

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 製 剤

(1) 急性毒性

①製剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.21)

検体の純度：20%ゾル

試験動物：ウィスター系ラット（5週齢） 1群雄雌各10匹

ICR系マウス（5週齢） 1群雄雌各10匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体の50%水溶液を調製し、胃ゾンデにより経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について解剖し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

動物種	ラ ッ ト	マ ウ ス
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 658, 988, 1481, 2222, 3333	♂♀共に 1751, 2276, 2959, 3846, 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 1340 (1063~1688) ♀ 1210 (829~1767)	♂ 3290 (2836~3816) ♀ 2830 (2358~3396)
死亡開始時間 及び終了時間	2時間~2日	40分~1日
症状発現及び 消失時期	5分~3日	5分~1日
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	♂♀共に658	♂♀共に1751

中毒症状としては、ラット及びマウスともに自発運動の低下、腹臥、立毛、間代性けいれん、歩行失調、呼吸促進/困難、脱力様症状、流涙、流涎が認められた。

死亡及び生存動物における部検所見では、特記すべき異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②製剤のラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.21)

検体の純度：4%粒剤

試験動物：ウィスター系ラット（5週齢） 1群雄雌各10匹

1CR系マウス（5週齢） 1群雄雌各10匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体を磨砕し、精製水で50%懸濁液を調製したのち、胃ゾンデを用いて投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。試験終了時に、全生存動物について解剖し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

動物種	ラット	マウス
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 2500, 5000	♂♀共に 2500, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀共に > 5000	♂♀共に > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	直後～1時間	直後～1時間
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	♂♀共に2500	♂♀共に3000

中毒症状としては、ラット及びマウスともに投与後に一過性の自発運動の低下、腹臥が認められたものの投与1時間後には回復した。

部検所見では、各投与群とも特記すべき異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③製剤のラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.21)

検体の純度：20%水和剤

試験動物：ウィスター系ラット（5週齢）1群雄雌各10匹

I C R系マウス（5週齢）1群雄雌各10匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体を精製水に懸濁し、ラットに対しては50%液を、マウスに対しては、10%液を調製した。それぞれ所定量を投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について解剖し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

動物種	ラット	マウス
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 1080, 1296, 1555, 1866, 2239	♂♀共に 1667, 2000, 2400, 2800, 3456
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 1500 (1304~1695) ♀ 1510 (1313~1737)	♂ 2440 (1921~3099) ♀ 2620 (2298~2987)
死亡開始時間 及び終了時間	5時間~1日	40分~1日
症状発現及び 消失時期	5分~3日	2分~2日
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	♂♀共に1080	♂♀共に1667

中毒症状としては、自発運動の低下、歩行失調、腹臥、脱力様症状、呼吸促進／困難、間代性けいれん、流涙、流涎が認められた。

部検所見では、特記すべき肉眼的異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④製剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.25)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：F344系ラット（8～9週齢）1群雌8～10匹，体重140±1.3g

試験期間：14日間観察

試験方法：10%アラビアゴム溶液中に5%懸濁して投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

試験結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	♀ : 110, 180, 275, 400
LD ₅₀ (mg/kg)	180～275
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与直後～3日
症 状 発 現 及 び 消 失 時 期	記 載 な し
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	110

中毒症状としては行動不活発，脚の脱力，流涎，四肢の硬直性麻痺，鼻及び眼から着色分泌物などが観察された。

⑤製剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.43)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：Slc：Wister/KYラット（7週齢，体重；雄187.4 g，雌148.7 g）

1群雄雌各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を乳鉢を用いて蒸留水に懸濁し，所定濃度に調整後，体重100 g当り2 mlを金属製胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。対照群には蒸留水のみを同量投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について部検し，肉眼的病理検査を行った。体重は試験開始時，投与3, 7, 10, 14日後及び死亡発見時に測定した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂, ♀ : 178, 231, 300, 390, 507, 659
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 459, ♀ : 399 (400~540), (351~457)
死亡開始時間及び 終了時間	♂, ♀ : 2時間 ♂, ♀ : 2日
症状発現及び 消失時期	♂, ♀ : 直後 ♂, ♀ : 3日
死亡の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂ : 231, ♀ : 178

中毒症状としては，雄雌ともに検体投与群で自発運動の低下，あるいは鎮静，流涙及び流涎がみられ，雄の300 mg/kg以上及び雌の390 mg/kg以上の投与群で痙攣が認められた。体重は雄雌とも投与3日後に減少または増加抑制がみられたが，以後回復に向った。雄の全投与群及び雌の231 mg/kg以上の群では試験終了時においても対照群との差が認められた。

死亡例の部検では，雄雌ともに肺のうっ血または出血，胸水増加，胃粘膜のび爛及び出血が認められたが，試験終了時における生存例の部検では胸腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑥製剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.45)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：Slc：ICRマウス（6週齢，体重；雄32.9 g，雌26.4 g）

1群雄雌各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を乳鉢を用いて蒸留水に懸濁し，所定濃度に調整後，体重10 g当り0.2 mlを金属製胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。対照群には蒸留水のみを同量投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について部検し，肉眼的病理検査を行った。体重は試験開始時，投与3，7，10，14日後及び死亡発見時に測定した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂, ♀ : 178, 231, 300, 390, 507, 659
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 444 , ♀ : 525 (396~500) , (447~689)
死亡開始時間及び 終了時間	♂ : 30分, ♀ : 20分 ♂ : 4日, ♀ : 2日
症状発現及び 消失時期	♂ : 直後, ♀ : 直後 ♂ : 3日, ♀ : 2日
死亡の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂, ♀ : 231

中毒症状としては，雄雌ともに検体投与群で自発運動の低下，あるいは鎮静，流涙及び流涎がみられ，300 mg/kg以上の群で振せん及び痙攣がみられた。体重は投与3日後に減少または減少傾向がみられたが，以後回復した。死亡例の部検では，雄雌ともに肺のうっ血及び胃粘膜の出血が認められたが，試験終了時における生存例の部検では，胸腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑦製剤のラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.33)

検体の純度：4%粒剤

試験動物：F344系ラット（8～9週齢）1群雄雌各5匹

I CR系マウス（4～5週齢）1群雄雌各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体100 mgを10%アラビアゴム水溶液に懸濁させて1000及び2500 mg/kgを経口投与した。2500 mg/kgは投与可能な最高投与量であった。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を0, 7及び14日目に測定した。

試験結果：

動物種	ラット	マウス
投与量 (mg/kg)	♂♀ 共に 1000, 2500	♂♀ 共に 1000, 2500
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ 共に >2500	♂♀ 共に >2500
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	1時間～3日	1時間～5時間
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	♂♀ 共に1000	♂♀ 共に1000

中毒症状としては、ラットでは行動不活発、嗜眠状態、立毛、脚の脱力、運動失調、血涙、眼からの透明分泌物が、またマウスでは脚の脱力が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑧製剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.34)

検体の純度：4%粒剤

試験動物：ウィスター系ラット（8週齢） 1群雄雌各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：動物の背部皮膚を剪毛し、検体を蒸留水を用いて湿らせ、塗布した綿布を適用した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に、全生存動物について解剖し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀共に >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	異常なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀共に2000

一般状態及び部検とも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑨製剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.35)

検体の純度：20%ゾル

試験動物：ウイスター系ラット（8週齢） 1群雄雌各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：動物の背部皮膚を剪毛し、検体を塗布した綿布を適用した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀共に >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	1日～6日
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	♂♀共に2000

雄雌とも全例に検体適用部位に発赤が認められ、また、痂皮形性もみられたが回復した。

部検では何ら異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑩製剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.44)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：Slc：Wister/KYラット（8週齢，体重；雄223.5 g，雌163.6 g）

1群雄雌各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：剪毛した背部皮膚に検体を蒸留水で湿らせ塗布したリント布を適用し，24時間後に適用部を清拭し，検体を除去した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。供試動物は全例について試験終了時に部検し，肉眼的病理検査を行った。体重は試験開始時，投与3，7，10及び14日後に測定した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂，♀：2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂，♀：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂，♀：2000

試験期間中，死亡例は認められなかった。一般状態は雄雌ともに投与群と対照群との間に変化がみられなかった。検体塗布部位に発赤，痂皮形成などの変化はなく，発毛の状態も対照群との間に差異はみられなかった。

観察期間中の体重変化において，増加抑制は認められなかった。部検所見では投与群の各臓器に異常はなく，対照群との間に差異は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑪製剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.42)

検体の純度：20%ゾル

試験動物：SD系ラット（6週齢） 1群雄雌各10匹

体重；雄176～202g, 雌123～147g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体原液は粘稠性を有するため、ミスト化可能な最小希釈率1.5倍液を調製して用いた。

実際濃度；1.74, 2.00g/m³

設定濃度；1.67, 2.00g/m³

測定方法；測定時間－暴露開始後30分, 2時間, 3.5時間

捕集－直径5.5cm, 大気微量分析用グラスフィルターを用い5L /分で5分間

秤量－溶媒を含んだ浮遊粒子重量

抽出－クロロホルムで数回, 計約45 mL

定量－F I D付ガスクロマトグラフィー

気中粒度分布；

粒 径 (μm)	粒度分布 (%)
9.0以上	19.78
5.8-9.0	26.32
4.7-5.8	10.19
3.3-4.7	23.21
2.1-3.3	14.62
1.1-2.1	5.42
0.7-1.1	0.46

暴露条件；チャンバー容積 510 L, 上下角錐型

通気量；95 L/分

噴射圧；4.8 kg/cm²

検体を精製水で1.5倍に希釈して噴射し, 4時間全身暴露した。

試験項目：暴露中及び暴露後14日間, 一般状態及び生死を観察した。体重測定は暴露前と暴露後3, 7, 14日に行った。試験終了時に全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：

性	LD ₅₀ 値	死亡開始及び終了時期	症状の発現と消失時間	死亡例の認められなかった最高投与量
雄 雌	雄雌とも 2.00g/m ³ 以上	雄雌とも 死亡例なし	雄雌ともミスト 発生30分後から 発現, 暴露終了後 1日に消失	2.00g/m ³

中毒症状としては、雄雌とも暴露中から自発運動の減少、流涎、鼻汁が認められ、暴露終了後も上記のほか、尿失禁、流涙、鼻汁の増加が認められた。体重増加は順調であったが、増加量としては2.00 g/m³群の雄雌とも1.74 g/m³群と比較して軽度な抑制傾向を示した。

部検所見では、雄雌とも全例に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑫製剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.25)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：F344系ラット（8～10週齢） 1群雄雌各10匹

体重 雄 201 ± 8.7 g, 雌 122 ± 3.7 g

試験期間：14日間観察

試験方法：実際濃度； 2.33 ± 0.198 mg/l

($2.20 \sim 2.62$) mg/l

設定濃度； 10.1 mg/l

粒子径分布；質量中間当量気動学的直径（MMA_D） 8.33 ± 3.91 μm

暴露条件；チャンバー容積 41 L

通気量 25 L/分

検体をそのまま粉塵装置を使って噴出させ、1時間鼻部のみを

暴露した。対照として空気のみを通気した。

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

試験結果：暴露直後及びその1時間後にすべての動物に行動の不活発が認められたが、

暴露1日後には正常に回復した。死亡は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 皮膚刺激性

① 製剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.25)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ（12～18週齢），雄雌各3匹
（体重 雄 $2.90 \pm 0.15\text{kg}$ ，雌 $2.72 \pm 0.14\text{kg}$ ）

試験期間：14日間観察

試験方法：検体2000 mg/kgを刈毛した皮膚に貼布し，24時間後に皮膚に残った検体を温水で洗浄した。半数のウサギの適用部皮膚にはナイロン製ブラシで擦過傷をつけた。

観察項目：検体除去1時間後及びその後14日間は1日2回毒性徴候の有無を観察し，毎日皮膚刺激性変化について観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は表-1の通りである。貼布24時間後に軽度ないし境界の明瞭な発赤と軽度の浮腫が観察され（5/6例），48ないし78時間内に消失した。残りの1例は上記症状が重度の発赤と中程度の浮腫にまで進展し，14日後に回復した。

以上の結果からトリシクラゾール75%水和剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②製剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.38)

検体の純度：4%粒剤

試験動物：日本白色種ウサギ（体重2.8～3.5kg），1群雄6匹

試験期間：5日間観察

試験方法：検体0.5gを少量の蒸留水で湿らせた2×3cmのリント布に塗布し、剪毛した動物の背部皮膚に適用した。

塗布時間は4時間とした。

観察項目：塗布終了後60分，1，2，3，4日及び5日に塗布部位の刺激性変化を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

塗布終了60分後に，非常に軽度な紅斑が5例に，明らかな紅斑が1例に，非常に軽度な浮腫が6例に認められた。紅斑は5日目までに，浮腫は1日目にすべて消失した。

以上の結果から，トリシクラゾール4%粒剤はウサギの皮膚に対して弱い刺激性があると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③製剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.39)

検体の純度：20%ゾル

試験動物：日本白色種ウサギ（体重2.22～2.41kg），1群雄6匹

試験期間：5日間観察

試験方法：検体0.5mlをそのまま湿らせた2×3 cmのリント布に塗布し，剪毛した動物の背部皮膚に適用した。

塗布時間は4時間とした。

観察項目：塗布終了後60分，1，2，3，4及び5日に塗布部位の刺激性変化を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

塗布終了60分後に，非常に軽度な紅斑が全例に，非常に軽度な浮腫が2例に認められた。紅斑は5日目までに，浮腫は1日目にすべて消失した。

以上の結果から，トリシクラゾール20%ゾルはウサギの皮膚に対して弱い刺激性があると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) 眼刺激性

① 製剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.25)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ（12～18週齢），雄雌各3匹

（体重 雄 3.08 ± 0.16 kg, 雌 2.97 ± 0.13 kg）

試験期間：7日間観察

試験方法：検体38 mg（0.1 mlに相当）を片眼の結膜嚢内に投与した。洗眼は行わなかった。

観察項目：投与1, 24, 48及び72時間後ならびに7日後に角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化は表-1の通りである。

刺激性変化は投与後1～24時間目に発生し, 角膜混濁及び軽度の虹彩炎が5/6例みられ, 全例に軽度の結膜炎が認められた。角膜混濁及び軽度の虹彩炎は暴露48時間以内に消失した。

以上の結果からトリシクラゾール75%水和剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②製剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.36)

検体の純度：4%粒剤

試験動物：日本白色種ウサギ（体重2.20～2.49kg），1群雄9匹

試験期間：3日間観察

試験方法：検体0.1 gを右眼に点眼し，3匹は2分後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目：点眼後1時間，1，2及び3日目に角膜，虹彩，結膜の刺激性変化を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

非洗眼群では，全例に結膜の充血又は慢性の深紅色を呈する発赤及び腫脹もしくは眼瞼の外反を伴った腫脹が認められた。これらはすべて3日目に消失した。

洗眼群では，全例に結膜の充血及び眼瞼の外反を伴った腫脹が認められたが，2日目には消失した。

以上の結果からトリシクラゾール4%粒剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③製剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.37)

検体の純度：20%ゾル

試験動物：日本白色種ウサギ（体重2.22～2.50kg），1群雄9匹

試験期間：3日間観察

試験方法：検体0.1mlを右眼に点眼し，3匹は2分後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目：点眼後1時間，1，2及び3日目に角膜，虹彩，結膜の刺激性変化を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

非洗眼群では，全例に結膜の充血及びわずかな腫脹もしくは眼瞼の外反を伴った腫脹が認められた。これらは3日目に消失した。

洗眼群では，全例に結膜の充血及びわずかな腫脹が認められたが，これらはすべて1日目には消失した。

以上の結果からトリシクラゾール20%ゾルはウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(4) 皮膚感作性

