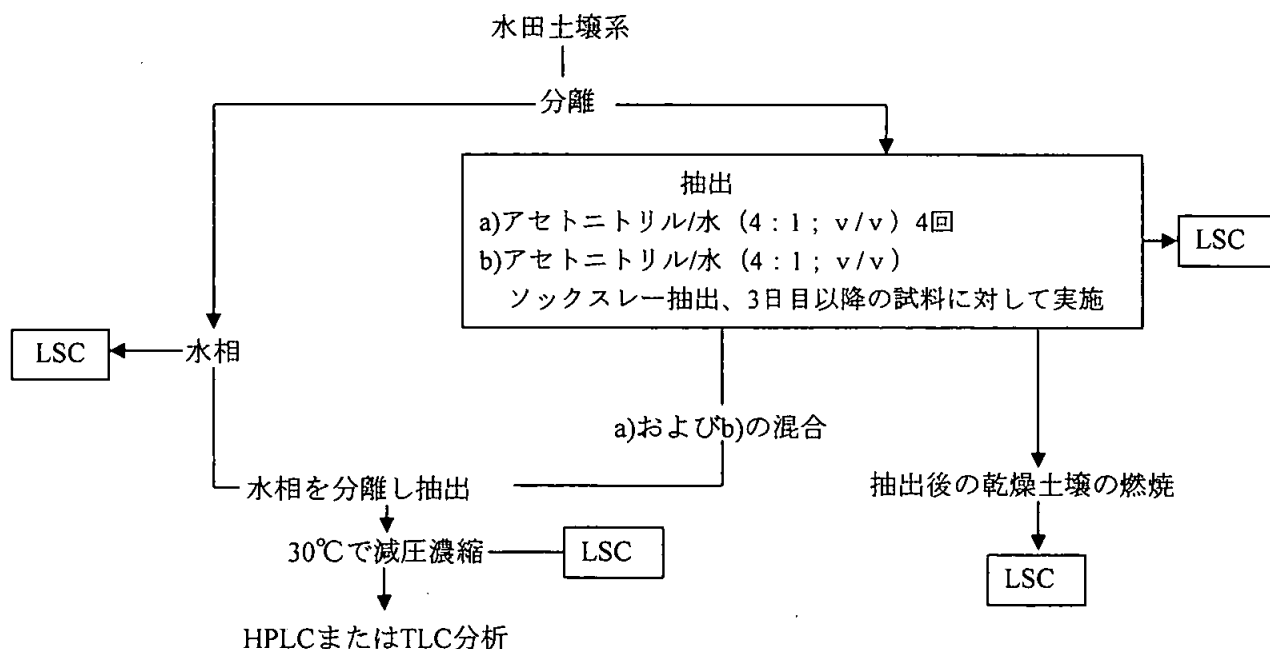
プレインキュベーション；500ml容のガラス製フラスコ（内径5.3cm、表面積22.1cm<sup>2</sup>）に水田土壌250g（乾燥重量206g相当）を入れ、約6.2cmの深さとした。

これに、精製水200mlを加えて、水深約2.6cmとした。加湿した空気を送り、遮光下、25℃で約1ヶ月間プレインキュベートした。水のpHおよび酸素含有量、水・土壌の酸化還元電位を測定し、土壌に十分な還元層が形成されている事を確認した。

<sup>14</sup>C標識被験物質の施用； 標識したパクロブトラゾールを水/アセトン（8/2）溶液に溶解し、放射活性から濃度を確認した。施用液の濃度は1.55mg/20mlであった。本施用液380μlを各試験系に施用して水・土壌中に均一に分布させた（対乾燥土壌0.145ppm）。これは、最大慣行処理量の0.18kg/haに相当する（土壌密度1.3g/mlの土壌表層10cmに均一に分布すると想定）。

試料採取；暗所、25℃でインキュベートし、湿空気を送り好気条件に保った。

インキュベート0、3、7、14、29、63および120日後に土壌/水試料を2連で採取した。揮発成分は水酸化ナトリウムおよびエチレングリコール溶液にトラップしたが、揮発成分生成が少なかったことから、試料採取は31、61、91および120日後のみとした。



結果：試験系中での物質収支を表1、パクロブトラゾール[A]および代謝物の変化を表2、さらに、パクロブトラゾール[A]の半減期を表3に示した。又、パクロブトラゾール[A]の好氣的湛水土壤中での推定主要代謝経路を図1に示した。

回収率は95.8~100.9%であった。パクロブトラゾール[A]の水相から土壌相への移行は急速で移行半減期は約1時間（水相中分解半減期は約1日）であった。

パクロブトラゾール[A]の土相中および水田系全体での半減期は734および639日で消失速度は緩慢であった。微量の代謝物 [D]および [G] が検出された (図1)。その他、試験終了時に土壌結合非抽出物は12%であった。

表1. 放射能の分布 (処理量に対する割合%)

物質収支		インキュベーション日数						
		0	3	7	14	29	63	120
水相		4.5	7.1	2.8	3.7	2.0	1.4	0.9
土相	室温抽出*	92.7	83.5	79.8	74.6	75.3	63.5	62.7
	ソックス抽出*	n.p	8.6	13.5	14.3	16.1	23.1	21.5
	非抽出	3.4	1.6	3.6	5.4	5.3	7.9	12.0
	計	96.1	93.7	96.7	94.3	96.6	94.4	96.2
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>		n.p	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
有機揮発物質		n.p	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
回収率		100.6	100.9	99.6	98.0	98.6	95.8	97.1

\* : 2連の数字を申請者により平均値を算出、n.p : 測定せず

表2. 代謝分解の概要 (処理量に対する割合%)

