

高用量群でも低用量群と同様な傾向が見られ、投与後 96 時間以内に 95.6~99.9%TAR が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、雄で 96.4~96.9%TAR、雌で 95.0~99.3%TAR が排泄された。尿中への排泄率は低用量群よりも低く、雄で 0.5~0.7%TAR、雌で 0.6%TAR が排泄された。排泄経路に雌雄及び標識位置による差は認められなかった。(参照 2)

### (3) 胆汁排泄

胆管カニューレション処理した Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に [bic-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンを低用量または高用量、[ben-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

低用量群における投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は雄で 7.5~11.6%TAR、雌で 6.2~14.2%TAR、尿中への排泄は雄で 2.4~4.1%TAR、雌で 2.7~9.8%TAR、糞中への排泄は雄で 74.3~81.5%TAR、雌で 73.4~80.7%TAR であった。雌雄及び標識位置による差は認められなかった。

高用量群では 93.9~111%TAR が吸収され、糞中での排泄率が低用量群より高くなる傾向が見られた。投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は雄で 1.8%TAR、雌で 1.5%TAR、尿中への排泄は雄で 0.8%TAR、雌で 1.0%TAR、糞中への排泄は雄で 90.1%TAR、雌で 106%TAR であった。雌雄及び標識位置による差は認められなかった。(参照 2)

### (4) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3~9 匹) に [bic-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンを低用量または高用量で単回経口投与あるいは低用量で反復経口投与、[ben-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンを低用量単回経口投与し、臓器・組織内 (投与 6 時間後の試料を使用) の放射能濃度が測定された。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも肝及び腎で高く、ほとんどの組織において血中  $T_{max}$  付近 (単回: 投与 6 時間後、反復: 投与 3~4 時間後) が最も高かった ([bic-<sup>14</sup>C] 低用量: 0.0177~92.6  $\mu\text{g/g}$ 、高用量: 0.312 未満~7,670  $\mu\text{g/g}$ 、反復投与: 0.0268~191  $\mu\text{g/g}$ 、[ben-<sup>14</sup>C] 低用量: 0.0148 未満~96.2  $\mu\text{g/g}$ )。放射能濃度はその後、経時的に低下した。[bic-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンを用いた試験の腎における  $T_{1/2}$  は低用量群で 76.2~85.0 時間、高用量群で 45.7~66.6 時間、反復投与群で 131~150 時間、肝における  $T_{1/2}$  は低用量群で 93.8~106 時間、高用量群で 67.4~68.8 時間、反復投与群で 88.1~108 時間で、いずれの組織でも高用量群の方が短くなる傾向であった。(参照 2)

### (5) 代謝物同定・定量

[bic-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンまたは [ben-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンを低用量で単回静脈投与した Wistar ラット (一群雄 5 匹) の投与後 48 時間までの糞及び尿、

[bic-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロン及び[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンを用いた排泄試験[1.(2)]で得られた Wistar ラットの投与後 48 時間までの糞及び尿、[bic-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロン及び[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンを用いた胆汁排泄試験[1.(4)]で得られた Wistar ラットの投与後 48 時間までの胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

経口投与されたラットの糞中から認められた成分の大部分は親化合物であり、低用量群で 66.8~78.4%TAR、高用量群で 68.9~85.6%TAR 検出された。その他には B、D、F 及び G 等が検出されたがいずれも少量で 1.5%TAR 未満であった。静脈投与されたラットの糞中からは親化合物は検出されなかった。経口投与されたラットの糞中から認められた親化合物は、未吸収のものが排泄されたと考えられた。

経口投与されたラットの尿中からは親化合物は検出されなかった。代謝物として B、F、G 及び I 等が検出されたがいずれも微量であった (0.5%TAR 以下)。静脈投与されたラットの尿中からは主要代謝物として I が検出された (5.4%TAR)。他の代謝物は 2%TAR 未満であった。

胆汁中代謝物は、標識位置での違いは認められなかった。主要代謝物である B は 0.1~3.1%TAR 認められた。他には F 及び G 等が検出されたが、大部分が 1.0%TAR 未満であった。

ベンゾビシクロンの主要な代謝経路はチオフェニル基の加水分解による B の生成、B の水酸基のアミノ基との置換及びグリシンとの抱合による F 及び D の生成、ビシクロオクテン環部分とベンゾイル骨格の開裂による I の生成であった。  
(参照 2)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