① 製剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.40)

検体の純度：20.0%ゾル

試験動物：Hartley系モルモット雄（体重269～327 g）

試験期間：32日間

試験方法：〔Buehler法〕

	動物数	感 作	誘 発
試験群：Ⅰ. 検体感作群	15	ビームゾル	ビームゾル
Ⅱ. 検体対照群	15	蒸 留 水	ビームゾル
Ⅲ. 無 処 置 群	15	無 処 置	ビームゾル
Ⅳ. 陽性物質感作群	10	D N C B	D N C B
Ⅴ. 陰性物質対照群	10	白色ワセリン	D N C B

感 作：（感作Ⅰ）5×5cmに剃毛した動物の左腹側部に各試験群に該当する物質を0.5mlまたは0.5g塗布した2×2cmのリント布を6時間閉塞貼布した。

（感作Ⅱ）感作Ⅰより7日後に5×5cmに剃毛した動物の左腹側部に感作Ⅰと同様の方法で処置した。

（感作Ⅲ）感作Ⅰより14日後に，感作Ⅰ，Ⅱと同様に処置した。

誘 発：感作Ⅲの2週間後，5×5cmに剃毛した動物の右腹側部に各群に該当する物質を0.5 mlまたは0.5 g吸着させた2×2cmのリント布を24時間閉塞貼布した。

観 察 項 目：誘発のための帖布除去後，24，48時間に誘発部位の紅斑および浮腫の程度を観察した。

結 果：Ⅰ群では24，48時間後ともまばらな軽い紅斑が2例に，Ⅱ群では同所見が48時間後に1例認められた。この結果，感作率は7%と算出され弱い感作性が認められた。

以上の結果から，トリシクラゾール20%ゾルはモルモットに対して弱い（ごく軽微ではあるが）皮膚感作性を示すものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②製剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.46)

検体の純度：75%水和剤

試験動物：Hartley系モルモット雄（6週齢，体重319～398g），1群15匹，

ただし，陽性物質処置群及び陽性物質対照群は各10匹。

試験方法：Buehler法に準じた。被験物質はいずれの場合においても蒸留水に懸濁して用いた。陽性対照物質のDNCBについては，感作時は白色ワセリンに混合し，誘発時は40%（v/v）エタノールに溶解して用いた。なお，被験物質及び対照物質はいずれも用時に調製した。

本試験における試験群の構成は以下の通りであった。

群番号(処置)	動物数	感作	誘発
I (被験物質処置群)	15	ビーム水和剤75	ビーム水和剤75
II (被験物質対照群)	15	蒸留水	ビーム水和剤75
III (無処置群)	15	無処理	ビーム水和剤75
IV (陽性物質処置群)	10	1%DNCB	0.1%DNCB
V (陽性物質対照群)	10	白色ワセリン	0.1%DNCB

感作；前日に5×5cmの大きさに刈毛，剃毛した動物の左腹側部にそれぞれの適用物質を0.5 mlまたは0.5 gを吸着あるいは塗布したリント布を6時間閉塞貼布した。

初回感作より7日後及び14日後に同様に計3回感作を行った。

誘発；最終感作の2週間後，前日に5×5cmの大きさに刈毛，剃毛した動物の右腹側部にそれぞれの適用物質を0.5 gまたは0.5 ml吸着させた2×2cmのリント布を24時間閉塞貼布した。

観察項目：誘発のための閉塞貼布リント布を除去24及び48時間後に，適用部位の紅斑及び浮腫の有無について観察した。

感作期間中，一般状態は毎日，体重測定は1週間に2回行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験結果：試験結果を下表に示した。

被験物質除去24及び48時間後に、まばらな軽い紅斑がⅡ群（ビーム水和剤75対照群）及びⅢ群（無処置群）で各1例に認められたがⅠ群（ビーム水和剤75処置群）では全く異常は認められなかった。一方、陽性物質DNCB処置群では軽度から中等度の紅斑が全例に認められた。一般状態及び体重変化には試験期間を通じて全く異常が認められなかった。

以上の結果より、トリシクラゾール75%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③製剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 55)

[GLP 対応]

検体の純度：4%粒剤

試験動物：ハートレー系雌モルモット (体重 327-450g)

試験期間：72 時間観察

方 法：[Buhler 法]

試験群：	動物数	感 作	誘 発
I :	20	検体 (50%水溶液)	検体 (25 及び 50%水溶液)
II :	10	蒸留水	検体 (25 及び 50%水溶液)
III :	10	DNCB (0.15%溶液)	DNCB (0.15%溶液)
IV :	10	エタノール (0.15%)	DNCB (0.15%溶液)

感作：(感作 I) 5×7cm に剃毛した動物の左側部に各試験群に該当する物質を 0.5ml 吸着させた 1.5×3.5cm のリント布を 6 時間塗布した。

また、同様の方法で 7 日目および 14 日目に感作を行った。

(感作 II) 感作 I より 7 日後に同一の部位に 6 時間を行った。

(感作 III) 感作 I より 14 日後に同一の部位に 6 時間を行った。

誘発：感作 I の 28 日後、5×7cm に剃毛した動物の右側部に該当する物質を 0.5ml 吸着させた 1.5×3.5cm のリント布を 6 時間閉基貼付した。なお、I および II 群では、非刺激濃度による誘発を確かにするため、検体の 50%水溶液を塗布した後、動物の右側部の別の部位に 25%水溶液を塗布した。

観 察 項 目：誘発のための塗布除去後、24、48時間に誘発部位の紅斑および浮腫の程度を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：Ⅰ、Ⅱ群とも、25及び50%の検体水溶液の誘発後、皮膚の変化はみられなかった。
一方、陽性物質DNCB処理群では軽度から中等度の紅斑が全例にみられた。（下表）

以上の結果より、トリシクラゾール4%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(5) 亜急性毒性

① トリシクラゾール水和剤（75%）のウサギにおける亜急性経皮毒性試験

(資料27)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

IX. 動植物及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	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁IX
73	動物における血漿中濃度 (GLP)	ラット	標識体 経口：2mg/kg 単回 静注：2mg/kg	経口投与： Tmax；投与後10分 Cmax；1.01 μg/ml 静注及び経口投与とも血漿中濃度に2次的ピークが観察され、胆汁排泄及び腸肝循環が起こっていることが示唆された。	(2004)	6
74	動物における吸収・分布・排泄 (GLP)	ラット	標識体 経口； (低用量)2.03mg/kg単回 (高用量)40.6mg/kg単回 (反復)2.01mg/kg14日	(分布率) 尿中；35-39%、糞中；53-57% 血液/臓器/組織/カーカス；3-3.7% 血液；1.18-1.80% 肝；0.23-0.24% 腎；0.04-0.06% 消化管；0.32-0.38% カーカス；1.08-1.09% (代謝物) 親化合物 が同定された。	(2004)	10
78	動物における薬物代謝及び代謝 (GLP)	ラット	標識体 経口； (低用量2mg/kg単回 (高用量)40mg/kg単回 (反復)2mg/kg15日間 静脈内； 2mg/kg	(血漿中濃度) Tmax (分)：2mg/kg ♂37 ♀5 40mg/kg ♂74 ♀53 Cmax (ug/g)：2mg/kg ♂0.42 ♀1.06 40mg/kg ♂3 ♀24.79 静脈内 ♂1.24 ♀1.25 (分布率) 168 尿中；31-61%、糞中；52-65% 2mg/kg Cmax時組織内分布 (対投与量%) 血液：0.16-0.46 脳：0.02-0.07 肝：7.83-12.95 腎：0.17-0.32 カーカス：1.29-4.03 (代謝物) 親化合物 が 同定された。 (静脈内投与) 投与量の58-59%が糞中に排泄。	(2009)	15
24a	動物体内における代謝	ラット	標識体 経口，100mg/kg 単回	尿中から親化合物 が認められた。	(1979)	26
24b	植物体内における代謝	稲	標識体 茎葉散布，0.28kg/ha 2回	(残留) 籾殻；0.39ppm 玄米；0.026ppm (代謝物) TCA 籾殻 22.1% 玄米 15.4%	(1976)	28

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

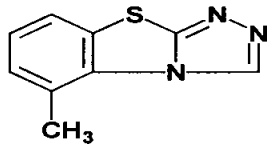
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁IX									
24c	植物体中の残留	稲	非標識体 茎葉散布; 0.5lb/A 1回 または0.25lb/A 2回	玄米、籾殻、稲わらから親化合物 であった。	(1979)	30									
75	植物体中の残留 (GLP)	稲	標識体 茎葉散布 2回(早期+後期); 508g/ha, 986g/ha 後期1回; 933g/ha	玄米、籾殻、わら中の放射能はそれぞれ0.33、4.2、21.6ppmであり、そのうち親化合物は0.024、1.08、5.9ppmであった。	(2003)	31									
24d	土壌中での分解	土	水田状態 栃木土壌 山形土壌 1 ppm、1年間	1年後の試験系の酢酸エチルによる回収放射能は栃木土壌、山形土壌でそれぞれ27%、46%であり、多くは土壌に吸着されていた。抽出液中の93~96%は親化合物であり、	(1979)	40									
76	好気的水中分解 (GLP)	底質/地表水 (1/10)	底質: シルト土及び砂壤土 0.35ppm添加 20°C、暗所で100日間	C02発生: 最小限であり、砂壤土系で100日後最大0.99% 分解物: 100日後 <table border="1" data-bbox="837 1156 1204 1258"> <tr> <td></td> <td>TCA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>シルト土</td> <td>18%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>砂壤土</td> <td>72%</td> <td></td> </tr> </table> 外挿による半減期は119~465日であり、分解し難いと考えられた。		TCA		シルト土	18%		砂壤土	72%		(1998)	42
	TCA														
シルト土	18%														
砂壤土	72%														
79	好气的・嫌气的土壌中運命 (GLP)	土	米国California壤土 米国Indiana埴壤土 イタリア Ottobiano砂壤土 イタリア Greggio壤土 好气的: 最大容水量40% 20°C、暗所で1 20 日間 嫌气的 (Ottobiano土 壤): 有機物を加 え水深 1cm湛水状態、2 0°C、暗所で120 日間 処理量: 0.53ppm	好气的土壌(120日後): C02発生:<5% トリシラゾール;最高88.7% (61日後土壌結合残渣): California土壌 カルボ酸画分:7.6% フミン酸画分:1.3% フミン画分: 18.7% 嫌气的土壌(120日後): C02発生:0.1% トリシラゾール;70% 分解物;1.4% 1種類の分解物が認められたが同定には至らず。 半減期; California土壌 240日 Indiana土壌 313日 Ottobiano土壌 842日 Greggio土壌 470日 Ottobiano土壌嫌气的 288日	(1998)	46									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁IX												
83	好氣的土壤運命	土	イタリア砂壤土 英国Worcs埴壤土 英国Buxton埴壤土 好氣的：最大容水量45% 20℃、暗所で120日間 処理量：0.564ppm	好氣的土壤(120日後)： <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壤</th> <th>トリシクラゾール</th> <th>CO2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イタリア土壤</td> <td>76.07</td> <td>1.95</td> </tr> <tr> <td>Worcs土壤</td> <td>37.97</td> <td>8.84</td> </tr> <tr> <td>Buxton土壤</td> <td>20.07</td> <td>12.27</td> </tr> </tbody> </table> 4 未同定代謝物；最高16.8% 推定半減期： イタリア土壤；405日 英国Worcs土壤；105日 英国Buxton土壤；60日	土壤	トリシクラゾール	CO2	イタリア土壤	76.07	1.95	Worcs土壤	37.97	8.84	Buxton土壤	20.07	12.27	(2009)	53
土壤	トリシクラゾール	CO2																
イタリア土壤	76.07	1.95																
Worcs土壤	37.97	8.84																
Buxton土壤	20.07	12.27																
80	圃場における消長 (GLP)	イタリア 2 圃場	75%水和剤 1回散布	0-10cm土壤層の残留濃度からの半減期：149～437日	(2001)	58												
24e	光分解	蒸留水及び自然水	1.0ppm 蒸留水：人工光照射 自然水：太陽光照射	蒸留水中及び自然水中でトリシクラゾールは殆ど光分解されなかった。	(1981)	60												
81	光分解 (GLP)	土壤表面	30.6ug/g土壤 6500Wキセノンランプ 15日間連続 20.4～20.9℃	トリシクラゾールは土壤表面における光分解には安定。	(2003)	61												
24f	加水分解	pH3、6、9 緩衝液	暗所、25及び250ppm 51℃ (32日間) 100℃ (4日間)	トリシクラゾールは51℃で加水分解されなかった。100℃で僅かに加水分解された。	(1976)	64												
77	土壤吸着	4種類の水田土壤	標準品 OECDガイドライン106	K: 10.7～85.0 Koc': 718～2520	(1990)	66												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

<代謝物の一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
	動物 植物 土壌	親化合物 (TCA)	5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b] [1,3]ベンゾチアゾール	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ラットにおける血漿中濃度の測定

(資料 73)

試験機関： (GLP 対応)

報告書作成年：2004 年

供試標識化合物： トリシクラゾール
化学構造；

化学名；
比放射能；
放射化学的純度；

供試動物： Fischer 344 系の雄ラット (11~15 週齢) 一群各 12 匹

試験方法：

(投与 1) 静脈内単回投与 (頸静脈にインプラントしたカテーテル経由)

標識被験物質を非標識被験物質と混合して希釈し、水：エタノール：

Cremaphor (8 : 1 : 1, v/v/v) に溶解した溶液として調製した。

(投与 2) 強制経口単回投与 (胃への挿管経由)

標識被験物質を非標識被験物質と混合して希釈し、0.5%メチルセルロース水溶液中に懸濁させて調製した。

目標投与量は、両投与経路について同じ 2 mg/kg とした。投与容量は、静脈内投与が 4 mL/kg 及び強制経口投与が 5 mL/kg とした。投与後、下表に示した各時点に CO₂/O₂により軽く麻酔させた 3 匹のラットの眼窩後の叢から採血した (各動物からの採血回数は 4 回まで)。

投与群及び採血時期； 下表に示した群構成及び採血時期で、試験を実施した。

投与経路	実際の投与量	投与容量	採血時期 (投与後経過時間)
静脈内	2.00 mg/kg ()	4 mL/kg	2、7、15、30 分及び 1、2、4、8、12、24、36、48、72、96 時間
経口	2.00 mg/kg ()	5 mL/kg	5、10、15、20、30、45 分及び 1、2、4、8、12、24、36、48、72、96 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

動物の飼育； 投与後の動物は、温度 18~26°C、相対湿度 30~70%及び 12 時間の明/12 時間の暗の照明条件に調節した室内に設置したステンレススチール製ケージに個別別に収容した。飼料及び水は、自由に摂取させた。

放射能の測定； 採取した血液を遠心して血漿を取り出し、可溶化剤 (Solucene350) 及び過酸化水素を用いて加熱処理した後、液体シンチレーション計数 (LSC) により放射能を測定した。