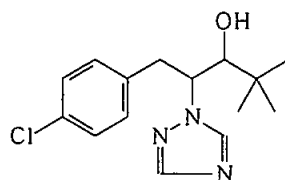
化合物		インキュベーション日数						
		0	3	7	14	29	63	120
パクロブトラゾール[A]	水	4.5	7.1	2.8	3.6	1.7	1.2	0.6
	土	92.7	92.1	93.2	88.9	91.3	84.9	82.6
	計	97.1	99.2	96.0	92.5	93.0	86.1	83.2
[D]	水	0	0	0	0	0	0	<LQ
	土	0	0	0	0	0	0.9	0.7
	計	0	0	0	0	0	0.9	0.7
未同定2	水	0	0	0	0	0	0	0
	土	0	0	0	0	0	0	0.7
	計	0	0	0	0	0	0	0.7
未同定4	水	0	0	0	0	0	0	0
	土	0	0	0	0	0	0.8	0
	計	0	0	0	0	0	0.8	0
未同定5	水	<0.1	0	0	0.1	0.1	0.2	0.1
	土	0	0	0	0	0	0	0.3
	計	<LQ	0	0	0.1	0.1	0.2	0.4
未同定8	水	0	0	0	0	0.1	0	0
	土	0	0	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	0	0.1	0	0
未同定9	水	0	0	0	0	0.1	0	0
	土	0	0	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	0	0.1	0	0
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>		n.p*	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
他の揮発成分		n.p	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
非抽出物		3.4	1.6	3.6	5.4	5.3	7.9	12.0
合計		100.6	100.8	99.6	97.9	98.6	95.8	97.1

<LQ : 定量限界以下、\* : 測定せず

表3 パクロブトラゾールの半減期

パクロブトラゾール[A]	水相		土相	水田系全体
	(土壌への)移行	分解		
半減期(DT50)	1.1時間	22時間	734日	639日
DT90	4時間	3日	>1000日	>1000日
相関係数	0.9922	0.9922	0.9922	0.9534

図1. パクロブトラゾールの好氣的湛水土壌での推定主要代謝経路



パクロブトラゾール[A]

(2) パクロブトラゾールの土壌中での好氣的動態試験

(資料No.M-08)

試験機関：Jealott's Hill Research Station (英国)  
報告書作成年：1986年

供試標識化合物：下表に示す

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試土壌：下表に示す

土 壌	Gore	18 Acres
採取地	英国	英国
土壌分類	石灰質埴壤土	粗砂質壤土
pH	7.7	6.8
有機物含量 (%)	14	4.0
リン (ppm)	23	30
カリ (ppm)	90	120
マグネシウム (ppm)	198	85
CEC (meq/100g土壌)	45	20
粒径	粘 土 (%)	13
	シルト (%)	44
	砂 (%)	43*
		60*

\*：申請者により、細砂と粗砂の合計として算出

試験方法：

試料調製；各土壌は2mmメッシュのふるいにかけて後、脱イオン水を添加することにより、供試液処理後の土壌水分含量が最大容水量の40%となるようとした。水分調製後、土壌 (29.5g) をガラスポット (高さ3cm、直径4cm) に計り採った。

10%メタノールに溶解した 標識パクロブトラゾール  
56.3 $\mu$ g(0.448kg a.i./ha相当)を土壌表面に処理した。処理したガラスポットには0.1L/  
分の流量で空気を送り込んだ。  
培養条件は25°Cで、約4週間毎に約2mLの滅菌水蒸留水を添加することで、水分条件  
を維持した。

試料採取；処理土壌から発生する空気を、2本のエタノールアミンを含有する管を通過させ、  
 $^{14}\text{CO}_2$ をトラップ溶液（エタノールアミン）で捕集した。  
全ての土壌ポットから0時間、6、12、20週後に採取した。

残留放射能の測定および代謝物の同定；各分析時に土壌をメタノールで抽出（ソックスレー法  
で18時間）した後、n-ヘキサン：アセトン（1：1）でさらに18時間還流した。抽出  
した放射能はシンチレーションカウンターで計測し、定量した。  
土壌での残留量（非抽出性放射能）は、凍結乾燥し粉碎した土壌からサンプルを取  
り、燃焼後、補足した $\text{CO}_2$ をシンチレーションカウンターで計測した。  
処理土壌からの抽出物は、減圧濃縮後、TLC分析を行なった。  
土壌抽出物質中の [D]とその分解物は、TLCプレートのオ  
ートラジオグラフを作成し、放射性バンドの位置をマークすることにより測定した。  
各画分中の放射能は燃焼させ、発生した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカウンターで計測  
した。

試験結果：試験結果を下表に示した。パクロブトラゾールを各土壌に施用することにより分解が起  
こり、 [D]と同定した物質の生成が認められた。生成量は、  
12週間の培養後、最高15%であった。なお、18Acresから $^{14}\text{CO}_2$ として放出された放射能  
は1%以下であったが、Gore土壌から $^{14}\text{CO}_2$ として発生した放射能は11%であった。また、  
結合状態にあった放射能は、17%（18Acres）および36.9%（Gore）であった。

表 代謝分解の概要

土 壤	代 謝 物		放射能の割合 (回収量に対する%)			
			処 理 後 日 数 (週)			
			0*	6	12	20
18Acres 土 壤	メ タ ノ ール 抽 出 画 分	パクロブトラゾール[A]	80.6**	68.5	55.3	52.0
		[D]	<0.1	7.2	11.5	9.4
		土壌残渣	19.0	15.5	16.8	20.0
	n-ヘキサン/アセトン 抽 出 画 分		***	<0.1	1.5	0.8
	非 抽 出 画 分		0.4	8.7	14.5	17.0
	CO <sub>2</sub>		ND	0.1	0.4	0.8
	合計****		101.0	99.2	98.2	99.7
Gore 土 壤	メ タ ノ ール 抽 出 画 分	パクロブトラゾール[A]	80.4	45.5	30.7	17.0
		[D]	<0.1	12.4	14.5	11.7
		未 同 定	19.6	19.1	11.7	23.3
	n-ヘキサン/アセトン 抽 出 画 分		<0.1	4.0	2.1	<0.1
	非 抽 出 画 分		0.1	17.3	34.7	36.9
	CO <sub>2</sub>		ND	1.9	6.4	11.0
	合計****		100.7	98.8	95.8	97.2