稲 (品種：日本晴) に[bic-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンをそれぞれ 300 g ai/ha の施用量で田面水に処理し、水稻における植物体内運命試験が実施された。

登熟期 (処理 119 日後) の各部における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

田面水処理したベンゾビシクロンは処理後 42 日以内の早期に稲体中に吸収された。親化合物は茎葉で総残留放射能 (TRR) の 0.7~0.9% (0.0044~0.0045 mg/kg) 検出されたが、稲わら及び玄米からは検出されなかった。また、アミン置換体 (F) やエタノールアミン置換体 (E) などに代謝され、主要代謝物として F が茎葉及び稲わらからそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 4.4% (4.37~4.43%) (0.022~0.028 mg/kg) 及び 3.1~3.8%TRR (0.011~0.017 mg/kg)、E (茎葉部のみ) が 4.0%TRR 以下、B が 1.0%TRR 以下で認められた。玄米中の残留放射能は主にでん粉、タンパク質及び残渣画分に存在し、代謝物パターンは稲わらと類似していたが、玄米抽出液中の HPLC 分析では明確な放射性ピークは検出されず、代謝物の確認

は出来なかった。さらに、酸加水分解処理した稲わらの抽出液からはIが糖抱合体として存在していた (7.2%TRR : 0.036 mg/kg)。

登熟期においては、稲わら中にアミン置換体及び極めて多数の微量な極性代謝物が残留していた。これらの微量代謝物は基本骨格が同じか類似していた。その他、土壌中で生成したと推測されるIが稲に吸収されて茎葉部に移行し、糖抱合体と思われる複数の極性代謝物に変換されて残留したと考えられた。しかし、これらの茎葉中代謝物の玄米への移行は極めて低いものであった。(参照 2)

表 2 登熟期 (処理 119 日後) の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

| イネ体組織 | [bic- <sup>14</sup> C]ベンゾビスクロン | [ben- <sup>14</sup> C]ベンゾビスクロン |
|-------|--------------------------------|--------------------------------|
| 稲わら   | 0.29                           | 0.55                           |
| 根     | 0.35                           | 0.39                           |
| 玄米    | 0.04                           | 0.04                           |
| 籾殻    | 0.13                           | 0.13                           |

## (2) 稲幼苗

稲 (品種 : 日本晴) の幼苗に[bic-<sup>14</sup>C]ベンゾビスクロンを 300 g ai/ha の施用量で湛水状態にしたポットの田面水に処理し、稲幼苗における植物体内運命試験が実施された。

田面水に処理された[bic-<sup>14</sup>C]ベンゾビスクロンは稲幼苗に吸収され、茎葉中放射能の割合は処理 1 日後に 1.9%TAR、5 日後に 2.8%TAR に達した後減少した。根中放射能の割合は処理 1 日後に 0.3%TAR 検出された後、7 日後まで一定であったが、14 日後に 1.5%TAR に増加した。田面水中の放射能の割合は処理 30 分後では 68.3%TAR であったのに対し、1 日後では 15.2%TAR と著しく減少し、14 日後では 0.4%TAR であった。土壌中の放射能の割合は田面水中放射能の減少に応じて増加し、処理 30 分後では 30.3%TAR であったのが、1 日後で 74.6%TAR、3 日後で 92.5%TAR、それ以降は 90%TAR 前後であった。

ベンゾビスクロンは水稻幼苗中で処理直後 (30 分後) において茎葉部及び根部、土壌、田面水のいずれの試料中からも検出されたが (89.6~96.8%TRR)、時間の経過とともに B や多数の未知極性代謝物に変換された。茎葉部、土壌及び田面水の未知極性代謝物群には B が含まれ、土壌ではさらに H を含むことが確認された。(参照 2)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[bic-<sup>14</sup>C]ベンゾビスクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾビスクロンを、それぞれ埴壤土 (埼玉) に乾土あたり約 0.3 mg/kg の濃度で処理し、25 ± 1°C における好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

湛水条件下の土壤に施用した標識化合物は 2 相性の減衰を示し、試験系全体の推定半減期及び 90%消失時間はそれぞれ 13 日及び 120 日と算出された。

田面水と土壤に処理した標識化合物は、処理直後では土壤相に分布していたが、親化合物の分解に伴い土壤中で生成した放射性成分が田面水中に遊離した。田面水中の放射性残留物のレベルは処理 28 日後で 5.5% TAR、168 日後で 8.9~10.2% TAR であった。田面水中に遊離された放射性成分の主体は B であり、その他に比較的水溶性の高い D、F 及び I が検出された。また、CO<sub>2</sub> が有意に発生し、その累積発生量は 168 日後で 2.6~6.4% TAR であった。