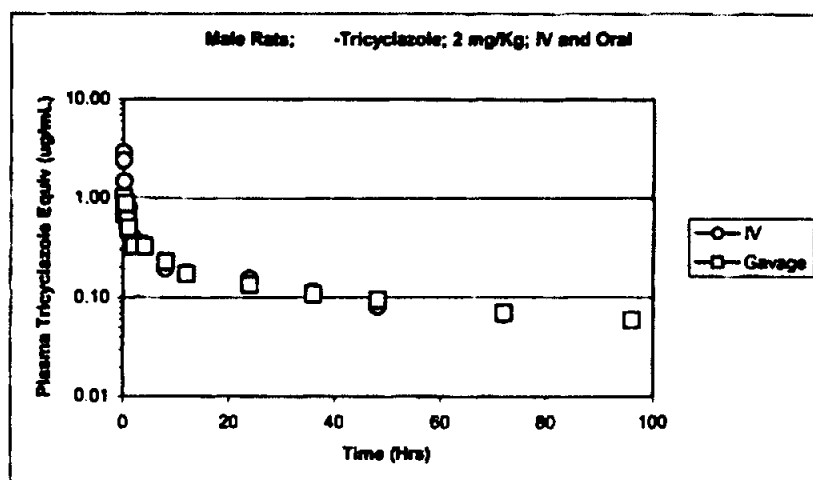
結果：

血漿中放射能濃度； 経時的な放射能濃度を、親化合物相当濃度で以下の表 1 に示した。

表 1 血漿中の親化合物相当濃度

静脈内投与群			経口投与群		
投与後の 実際の 経過時間	親化合物 相当濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	標準偏差	投与後の 実際の 経過時間	親化合物 相当濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	標準偏差
2 分	2.907	0.239	5 分	0.768	0.224
7 分	2.417	0.190	10 分	1.009	0.098
15 分	1.464	0.378	15.7 分	0.692	0.078
-	-	-	20 分	0.859	0.268
30 分	0.914	0.410	30 分	0.882	0.232
-	-	-	45 分	0.600	0.033
1 時間	0.787	0.124	1 時間	0.499	0.053
2 時間	0.382	0.041	2 時間	0.328	0.077
4 時間	0.340	0.049	4 時間	0.324	0.099
8 時間	0.194	0.090	8 時間	0.228	0.019
12 時間	0.179	0.025	12 時間	0.172	0.007
24 時間	0.153	0.013	24 時間	0.134	0.035
36 時間	0.114	0.021	36 時間	0.108	0.019
48 時間	0.081	0.037	48 時間	0.095	0.005
72 時間	0.067	0.006	72 時間	0.070	0.006
96 時間	0.060	0.014	96 時間	0.060	0.017

表 1 に記載した結果を、同じ半対数グラフ上にプロットしたものを以下の図 1 に示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

静脈内投与；

血漿中濃度-時間プロファイルは、詳しくみると二相性であった。最終段階における直線の形状からみて、二次的なピークの存在が示唆された。減衰中には、血漿中濃度の僅かな上昇が1及び4時間後の時点に観察された。最終の直線段階の形状からみて、24時間後にも二次的なピークの存在が示唆された。

経口投与；

血漿中濃度について異常値を検討した結果、10~15分後(0.167~0.261時間後)及び45~60分後(0.750~1.00時間後)の時点における血漿中濃度が、直線から外れていた(上下に揺れる)。しかし、これらの値を上下に振れさせたと考えられる理由がみられなかったことから、実測通りにデータを解釈することにした(動物/手順/分析的な変動の反映であると解釈)。

測定可能な濃度が投与後5分以内に検出され、最高濃度への到達時間(T_{max})が10分後であることに基づくと、吸収は急速であった。 T_{max} の前後の血漿中濃度は比較的安定しており、結果的に投与後約30分まで続く幅広いピークとなった。血漿中最高濃度(C_{max})は、 $1.01 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$ であった。最終段階の直線の形状からみて、二次的なピークの存在が示唆された。減衰中では、血漿中濃度の僅かな上昇が4時間後の時点に観察された。

静脈内及び経口投与により得られたプロファイル中の二次的なピークは、胆汁排泄及び腸肝循環が起こっていたことを示している。

血漿中濃度-時間曲線下面積；

曲線下面積(AUC)を測定した結果を、以下の表2にまとめた。

表2 曲線下面積の測定結果

投与経路	用量 (mg/kg)	曲線下面積 (0~96時間)	曲線下面積 (無限大に外挿)
静脈内	2	$12.5 \mu\text{g} \cdot \text{時間/mL}$	$16.7 \mu\text{g} \cdot \text{時間/mL}$
経口	2	$11.7 \mu\text{g} \cdot \text{時間/mL}$	$17.1 \mu\text{g} \cdot \text{時間/mL}$

0~96時間の曲線下面積は、静脈内と経口投与群において近似していた。無限大に外挿した曲線下面積も、両群において近似していた。しかし、曲線下面積の無限大の値への外挿は二次的なピークにより悪影響を受けていたために、正味のバイオアベイラビリティの測定においては0~96時間の曲線下面積の値の方がより信頼性が高いと考えられた。

体内吸収率；

表2に記載した0~96時間の曲線下面積に基づくと、被験物質についての体内吸収率は、次式により93.9%となった。

経口投与による曲線下面積(AUC)/静脈内投与による曲線下面積(ACU) =
 $(11.7/12.5) \times 100 = 93.9\%$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 論；

今回の試験により、経口投与した被験物質は比較的早い速度で及び広範に吸収されることが判明した。放射エネルギーに基づいた被験物質の正味の体内吸収率は、被験物質を 2 mg/kg の用量レベルで静脈内または強制経口により単回投与した雄の F344 ラットにおいて 93.9%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄

(資料 74)

試験機関： (GLP 対応)

報告書作成年：2004 年

供試標識化合物： トリシクラゾール

化学構造；

化学名； 5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

比放射能；

放射化学的純度；

供試動物： Fischer 344 系の雄ラット (6~7 週齢) 一群各 4 匹

試験方法：

投与； 標識被験物質を非標識被験物質と混合して希釈し、0.5%メチルセルロース水溶液中に懸濁させて、2 濃度の投与液を調製した。投与は、胃への挿管により行った。

投与群及びその試験構成； 下表に示した構成により試験を実施した。

投与群	実際の投与量 (放射能量)	連続投与日数
低用量単回	2.03±0.04 mg/kg ()	1 日
高用量単回	40.6±0.6 mg/kg ()	1 日
低用量反復	2.01~2.04 mg/kg (連続投与) 及び 2.03±0.0 mg/kg () (単回)	非標識：14 日 放射能標識：1 日

動物の飼育； 投与後の動物は、温度 18~26℃、相対湿度 30~70%及び 12 時間の明/12 時間の暗の照明条件に調節した室内に設置したガラス製代謝ケージに個体別に収容した。投与前夜及び投与後 4 時間を除いては、飼料及び水は自由摂取とした。

各種試料の採取； 尿、糞、揮発性物質/CO₂、ケージのゆすぎ液、動物の組織試料及びケージ洗浄液を、次の通り採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試料の種類	採取時期
尿	投与後 6、12、24、48、72、96、120、144、168 時間
糞	投与後 24、48、72、96、120、144、168 時間
揮発性物質/CO ₂	12~24 時間間隔 (96 時間後に採取中止)
ケージのゆすぎ液	上記トラップの更新時点
血液、肝臓、腎臓、腎臓周囲の脂肪組織、脾臓、皮膚、消化管 (内容物と共に)、カーカス、ケージ洗浄液	168 時間後の屠殺時点

放射能の測定； 血液及び尿試料は、そのままシンチレーション用カクテルと混合して液体シンチレーション計数 (LSC) により測定した。糞試料は混合均質化した後に、オキシダイザーを用いて燃焼し測定した。組織及び消化管の内容物は、その一部を細切して燃焼した。カーカスは、可溶化した後に測定した。

代謝物の分離、同定及び定量； 尿及び糞の試料は、適切な時点に用量及び動物ごとにプールした。尿はそのまま LSC により放射能標識を測定し、糞の試料は各種溶媒を多数回用いて抽出した後に放射能を測定した。

選抜した試料を、放射能検出による高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に供した (親化合物の測定)。高用量群からの試料を用いて、分取 HPLC により放射能ピークを単離して、ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (GC-MS) に供した。放射能ピーク中に被験物質の酸及びアルコール代謝物の存在が想定されたことから、トリメチルシリル (TMS) 誘導体化した後に、想定代謝物の TMS 誘導体との比較を行った。

結果：

放射能の回収率； 各動物から回収した総放射能は、揮発性物質/CO₂トラップ、尿、糞、ケージのゆすぎ液/洗浄液、血液、臓器、組織及び残りのカーカスの中に見出された壊変数/分 (DPM) を合計して求めた。

以下の表 1 に示したように、尿中及び糞中からそれぞれ投与量 35~39%及び 53~57%が回収され、放射能標識物質としての平均回収率は投与量の 95.2~98.7%の範囲にあった。

表 1 放射能の回収率 (投与量に対する平均%)

投与量に対する%	2 mg/kg 単回	40 mg/kg 単回	2 mg/kg 反復
揮発性物質/ CO ₂	0.16±0.10	0.32±0.04	0.01±0.01
尿、ケージのゆすぎ液/洗浄液	34.84±4.46	38.92±5.77	39.33±2.11
糞	57.21±4.02	52.57±6.40	56.22±4.47
血液、臓器、組織、カーカス	3.01±0.14	3.70±0.33	3.14±0.11
回収率	95.21±0.71	95.51±1.47	98.70±2.91

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

揮発性物質/CO₂中の放射能； 投与後 96 時間にわたって連続的に捕集したが、48 及び 72 時間中では投与量の 1%未満の発生量に過ぎず、合計でも上記の表 1 に示したように 0.01~0.32% の範囲にあった。

尿、ケージのゆすぎ液/洗浄液及び糞中の放射能； 平均総放射能を経時的に以下の表 2 に示した。

表 2 尿、ケージのゆすぎ液/洗浄液及び糞中に排泄された放射能
(投与量に対する平均%)

時間	尿、ケージのゆすぎ液/洗浄液			糞		
	2 mg/kg 単回	40 mg/kg 単回	2 mg/kg 反復	2 mg/kg 単回	40 mg/kg 単回	2 mg/kg 反復
6	8.87	5.75	7.42	-	-	-
12	11.22	6.19	10.32	-	-	-
24	7.13	10.33	11.34	45.08	25.76	43.90
48	4.21	9.68	5.95	8.47	19.51	9.09
72	1.85	3.92	2.51	2.32	4.94	2.15
96	0.73	1.57	0.93	1.09	1.64	0.85
120	0.36	0.77	0.36	0.23	0.57	0.19
144	0.26	0.44	0.28	0.02	0.14	0.05
168	0.21	0.27	0.24	0.01	0.01	0.01
合計 (標準偏差)	34.84± 4.46	38.92± 5.77	39.33± 2.11	57.21 ±4.02	52.57± 6.40	56.22± 4.47

尿及び糞共に、投与群間で排泄量が近似していた。尿中には、12~24 時間の採取分に最大量の放射能が見出された。糞中には、投与後 72 時間までに糞に見出された放射エネルギーの 90%を上回る割合が排泄された。

血液、臓器、組織及びカーカス中の放射能； 屠殺時点における各試料中の平均総放射能を以下の表 3 に示した。

表 3 血液、臓器、組織及びカーカス中の放射能
(投与量に対する平均%)

投与量に対する%	2 mg/kg 単回	40 mg/kg 単回	2 mg/kg 反復
肝臓	0.24	0.31	0.23
腎臓	0.04	0.06	0.04
腎臓周囲の脂肪組織	0.01	0.01	0.01
脾臓	0.06	0.07	0.06
消化管 (内容物と共に)	0.38	0.32	0.34
皮膚	0.04	0.06	0.04
カーカス	1.09	1.08	1.08
血液	1.18	1.80	1.35
合計 (標準偏差)	3.01±0.14	3.70±0.33	3.14±0.11

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

薬剤投与後 168 時間の動物の血液、臓器、組織またはカーカス中に残っていた放射能は少量であった。最高レベルの放射能は、血液及びカーカス中に見出された。

代謝のまとめ

3 つの投与群全てにおいて回収された放射能の 96% を上回る量が、ラットから排泄された。単回低用量及び高用量群並びに反復低用量群のラットの尿及びケージのゆすぎ液/洗浄液中に見出された平均総放射能は近似しており、投与量の 34.8~39.3% であった。単回低用量、単回高用量及び反復低用量群のラットの糞中に見出された平均総放射能は近似しており、それぞれ投与量の 57.2、52.6 及び 56.2% であった。全ての投与群のラットの尿、ケージのゆすぎ液及び糞中に見出された放射能の 90% を上回る量が、薬剤投与後 72 時間までに排泄された。

薬剤投与後 168 時間の動物の血液、臓器、組織またはカーカス中に残っていた放射能は少量であった（投与量の平均 4.0% 未満）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

トリシクラゾールのラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

動物体内運命に関する試験

(4) ラットにおける薬物動態及び代謝試験

(資料No.78)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：2009 年

供試標識化合物： トリシクラゾール

化学構造；

化学名； 5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

比放射能；

放射化学的純度；

供試動物： Fischer 344 系の雌雄ラット（8~9 週齢）一群雄 4~8 匹、雌 4 匹

試験方法：

(投与1) 強制経口投与（胃への挿管経由）

標識被験物質を非標識被験物質と混合して希釈し、0.5%メチルセルロース水溶液中に懸濁させて調製した。目標投与量は低用量群（2mg/kg）及び高用量群（40mg/kg）とし、投与容量は5mL/kgとした。

(投与2) 静脈内投与（頸静脈にインプラントしたカニューレ経由） 標識被験物質を非標識被験物質と混合して希釈し、Intralipid 10% IV Fat Emulsion (Intralipid 20% IV Fat Emulsion を生理食塩水で 10%に希釈)に溶解した溶液として調製した。目標投与量は2mg/kgとし、投与容量は2.5mL/kgとした。

投与群及びその試験構成； 次表に示した構成により試験を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

投与群	供試動物数	実際の投与量 mg/kg (放射能量 μ Ci/kg)
2mg 単回	♂4 匹	♂1.77 ()
	♀4 匹	♀2.21 ()
40mg 単回	♂8 匹	♂39.4 ()
	♀4 匹	♀39.7 ()
2mg 単回 血漿中 Cmax 時*	♂4 匹	♂2.01 ()
	♀4 匹	♀2.05 ()
2mg 単回 血漿中 1/2Cmax 時**	♂4 匹	♂2.16 ()
	♀4 匹	♀2.24 ()
2mg 反復***	♂4 匹	♂1.78 ()
	♀4 匹	♀1.82 ()
静脈内	♂8 匹	♂1.77 ()
	♀4 匹	♀1.28 ()

*雄；投与 10 分後、雌；投与 5 分後 **投与 6 時間後

***非標識体を 2mg/kg で 14 日間連続強制経口投与し、15 日に標識体を単回投与した。

動物の飼育； 投与後の動物は、温度 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 31~57%及び 12 時間の明/12 時間の暗の照明条件に調節した室内に設置したガラス製代謝ケージに個別別に収容した。単回投与群は投与前 16 時間及び投与後 4 時間を除いては、飼料及び水は自由摂取とした。反復投与群は標識体の投与前 16 時間絶食とし、静脈内投与群は投与前でも飼料は自由摂取とした。

各種試料の採取： 血液、尿、糞、揮発性物質、CO₂、ケージのゆすぎ液、動物の組織試料及びケージ洗浄液を下記の時期に採取した。尚、血液は頸静脈にインプラントしたカニューレから採血、揮発性物質は活性炭で吸着し、CO₂はモノエタノールアミン/1-メトキシ-2-プロパノール (3/7) で捕集した。