\* ; 処理2時間後

\*\* ; 使用した放射性同位体の純度は84.9%である。

\*\*\* ; n-ヘキサン/アセトン抽出液中に処理量の5%以上の放射能が検出されたため、メタノール抽出液と合わせて分析した。

\*\*\*\* ; 処理量に対する回収率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) パクロブトラゾールの好気条件および好氣的湛水条件での土壤中動態試験

(資料No.M-09)

試験機関：Jealott's Hill Research Station,  
PPD ICI (英国)

報告書作成年：1985年

供試標識化合物：下表に示す

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

供試化合物	パクロブトラゾール
化学構造 *： <sup>14</sup> C標識位置	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試土壌：下表に示す

土 壌	18 Acres	茨城土壌
採取地	英国	日本
土 性*	砂壤土	シルト質埴壤土
pH	6.6	5.7
有機炭素含量(%)	4.6	10.2
CEC (meq/100g soil)	19	31
粘 土 (%)	24	31
シルト(%)	19	34
砂** (%)	57	35

\*：申請者が国際基準に基づいて記載

\*\*：申請者により、粗砂と細砂の合計値として記載

試験方法：各供試土壌を2mmのメッシュで篩分け後、含水量の40%となるように水分含量を調整し、乾土相当量として19.3 g (18 Acres) または 13.7 g (茨城土壌) をビーカーに計り採り、放射能標識および非標識パクロブトラゾールをメタノール水溶液(メタノール：水=3：1)に添加混合し、0.5ml (約1kg a.i./ha相当量) を各ビーカーに処理した。各ビーカーをガラス製のカラム内に設置し、カラムの両端にガラス管を取り付け、試験期間中、約0.16 L/minの割合で連続的に通気し、流出空気をエタノールアミン中に通過させて<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>をトラップした。なお、各試験系の詳細については、以下に示す。

供試標識化合物	供試土壌	培養条件
標識	18 Acres	好氣的条件、培養温度 20±1℃、土壌厚さ 3cm
標識	18 Acres	好氣的条件、培養温度 20±1℃、土壌厚さ 3cm
標識	18 Acres	好氣的湛水条件、培養温度 20±1℃、土壌厚さ 6cm、供試標識化合物処理後、湛水深を 2cm に維持
標識	18 Acres	好氣的湛水条件、培養温度 20±1℃、土壌厚さ 6cm、供試標識化合物処理後、湛水深を 2cm に維持
標識	茨城土壌	好氣的湛水条件、培養温度 20±1℃、土壌厚さ 6cm、供試標識化合物処理後、湛水深を 2cm に維持
標識	茨城土壌	湛水条件*、培養温度 20±1℃、土壌厚さ 6cm 供試標識化合物処理後、湛水深を 2cm に維持 *：培養期間中、培養ビーカーをアルミホイルで被覆し通気せず

各試験系の土壌試料について供試化合物処理0 (処理直後)、1、4、8、および12ヵ月後に採取した。採取した土壌試料は、アセトンで18時間ソックスレー抽出し、メタノール：水 (1：1) で18時間さらに抽出し、12ヶ月後の土壌試料については、さらにメタノール：水 (1：1) で18時間抽出した。抽出液中の放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。検出された放射能は、薄層クロマトグラフィー (TLC) により同定し、ラジオクロマトグラムのスキヤニングにより定量した。抽出残渣については、燃焼後にLSCで残留放射能を測定した。湛水条件で培養した試験系の水層中の放射能について、LSC、TLCおよびラジオクロマトグラムのスキヤニングにより放射能の同定および定量を行った。



結果：放射能の分布を下表に示す。

放射能の回収率は、処理放射能の80%以上であり、供試標識化合物および土壌の違いによる差は認められなかった。

なお、標識パクロブトラゾールを処理後、好気条件で培養した土壌では、12ヵ月後までに最高で処理放射能の約11%に相当する<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の発生が認められたが、湛水条件で培養したいずれの土壌でも<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の発生は少なかった。

いずれの時期においても非抽出性放射能の割合は低く、大部分の残留放射能が溶媒で抽出された。

放射能の分布 (数値は処理放射能に対する割合%\*)

培養条件 (供試標識化合物)	供試 土壌	放射能画分	処理後経過時間 (月)				
			0	1	4	8	12
好気的條件 (標識)	18Acres	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	<0.1	0.2	0.6	1.0
		抽出性放射能	104.0	95.9	71.9	95.3	83.7
		非抽出性放射能	<0.1	1.1	4.9	9.1	5.4
好気的條件 ( <sup>14</sup> C 標識)		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	0.9	7.4	8.8	10.5
		抽出性放射能	97.9	63.5	83.2	78.9	72.2
		非抽出性放射能	<0.1	1.2	4.4	6.4	4.4
好気的湛水条件 (標識)		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
		水層	31.6	14.8	8.0	7.0	6.1
		土壌中：抽出性放射能	71.4	81.8	86.6	87.2	83.5
		土壌中：非抽出性放射能	<0.1	0.4	1.5	1.8	2.4
好気的湛水条件 (標識)		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	<0.1	0.4	2.0	4.6
		水層	12.2	10.3	7.7	5.3	4.8
	土壌中：抽出性放射能	84.7	84.4	75.0	75.7	73.2	
	土壌中：非抽出性放射能	<0.1	0.4	2.8	2.9	3.4	
好気的湛水条件 (標識)	茨城	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	0.1	0.1	0.2	0.3
		水層	7.0	5.8	2.3	1.6	1.6
		土壌中：抽出性放射能	95.0	80.7	87.2	78.3	82.3
		土壌中：非抽出性放射能	<0.1	0.4	1.5	5.0	2.9
湛水条件** (標識)		水層	90.6	2.7	0.8	1.2	1.8
		土壌中：抽出性放射能	13.6	100.7	92.1	84.3	89.6
		土壌中：非抽出性放射能	<0.1	0.7	1.1	3.6	6.5