試験系全体では主要分解物の B は 28 日後に 10~11% TAR に急速に増加し、84 日後に約 14% TAR に達した後に若干減少した。10% TAR 以上検出された分解物は B のみであった。C は 84 日後に約 5% TAR に達しその後、若干減少した。E と未知分解物 FSABU1 は 56 日後に約 3% TAR に達するまでほぼ経時的に増加した後に減少した。168 日後の両分解物はそれぞれ約 1% TAR 及び約 4% TAR であった。I は試験期間を通じて 1% TAR 未満であった。また、CO<sub>2</sub> が有意に発生し、その累積発生量は 168 日後で 2.6~6.4% TAR であった。

好氣的湛水土壤におけるベンゾビシクロンの主要分解経路は、親化合物の加水分解による B の生成であり、その他の主要な経路として S 酸化による C の生成、フェニルチオ基の置換反応に起因する F、E 及び D への変換が認められた。ベンゾイル骨格とビシクロオクテン環部分の開裂により生成した I は微量であった。(参照 2)

## (2) 好氣的土壤中運命試験

[bic-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンを、それぞれ植壤土(水田土壤：埼玉)に乾土あたり約 0.3 mg/kg の濃度で処理し、25±1℃、畑条件下における好氣的土壤中運命試験が実施された。

畑地条件下の土壤に処理した標識化合物の分解速度は遅く、推定半減期は約 550~560 日であった。

ベンゾビシクロンは畑条件下では緩やかに分解された。いずれの標識体からも中間体が検出されず、CO<sub>2</sub>にまで無機化されるものと考えられた。両標識体の試験期間中の累積 CO<sub>2</sub>生成量は 10~11% TAR であった。(参照 2)

## (3) 土壤吸着試験

ベンゾビシクロンの土壤吸着試験が 4 種類の国内土壤(褐色低地土：北海道、細粒強グライ土：宮城、黒ボク土：茨城、沖積鈣質土壤：高知)を用いて実施された。

その結果、ベンゾビシクロンの水溶解度が小さいため、水のみでの試験溶液の調製が困難であった。また、助剤を用いて試験溶液を調製したが、ベンゾビシクロンの土壤への吸着が速やかで強固であり、水相中には検出されなかったことに

より、土壌吸着係数は測定不可能であると判断された。(参照 2)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

非標識のベンゾピシクロンを用い、pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

ベンゾピシクロンの 25℃における、pH 4、7 及び 9 の各緩衝液中での推定半減期は、それぞれ 17.8、16.5 及び 12.3 時間、40℃においては、それぞれ 5.82、4.87 及び 3.25 時間、60℃においては 1.41、1.35 及び 0.69 時間であった。ベンゾピシクロンの分解に伴い定量的に生成した B が主要分解物と推定された。(参照 2)

##### (2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

非標識のベンゾピシクロンを滅菌蒸留水及び自然水 (田面水：埼玉県) に 0.02 mg/L の濃度で添加し、キセノンショートアークランプ光 (光強度：17.1 W/m<sup>2</sup> [測定波長：290~400 nm]、光強度：144 W/m<sup>2</sup> [測定波長：290~800 nm]) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

ベンゾピシクロンは、光照射区及び暗所対照区で急速に分解し、7 日後に検出限界 (0.001 mg/L) 未満となった。推定半減期は蒸留水の光照射区で 16.6 時間、暗所対照区で 16 時間、自然水の光照射区で 21.7 時間、暗所対照区で 17.6 時間であった。蒸留水と自然水、あるいは光照射区と暗所対照区で分解速度の差はほとんど無かった。自然水と蒸留水において分解物 B が、経時的に増加し、暗所対照区で 7 日後に 0.012~0.013 mg/L、14 日後には 0.014 mg/L となった。他には H が自然水の 3 日後、I が蒸留水の 3 日後に検出限界値程度検出されたのみだった。(参照 2)

##### (3) 分解物 B の水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

[bic-<sup>14</sup>C]分解物 B または[ben-<sup>14</sup>C]分解物 B を滅菌緩衝液 (pH 5.5：酢酸緩衝液) 及び自然水 (田面水：埼玉県) に 30 mg/L の濃度で添加し、キセノンショートアークランプ光 (光強度：17.1 W/m<sup>2</sup> [測定波長：290~400 nm]、光強度：144 W/m<sup>2</sup> [測定波長：290~800 nm]) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