試料の種類	採取時期
血液 (血漿、赤血球) *	投与後 5、10、15、30 分、1、2、3、6、12、24、48、72、96、120、144、168 時間
尿	投与後 6**、12、24、48、72、96、120、144、168 時間
糞	投与後 6**、24、48、72、96、120、144、168 時間
揮発性物質	24、48 時間
CO ₂	12、24 時間
最終ケージ洗浄液	最終屠殺後
肝臓、腎臓、腎臓周囲の脂肪組織、脾臓、皮膚、睾丸、子宮、卵巣、消化管 (内容物含む)、カーカス、	168 時間後屠殺時点 但し、 Cmax 群：雄—投与 10 分後屠殺時点 雌—投与 5 分後屠殺時点 1/2Cmax 群：投与 6 時間後屠殺時点

*2mg 単回、40mg 単回及び静脈内投与群について採取

**1/2Cmax 屠殺群についてのみ採取

放射能の測定； 採取した血液は遠心して血漿と赤血球に分け、血漿は液体シンチレーション計数 (LSC) により放射能を測定し、赤血球はオキシダイザーを用いた燃焼法で放射能を測

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

定した。糞及び各組織は混合均質化した後、揮発性物質を捕集した活性炭は粉末とした後オキシダイザーによる燃焼法で放射能を測定した。また、尿は液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定した。

代謝物の同定；2mg 単回、40mg 単回、2mg 反復投与及び静脈内投与群雌雄の尿及び糞を時間間隔（尿；0-12、12-24、24-48 時間、糞；0-24、24-48 時間）でプールし、代謝物の分析に供した。尿及びホモジネートした糞試料は液体シンチレーションに供し、代謝物同定は HPLC/RAM 及び LC/MS/MS で行った。

結 果：

血液中放射能濃度； 2mg 単回投与群、40mg 単回投与群及び静脈内投与群における経時的な血漿及び赤血球中の放射能濃度を以下の表 1（血漿）及び表 2（赤血球）に示した。

表 1 血漿中の平均放射能濃度（ μ g/g）

投与後の 実際の 経過時間	2mg 投与群		40mg 投与群		静脈内投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5 分	0.371	1.056	10.587	11.065	1.377	1.572
10 分	0.395	0.787	15.538	16.874	0.939	0.900
15 分	0.365	0.645	13.096	19.699	0.753	0.642
30 分	0.334	0.498	13.785	23.391	0.469	0.413
1 時間	0.305	0.436	13.447	21.629	0.317	0.276
2 時間	0.247	0.317	12.419	20.585	0.219	0.193
3 時間	0.200	0.290	12.779	19.651	0.187	0.162
6 時間	0.194	0.204	5.412	7.730	0.130	0.111
12 時間	0.113	0.098	2.780	3.572	0.115	0.081
24 時間	0.089	0.059	1.980	1.842	0.090	0.043
48 時間	0.056	0.035	1.501	0.728	0.072	0.019
72 時間	0.038	0.021	0.962	0.547	0.043	0.012
96 時間	0.029	0.013	0.819	0.449	0.035	0.013
120 時間	0.023	0.008	0.445	0.245	0.026	0.008
144 時間	0.017	0.006	0.323	0.181	0.023	0.004
168 時間	0.014	0.004	0.242	0.157	0.019	<0.004

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2 赤血球中の平均放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後の 実際の 経過時間	2mg 投与群		40mg 投与群		静脈内投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5分	0.480	1.383	8.309	7.712	1.389	0.828
10分	0.642	1.430	12.113	13.896	0.998	0.783
15分	0.666	1.443	14.174	17.879	0.832	0.6997
30分	0.724	1.436	17.512	23.963	0.736	0.619
1時間	0.635	1.375	20.303	26.631	0.673	0.593
2時間	0.804	1.371	24.518	31.354	0.647	0.577
3時間	0.766	1.380	28.894	36.553	0.643	0.540
6時間	0.774	1.378	33.180	38.557	0.668	0.517
12時間	0.764	0.974	32.348	39.407	0.659	0.537
24時間	0.736	1.207	28.095	38.136	0.569	0.522
48時間	0.712	1.034	30.996	34.082	0.485	0.402
72時間	0.637	1.049	28.685	25.005	0.421	0.357
96時間	0.487	0.966	22.452	26.632	0.406	0.402
120時間	0.333	0.846	8.331	24.271	0.289	0.362
144時間	0.233	0.545	16.016	14.395	1.137	0.231
168時間	0.123	0.476	13.751	18.172	0.313	0.286

薬物動態パラメーター； 経時的血漿中濃度及び赤血球濃度から薬物動態パラメーターをそれぞれ2コンパートメントモデル及び1コンパートメントモデルで求めた結果、 T_{max} 、 C_{max} 、排泄速度及びAUCは表3及び4に示した。

表3. 血漿中の薬物動態パラメーター (平均値)

項目	2mg 投与群		40mg 投与群		静脈内投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (分)	37	5	74	53	—	—
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.42	1.06	18.17	24.79	1.24	1.25
排泄速度	α 相 (分)		3	4.8	10.8	5.4
$T_{1/2}$	β 相 (時間)		44.6	40.4	53.0	24.8
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{時間/g}$)	8.6	6.6	253.5	244.1	8.95	3.45

表4. 赤血球中の薬物動態パラメーター (平均値)

項目	2mg 投与群		40mg 投与群		静脈内投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (分)	83	13	9hr	10.5hr	—	—
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.81	1.45	34.0	39.5	1.34	0.81
排泄速度	α 相		149.9	125.6	4.8分	3分
$T_{1/2}$ (時間)	β 相		—	—	144.0	147.7
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{時間/g}$)	75.4	156.8	3689.9	4589.3	74.6	52.6
全身クリアランス (ml/kg/h)	11.7 \pm 5.7	9.2 \pm 0.6	5.2 \pm 1.0	5.1 \pm 0.2	15.4 \pm 5.3	13.3 \pm 2.7

2mg 経口投与群； トリシクラゾールは急速に吸収され、血漿中の濃度は投与5~37分後最高濃度に達し、その濃度は0.42~1.06 $\mu\text{g/g}$ であった。吸収された放射能の血漿中か

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

らの排泄は2相性であり、 α 相の半減期は1.8~3.6分、 β 相の半減期は34~51時間であった。AUCは雄及び雌でそれぞれ8.6及び6.6 $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{g}$ であった。
一方、赤血球中の濃度は投与13~83分後に最高濃度に達し、その濃度は0.81~1.45 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。赤血球からの放射能の排泄の半減期は122~162時間と緩やかであり、トリシクラゾールの親和性が血漿より赤血球が高いことを示した。AUCは雄及び雌でそれぞれ253.5及び244.1 $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{g}$ であった。

40mg 経口投与群； トリシクラゾールは急速に吸収され、血漿中の濃度は投与53~74分後最高濃度に達し、その濃度は18.17~24.79 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。吸収された放射能の血漿中からの排泄は2相性であり、 α 相の半減期は3~4.8分、 β 相の半減期は40~45時間であった。AUCは雄及び雌でそれぞれ253.5及び244.1 $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{g}$ であった。
また、血漿中放射能の推移から、投与後1~3時間に胆汁に排泄された放射能の腸肝循環が起きていることが示唆された。

一方、赤血球中の濃度は投与9~11時間分後に最高濃度に達し、その濃度は34~40 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。赤血球からの放射能の排泄の半減期は126~150時間と緩やかであり、AUCは雄及び雌でそれぞれ3690及び4589 $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{g}$ であった。

静脈内投与群； トリシクラゾールの血漿からの排泄は2mg経口投与群と同様に2相性であり、 α 相の半減期は5.4~10.8分、 β 相の半減期は24.8~53.0時間であった。
一方、赤血球中の最高濃度濃度は0.81~1.34 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。赤血球からの放射能の排泄は2相性であり、 α 相の半減期は3~4.8分、 β 相の半減期は144~148時間と緩やかであった。AUCは雄及び雌でそれぞれ74.6及び52.6 $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{g}$ であった。

排 泄；各投与群の呼気、糞、尿中の168時間累積放射能の測定結果を表5に示した。

表5. 雌雄ラットにおける排泄率 (対投与量%)

排泄経路	雄				雌			
	2mg 投与群	40mg 投与群	反復投 与群	静脈内 投与群	2mg 投与群	40mg 投与群	反復投 与群	静脈内 投与群
呼気								
CO ₂	—	—	0.03	0.06	—	—	—	—
揮発性物質	—	—	0.00	0.00	—	—	—	—
糞	64.95	56.19	65.18	59.44	51.66	36.64	54.45	57.96
尿*	31.03	30.82	31.65	34.51	44.32	60.68	48.92	46.46
カーカス	0.42	0.72	0.37	0.37	0.51	0.73	0.26	0.17
最終ケージ洗浄	0.65	4.71	1.43	0.77	0.40	0.30	0.50	0.23
計	97.05	92.5	98.63	95.12	96.89	98.35	104.13	104.82

*すすぎ液を含む —；測定せず

投与された放射能は7日間で87%以上糞尿中に排泄され、糞中排泄率は52~65%、尿排泄率は31~61%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

糞及び尿中排泄； 2mg 単回、40mg 単回、2mg 反復投与及び静脈内投与した放射能の経時的な糞及び尿中排泄率を表6（雄）、表7（雌）に示した。

表6. 雄ラットにおける糞尿中排泄率 (対投与放射能%、平均値)

時間	2mg 投与群		40mg 投与群		反復投与群		静脈内投与群	
	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*
6	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	18.72	—	15.37	—	16.31	—	17.32
24	58.86	4.85	39.03	4.95	55.89	6.39	39.86	6.29
48	3.92	4.44	10.78	6.04	6.70	5.23	13.22	6.56
72	1.24	1.67	2.56	1.99	1.54	1.98	4.89	2.57
96	0.48	0.70	3.00	0.79	0.58	0.91	0.92	1.10
120	0.20	0.32	0.45	0.53	0.24	0.44	0.31	0.41
144	0.16	0.21	0.20	0.80	0.15	0.23	0.25	0.19
168	0.08	0.12	0.16	0.33	0.09	0.17	0.15	0.15
計	64.95	31.03	56.19	30.82	65.18	31.65	59.44	34.51
	95.98		87.01		96.83		93.95	

*:すすぎ液を含む

表7. 雌ラットにおける糞尿中排泄率 (対投与放射能%、平均値)

時間	2mg 投与群		40mg 投与群		反復投与群		静脈内投与群	
	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*
6	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	30.86	—	29.44	—	29.87	—	27.63
24	41.24	7.19	27.77	18.52	50.18	11.41	53.65	11.28
48	3.86	4.09	7.02	9.66	2.83	5.60	3.39	5.75
72	1.32	1.17	1.11	1.73	0.66	1.33	0.53	1.16
96	1.03	0.52	0.35	0.73	0.19	0.39	0.16	0.41
120	4.08	0.23	0.15	0.30	0.10	0.17	0.11	0.18
144	0.08	0.17	0.13	0.18	0.46	0.09	0.08	0.10
168	0.05	0.09	0.11	0.13	0.04	0.06	0.06	0.06
計	51.66	44.32	36.64	60.68	54.45	48.92	57.96	46.56
	95.98		97.32		103.37		104.52	

*:すすぎ液を含む

経口投与群雄及び雌での糞中排泄率はそれぞれ 46~65%及び 37~54%であり、雄及び雌での尿中排泄率はそれぞれ 31~32%及び 44~61%であった。投与 24 時間以内で総尿中排泄量の 66%~86%が投与 24 時間以内に排泄された。

静脈内投与群雄及び雌での尿中排泄率はそれぞれ 35%及び 47%であった。雄及び雌での糞中排泄率は、それぞれ 59%及び 58%であり、トリシクラゾールは胆汁中に排泄されることを示した。

組織内分布；Cmax 時、1/2Cmax 時及び最終屠殺時(168 時間後)における組織内の放射能濃度を表 8（雄）及び表 9（雌）に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 8. 雄ラットの組織内放射能濃度分布 (μg トリシクラゾール当量/g、平均値)

組織	血漿中 Cmax (投与 10 分)	血漿中 1/2Cmax (投与 6 時間)	2mg 投与群 (最終屠殺)	40mg 投与群 (最終屠殺)	反復投与群 (最終屠殺)	静脈内投与 群 (最終屠殺)
血液	0.121 (0.16)*	0.588 (0.76)	0.202 (0.35)	9.170 (0.82)	0.207 (0.34)	0.238 (0.37)
脳	0.031 (0.02)	0.133 (0.07)	0.006 (0.00)	0.247 (0.01)	<0.003 (0.00)	0.006 (0.00)
肝臓	4.807 (7.83)	1.288 (2.15)	0.045 (0.11)	1.509 (0.20)	0.054 (0.15)	0.070 (0.14)
腎臓	0.453 (0.17)	0.766 (0.28)	0.045 (0.02)	1.421 (0.04)	0.017 (0.01)	0.053 (0.02)
脾臓	0.082 (0.01)	0.208 (0.02)	0.099 (0.02)	3.892 (0.03)	0.089 (0.01)	<0.017 (0.00)
睾丸	0.047 (0.02)	0.067 (0.03)	0.005 (0.00)	0.124 (0.01)	0.004 (0.00)	0.006 (0.00)
脂肪	0.024 (0.00)	0.035 (0.00)	<0.005 (0.00)	0.077 (0.00)	<0.005 (0.00)	0.005 (0.00)
皮膚	0.020 (0.23)	0.103 (1.06)	0.006 (0.08)	0.154 (0.10)	0.002 (<0.01)	0.009 (0.10)
カーカス	0.046 (1.29)	0.123 (3.17)	0.012 (0.42)	0.446 (0.72)	0.010 (0.37)	0.014 (0.37)
消化管	15.668 (78.30)	14.682 (72.36)	0.030 (0.15)	0.396 (0.12)	0.057 (0.43)	0.024 (0.13)
計			(1.17)	(2.05)	(1.34)	(1.14)

* () 内は投与量に対する%

表 9. 雌ラットの組織内放射能濃度分布 (μg トリシクラゾール当量/g、平均値)

組織	血漿中 Cmax (投与 5 分)	血漿中 1/2Cmax (投与 6 時間)	2mg 投与群 (最終屠殺)	40mg 投与群 (最終屠殺)	反復投与群 (最終屠殺)	静脈内投与 群 (最終屠殺)
血液	0.309 (0.46)*	0.728 (0.91)	0.295 (0.49)	8.637 (0.72)	0.180 (0.34)	0.131 (0.26)
脳	0.111 (0.07)	0.064 (0.04)	0.093 (0.06)	0.232 (0.01)	0.004 (0.00)	<0.005 (0.00)
肝臓	8.020 (12.95)	1.181 (1.85)	0.078 (0.19)	1.682 (0.18)	0.050 (0.13)	0.056 (0.14)
腎臓	0.744 (0.32)	0.731 (0.28)	0.076 (0.04)	1.633 (0.04)	0.022 (0.01)	0.027 (0.02)
脾臓	0.327 (0.04)	0.272 (0.03)	0.148 (0.03)	4.818 (0.04)	0.001 (0.01)	0.084 (0.02)
子宮	0.155 (0.03)	0.126 (0.01)	0.005 (0.00)	0.193 (0.00)	0.003 (0.00)	0.004 (0.00)
脂肪	0.040 (0.00)	0.036 (0.00)	<0.004 (0.00)	0.093 (0.00)	<0.003 (0.00)	<0.004 (0.00)
皮膚	0.027 (0.28)	0.086 (0.79)	0.000 (0.00)	0.160 (0.09)	<0.001 (<0.01)	0.039 (0.52)
カーカス	0.143 (4.03)	0.111 (2.87)	0.017 (0.51)	0.477 (0.73)	0.007 (0.26)	0.005 (0.17)
消化管	15.254 (75.36)	13.237 (71.05)	0.012 (0.08)	0.381 (0.11)	0.005 (0.04)	0.004 (0.03)
計			(1.39)	(1.92)	(0.81)	(1.34)