\*：報告書中には、回収率に対する割合%のみ記載されているため、放射能の回収率に基づいて申請者が計算した。

\*\*：培養期間中、培養ビーカーをアルミホイルで被覆し通気せず

代謝分解の概要を次表に示す。

パクロブトラゾール [A] を2種類の土壌に処理したところ、緩慢に分解され、時間の経過とともに主要代謝物の [D] の生成量が増加した。

[A] と [D] の総量は好気および湛水条件とも処理放射能の70%以上を占めていた。

非抽出性放射能の割合は、供試標識化合物および試験条件にかかわらず、処理放射能の10%以下であった。

土壌の抽出物中には [G] およびそれより高極性の代謝物の存在が示唆されたが、処理放射能の10%以下であった。

代謝分解の概要 (数値は処理放射能に対する割合%\*)

培養条件 (供試標識化合物)	供試 土壌	代謝物面分	処理後経過時間 (月)					
			0	1	4	8	12	
好気的条件 ( 標識)	18Acres	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	<0.1	0.2	0.6	1.0	
		土壌中	パクロブトラゾール [A]	91.0	84.4	60.6	70.2	54.0
			[D]	<0.1	5.0	7.8	14.8	16.8
			[G]			0.5		2.3
			未同定	12.9	6.4	<0.1	10.3	6.0
			未同定			3.7		4.4
非抽出	<0.1	1.1	4.9	9.0	5.4			
好気的条件 ( 標識)	18Acres	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	1.0	7.5	9.0	11.1	
		土壌中	パクロブトラゾール [A]	98.9	85.4	71.8	65.2	53.3
			[D]	<0.1	3.5	9.4	11.7	15.8
			未同定	4.1	5.9	0.2	3.6	3.9
			未同定			2.7		3.5
			非抽出	<0.1	1.3	4.4	6.5	4.6
好気的湛水条件 ( 標識)	18Acres	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	
		水層中	パクロブトラゾール [A]	29.0	13.4	6.5	5.6	3.5
			[D]	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	1.0
			未同定	1.1	0.9	1.5	0.8	1.2
		土壌中	パクロブトラゾール [A]	63.6	76.5	78.9	78.1	65.0
			[D]	<0.1	0.1	<0.1	2.4	7.3
			[G]			<0.1		1.5
			未同定	4.0	2.8	<0.1	4.9	0.4
			未同定			6.8		4.8
		非抽出	<0.1	0.4	1.5	1.8	2.3	
好気的湛水条件 ( 標識)	18Acres	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	<0.1	0.4	1.9	4.6	
		水層中	パクロブトラゾール [A]	11.7	10.0	6.7	2.7	2.8
			[D]	<0.1	0.1	<0.1	1.3	1.4
			未同定	0.5	0.3	1.0	1.4	0.6
		土壌中	パクロブトラゾール [A]	77.9	80.2	72.2	63.8	57.7
			[D]	<0.1	<0.1	<0.1	9.8	7.0
			未同定	6.8	4.2	0.2	2.1	0.6
			未同定			2.5		8.3
非抽出	<0.1	0.4	2.8	2.9	3.4			
好気的湛水条件 ( 標識)	茨城	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	0.1	0.1	0.2	0.3	
		水層中	パクロブトラゾール [A]	6.6	5.7	1.9	1.5	1.2
			[D]	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			未同定	0.4	0.2	0.4	0.1	0.3
		土壌中	パクロブトラゾール [A]	87.3	75.5	83.1	71.8	72.2
			[D]	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	0.9
			[G]			0.3		0.7
			未同定	7.5	5.2	0.4	6.5	0.7
			未同定			3.5		8.0
		非抽出	<0.1	0.4	1.5	5.0	2.9	
湛水条件* ( 標識)	茨城	水層中	パクロブトラゾール [A]	80.2	2.3	0.7	1.2	0.9
			[D]	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			未同定	10.3	0.4	0.2	<0.1	
		土壌中	パクロブトラゾール [A]	12.3	90.8	87.1	75.2	78.6
			[D]	<0.1	<0.1	<0.1	0.7	1.8
			未同定	1.4	9.9	<0.1	8.3	1.5
未同定			4.7		0.4			
非抽出	<0.1	0.7	1.1	3.6	7.5			
					6.5			

\*: 報告書中には、回収率に対する割合%のみ記載されているため、放射能の回収率に基づいて申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) 嫌氣的湛水土壌中動態試験

(資料No.M-10)

試験機関：Jealott's Hill Research Station,  
PPD ICI (英国)  
報告書作成年：1989年

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試土壌：土壌は使用前に風乾後2mmの篩を通した。土性は以下の通りである。

土壌名 (採取場所)	Peartree Meadow (英国)	古川 (日本)
分類*	砂質壤土	軽埴土
粒径分布		
砂質%**	57	30
シルト質%	17	43
粘土%	26	27
保水能		
1/3 Bar	16	26
15Bar	24	46
pH	6.2	5.2
有機物含量%	5.5	5.2
陽イオン交換能 (meq/100g)	19.4	22.0

\*：申請者が国際基準に基づいて記載

\*\*：申請者により、粗砂と微砂を足したもの

試験方法：

プレインキュベーション；50mL容のガラス製容器に乾燥土壌20g相当を入れ、水を加え湛水状態にし、最終水深が約1.5cmとなるようにした。水で飽和させた窒素を土壌上部に通気させ酸素を除去した。3週間のプレインキュベート中、水・土壌の酸性度（pH）および還元電位（Eh）を測定し、pHおよびEhが一定となった後、湛水状態の土壌は完全に嫌氣的になったものと判断した。プレインキュベーションは21℃、暗所で行った。

供試化合物の処理；供試標識化合物を滅菌蒸留イオン交換水に溶解し12μg/mLとした。この溶液1mLを各試験系の水面に処理した。

試料採取；0、3、10、20、60および120日後にポットを取り出した。

抽出方法；上澄みの水相に存在する放射能は液体シンチレーションカウンターを使用して測定後、ヘキサン、次いでジエチルエーテルで分配濃縮後、TLCで分析した。  
土壌相は、メタノールで2回抽出後、濃縮してTLC分析に供した。