緩衝液中での推定半減期は約 7.6 日であり、B は直接光分解により分解することが明らかとなった。B は太陽光下では推定半減期 13 日程度の速度で分解されると推定された。

一方、田面水中での推定半減期は約 3.6 日であり、緩衝液中と同様に急速に光分解された。太陽光下の田面水における B の推定半減期は 6 日程度と推定された。

緩衝液中でも田面水中でも分解経路は類似しており、ベンゾイル骨格とピシク

ロオクテン環部分の開裂や、キサンテン体である H への変換であると考えられた。(参照 2)

## 5. 土壌残留試験

洪積火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（大阪）を用い、ベンゾピシクロン、分解物 B、C 及び D を分析対象化合物とした水田（湛水）状態における土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。推定半減期は表 3 に示されている。分解物 C 及び D は定量限界未満であった。(参照 2)

表 3 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験    | 濃度                 | 土壌        | 推定半減期    |                    |
|-------|--------------------|-----------|----------|--------------------|
|       |                    |           | ベンゾピシクロン | ベンゾピシクロン<br>＋分解物 B |
| 圃場試験  | 285~300<br>g ai/ha | 洪積火山灰・軽埴土 | 12~16 日  | 17~66 日            |
|       |                    | 沖積・埴壤土    | 1 日      | 1 日                |
| 容器内試験 | 0.3 mg/kg          | 洪積火山灰・軽埴土 | 12 日     | 70 日               |
|       |                    | 沖積・埴壤土    | 6 日      | 11 日               |

※圃場試験で 5.7%フロアブルもしくは 3.0%粒剤、容器内試験で純品を使用

## 6. 作物残留試験

水稻を用い、ベンゾピシクロン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 4 に示されており、全て定量限界未満であった。(参照 2)

表 4 作物残留試験成績

| 作物名(部位)<br>実施年    | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha)  | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |       |       |
|-------------------|-----------|-------------------|-----------|------------|-------------|-------|-------|-------|
|                   |           |                   |           |            | ベンゾピシクロン    |       | 代謝物 B |       |
|                   |           |                   |           |            | 最高値         | 平均値   | 最高値   | 平均値   |
| 水稻(玄米)<br>1998 年  | 1         | 285 <sup>FL</sup> | 2         | 92         | <0.01       | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
|                   | 1         |                   |           | 99         | <0.01       | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 水稻(稲わら)<br>1998 年 | 1         | 285 <sup>FL</sup> | 2         | 92         | <0.05       | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
|                   | 1         |                   |           | 99         | <0.05       | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 水稻(玄米)<br>1998 年  | 1         | 300 <sup>G</sup>  | 2         | 92         | <0.01       | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
|                   | 1         |                   |           | 99         | <0.01       | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 水稻(稲わら)<br>1998 年 | 1         | 300 <sup>G</sup>  | 2         | 92         | <0.05       | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
|                   | 1         |                   |           | 99         | <0.05       | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

・処理方法は散布処理とし、FL：フロアブル剤、G：粒剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合の平均値は、定量限界の平均に<を付して記載した。

## 7. 一般薬理試験

マウス、ネコ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果

は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種               | 動物数<br>/群        | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路) | 無作用量<br>(mg/kg 体重)                                       | 作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要 |  |
|-------|-------------------|------------------|-----------------------------|--|-------------------|-------|--|
| 中枢神経系 | 一般状態<br>(Irwin 法) | ICR<br>マウス       | 雄 4                         | 0、78.1、<br>313、1,250、<br>5,000<br>(経口)                   | 78.1              | 313   | 直腸温度の低下<br>の後、上昇   |
| 自律神経系 | 血圧・心拍数            | ネコ               | 雌 3                         | 0、2,000<br>(十二指腸)  | 2,000             | —     | 影響なし   |
|       | 摘出回腸              | Hartley<br>モルモット | —                           | 0、0.005、0.05、<br>0.5、5、50、<br>500<br>( <i>in vitro</i> ) | 50                | 500   | ACh 及び 5-HT<br>誘導収縮の阻害                                       |
|       | 炭末輸送              | ICR<br>マウス       | 雄 10                        | 0、200、1,000、<br>5,000<br>(経口)                            | 5,000             | —     | 影響なし   |
| 循環器系  | 血圧・心拍数            | Wistar<br>ラット    | 雌雄 2                        | 0、1、<br>10、100<br>(麻酔下静脈)                                | 10                | 100   | 雌に致死的で急速な呼吸停止を誘発した。雄では心拍数の減少を伴う顕著な血圧反応が認められたが、呼吸器系には影響がなかった。 |
| 骨格筋系  | 筋緊張               | ICR<br>マウス       | 雄 5                         | 0、200、<br>1,000、5,000<br>(経口)                            | 5,000             | —     | 影響なし   |
| 血液系   | 血液凝固              | Wistar<br>ラット    | 雄 20                        | 0、200、<br>1,000、5,000<br>(経口)                            | 5,000             | —     | 影響なし   |
| 尿系    | 尿/電解質排泄           | Wistar<br>ラット    | 雄 8                         | 0、200、1,000、<br>5,000<br>(経口)                            | 5,000             | —     | 影響なし   |