* () 内は投与量に対する%

投与 168 時間後には経口投与放射能の 0.8~2%が組織内に残存し、静脈内投与した場合、投

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

与放射能の 1.1~1.3%が組織内に残存した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表10. 雄ラットの尿糞抽出液中から同定された代謝物

(対投与量%)

代謝物	2mg 単回			40mg 単回			2mg 反復			2mg 静注		
	尿	糞	計	尿	糞	計	尿	糞	計	尿	糞	計
抽出液	31	59.3	90.3	30.8	43.7	74.6	31.6	49.7	81.3	34.6	26.6	61.2
抽出残渣	—	5.64	5.64	—	12.5	12.5	—	15.5	15.5	—	33.0	33.0
親化合物	0.52	2.7	3.22	0.698	3.56	4.26	0	3.13	3.13	0	1.75	1.75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 1. 雌ラットの尿糞抽出液中から同定された代謝物

(対投与量%)

代謝物	2mg 単回			40mg 単回			2mg 反復			2mg 静注		
	尿	糞	計	尿	糞	計	尿	糞	計	尿	糞	計
抽出液	44.3	39.4	83.7	60.7	27.0	87.7	48.9	32.9	81.9	46.6	35.8	82.3
抽出残渣	—	12.2	12.2	—	9.64	9.64	—	20.9	20.9	—	22.2	22.2
親化合物	0	1.03	1.03	0.878	1.54	2.42	0	1.61	1.61	0.481	1.79	2.27

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図1 ラットにおけるトリシクラゾールの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) ラットにおける代謝試験

(資料24a)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

供試標識化合物: トリシクラゾール

5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

放射化学的純度:

比放射活性:

供試動物: Wistar系(雄)ラット(体重: 約250g)

試験方法: 一夜絶食させたラットに10%アラビアゴム溶液を用いて懸濁させた トリシクラゾール(100mg/kg)を1回強制経口投与し, 12時間目より飼料及び水を自由に摂取させ, 投与後48時間尿を採取した。

採取した尿を中性及び酸性下で酢酸エチルで抽出し, さらに抱合体画分については酸加水分解したのち酢酸エチルで抽出した。各分画中の放射活性を測定すると共に代謝物を同定した。

代謝物の同定はTLC、HPLC、MS及びNMRを用いて行った。

試験結果: 酢酸エチル各分画中の放射活性の割合は尿中総放射活性に対して, 各々, 中性画分に11.7%, 酸性画分に44.8%及び抱合体画分に34.6%であった。未抽出放射活性は8.9%であった。

同定された代謝物, 及びそれらの尿中総放射活性に対する割合を測定した結果を以下の図表に示す。

化合物	対尿中総放射能(%)
トリシクラゾール	4.6%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

(1) 稲における代謝試験

(資料24b)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

供試標識化合物: トリシクラゾール

5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

放射化学的純度:

比放射活性:

供試作物: 稲, 米国品種 Starbonnet

試験方法: 発芽3週間の苗を試験区に移植し、移植34日目(分けつ期後期)及び64日目(穂ばらみ期後期)の稲にトリシクラゾールを0.28kg/haの割合で茎葉散布し、移植143日後に稲を採取し、もみがらと玄米に分けて試験に供した。

もみがら及び玄米はそれぞれ図1及び図2に従って分画し、各酢酸エチル分画(EtOAc)中の代謝物を同定した。

総放射能は燃焼法でもって測定し、代謝物の同定は、もみがらについてはTLCで、玄米についてはHPLC及びTLCで行った。

試験結果: 燃焼分析の結果、もみがらと玄米中の総放射能としての残留量は、各々0.39 ppm及び0.026ppmであった。もみがら及び玄米の各酢酸エチル抽出液中のトリシクラゾール及び代謝物について測定したところ以下の表に示す結果を得た。

分析部位	抽出分画	分析部位の総放射能に対する割合(%)	
		トリシクラゾール	
もみがら	EtOAc-1	4.4	
	EtOAc-2	17.7	
	EtOAc-3	-	
	計	22.1	
玄米	EtOAc-2	15.4	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

もみがら中総放射能の53.6% (図1) , 玄米中総放射能の19.6% (図2) が酢酸エチルで抽出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) トリシクラゾール及び代謝物の玄米、もみがら及び稲わらにおける残留試験

(資料24c)

試験機関：

報告書作成年：1979年

供試化合物： トリシクラゾール

供試作物： 稲，米国品種LaBelle, Brazos及びStarbonnett.

試験方法： 4月21日～5月18日に移植した各供試水稻に穂ばらみ期に0.5 lb/Aで1回散布，
または穂ばらみ期及び出穂期に各々0.25lb/A散布し，収穫時に試料を採取した。
試料は玄米、もみがら、稲わらに分け、それぞれを4N-H₂SO₄で1時間還流抽出後酢
酸エチルに転溶，アルミナカラムを通して精製したものをFPD-ガスクロマトグラ
フで分離定量した。

試験結果： 各部位におけるトリシクラゾールの残留量を以下の表に示した。

散布量	化合物	残留量 (ppm)		
		玄米	もみがら	稲わら
0.5 lb/A	トリシクラゾール	NDR～0.08	0.35～2.35	0.11～0.76
0.25+0.25 lb/A	トリシクラゾール	0.23～0.31	4.76～9.34	0.48～3.46

NDR : 定量限界 (0.02ppm) 以下

トリシクラゾールの残留量は穂ばらみ期に1回散布した場合よりも穂ばらみ期及び出穂期に分けて2回散布した場合の方が高い値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) 水稲における代謝試験

(資料 75)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

供試標識化合物: トリシクラゾール

化学名; 5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

放射化学的純度

比放射能

非標識トリシクラゾールの純度

供試植物: 水稲(*Oryza sativa* L.)(品種名: M-202)

4月28日に発芽した種子を5月4日に温室内のポット土壤に植え付け、苗の生育中、湛水し、5月16日に苗をスクリーンハウスへ移した。

排水孔なしの亜鉛鋼板で1.2m×1.2m×0.5mの試験区を屋外に3区画作り、カリフォルニア米作地帯の土壤を採取して水を加えて飽和状態とし、各試験区画に入れた。苗が3葉期になった5月23日に、20本/0.09m²の密度で苗を試験区へ移植し、水深9~18cmの湛水状態とした。収穫の約4週間前となる9月19日に灌水をし、その後収穫10月16日まで灌水は行わなかった。期間中に2回施肥した。

方 法:

試験溶液の調製; 標識検体 39.56mg をメタノール 25mL に溶解した後、分析用の試料として 0.050mL を採取し、残りの溶液を窒素気流下で蒸発乾固させ、これに非標識トリシクラゾール 328.9mg を加え、この混合物をメタノール 25mL で溶解し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

た。この溶液を窒素気流下で蒸発乾固させた後、ジクロロメタン 10mL で再び溶解し、バイアルに移して窒素気流下で蒸発乾固させた。これに製剤(75%水和剤)の補助成分混合物 134.36mg を加えて 15 分間粉碎機を用いて摩砕した後、冷水 5ml を加えて攪拌し、検体懸濁液を調製し、処理当日にこれを水で希釈して所定量を処理した。

処理部位及び処理方法；試験区画 1 では早期(移植 29 日後、3~4 葉期)及び後期(移植 64 日後、出穂期)に処理し、試験区画 2 では後期処理のみ、試験区画 3 は無処理対照とした。各時期に検体懸濁液の水希釈液を茎葉処理した。

処理量及び設定根拠：処理量はトリシクラゾールとして、早期は 508g/ha、後期は 986g/ha (試験区画 1)あるいは 933g/ha(試験区画 2)とした。

試料採取時期；以下の時期に試料を採取した。

試験区画 1：早期処理 0、14 及び 30 日後の未成熟植物

後期処理 0、14 日後の未成熟植物及び 82 日後の成熟植物

試験区画 2：後期処理 0、14 日後の未成熟植物及び 82 日後の成熟植物

試験区画 3：早期処理 0、14、30 日及び後期処理 0、14、82 日後の無処理植物
未成熟植物の試料は地表から切り取り、水に浸かった部位は廃棄し、残りを冷蔵保存した。成熟植物の試料はわらの部位で切り取り、穂とわらに分けて、わらはは地表 15cm 以上の部分を冷蔵保存し、穂は加熱した乾燥棚に 48 時間置いた後、もみ殻付き玄米を取り出して脱穀し、冷凍保存した。

分析方法；試料を凍結して摩砕し、一部を燃焼して発生した二酸化炭素ガスをアルカリ性捕集剤中に捕集し、シンチレーションカクテルを加えて液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。

摩砕した各試料を[アセトン/水(90:10)混合液]で抽出後、アセトニトリル/1N 塩酸(1:1)で還流して酸加水分解物を抽出した(抽出手順 1)。また、試験区画 1 の早期処理後 30 日に採取した試料と早期・後期処理後の玄米及びわらは、摩砕し、長期間(約 3 年間)保存後、アセトニトリル/水(80:20)混合液]で抽出し、1N 塩酸溶液を加えて還流し、水及びアセトニトリルで抽出した(抽出手順 2)。さらに、玄米及びもみ殻については、採取した状態で長期間保存した試料を凍結し、摩砕して抽出手順 2 の方法で抽出した。

各段階で得られた抽出液を液体シンチレーションカウンターで放射能を測定し、逆相及び順相の液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。

でんぷんの単離及び分解：抽出手順 2 の酸加水分解処理前に、玄米のアセトニトリル/水混合液抽出残渣にジメチルスルホキシド(DMSO)/水(90:10)混合液を加えて攪拌、遠心分離後、上澄みに無水エタノールを加えてでんぷんを沈殿させて単離した。でんぷんを 0.05N 塩酸で加水分解してグルコースを得た。得られた試料の放射能を LSC で測定し、順相 HPLC で分析した。

リグニン及びセルロース単離：手順 2 の酸加水分解及び抽出後、固形の残渣を凍結乾燥させ、粉砕し酸性の界面活性剤(2.0N 硫酸 1L 中に hexadecyltrimethylammonium bromide 20g を混合)で還流洗浄し、濾過して固形物を取り出した。これに硫酸を加えて懸濁液とし、蒸留水を加えて還流、濾過、乾燥させてリグニンを単離した。別途、残渣固形物を粉砕して酸洗浄液で洗浄後、過マンガン酸カリウムの飽和溶液を加えて酸化セルロースとして取り出した。これら試料の放射能を LSC で測定した。

でんぷん、リグニン及びセルロースの単離を含めた手順 2 の概要を図 1 に示す。

結 果：

吸収、分布；標識検体処理後、植物に吸収された放射能について、各経過時間における植物試料中の残留放射能濃度及び抽出液中の放射能分布を表 1 に示す。

早期処理後 30 日の未成熟植物試料中の残留濃度は約 1.3mg(トリシクラゾール当量)/kg で、同じ試験区画の 2 回処理後 82 日の試料中残留濃度は玄米約 0.33、もみ殻約 4.2 及びわら約 21.6 mg(当量)/kg であった。これらの試料を長期間保存後に分析したところ、早期処理後 30 日の未成熟植物試料では約 1.5 mg(当量)/kg に増加し、2 回処理後 82 日の玄米では約 0.36 mg(当量)/kg、もみ殻は約 4.9 mg(当量)/kg でほとんど変化しなかったが、わらでは約 45.7 mg(当量)/kg と大幅に増加した。試験区画 2 処理後 82 日の試料中残留放射能濃度は、玄米で約 0.22 mg(当量)/kg、もみ殻で約 4.0 mg(当量)/kg、わらでは約 13.8 mg(当量)/kg であった。

代 謝；試料中の総放射能に対して 80%以上が各抽出液及び抽出残渣から回収された。分析手順 1、2 で分画した試料中の代謝物分布を表 2、3 に、抽出残渣の分画を表 4 に示す。

玄米中の放射能は 80~90%が有機溶媒及びそれに続く酸加水分解で取り出された。逆相 HPLC で分析したところ、トリシクラゾールは総放射能の 10%未満

判明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

が取り出され、この内訳は、トリシクラゾール 34.2%、

以上の結果から、玄米では主な代謝物は

推定代謝経路を図 2 に示す。

表 1. 残留放射能濃度 mg(トリシクラゾール当量)/kg 及び抽出液中の回収放射能濃度 mg(当量)/kg

試料採取時期及び分析部位			残留濃度					総回収放射能 (回収率、%)	
試験 区画 1	早期 処理 後	0 日	茎葉	9.836				10.235 (104)	
		14 日		3.344				3.324 (99.4)	
		30 日		1.268				1.018 (80.3)	
				長期保存茎葉 a	1.528				1.556 (102)
	早期 + 後期 処理 後	0 日	茎葉	25.311				28.807 (114)	
		14 日		13.056				13.149 (101)	
		82 日	玄米	0.327					0.268 (81.7)
			長期保存玄米 a	0.356					0.361 (101)
			長期保存玄米 b	0.213					0.186 (87.3)
			もみ殻	4.188					4.026 (97.8)
			長期保存もみ殻 b	4.877					4.292 (88.0)
			わら	21.641					19.836 (91.7)
	長期保存わら a	45.717					42.382 (92.7)		
	試験 区画 2	後期 処理 後	0 日	茎葉	17.454				19.677 (113)
14 日				9.937				11.187 (113)	
82 日		玄米	0.219					0.206 (94.2)	
		もみ殻	4.023					3.839 (95.4)	
		わら	13.827					12.813 (92.7)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2. 試験区画 1 及び 2 の試料中の代謝物分布(分析手順 1)

試料			抽出 放射能 総量	トリシク ラゾール (RT21 分)					
早期処理 30 日後	茎	溶媒抽出	%	63.0	48.2				
			mg	0.798	0.611				
	葉 a	加水分解	%	8.9	3.9				
			mg	0.113	0.049				
		合計	%	71.9	52.0				
		mg	0.911	0.66					
早期 + 後期処理 82 日後	玄米	溶媒抽出	%	17.8	7.3				
			mg	0.058	0.024				
	もみ殻	溶媒抽出	%	37.6	26.1				
			mg	1.549	1.077				
	わら	溶媒抽出	%	41.6	27.1				
			mg	9.010	5.857				
後期処理 82 日後	玄米	溶媒抽出	%	20.7	10.5				
			mg	0.045	0.023				
	もみ殻	溶媒抽出	%	41.1	30.7				
			mg	1.653	1.237				
	わら	溶媒抽出	%	47.9	33.5				
			mg	6.625	4.637				

% : 試料の放射能総量に対する割合。 mg : 放射能濃度 mg(トリシクラゾール当量)/kg

RT : HPLC 保持時間

ND : 検出限界 0.0017mg(当量)/kg 未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 3. 長期間(約 3 年間)保存した試験区画 1 試料の代謝物分布(分析手順 2)

試料		抽出放射能総量*	トリシクラゾール (RT21 分)					
早期処理 30 日後	茎葉 a	溶媒抽出 %	55.7	42.2				
		溶媒抽出 mg	0.851	0.644				
		加水分解 %	20.4	12.2				
		加水分解 mg	0.312	0.186				
		合計 %	76.1	54.3				
		合計 mg	1.163	0.830				
早期 + 後期処理 82 日後	玄米 a	溶媒抽出 %	31.9	8.3				
		溶媒抽出 mg	0.114	0.030				
		加水分解 %	58.3	< LOQ				
		加水分解 mg	0.208					
		合計 %	90.9	8.3				
			合計 mg	0.322	0.030			
	玄米 b	溶媒抽出 %	17.4	6.0				
		溶媒抽出 mg	0.037	0.013				
		加水分解 %	64.6	< LOQ				
		加水分解 mg	0.138					
		合計 %	82.0	6.0				
			合計 mg	0.175	0.013			
	もみ殻 b	溶媒抽出 %	35.6	21.1				
		溶媒抽出 mg	1.735	1.031				
		加水分解 %	14.9	3.9				
加水分解 mg		0.729	0.189					
合計 %		50.5	25.0					
		合計 mg	2.464	1.220				
わら a	溶媒抽出 %	45.3	29.0					
	溶媒抽出 mg	20.713	13.277					
	加水分解 %	15.2	5.1					
	加水分解 mg	6.929	2.342					
	合計 %	60.5	34.2					
		合計 mg	27.643	15.619				

% : 試料の放射能総量に対する割合。 mg : 放射能濃度 mg(トリシクラゾール当量)/kg

* : 濃度は表 1 に示した数値。 RT : HPLC 保持時間

ND : 検出限界 0.0017mg(当量)/kg 未満。 LOQ : 定量限界 0.0064mg(当量)/kg

a : 摩砕後、長期間(約 3 年間)保存後に分析。

b : 採取した状態で保存した試料を凍結、摩砕して分析。

表 4. 長期間保存した試験区画 1 の茎葉、もみ殻及びわら試料抽出残渣の放射能分画

試料	結合性残渣の放射能総量	酸性界面活性剤により抽出残渣洗浄後の分画						
		残渣						
早期処理 30 日後の茎葉 a	%	20.7	16.6	14.6	1.6	6.9	4.4	4.2
	mg	0.317	0.254	0.223	0.025	0.105	0.067	0.065
後期処理 82 日後	もみ殻 %	33.4	25.0	18.5	4.3	5.7	15.4	5.7
	もみ殻 mg	1.626	1.217	0.903	0.211	0.276	0.753	0.279
わら a	%	27.9	23.6	21.0	1.7	12.9	8.3	2.8
	mg	12.766	10.744	9.596	0.783	5.916	3.812	1.295

%、mg、a、b : 表 2 のとおり。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図 1 . 抽出手順 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図 2. 推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 土壌における代謝

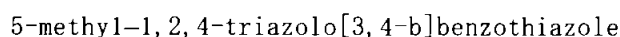
(1) 水田土壌における消失試験

(資料24d)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

供試標識化合物:



放射化学純度

比放射活性

供試土壌: 以下の組成の2種類の土壌を用いた。

土 壌	土 性	組 成 (%)			
		砂	シルト	粘 土	有機物
栃 木 土 壌	埴 壤 土	46.7	34.9	18.4	12.0
山 形 土 壌	埴 壤 土	53.7	23.4	22.9	6.3

試験方法: トリシクラゾールの50ug/ml水溶液を調製し、乾土5.0gにトリシクラゾール1.0ppmとなるように加え、水深1~1.5cm状態で25~30℃、暗所にて1年間容器内試験を行った。

土壌サンプルは水/メタノール系で還流抽出後、酢酸エチルに転溶したものを分析試料とした。

酢酸エチル抽出液物質をTLCで分離し、ラジオオートグラフを用いて分析を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験結果： 酢酸エチルへの抽出量及び土壤中残渣（未抽出率）について次表に示した。

(添加量に対する割合%)

経過日数	酢酸エチル抽出量 (%)		土壤中残渣 (%)	
	栃木土壌	山形土壌	栃木土壌	山形土壌
0	39.7	50.1	51.8	40.9
1	21.9	37.1	67.3	52.0
2	17.8	37.3	70.7	54.9
7	20.5	40.4	66.1	52.7
20	23.8	41	63.0	50.4
30	34.2	38.8	51.5	52.4
60	38.8	40.4	53.0	55.1
120	44.4	39.2	56.3	44.3
180	30.5	39.2	58.4	53.9
240	33.9	52.6	64.2	44.2
356	27.4	46.3	69.9	48.4

代謝物の同定；酢酸エチル抽出液のTLCでのラジオオートグラムからトリシクラゾールが確認され、その割合は以下のとおりであった。

経過日数	トリシクラゾール (%)	
	栃木土壌	山形土壌
0	96.5 (38.3)	97.3 (48.7)
120	98.8 (43.9)	97.5 (38.2)
356	95.8 (26.2)	92.9 (43.0)

() ; 添加量に対する割合%

物質はいずれの土壌にも直ちに吸着されていることより トリシクラゾールとして吸着されたものと推察される。本実験条件で直ちに吸着したトリシクラゾールは、トリシクラゾールまたは代謝物として実験期間中土壌に吸着された状態で存在していると考えられる。抽出物中からはトリシクラゾールのみが検出され、分解生成物は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 好気的水中分解性試験

(資料76)

試験機関:

(GLP対応)

報告書作成年: 1998年

供試標識化合物:

化学名; 5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

放射化学的純度

供試土壌: イタリア北西部の水稻栽培地帯から採取した2種類の底質及び地表水を試験に用いた。
各土壌及び地表水の特性を下表に示す。

底質	土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	pH	CEC (meq/100g)	有機物含量 (%)	嵩比重 (g/cc)
試験系 1	シルト壤土	24.0	54.0	22.0	7.5	16.71	9.35	0.92
試験系 2	砂壤土	84.0	14.0	2.0	7.1	2.02	0.54	1.44

地表水	アルカリ度 (mg/CaCO ₃ /L)	pH	硬度 (mgCaCO ₃ /L)
試験系 1	162	7.9	182
試験系 2	18	7.1	50

試験方法: バイオメーターフラスコに各底質 10g (乾土換算) を入れ、各地表水 100ml を加え各試験系とした。この試験系に標識検体 (濃度 350 µg/ml) 100 µl (試験系に対して 0.35ppm 処理相当) を添加し、暗所下 20°C でインキュベーションした。検体を添加後直ちにバイオメーターフラスコの側管に CO₂ 捕集用に 0.2M NaOH を加えた。底質/水試料及び NaOH 液は処理後 0、4、8、15、29、60、76 及び 100 日に採取し分解物の分析に供した。

底質/水試料; 各試験系の試料は遠心分離し、地表水は LSC 及び HPLC 分析に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

一方、底質は Isco 超臨界流体抽出装置による 150℃での亜臨界水抽出(SWE)に供し、抽出液は LSC 及び HPLC にて分析した (図 1)。

土壌結合残留物；処理後 100 日後の各試験系の底質試料の 1 つは SWE 操作した後、土壌を 0.5MNaOH で 50℃、5 時間超音波処理後、遠心分離した。土壌はさらにメタノールで抽出し抽出液を LSC 及び HPLC 分析に供した。NaOH 抽出液は HCl で酸性としろ過後 HPLC で分析した (図 2)。

結 果：試験系 1, 2 からの放射能の回収を下表に示す。

(試験系 1)

(対処理量%)

日数	地表水	底質抽出液	総抽出物*	残渣	¹⁴ CO ₂	物質収支
0	32.2	17.0	49.2	44.3	-	93.6
4	16.1	35.8	51.8	57.0	0.009	108.9
8	11.3	24.4	35.7	74.0	0.039	109.7
15	12.1	30.0	42.1	73.1	0.097	115.3
29	10.1	28.4	38.5	67.9	0.125	106.5
60	8.9	43.5	52.3	54.5	0.284	107.1
76	8.7	33.8	42.5	61.4	0.435	104.3
100	8.8	19.0	27.8	82.3	0.481	110.6
100**	8.2	14.1	22.3	17.4***	0.442	67.2

*; 地表水+底質抽出液 **; 残渣を SWE 抽出 ***フミン画分

(試験系 2)

(対処理量%)

日数	地表水	底質抽出液	総抽出物*	残渣	¹⁴ CO ₂	物質収支
0	79.0	15.1	94.1	0.4	-	94.5
4	59.7	31.0	90.7	2.6	0.078	93.3
8	59.3	31.1	90.4	2.3	0.126	92.8
15	48.4	31.4	79.8	11.7	0.174	91.7
29	56.8	30.8	87.6	3.1	0.363	91.1
60	40.9	44.3	85.2	4.1	0.554	89.9
76	40.6	45.6	86.2	6.4	0.814	93.5
100**	39.3	42.3	81.7	2.7***	0.994	88.9

*; 地表水+底質抽出液 **; 残渣を SWE 抽出 ***フミン画分

¹⁴CO₂ 生成；¹⁴CO₂ の生成は試験系 2 の処理後 100 日で処理量の最大 0.994%であり、トリシクルゾールの無機化は僅かであった。

地表水中放射能；水中の放射能は経時的に低減し試験系 1 は試験系 2 に比べその低減は大であり、処理後 100 日の上清中からそれぞれ処理量の 8.2%及び 39.3%の放射能が回収され、シルト壤土底質への吸着傾向を示していた。

底質中抽出放射能；底質から SWE 抽出により回収された放射能は試験系 1 及び 2 で最大 43.5% (処理後 60 日) 及び 45.6% (処理後 76 日) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

土壌結合残留物；100 日後の底質土壌について SWE 抽出後土壌結合残留物について分析を行った結果、各画分の放射能は次表のとおりであった。

(対処理量%)

画分	試験系 1	試験系 2
NaOH 抽出液	7.4	2.5
MeOH 抽出液	19.6	1.0
残渣 (フミン)	17.4	2.7

HPLC 分析；地表水及び底質抽出液についての HPLC 分析結果を下表に示す

対処理量% (検出量 ug*)

日数	試験系 1						試験系 2					
	親化合物						親化合物					
	地表水	底質	計				地表水	底質	計			
0	29.5 (10.33)	16.2 (5.67)	45.7 (16.0)				76.2 (26.67)	14.1 (4.94)	90.3 (31.61)			
4	13.9 (4.87)	34.5 (12.08)	48.4 (16.95)				56.5 (19.78)	29.5 (10.33)	86.0 (30.11)			
8	8.3 (2.91)	23.4 (8.19)	31.7 (11.1)				56.0 (19.6)	29.7 (10.4)	85.7 (30.0)			
15	9.3 (3.26)	28.6 (10.01)	37.9 (13.27)				44.4 (15.54)	29.6 (10.36)	74.0 (25.9)			
29	8.0 (2.8)	27.0 (9.45)	35.0 (12.25)				49.5 (17.3)	28.5 (9.98)	78.0 (27.28)			
60	6.9 (2.42)	41.7 (14.60)	48.6 (17.02)				37.6 (13.16)	41.8 (14.63)	79.4 (27.29)			
76	5.0 (1.75)	32.1 (11.24)	37.1 (12.99)				36.3 (12.08)	42.8 (14.98)	79.1 (27.06)			
100	5.0 (1.75)	13.3 (4.66)	18.3 (6.41)				33.3 (11.66)	38.2 (13.37)	71.5 (25.03)			

*申請者が計算

地表水中のトリシクラゾールは試験系 1 及び 2 で処理 100 日後にはそれぞれ 5.0% 及び 33.3% に減少した。

底質抽出液中の主要放射能はトリシクラゾール由来のものであり、試験系 1 及び 2 でそれぞれ処理量の 13~41% 及び 14~43% であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

半減期：一次反応速度式からの外挿によるトリシクラゾールの半減期は試験系1で119日、試験系2で465日であった。

好気的水中環境中（地表水／底質）でトリシクラゾールの無機化は最小限であり、主要放射能はトリシクラゾール由来であり、同定された。処理後100日のシルト壤土底質での土壌結合放射能は82.3%に達した。好気的水中環境中のトリシクラゾールの半減期は外挿により119~465日であり、分解し難いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) トリシクラゾールを用いた好氣的・嫌氣的土壤中運命試験

(資料 No. 79)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年： 1998 年

供試標識化合物：

化学名

トリシクラゾール

5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b]ベンゾチアゾール

構造式

供試土壌：

項目	砂	シルト	粘土	土性	かさ密度 (g/cm ³)
米国 California 土壌	41.2	38.0	20.8	壤土	1.22
米国 Indiana 土壌	31.2	38.0	30.8	埴壤土	1.13
イタリア Ottobiano 土壌	71.2	22.4	6.4	砂壤土	1.34
イタリア Greggio 土壌	45.2	34.4	20.4	壤土	1.33

項目	pH	有機炭素 %	陽イオン 交換容量 meq/100g	最大含水量 (%)
米国 California 土壌	7.3	1.25	9.24	42.6
米国 Indiana 土壌	6.3	2.82	12.25	46.9
イタリア Ottobiano 土壌	5.2	1.3	4.13	32.0
イタリア Greggio 土壌	5.2	2.38	6.4	54.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

方 法 :

(好氣的条件) バイオメーターフラスコに土壌 30g (乾土換算) を秤取し、土壌水分を最大容水量の 40%になるように必要に応じて蒸留水を加えて水分を調整したのち、10 日間プレインキュベーションした。

(嫌氣的条件) バイオメーターフラスコにイタリア砂壤土 30g (乾土換算) を秤取し、有機物として粉末アルファルファ(0.5g)を土壌に混合した後、蒸留水(50mL)を各フラスコに添加した(水深: 約 1cm)。フラスコに窒素ガスを通気して空気を排出した後、密閉した。30 日間にわたって、暗所、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ でプレインキュベーションした。代表試料の酸化還元電位を測定して、嫌気性を確認した。

薬剤の添加; プレインキュベーション後の土壌 30g に乾土あたり試料に 40 μL の トリシクラゾール溶液(398 $\mu\text{g}/\text{mL}$ アセトン)を処理した。これは、土壌濃度で 0.53ppm に相当する。

インキュベーション: 薬剤施用後の土壌は、暗所 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で最長 120 日間インキュベートした。インキュベート期間中、揮発性 ^{14}C 化合物および $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。

試料採取 ; 各土壌フラスコを処理後 0, 2, 7, 14, 30, 61, 93 及び 120 日目に採取し、分析に供した。

土壌中 化合物の抽出; 所定時間インキュベートした土壌を次のフローチャートに従い抽出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

分解物の特性検討；米国土壤（61日後）から得た抽出物を精製して2種のHPLCで土壤代謝物の特性を検討した。

結果：

結果の概要を表1～6に示す。

物質収支；表1及び表2に示した

平均物質収支は、処理放射能の90～110%の範囲にあった：好氣的土壤で95%、嫌氣的土壤で90.9%。土壤からの放射能の抽出は概して良好で、最終時点の抽出残渣の放射能は処理したの2.9～17.3%であった。好氣的土壤では、処理したの<5%がCO₂として検出され、従って、トリシクラゾールの無機化はわずかであった。嫌氣的土壤では、CO₂として検出された放射能は処理したの<0.1%に過ぎず、トリシクラゾールは無機化されなかった。

トリシクラゾール及び分解物の濃度；

好氣的及び嫌氣的土壤のいずれにおいても 分解物が検出され、

好氣的土壤；

トリシクラゾールは、54.9(米国壤土、93日目)～97.6%(イタリア砂壤土、0日目)を占めており、分解物は0.7(イタリア砂壤土、0日目)～8.6%(イタリア砂壤土、2日目)を占めていた。120日目には、トリシクラゾール は最高でそれぞれ88.7 を占めていた。