分析方法；抽出物から回収された<sup>14</sup>C標識親化合物の割合は、TLCを用い測定した。パクロブトラゾール [A] の同定は基準物質を用いて同定した。土壌中残渣に含まれる放射能は燃焼後LSCで分析した。パクロブトラゾール [A] および代謝物はTLCで分析した。

結果；パクロブトラゾール [A] の処理量に対する回収率は100±8%であった。パクロブトラゾール [A] およびその代謝物の変化（回収放射能に対する割合）を表1に示す。  
水相および土相からの抽出物はパクロブトラゾールのみで代謝物は認められなかった。土壌結合非抽出物は試験終了時4.2および7.0%であった。好氣的条件下ではパクロブトラゾール [A] は微生物分解されるが、嫌氣的条件下では試験期間中安定であった。

表1. 代謝分解の概要（回収放射能に対する割合）

培養日数	供試土壌					
	Peartree Meadow			古川		
	パクロブトラゾール[A]		土壌結合 非抽出物	パクロブトラゾール[A]		土壌結合 非抽出物
	水相	土相		水相	土相	
2時間	44.1	55.3	0.6	23.6	75.8	0.5
3	18.8	80.0	1.2	20.5	75.4	4.1
10	13.9	82.7	3.3	6.9	89.4	3.7
20	9.1	87.4	3.5	4.9	88.9	6.2
60	3.9	92.3	3.8	2.7	90.4	6.9
120	4.3	91.5	4.2	1.5	91.5	7.0

#### 4. 水中動態に関する試験

##### 4.1. 加水分解動態試験

(資料No.M-11、PC-04)

試験機関：Jealott's Hill Research Station (英国)

報告書作成年：1983年

供試化合物：下表に示す

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試水溶液：以下の緩衝液と蒸留水を用い調製した。なお、器具、緩衝液はすべて滅菌したものを用い、調製作業は無菌的に行なった。

pH ( ) 内は実測値	溶液
4 (3.95)	市販の緩衝剤粉末 (Electronic Instrumwnts Ltd)
7 (7.00)	市販の緩衝剤粉末 (Electronic Instrumwnts Ltd)
9 (9.00)	市販の緩衝剤粉末 (Electronic Instrumwnts Ltd)

試験方法： 標識パクロブトラゾール ( mg： Bq) をメタノールに溶解したものを原液とし、これを最終濃度が10.2µg/mlとなるよう調製した。供試水溶液はバイアル瓶に入れ、25°Cの条件で培養した。バイアル瓶を入れた恒温槽は遮光するために布で覆った。添加7、14および30日後に反応液を採取し分析した。また、0時間試料として添加後恒温槽に入れなかったものを分析した。各溶液は、35°C以下で濃縮乾固した後、ジクロロメタンを用い1mlにメスアップした。この溶液の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した後、TLCを用い物質の同定を行なった。

結果：放射能の回収率結果を表1に示す。すべての試料についてクロマトグラフィーにより、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

パクロブトラゾール[A]標準化合物に一致した。よって、本試験条件ではパクロブトラゾール[A]の加水分解は起こらず、パクロブトラゾール[A]は水中で安定であると判断された。30日間反応後の放射能回収率を表1に示す。

表1. 放射能の回収率（処理放射能に対する割合％）

試料	pH4	pH7	pH9
試験溶液	101*	100	102.5
ジクロロメタン抽出液	94.95	94.9	97.75
ジクロロメタン抽出後の水相	0.015	0.035	0.13

\*：すべての値は2連で実施したものを申請者が平均して記載した。

#### 4.2. 水中光分解動態試験

##### (1) パクロブトラゾールの水溶液中での光分解動態試験

(資料 No.M-12、PC-05)

試験機関：Jealott's Hill Research Station,

PPD ICI (英国)

報告書作成年：1983年

供試標識化合物：

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

試験方法：下表に示す。

項目	条件
試験溶液	pH 7の緩衝液。蒸留水と市販の緩衝剤粉末と蒸留水を用いて調製した。
濃度	10.4 µg/mL (アセトニトリルに溶解し原液とし添加)
試験容器	石英製丸底フラスコ
光源	キセノンアークランプ
照射強度	2.50 (開始時) ~ 1.94 (終了時) W/m <sup>2</sup> (420 nmポイント)
照射時間	10日間
試験温度	29~40°C
試料採取	光照射0、3、5、7および10日後
滅菌処理	120°Cでオートクレーブ滅菌
分析法	ジクロロメタン抽出後、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。薄層クロマトグラフィーを用い、共クロマトグラフィーにより物質を同定した。なお、プレート上の放射能の検出と放射能の面積比はリニアアナライザーにより計測した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：下表に10日間インキュベーション後にジクロロメタン抽出した後の放射能の分布を示す。ジクロロメタン抽出液の一部について、薄層クロマトグラフィー (TLC) で分析したところ1種類の放射性画分が検出され、パクロブトラゾール[A]であった。パクロブトラゾール[A] はキセノンランプの連続照射によって分解を受けないものと考えられた。なお、10日間のキセノンランプ照射時間は、東京春季太陽光で40日に該当する (申請者が計算した)。

表. 放射能の分布 (処理放射能に対する割合%)

試料	放射能の総回収率	水相中の放射能	ジクロロメタン抽出液中の放射能
照射区*	93.5	1.5	98.3
暗所対照区	98.0	0.0	97.6

\*：申請者により、2連の平均として算出

(2) パクロブトラゾールの 滅菌自然水中での光分解動態試験

(資料 No.M-13、PC-07)

試験機関：RCC Ltd. (スイス国) [GLP対応]  
報告書作成年：2004年

供試標識化合物：下表に示す。

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試自然水：下表に示す。

種類	池水
採取源	アールガウ州Möhlin市 Fröschweiher池
採取地	スイス国
採取月日	2002年12月18日
滅菌方法	ガンマ線放射
pH	8.1 (滅菌前)
	8.4 (滅菌後)
DOC (ppm)	4.0 (滅菌前)
	3.0 (滅菌後)
浮遊固体 (mg/ml)	0.17
伝導度 (μS) 20°C	95.9
還元電位 (mV)	195
酸素濃度 (mg/L)	5.5
蒸発後総残渣 (mg/mL)	0.20