※溶媒には、モルモットの摘出回腸を用いた試験及びラットの循環器系の試験のみソルトールを用い、他の試験では CMC (カルボキシメチルセルロース) を用いて実施された。

## 8. 急性毒性試験

ベンゾピシクロン、代謝物 B、D、E、F、H 及び I を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 及び 7 に示されている。(参照 2)

表 6 急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与経路 | 動物種                   | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 症状                                |
|------|-----------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------------|
|      |                       | 雄                           | 雌      |                                   |
| 経口   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹     | >5,000                      | >5,000 | 症状及び死亡例なし                         |
| 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹    | >5,000                      | >5,000 | 症状及び死亡例なし                         |
| 経皮   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹     | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                         |
| 吸入   | Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 閉眼が暴露後 1 時間から暴露期間中に見られた。<br>死亡例なし |
|      |                       | >2.72                       | >2.72  |                                   |

表 7 急性毒性試験結果概要（代謝物）

| 検体    | 投与経路 | 動物種                    | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 症状  |
|-------|------|------------------------|-----------------------------|--------|---|
|       |      |                        | 雄                           | 雌      |   |
| 代謝物 B | 経口   | Fischer ラット<br>雌雄各 5 匹 | >5,000                      | >5,000 | 自発運動の低下が投与後 1 時間から見られたが、投与後 1 日に消失。死亡例なし。       |
| 代謝物 D | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹     | >5,000                      | >5,000 | 症状及び死亡例なし                                       |
| 代謝物 E | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹     | >5,000                      | >5,000 | 症状及び死亡例なし                                       |
| 代謝物 F | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹     | >5,000                      | >5,000 | 症状及び死亡例なし                                       |
| 代謝物 H | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹     | >5,000                      | >5,000 | 中毒症状として、背弯姿勢、雌 1 例で眼瞼下垂が見られたが、投与後 1 日に消失。死亡例なし。 |
| 代謝物 I | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹     | >5,000                      | >5,000 | 中毒症状として、雄 2 例に背弯姿勢が見られたが、投与後 2 日に消失。死亡例なし。      |

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種雌ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験、Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験が実施されており、結果は全て陰性であった。（参照 2）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体 雄：0、20、100 及び 400 ppm、雌：0、100、400、2,000 及び 10,000 ppm）投与による 90 日間亜



急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。死亡例は認められず、検体投与による体重及び摂餌量への影響も認められなかった。2,000 ppm 以上投与群雌で肝比重量<sup>1</sup>が増加したが、対応する組織学的変化が認められないことから毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また 2,000 ppm 以上投与群雌の尿検査において pH の低下が認められたが、腎臓に関連する組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

本試験において、400 ppm 投与群雄で RBC 減少等、10,000 ppm 投与群雌で腎絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (5.73 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (126 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 8 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄                                  | 雌                  |
|------------|------------------------------------|--------------------|
| 10,000 ppm |                                    | ・腎絶対及び比重量増加        |
| 2,000 ppm  |                                    | 2,000 ppm 以下毒性所見なし |
| 400 ppm    | ・RBC、Hb、Ht 減少、MCH 増加<br>・乳頭部石灰沈着増加 |                    |
| 100 ppm 以下 | 100 ppm 以下毒性所見なし                   |                    |

\* : 400 ppm 投与群雄で腎退色、腎比重量増加、腎尿細管硝子滴沈着、尿細管好塩基性化の程度増加及び尿細管内顆粒状円柱充満、100 ppm 以上投与群雄で尿量増加が認められているが、種特異的な変化である $\alpha$ -2u-Glob 沈着が原因であることから、毒性所見から除外した。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