嫌氣的土壤；

トリシクラゾールの濃度は58.8(93日目)～91.2%(0日目)の範囲にあり、
あった。

半減期；

一次速度式を用いて算出した半減期は以下の通りであった。

米国 California 好氣的土壤：	240 日
米国 Indiana 好氣的土壤：	313 日
イタリア Ottobiano 好氣的土壤：	842 日
イタリア Greggio 好氣的土壤：	470 日
イタリア Ottobiano 嫌氣的土壤：	288 日

土壤中のバウンド残留放射能の特性検討；

60日目の試料では、0.5Mによる抽出で処理放射能の1.2～8.5%が回収された。61日目の米国 California 土壤の抽出液をさらに特性検討した結果、処理放射能の7.6%はフルボ酸画分から検出され、1.3%はフミン酸画分から検出された。他の61日目の試料では、抽出された は処理放射能の<3%であったため、それ以上の特性検討は行なわなかった。これらの試料の燃焼に基づき、処理放射能の1.3～18.7%がフミン画分から回収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

120日目の試料では、0.5Mによる抽出で処理放射能の1.0～8.7%が回収された。この抽出液については、それ以上の特性検討は行なわなかった。120日目の試料では、燃焼に基づき、処理放射能の1.2～6.2%がフミン画分から回収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1 トリシクラゾールを添加した米国 California 好氣的土壌の分析

化合物名	インキュベーション期間 (日)							
	0	2	7	14	30	61	93	120
トリシクラゾール	97.5	82.8	91.2	86.7	71.7	57.1	54.9	78.9
抽出性 ¹⁴ C	116.5	87.5	94.8	91.7	77.1	64.6	64.9	90.6
CO ₂	0.0	0.1	0.2	0.3	0.8	1.0	1.6	1.6
抽出残渣	NA	NA	NA	6.1	21.1	27.2	5.8	8.3
総回収率 (%)	116.5	87.6	95.0	98.1	99.1	92.9	72.2	100.5

NA : 分析せず

表2 トリシクラゾールを添加した米国 Indiana 好氣的土壌の分析

化合物名	インキュベーション期間 (日)							
	0	2	7	14	30	61	93	120
トリシクラゾール	95.7	59.8	83.5	91.5	93.2	70.5	83.4	68.2
抽出性	114.8	62.1	87.4	95.6	97.7	77.6	87.7	71.3
CO ₂	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3	0.5	0.6	0.9
抽出残渣	NA	NA	NA	6.7	6.1	8.0	17.1	7.9
総回収率 (%)	114.8	62.1	87.5	102.4	104.1	86.0	105.5	80.1

NA : 分析せず

表3 トリシクラゾールを添加したイタリア Ottobiano 好氣的土壌の分析

化合物名	インキュベーション期間 (日)							
	0	2	7	14	30	61	93	120
トリシクラゾール	97.6	86.5	97.4	92.6	85.4	82.4	82.6	88.7
抽出性	110.8	95.0	99.1	102.4	94.9	87.6	88.2	96.5
CO ₂	0.0	0.1	0.2	0.3	0.6	1.0	1.6	1.9
抽出残渣	NA	NA	1.8	1.8	2.4	2.5	3.0	2.9
総回収率 (%)	110.8	95.1	101.1	104.5	97.9	91.3	92.8	101.3

NA : 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表4 トリシクラゾールを添加したイタリア Greggio 好氣的土壤の分析

化合物名	インキュベーション期間 (日)							
	0	2	7	14	30	61	93	120
トリシクラゾール	91.8	88.1	79.3	54.4	83.5	72.5	68.4	79.5
抽出性	97.2	95.8	85.4	61.6	91.0	76.7	76.5	86.0
CO ₂	0.0	0.1	0.2	0.5	1.1	2.1	3.1	3.8
抽出残渣	NA	NA	NA	33.1	5.4	6.8	6.9	6.7
総回収率 (%)	97.2	95.8	85.7	95.3	97.6	85.6	86.5	96.5

NA : 分析せず

表5 トリシクラゾールを添加したイタリア Ottobiano 嫌氣的土壤の分析

化合物名	インキュベーション期間 (日)							
	0	2	7	14	30	62	93	120
トリシクラゾール	91.2	81.2	81.6	79.8	82.7	73.6	58.8	70.0
水層	25.5	22.1	17.2	17.4	16.3	15.4	19.3	16.6
抽出性	70.4	66.5	72.8	73.3	72.0	62.0	44.4	57.0
CO ₂	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1
抽出残渣	4.1	NA	NA	1.9	2.8	5.7	3.8	17.3
総回収率 (%)	100.0	88.6	90.0	92.6	91.2	83.1	67.5	90.9

NA : 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表6 抽出残渣放射能の分析

61 日	NaOH	処理量に対する割合 (%)		
		フルボ酸 (1)	フミン酸 (2)	フミン (3)
米国 California 好氣的土壤	8.5	7.6	1.3	18.7
米国 Indiana 好氣的土壤	1.3	NA	NA	6.7
イタリア Ottobiano 好氣的土壤	1.2	NA	NA	1.3
イタリア Greggio 好氣的土壤	1.8	NA	NA	5.0
イタリア Ottobiano 嫌氣的土壤	2.5	NA	NA	3.2
120 日	NaOH	メタノール抽出	計	フミン (3)
米国 California 好氣的土壤	3.0	1.4	4.4	3.9
米国 Indiana 好氣的土壤	1.0	0.8	1.7	4.5
イタリア Ottobiano 好氣的土壤	1.6	0.2	1.7	1.2
イタリア Greggio 好氣的土壤	2.3	0.3	2.6	4.1
イタリア Ottobiano 嫌氣的土壤	8.7	3.9	12.6	4.7

- (1) 酸、アルカリいずれにも溶解する ^{14}C 画分
 (2) アルカリで溶解するが酸により沈殿する ^{14}C 画分
 (3) 酸、アルカリいずれにも不溶な ^{14}C 画分
 120 日の試料はフルボ酸/フミン酸分析を実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) トリシクラゾールを用いた好氣的土壤中運命試験

(資料 No. 83)

試験機関：

報告書作成年：2009年

供試標識化合物：

化学名

トリシクラゾール

5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b]ベンゾチアゾール

構造式

供試土壌：

項目	砂	シルト	粘土	土性	かさ密度 (g/cm ³)
イタリア土壌	75	14	11	砂壤土	1.23
英国 Worcs 土壌	42	21	37	埴壤土	1.02
英国 Buxton 土壌	29	40	31	埴壤土	0.82

項目	pH	有機炭素 %	陽イオン 交換容量 meq/100g	最大容水量 (%)
イタリア土壌	5.8	0.6	4.7	27.51
英国 Worcs 土壌	7.6	1.7	27.4	62.34
英国 Buxton 土壌	5.6	4.1	22.9	107.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験方法：

試験系：水分が最大容水量の約45%になるように調整し、試験開始前7日間馴化した土壌50g（乾土換算）を三角フラスコに入れ、揮発性物質及びCO₂を捕集するためにエタンジオール及び1MNaOHを入れたトラップを連結した。処理直後、7、14、30、60、90及び120日に土壌及び各トラップ液を採取した。

薬剤の添加；被験物質をアセトニトリルに溶解し原液とし、更にMilli-Q水で希釈して処理液とし、この液1mlを土壌表面に滴下処理した。処理量は0.564μg有効成分/1g乾土。

インキュベーション；薬剤施用後の土壌は、暗所20±2℃で最長120日間インキュベートした（英国Worcs土壌については133日間）。

試料採取；各土壌フラスコを処理後0、7、14、30、60、90及び120日目後に採取した。英国Worcs土壌については補足的に更に133日にも採取した。

土壌中化合物の抽出；Milli-Q水を加え170℃、1500psiで15分間抽出した。

結果：

1. 物質収支

各土壌について土壌中及びトラップ中の経時的な放射能分布を表1～3に示した。

表1. (イタリア土壌)

(対処理量%)

経過日数	土壌抽出液	土壌抽出残渣	CO ₂	揮発性有機物	物質収支
0	95.68	1.12	.*	.*	96.80
7	93.34	1.05	0.13	<LOQ	94.52
14	93.08	1.11	0.21	<LOQ	94.40
30	91.50	1.43	0.53	<LOQ	93.46
60	91.49	1.87	0.70	<LOQ	94.06
90	91.61	2.47	1.57	<LOQ	95.65
120	87.14	2.77	1.95	<LOQ	91.86

*；捕集せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2. (英国 Worcs 土壌) (対処理量%)

経過日数	土壌抽出液	土壌抽出残渣	CO ₂	揮発性有機物	物質収支
0	92.29	3.73	-**	-**	96.02
7	93.28	3.66	0.40	<LOQ	97.34
14	90.85	4.98	1.12	<LOQ	96.95
30	91.59	4.84	1.88	<LOQ	98.31
60	80.46	12.63	3.42	<LOQ	96.51
90	83.95	7.13	5.68	<LOQ	96.76
120	70.11	8.07	9.94	<LOQ	88.12
133*	75.93	8.55	8.84	<LOQ	93.32

* ; 120 日の物質収支が低いため、補足的に採取。

** ; 捕集せず

表 3. (英国 Buxton 土壌) (対処理量%)

経過日数	土壌抽出液	土壌抽出残渣	CO ₂	揮発性有機物	物質収支
0	95.50	5.57	-*	-*	101.07
7	89.85	5.07	0.46	<LOQ	95.38
14	88.54	5.53	1.84	<LOQ	95.91
30	81.02	7.34	5.06	<LOQ	93.42
60	81.56	7.33	4.28	<LOQ	93.17
90	73.90	7.78	10.30	<LOQ	91.98
120	70.42	8.92	12.27	<LOQ	91.61

* ; 捕集せず

土壌から抽出された放射能は経時的に減少し、試験終了時にはイタリア土壌、英国 Worcs 土壌、英国 Buxton 土壌でそれぞれ処理量の 87.14、75.93 及び 70.42%であり、CO₂までの無機化はそれぞれの土壌で処理量の 1.95、8.84 及び 12.27%に達した。

2. HPLC 分析

抽出液の HPLC 分析の結果、処理量の 1%以上の代謝物を表 4～6 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 4. (イタリア土壤)

(対処理量%)

日数	トシカラ ゴール												
0	95.68												
7	93.34												
14	93.08												
30	89.49												
60	86.18												
90	83.37												
120	76.07												

表 5. (英国 Worcs 土壤)

(対処理量%)

日数	トシカラ ゴール												
0	92.29												
7	93.28												
14	90.21												
30	86.28												
60	64.05												
90	56.08												
120	40.03												
133	37.97												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表6. (英国 Buxton 土壌)

(対処理量%)

日数	トリシクラゾール												
0	95.50												
7	89.85												
14	75.52												
30	60.20												
60	52.85												
90	31.78												
120	20.07												

土壌抽出液画分のトリシクラゾールは処理直後から定量的に減少し、イタリア土壌、英国 Worcs 土壌、Buxton 土壌で試験終了時にはそれぞれ処理量の 76.07、37.97 及び 20.07% となった。

好氣的土壌においてトリシクラゾールは緩やかに分解し、その半減期及び 90%減衰時間は下表のように算出された。

土壌	半減期 (日)	90%減衰 (日)
イタリア土壌 (砂壤土)	405	1345
英国 Worcs 土壌 (埴壤土)	105	350
英国 Buxton 土壌 (埴壤土)	60	198

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

圃場条件下におけるトリシクラゾールの消長 (資料 80)

試験機関：

GLP)

報告書作成年：2001 年

供試化合物：ビーム水和剤 75

試験圃場：イタリア Vercelli 及び Crova

土 性：

圃場 (面積)	深さ (cm)	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	pH	有機炭 素(%)	CEC (mEq/100g)
Vercelli (216m ²)	0~10	37.38	47.91	14.72	7.1	0.8	11.4
	10~20	37.27	48.13	14.60	7.0	0.8	18.6
Crova (216m ²)	0~10	24.53	50.99	24.49	6.7	1.6	19.6
	10~20	24.45	51.23	24.33	7.1	1.6	21.9

処 理 日：Vercelli—1998 年 7 月 20 日

Crova —1998 年 7 月 20 日

処 理 量：Vercelli—432g 水和剤/ha

Crova —441g 水和剤/ha

処 理 方 法：水和剤を水に懸濁した散布液を 600L/ha でブームスプレーヤーを用いて 1 回散布した。

試 料 採 取：土壌は処理前、直後、7、28、60、122、240、364、452、548、735 日に採取した。採取は、1 採取時期につき 20 ヶ所から表面から深さ 25cm までの土壌コアを採取し、分析まで冷凍保存した。

分 析：凍結土壌コアは 10cm の層ごとに切断し、20 ヶ所の土壌コアについて各層を集め分析に供した。土壌の抽出は酸性アセトンを加えて 50°C で超音波にかけて行った。抽出液を留去し、食塩水を加え、ヘキサンで液液分配後水層をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を濃縮し、シリカゲル固相抽出カートリッジカラムで精製した後、GC-MS に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：各採取時期における各土壌の表層 0～10cm および 10～20cm のトリシクラゾール量を下表に示した。

(ppm)

処理後日数	Vercelli		Crova	
	0～10cm	10～20cm	0～10cm	10～20cm
0	0.24	<0.05	0.30	ND
7	0.15	ND*	0.11	ND
28	0.10	ND	0.10	ND
60	0.09	ND	0.10	ND
122	0.10	ND	0.14	ND
240	0.07	ND	0.13	ND
364	<0.05	ND	0.07	ND
452	<0.05	ND	0.05	ND
548	<0.05	<0.05	0.05	<0.05
735	<0.05	ND	0.06	ND

* : <0.01ppm

0～10cm の土壌層の残留濃度から Excel を用いた一次速度式による半減期は次のように計算された。
10～20 cm の土壌層の残留濃度は極めてわずかであったので、動態解析は、0～10 cm の土壌層のみを用いて計算し、定量限界以下(<0.05 mg/kg) は、0.025 mg/kg とした。

Vercelli	149 日
Crova	437 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

4. 水中光分解試験

(資料24e)

試験機関：

報告書作成年：1981年

供試化合物： トリシクラゾール

試験方法：

(蒸留水中光分解)

蒸留水にトリシクラゾールを1.0ppmとなるよう添加した。試験液を20mlのガラスアンプルに入れて人工太陽光を照射し、照射8、16、24時間、2、5、8、16、23及び33日後にそれぞれアンプルを採取した。採取したアンプル中の試験液をジクロロメタンで抽出し、抽出液をHPLCによる分析に供した。

(自然水中光分解)

インディアナ州Rush地区の湖水から採取した自然水(pH:7.1)にトリシクラゾールを1.0ppmとなるよう添加した。試験液100mlをガラス瓶に入れ戸外に置いて28日間直接太陽光を照射し、照射1、4、7、14、21及び28日後にそれぞれガラス瓶を採取した。採取した瓶中の試験液をジクロロメタンで抽出し、抽出液をHPLCによる分析に供した。

試験容器；ガラスアンプル、ガラス瓶(280nm以下光カット)

光源；蛍光太陽光/蛍光不可視灯(100~1200 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$)及び太陽光

試験温度；28°C

試験結果：蒸留水中および自然水中におけるトリシクラゾールの減衰を以下の表に示した。

(0時を100%とした)

照射期間	蒸留水(人工光照射)	自然水(太陽光照射)
0時間	100	100
8時間	105	-
16時間	106	-
24時間	105	89
2日	105	-
4日	-	94
5日	108	-
7日	-	94
8日	107	-
14日	-	95
16日	107	-
21日	-	92
23日	110	-
28日	-	86
33日	116	-

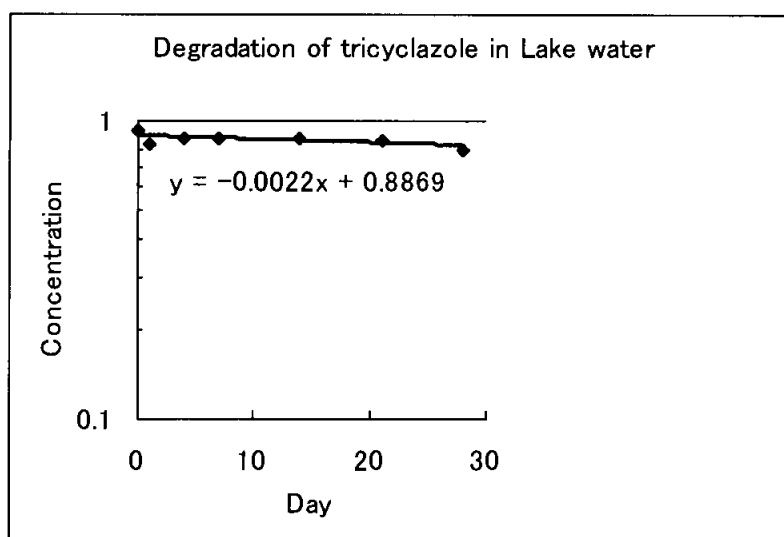
考察：トリシクラゾールは蒸留水中では光分解せず、自然水中でも光分解は殆どないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

申請者注：

この自然水での試験で得られた結果を基に濃度を縦軸(対数)に時間を横軸としてプロットし、直線を引きその傾き -0.0022 を求めた。ここから半減期 $=0.693/0.0022=315$ 日を算出した。

時間(日)	濃度 (ppm)
0	0.93
1	0.83
4	0.87
7	0.87
14	0.88
21	0.86
28	0.8
半減期	315日



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

5. トリシクラゾールの土壌表面光分解

(資料 No.81)

試験機関：

(GLP)

報告書作成年：2003年

供試標識化合物： トリシクラゾール

化学構造：

化学名； 5-メチル-1,2,4-トリアゾロ [3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壌：イタリア Greggio で採取したローム土壌を風乾（水分量 0.9%）して供試した。土性は下表に示す。

砂(%)	シルト(%)	クレイ(%)	pH	有機物(%)	CEC(meq/100g)
45.2	34.4	20.4	5.2	2.38	6.40

照射光源：6500W キセノンアーク (Atlas) (73.7W/m²)

照射期間：15日間連続

試験温度：20.4～20.9℃

試験方法：供試標識化合物を水/アセトニトリルに溶解し、322ng/μl の試験液を調製 2g（乾土換算）の土壌を 10ml 石英ガラス製三角フラスコに入れ、この土壌表面に試験液 95μl（15.3μg/g 土壌）及び 190μl（30.6μg/g 土壌）を均等に処理後、キセノンランプを用いて 15日間連続照射した。三角フラスコには、水蒸気トラップ用にシリカゲルグレード 35（12-42メッシュ）、CO₂捕集用に Ascarite II（20-30メッシュ）及び揮発性物質捕集用に Anasorb747 を装着した。暗所対照に 2g（乾土換算）の土壌をバイレックスガラス製三角フラスコに入れ、アルミ箔で覆い遮光した。試験土壌は恒温槽内に設置した。

試験液 95μl を処理した土壌試料、Ascarite、Anasorb747 は、照射後 0、1、4、7、11 及び 15日に採取した。また、試験液 190μl を処理した土壌試料は照射後 15日に採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

分 析：

土 壤；採取した土壌(2g)を亜臨界水抽出カプセルに移し、超臨界液抽出装置を用いて 150℃で抽出した（亜臨界水抽出 SWE）。抽出液は LSC で 14C を測定し、HPLC 分析に供した。抽出後の土壌は燃焼法で残留放射能を測定した。
シリカゲルプレート 35、Ascarite；水で抽出し、LSC 分析に供した。
Anasorb474；アセトンで抽出し、LSC 分析に供した。

結 果：照射した土壌試料について、土壌中、各トラップ中の経時的な放射能分布及び土壌の亜臨界水抽出（SWE）による抽出物の分析結果を下表に示した。

土壌中、トラップ中の放射能分布

(2 試料平均、対処理量%)

照射日数	SWE	CO2	揮発性有機物	土壌抽出残渣	合計
0	98.4	-	-	0.6	99.0
1	97.5**	0.042	0.008	0.8	98.4
4	96.5	0.1	0.003	1.1	97.7
7	99.5	0.15	0.002	0.6	100.2
11	97.7	0.34	0.002	0.7	98.7
15	96.2	0.32	0.006	1.3	97.8
15*	102.0**	0.31	0.004	1.1	103.3

*；190 μ l 処理土壌 **；1 試料
-；定量限界以下

SWE 抽出物の分析結果

(2 試料平均、対処理量%)

照射日数	トリシクラゾール			
0	93.1			
1	91.6			
4	89.7			
7	93.6			
11	86.0			
15	87.4			
15*	89.7			

処理放射能の 97%以上は土壌中から認められ、Ascarite 及び Anasorb に捕集された放射能はそれぞれ処理放射能の 0.4%未満及び 0.01%未満であった。処理土壌から SWE 抽出された放射能の大部分（処理放射能の 86.0~93.1%）はトリシクラゾールであった。

結 論：トリシクラゾールは土壌表面における光分解には安定である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

6. 加水分解性

(資料24f)

試験機関：

報告書作成年：1976年

供試標識化合物： トリシクラゾール

5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[3,4-b][1,3]ベンゾチアゾール

放射化学的純度：

比放射活性：

緩衝液：

pH3.0；クエン酸0.317mole／リン酸2ナトリウム0.164mole

pH6.0；クエン酸0.147mole／リン酸2ナトリウム0.506mole

pH9.0；リン酸2ナトリウム0.800mole

試験方法：トリシクラゾールを各緩衝液に溶解し、25及び250ppmの供試液を調製し、各供試液を20ml ガラスアンブルに入れ密封して、51℃及び100℃で暗所にて保存した。定量は各供試液をクロロホルムで抽出後FID-ガスクロマトグラフィーにより行った。なお、標識したトリシクラゾールを用いて試験を試みたが、ガスクロマトグラフィーの結果、加水分解は起こらなかったことより、放射能抽出物の定性は行わなかった。

試験結果：結果の概要を以下の表に示した。

1) 51℃における安定性

トリシクラゾール残存率（初期濃度に対する%）

pH		3		6		9	
初期濃度 (ppm)		25	250	25	250	25	250
日	4	100.8	99.2	102.1	100.4	102.9	101.2
	8	102.5	99.2	103.9	98.8	102.9	99.2
数	16	101.7	98.4	102.1	98.8	101.2	100.4
	32	103.3	108.4	102.6	98.0	95.5	98.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2) 100°Cにおける安定性
トリシクラゾール残存率（初期濃度に対する%）

p H		3		6		9	
初期濃度 (ppm)		25	250	25	250	25	250
日	1	102.5	96.8	99.2	97.6	104.1	100.7
	2	98.3	95.6	93.6	95.2	102.9	100.0
数	4	93.3	89.3	83.3	88.5	98.4	92.3

以上、温度51°C、pH3、6及び9における実験では、トリシクラゾールの加水分解は起こらなかった。温度100°Cでは、わずかながら加水分解が起こった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

7. 土壌吸着試験

(資料77)

試験機関：

報告書作成年：1990年

検体の純度：

供試土壌：4種類の水田土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

項目	I	II	III	IV
土壌群名	細粒強グライ土	洪積埴壤土	沖積鈹質土壌	灰色低地土
採取場所	日植調古川	日植調牛久	日植防研高知	日植防研宮崎
土性	LiC	LiC	LiC	SL
砂 (%)	14.0	39.8	42.2	73.2
シルト (%)	44.1	24.0	31.9	13.5
粘土 (%)	41.9	36.2	25.9	13.3
有機炭素含有率	3.37	2.83	1.21	1.49
有機炭素測定法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法
pH H ₂ O	5.7	6.4	7.5	6.0
KCl	4.9	5.7	6.5	5.5
陽イオン交換容量 (me/100g)	27.7	22.9	11.3	8.3
りん酸吸収係数	830	920	390	490
粘土鈹物の種類	カオリン鈹物 モンモリロナイト	ハロサイト	クロライト イライト	カオリン鈹物 パーミキュライト
水分 (%)	4.9	4.2	1.7	2.2

試験方法：OECDのガイドライン106による方法に準拠した。

試験操作：あらかじめ遠沈管内に試験土壌(風乾細土)5gを秤取り、純水5mlを加え、一夜放置する。一定量を0.01M-CaCl₂溶液で希釈した検体の0.393、0.983、2.42及び4.83ppm溶液20mlを遠沈管内に加えて密栓後、恒温槽内(25±1℃)で平衡化試験結果に基づき24時間(日植調古川は16時間)振とうする。平衡化に達した後、12000rpmで15分間遠心分離し、上澄液と残土を得る。上澄液は、ベンゼンで抽出し、ベンゼン層を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトで精製した後、ガスクロマトグラフィー(NPD)で定量した。一方、0.983ppmの試験溶液の残土はアセトンで抽出後、シリカゲルカラムクロマト及びアルミナカラムクロマトで精製した後、ガスクロマトグラフィー(NPD)で定量して物質収支を求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果： 吸着試験の結果を以下に示した。

(1) K及びKoc'

土 壤	1/n ¹⁾	K	r ¹⁾	OC% ²⁾	Koc' ³⁾
日植調古川	0.789	85.0	0.999	3.37	2520
日植調牛久	0.756	45.5	0.998	2.83	1600
日植防研高知	0.672	12.0	0.997	1.21	992
日植防研宮崎	0.744	10.7	0.997	1.49	718

1) : Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数

2) : 土壌中の有機炭素含有率

3) : Kを土壌のOC%で割り求めた有機炭素吸着係数

(2) 物質収支 (0.983ppm 試験溶液)

土 壤	初期添加量 (μ g)	プレート到着時 の 吸 着 量 (μ g)	平衡溶液中 (μ g)	不 足 量 (μ g)	回収率 (%)	
					実 測 値	平 均 値
日植調古川	19.66	16.13	0.4790	3.06	84.4	81.5
		14.92	0.5355	4.12	78.5	
日植調牛久	19.66	15.51	0.9112	3.24	83.5	83.8
		15.61	0.9112	3.14	84.0	
日植防研高知	19.66	14.27	3.391	2.00	89.8	89.5
		14.19	3.343	2.13	89.2	
日植防研宮崎	19.66	13.68	4.302	1.68	91.4	87.8
		12.33	4.231	3.10	84.2	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

代謝分解のとりまとめ

トリシクラゾールの哺乳動物、植物、土壌、水中における代謝、分解、残留の要約は下記の通りである。

1. 動物での代謝

ラットに経口投与されたトリシクラゾールは急速に吸収され投与10分後に血漿中最高濃度に達した。

2. 植物での代謝

植物における代謝試験として、稲を用いて行い、その玄米部分、もみがらおよび稲わら中の分析を行った

3. 土壌における代謝

水田状態での土壌中ではトリシクラゾールは殆ど分解されず、土壌に吸着されて残っていた。また、底質/地表水で構成した試験系での好気的水中分解性試験ではトリシクラゾールの無機化は最小限であり、

この試験系での一次反応速度式から外挿した半減期は119~465日であった。

また、畑状態での好気的土壌ではトリシクラゾールは5%未満が無機化されたが嫌氣的湛水土壌では殆ど無機化されなかった。また、抽出回収された放射能の主要化合物はトリシクラゾールであり、好気的土壌での半減期は60~842日、嫌氣的湛水土壌では288日であった。

4. 水中光分解性

蒸留水及び湖沼水を用いて行ったが、何れの試験系でも殆ど水中光分解性は認められなかった。

5. 加水分解性

pH3、6及び9で51℃及び100℃で行ったが、100℃で僅かに加水分解が認められた以外には加水分解は認められなかった。

6. 土壌吸着性

4種類の水田圃場の土壌での試験結果から、 K_F^{ads} 及び $K_F^{ads}oc$ はそれぞれ10.7~85.0及び718~2520であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

代謝分解の概要

試料		代謝物	親化合物	総計 (%)	
動物	牛	15ppm 飼料30日間	肝	0.2～ 0.35*	
			腎	NDR～ 0.04*	
	ラット	100mg/ kg単回	尿 (48h)	4.6**	42.9**
	ラット (♂)	2mg単回	尿	0.52	28.416
			糞	2.7	61.25
		40mg 単回	尿	0.698	29.171
			糞	3.56	48.3
		2mg反復	尿		27.90
		2mg反復	糞	3.13	59.18
		2mg静脈	尿		28.93
		2mg静脈	糞	1.75	25.91
	ラット (♀)	2mg単回	尿		43.52
			糞	1.03	45.13
		40mg 単回	尿	0.878	57.16
			糞	1.54	31.25
		2mg反復	尿		48.98
		2mg反復	糞	1.61	42.5
		2mg静脈	尿	0.481	46.60
2mg静脈		糞	1.79	57.63	

* ; 臓器中の残留値(ppm) ** ; 対尿中放射能%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試料		代謝物	親化合物		7シ		C02	総計 (%)
植物	稲	後期1回散布 933g/ha	玄米	10.5 (0.023)				91.1
			もみがら	30.7 (1.24)				95.0
			わら	33.5 (4.64)				92.6
		2回散布 508,986 g/ha	玄米	7.3 (0.024)				81.5
			もみがら	26.1 (1.08)				96.6
			わら	27.1 (5.86)				91.8
	稲 3年間保 存試料	後期1回散布 933g/ha	玄米	8.3 (0.03)				96.1
			もみがら***					24.2
			わら***					33.9
土壌	水田土 壌 (栃 木)	1.0ppm	120日	43.9				100.2
			356日	26.2				96.1
	水田土 壌 (山形)	1.0ppm	120日	38.2				82.5
			356日	43.0				91.4
底質 /地表水	シルト 壤土	0.35ppm	100日	18.3		17.4##	0.48	101.1
	砂壤土		100日	71.5		2.7##	0.81	87.9

*** ; 抽出残渣中の放射能について分画

; 非抽出残渣中の画分で、総計%には含めず。 植物代謝試験の () 内の数値は残留量(ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試料		代謝物		親化 合物	フシ		CO2	総計(%)
土壌	好氣的米国壤土	0.53ppm	120日	78.9	3.9##		1.6	93.1
	好氣的米国埴壤土			68.2	6.7##		0.9	77.8
	好氣的列ア砂壤土	120日	120日	88.7	1.3##		1.9	99.6
	好氣的列ア壤土			79.5	5.0##		3.8	94.2
	嫌氣的湛水砂壤土			70.0	4.7##		0.1	88.8
	好氣的列ア砂壤土	0.564	120日	76.1			1.95	85.51
	好氣的Worce埴壤土	ppm、		40.0			8.07	79.85
	好氣的Buxton埴壤土	120日		20.1			8.92	74.49
光分 解	蒸留水	1.0ppm	33日	116				116
	湖沼水		28日	86				86
加水 分解	pH3、51℃	250ppm	32日	108				108
	pH6、51℃		32日	98				98
	pH9、51℃		32日	98				98

##；非抽出残渣中の画分で、総計%には含めない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

トリシクラゾールの動植物等における主な代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

〔附〕 トリシクラゾールの開発年表