試験方法：下表に示す。

項目	条件
光源	キセノンアーク灯
光量	39.9W/m <sup>2</sup> (300~400nm)
試験濃度	約1.15mg/L
試験温度	光照射区、暗所対照区とも23.9±0.3℃の恒温器を使用
照射期間	20日間
試料採取	照射区及び暗所対照区から0、7、10、13、20日後に試料採取
試験容器	ガラス製の筒状の容器(液量100mL)で上部がねじ式となっており、石英製の蓋を装着
滅菌処理	自然水：ガンマ線照射 試験器具：エタノール/水混合液(70:30 v/v)
分析方法	LSCで放射活性を測定し、HPLCおよびTLCで代謝物を分析、同定した。

試験結果：推定半減期を表1、放射能の分布を表2および代謝分解の概要を表3に示す。

パクロブトラゾールの滅菌自然水分解中の光分解半減期は23.9日で、東京春季太陽光では123日に相当する。

パクロブトラゾール[A]のほかに多くの放射能画分が検出され、主要な画分は、未同定3で、[H]が含まれていた。この画分はインキュベーション20日後には処理放射能の14.4%に達した。未同定4も試験終了時には処理放射能の10%に達したが、未同定3および未同定4とも複数成分からなると考えられた。

図1に自然水中での推定代謝経路を示す。

表1. 滅菌自然水中での推定半減期

	推定半減期(日)		
	人工光下	東京春季*	北緯**
滅菌自然水	24	123	38

\*：北緯35度における春季昼間太陽光

\*\*：北緯 30~50度における夏季自然太陽光

表2. 放射能の分布(処理放射能に対する割合%)

インキュベーション期間		0日	7日	10日	13日	17日	20日
光照射区	試料溶液中*	99.8	97.2	97.2	92.1	93.0	91.4
	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.p.	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2
	エチレングリコール	n.p.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	合計*	99.9	97.3	97.2	92.1	93.1	91.6
暗所対照区		99.8	102.1	101.6	n.p.	99.6	99.4

\*：2連の平均値 n.p.：試験実施せず。

表3. 代謝分解の概要 (処理放射能に対する割合%)

インキュベーション期間		0日	7日	10日	13日	17日	20日
光照射区	パクロブトラゾール[A]	97.5	84.4	72.4	68.0	59.7	55.0
	未同定 1	N.D	0.7	1.6	2.3	2.7	0.9
	未同定 2	ND	1.5	2.0	2.9	3.0	2.1
	未同定 3*	N.D	4.4	12.6	9.5	12.1	14.4
	未同定 4**	N.D	1.2	2.6	2.2	6.4	10.0
	未同定 5	N.D	0.8	0.6	0.6	2.1	2.3
	未同定 6	N.D	0.8	1.9	2.0	2.5	2.5
	未同定 7	N.D	0.6	0.9	1.3	1.4	1.0
	未同定 8	1.5	2.2	2.4	2.7	2.9	3.0
	未同定 9	0.8	0.6	0.3	0.5	0.1	0.2
	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.p	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1
	合計	99.9	97.3	97.3	92.2	93.1	91.6
暗所対照区	パクロブトラゾール[A]	97.7	100.1	99.8	n.p	97.7	97.5
	未同定8	1.3	1.5	0.9	n.p	1.3	1.2
	未同定3	0.8	0.5	0.9	ND	0.6	0.7
	合計	99.8	102.1	101.6	n.p	99.6	99.4

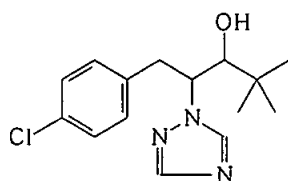
\* : [H] およびその他の未同定代謝物を含む (光照射20日後のみ未同定3の画分について、HPLCおよびTLC検討した結果、代謝物[H] は処理放射能の約13%を占めていた)

\*\* : 複数の代謝物を含む

n.p : 試験を実施せず。

ND : 検出されず。

図1 パクロブトラゾールの自然水中光分解の推定主要代謝分解経路



パクロブトラゾール[A]

(3) パクロブトラゾールの滅菌自然水中での光分解動態試験

(資料 No.M-14、PC-06)

試験機関：Huntingdon Life Science (英国)  
報告書作成年：2002年 [GLP対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	非標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	(2RS,3RS)-1-(4-クロロフェニル-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタン-3-オール
純度	

供試自然水：下表に示す。

種類	河川水
採取源	River Ouse
採取地	Huntingdon, Cambridgeshire, UK (英国)
滅菌方法	オートクレーブ処理 (121°C、5分)
pH	7.46
溶存酸素	飽和濃度の86% (滅菌前) 飽和濃度の74% (滅菌後)
採取時水温 (°C)	16.6
電気伝導度 (µS)	630
浮遊固体 (g/L)	0.05
蒸発後総残渣 (g/L)	0.27
溶存有機炭素 (g/L)	22.8

試験方法：下表に示す。

項目	条件
光源	キセノンアーク灯
光量	37.6W/m <sup>2</sup> (300~400nm)
試験濃度	2.00mg/L
試験温度	光照射区および暗所対照区とも恒温器中で25±2°Cに維持
照射期間	7日間
試料採取	照射区および暗所対照区から0、1、2、3、4、5および7日後に試料採取
試験容器	ガラス製の筒状の容器 (内径2.5cm、高さ8.0cm) で上部がねじ式となっており、テフロン製のねじ蓋を装着
滅菌処理	自然水および試験器具ともオートクレーブ処理 (121°C、15分)
分析方法	パクロブトラゾールの濃度をガスクロマトグラフィーにより測定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験結果：パクロブトラゾールの滅菌自然水分解中の光分解半減期は12.4日で、東京春季太陽光では59.9日に相当する。試験溶液中のパクロブトラゾール濃度の推移を下表に示す。

表. パクロブトラゾールの濃度の推移（初期濃度に対する割合％）

照射時間	東京春季太陽光 下での相当日数	パクロブトラゾールの初期濃度に対する割合％	
		光照射区*	暗所対照区
0日	—	100	100
1日	4.8日	96.2	99.4
2日	9.6日	87.2	96.3
3日	14.5日	78.1	104
4日	19.4日	75.9	99.0
5日	24.2日	76.9	112
7日	33.8日	67.8	106

\*：2連の試験結果から申請者が平均値を算出して記載した。

5. 土壌吸着試験

(資料 No.M-15、PC-03)

試験機関：Huntingdon Life Science Ltd. (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射能活性	
放射化学的純度	

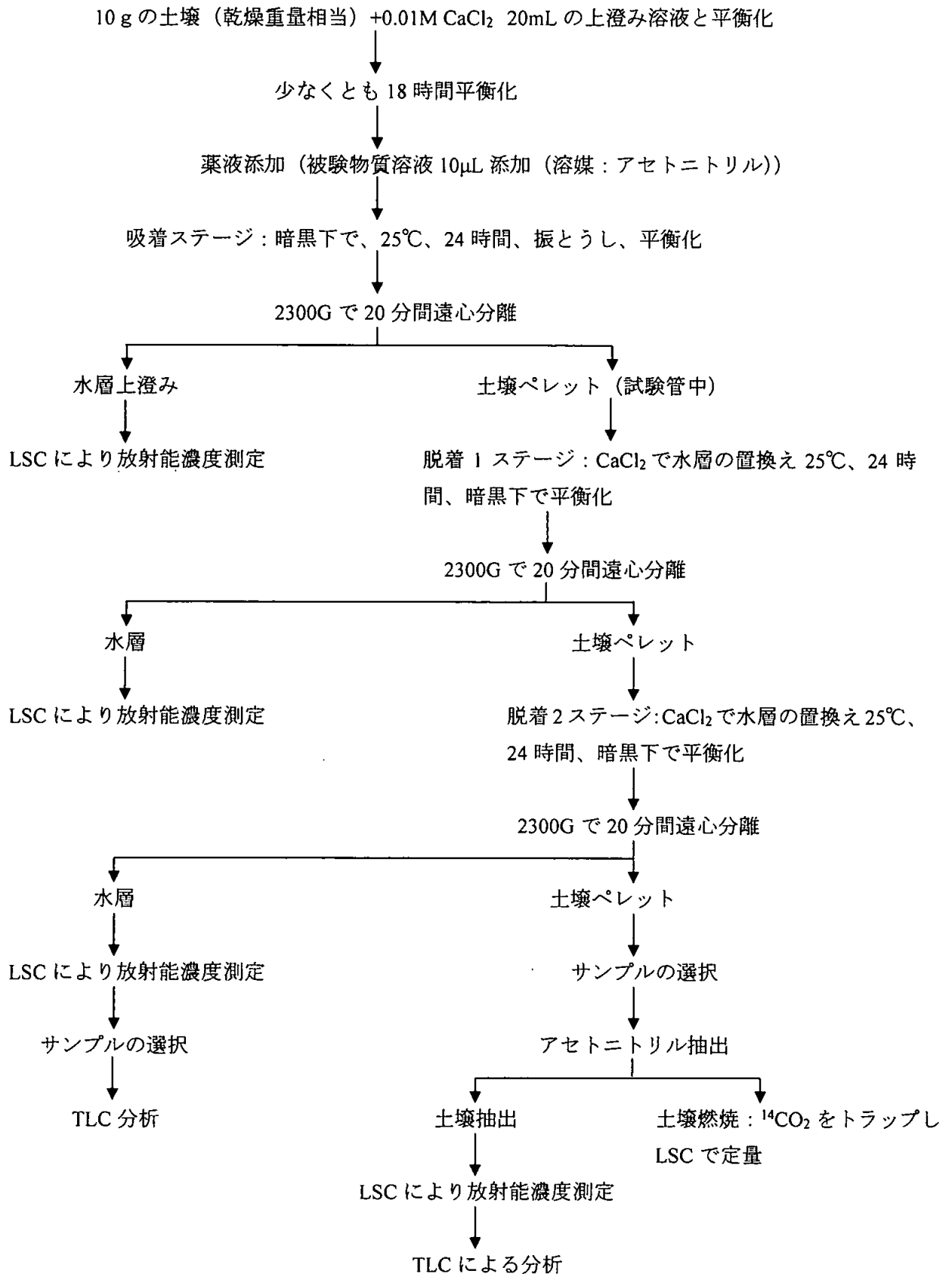
標識位置の設定根拠：

供試土壌：下表に示す。

土 壌	鹿児島	ERTC	Wisboroug Green	Aberford
採取地	日本	米国	英国	英国
土 性*	埴壌土	砂壌土	シルト質埴土	軽埴土
pH (CaCl <sub>2</sub> )	5.8	4.8	4.8	7.2
有機炭素含量 (%)	1.7	0.3	2.5	5.1
CEC (meq/100g soil)	11.9	2.2	12.7	38.4
粘 土 (%)	16	6	32	29
シルト(%)	27	19	59	43
砂 (%)	57	75	9	28
OECD No. **	3	5	4	2

\*：国際基準に基づき申請者が記載、\*\*：OECD 分類表に基づき申請者が記載

試験方法：暗黒条件下、25°Cで平衡化を行なった。試験各土壌試料をテフロン管に入れ、0.01M、CaCl<sub>2</sub>を添加して、少なくとも18時間平衡化を行なった。なお、処理後、各土壌と水の比率が1:2(土壌乾燥重量)になるように、0.01M CaCl<sub>2</sub>水溶液を用いて土壌スラリーを調製した。水相の初期濃度が0.05、0.1、0.2、1および2µg/mLとなるように、パクロブトラゾール溶液をスラリーに処理した。それぞれ24時間吸着させ、次に連続して2回脱着操作を行なった(24時間×2)以下、試験の手順を示す。





結果：2回目の脱着後に得られた物質収支は98.4%～101.8%の範囲であった(表1)。

フロイントリッヒの吸着等温式により吸脱着定数 ( $1/n$ )、吸脱着平衡定数 ( $K_F^{ads/des}$ ) および水相濃度と固相濃度の相関係数 ( $r^2$ ) を求め、さらに各土壌の有機炭素含有率 (OC%) と吸脱着平衡定数 ( $K_F^{ads/des}$ ) から有機炭素吸脱着係数 ( $K_F^{ads/des}_{oc}$ ) を求め、表2に示した。以上の試験の結果から、中程度から極めて高い移行性を有する化合物に分類されると考えられる。

表1 各種土壌における物質収支

	初期添加濃度 ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	吸着	脱着1	脱着2	土壌抽出合計 (% AR)	土壌中合計 (% AR)	回収率 (% AR)
Wisborough Green	0.05	29.3	9.5	5.7	55.1	2.0	101.6
	0.1	27.9	8.5	5.3	55.3	3.9	100.9
	0.2	30.9	9.1	4.8	38.3	18.7	101.8
	1	33.1	9.4	5.7	41.8	8.4	98.4
	2	33.1	8.9	5.7	36.0	16.9	100.6
鹿児島	0.2	32.2	8.6	6.2	48.7	3.8	99.5
ERTC	0.2	60.9	13.7	7.0	16.5	1.6	99.7
Aberford	0.2	30.5	8.6	5.7	50.4	6.3	101.5

表2 吸脱着定数、吸脱着平衡定数、相関係数、有機炭素含有率、有機炭素吸脱着係数一覧

土 壌		吸脱着定数 ( $1/n$ )	吸脱着平衡定数 ( $K_F^{ads/des}$ )	相関係数 ( $r^2$ )*	有機炭素含有率 (OC%)	有機炭素吸脱着係数 ( $K_F^{ads/des}_{oc}$ )
鹿児島	吸着	0.96	1.66	0.999	1.7	98.0
	脱着1	0.94	8.08	0.999		475
	脱着2	0.92	10.9	0.997		638
ERTC	吸着	0.92	0.790	0.997	0.3	263
	脱着1	0.91	2.64	0.986		879
	脱着2	0.90	3.81	0.979		1270
Wisborough Green	吸着	0.94	2.66	1.000	2.5	106
	脱着1	1.00	9.17	0.999		367
	脱着2	0.98	14.2	1.000		569
Aberford	吸着	0.93	2.06	0.996	5.1	40.4
	脱着1	0.91	8.08	0.998		159
	脱着2	0.88	11.7	0.997		229

\*：申請者により算出

## 6. 生物濃縮性に関する試験

### 魚類濃縮性試験

(資料 No.M-16、PC-02)

試験機関：Jealott's Hill Research Station (英国)

報告書作成年：1983 年

供試標識化合物：以下に示す

供試化合物名	標識パクロブトラゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試生物：ブルーギルサンフィッシュ (*Lepomis macrochirus*)、1 群各 125 匹  
平均体長； $38 \pm 4$  mm、平均体重； $0.94 \pm 0.26$ g

#### 方 法：

曝露条件；流水式 (125 匹/80L 試験液) で連続曝露

試験期間；取込期間 14 日間、排泄期間 7 日

試験濃度区；0.5mg/L (設定濃度)

試験液の調製； 標識パクロブトラゾールおよび非標識パクロブトラゾールをメタノール中で混合して、比放射能が Bq/mg の保存原液を調製した。この原液で 17.5mg/L の試験原液を調製し、ポンプを用いて 7.1mL/分の流量で 250mL/分の水道水と連続して注入、混合して 0.5mg/L の試験液とした。試験容器はガラス製水槽とし、試験液の容量は 80L であった。

環境条件；水温 17.5~19.0°C、pH7.6~8.0、溶存酸素濃度 8.1~9.7mg/L

測定方法；取込期間の 1、3、7、10 および 14 日に魚体中の残留放射能濃度、排泄期間の 1、3 および 7 日に試験液中の残留放射能濃度、取込期間の 0、3、7、11 および 14 日に試験液中および魚組織中の放射能濃度をシンチレーションカウンターで測定し、魚全体、内臓および筋肉毎の生物濃縮係数(BCF<sub>ss</sub>)を求めた。

結 果：

(1) 魚体中の平均被験物質濃度 (mg/kg (湿重量))

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)					排泄期間 (日)			
	1	3	7	10	14	1	3	7	
0.5	筋肉	4.9	10.7	9.0	5.9	1.6	7.0	0.1	0.0
	内臓	81	131	96	100	99	70	1.1	0.7
	魚全体	12.6	22.4	11.5	23.2	14.4	1.9	0.4	0.1

魚体中の被験物質濃度は、取込 3 日以内に平衡に達した。また、蓄積された放射能は、急速に排泄し、3 日以内には 95%以上が魚体から排出された。

(2) 試験水中の平均被験物質濃度 (mg/L)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)				
	1	3	7	10	14
0.5	0.51	0.52	0.52	0.53	0.51

取込期間中における試験水中の被験物質濃度の平均値は 0.53mg/L であった。いずれの調査日においても 標識パクロブトラゾールは水中放射能の 77%以上であった。クロマトグラムからは 5%以上の量が認められた化合物はなかった。

(3) 濃縮係数

BCF<sub>ss</sub>

試験区	日 数				
	1 日	3 日	7 日	10 日	14 日
筋肉	9	20	17	11	3
内臓	154	248	182	188	188
魚全体*	24	42	22	44	27

\*：試験成績書の値は 44 であるが、定常状態と思われる 3、7、10、14 日の平均値として申請者が算出すると 34 となる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

参考資料 パクロブトラゾールの土壌における溶脱試験

(参考資料)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

## 7. 代謝分解のまとめ

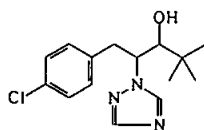


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

## 8. パクロブトラゾールの動植等における推定代謝分解経路図



[A] パクロブトラゾール (PP333)

9. 代謝分解の概要 (1)

9. 代謝分解の概要 (2)

9. 代謝分解の概要 (3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

付：パクロブトラゾールの開発年表