<sup>1</sup> 体比重量のことを比重量という (以下同じ)。

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (主群一群雌雄各 50 匹、衛星群一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (原体 雄: 0、10、20、50 及び 100 ppm、雌: 0、100、1,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において、10,000 ppm 投与群雌で尿 pH の低下、T.Chol、TP、Glob の増加、肝絶対及び比重量増加が認められ、雄では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雄で 100 ppm (3.43 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (42.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

\* : 100 ppm 投与群雄で近位尿細管上皮硝子滴沈着 ( $\alpha$ 2u-Glob 腎症) が認められているが、種特異的な変化である  $\alpha$ 2u-Glob 沈着が原因であることから、毒性所見から除外した。

## (3) 18ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、3,000 及び 30,000 ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

本試験において、30,000 ppm 投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 373 mg/kg 体重/日、雌: 473 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雄で肝比重量増加、下垂体の好塩基性細胞水腫性変化の増加、精巣と精巣上体の絶対及び比重量増加、同群雌で肝、副腎及び腎絶対及び比重量増加が認められた。また、親動物の繁殖能と児動物に対する毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄とも 1,000 ppm (P 雄: 63.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 72.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 73.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 77.5 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 20,000 ppm (P 雄: 1,320 mg/kg 体重/日、P 雌: 1,470 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 1,530 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 1,640 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

\* : 親動物では 1,000 ppm 以上投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雄で腎近位尿細管硝子滴沈着が認められているが、種特異的な変化である  $\alpha$ 2u-Glob 沈着が原因であることから、毒性所見から除外した。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1% Tween80 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児の骨格検査において、200 mg/kg 体重/日投与群で中手骨の骨化不全を有する腹数が増加したが、本変異は発生段階のラット胎児では通常に見られるものであり、投与量との関連も無いことから、検体の毒性を意味するものではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18~21 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1% Tween80 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡あるいは安楽死が対照群を含む全試験群で認められたが、死因は誤投与あるいは偶発的なものであり、検体投与に関連したものでは無いと考えられた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産が 3 例認められたが、対照群においても 1 例認められ、投与に関連した一般状態、体重及び摂餌量の変化が無く、着床後死亡率にも影響が見られず、ほぼ背景データの範囲であることから、投与による影響とは考えられなかった。胎児の外表・内臓及び骨格検査において、200 mg/kg 体重/日投与群で奇形を有する腹数の増加が認められたが、用量相関性はなく、背景データの範囲内であり、観察された奇形の型は本系統では時々出現するものであることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

## 1.3. 遺伝毒性試験

ベンゾピシクロン (原体) について細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、代謝物 B、D、E、F、H 及び I 並びに水中分解物 J について細菌を用いた復帰突然変異試験がそれぞれ実施された。結果は表 9 及び 10 に示されている。DNA 修復試験、復帰突然変異試験はいずれも陰性であった。チャイニーズハムスター肺由来線維細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化の有無にかかわらず陽性が認められたが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験において、限界用量まで小核誘発性が認められず、染色体異常誘発

は陰性であることを考慮し、生体にとって問題のある遺伝毒性はないものと考えられた。代謝物を用いた試験では、いずれの試験においても結果は陰性であった。  
(参照 2)

表 9 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

| 試験              | 対象   | 処理濃度・投与量   | 結果 |
|-----------------|--|--|----|
| <i>in vitro</i> |  |  |    |
| DNA 修復試験        | <i>Bacillus subtilis</i><br>(H17、M45 株)  | 20~1,000 µg/plate (+/-S9)  | 陰性 |
| 復帰突然変異試験        | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 156~5,000 µg/plate (+/-S9)   | 陰性 |
| 染色体異常試験         | チャイニーズハムスター<br>肺由来線維細胞<br>(CHL/IU)   | 5~40 µg/mL (直接法 [-S9] 24<br>時間及び代謝活性化法 [+S9])<br>2.5~20 µg/mL (直接法 [-S9] 48<br>時間及び代謝活性化法 6 時間<br>[+S9]) | 陽性 |
| <i>in vivo</i>  |  |  |    |
| 小核試験            | ICR マウス (骨髄細胞)   | 500~2,000 mg/kg 体重<br>(経口投与)   | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

表 10 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

| 被験物質                 | 試験       | 対象  | 処理濃度・投与量                   | 結果 |
|----------------------|----------|---|----------------------------|----|
| 代謝物 B<br>(1315P-070) | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2P <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 D<br>(1315P-960) | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)  | 313~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 E<br>(1315P-076) | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)  | 313~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 F<br>(1315P-570) | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)  | 156~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 H                | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、   | 156~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |