

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 尿タンパク増加 肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 腎表面粗造化 肝退色及び小葉像明瞭化 腺胃粘膜腸上皮化生 精巣精上皮変性/萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 尿タンパク増加 副腎及び脾絶対及び比重量減少 前胃扁平上皮過形成・角化亢進 副腎退色 腺胃粘膜腸上皮化生 小葉中心性肝細胞壊死 肝慢性炎症
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率上昇 体重増加抑制 T.Chol 増加 甲状腺ろ胞のう胞化及びろ胞上皮過形成 鼻粘膜杯細胞過形成 前胃角化亢進 精巣精上皮成熟停止 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率上昇 甲状腺ろ胞のう胞化及びろ胞上皮過形成 膝脂肪症
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> 慢性腎症

表 34 胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍性病変の発生动物数

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
胃:検査動物数	78	80	80	79	80	78	80	80
腫瘍発生动物数	0	0	0	2	0	0	0	20**
甲状腺:検査動物数	77	79	78	79	78	77	80	79
腺腫発生动物数	2	7	2	28**	0	1	7**	24**
腺癌発生动物数	0	1	1	2	1	1	4	1
合計	2	8	3	30**	1	2	11**	25**
鼻部:検査動物数	79	75	77	79	80	79	77	75
腺腫発生动物数	0	0	4	13**	0	0	9**	10**
腺癌発生动物数	0	0	0	1	0	0	0	2

注) 良性、悪性いずれかの腫瘍の発生の認められた動物の総数。

Fisher の直接確率検定法 ** : p<0.01

表 35 再評価した胃組織に認められた前癌病変、初期腫瘍及び腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
胃:検査動物数	78	80	80	79	80	78	80	80
腫瘍性神経内分泌細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	3
胃カルチノイド	0	0	0	0	0	0	0	4
未分化の胃癌 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	19**
神経鞘腫	0	0	0	1	0	0	0	0

注) 1): 未分化のカルチノイドと診断されている

Fisher の直接確率検定法 ** : p<0.01

表 36 病理パネルミーティングの再評価によるブタクロールのラットを用いた
2年間慢性毒性/発がん性併合試験②における胃腫瘍診断名及び発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
胃:検査動物数	78	80	80	79	80	78	80	80
・神経内分泌細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	4
腺胃腫瘍発生毒物数	0	0	0	1	0	0	0	23*
・良性神経内分泌細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1
・悪性神経内分泌細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	22*

注) Fisher の直接確率検定法 * : $p < 0.001$

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 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。

表 37 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	1.0	4.9
	雌	0.3	1.2	6.1

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。5 ppm 投与群の雄で 1 例、20 ppm 投与群の雌雄で各 1 例ずつ、鼻粘膜の腫瘍が認められたが、これら 3 例の腫瘍は形態学的に異なるものであり、用量相関性も認められなかったこと等から、腫瘍の発生と検体投与との関連性はないと考えられた。その他、各投与群で検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 100 ppm (雄: 4.9 mg/kg 体重/日、雌: 6.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。しかし、先に実施した試験[11. (3)]において、100 ppm 以上投与群の雌雄で観察された慢性腎症と検体投与との関連が否定できないことから、ブタクロールの SD ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 20 ppm (雄: 1.0 mg/kg 体重/日、雌: 1.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下では発がん性は認められなかった。(参照 42)

(5) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.13	72.5	304
	雌	8.56	85.6	382

検体投与による死亡率の上昇は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

腫瘍性病変に検体投与と関連した発生頻度の増加は認められなかった。

500 ppm 以上投与群の雌雄で白内障の発生増加が認められたが、試験 79 週までの眼科検査においては、白内障の有意な増加は認められなかったため、白内障の発生には、ブタクロール投与のみならず、79 週以降の加齢の影響が関与しているものと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で白内障発生頻度の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄:7.13 mg/kg 体重/日、雌:8.56 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 43)

表 39 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 腎絶対重量減少 ・ ネフローゼ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ ネフローゼ
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 白内障 ・ 胆嚢粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対重量減少 ・ 白内障 ・ 肺胞・細気管支上皮過形成及び肺胞マクロファージ増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 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 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させた児動物（F_{1a}、F_{1b}）のうち F_{1b} を F₁ 世代の親動物とし、2 回交配、出産させた（児動物：F_{2a}、F_{2b}）。

表 40 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.74	67.2	198
		雌	8.40	84.8	246
	F ₁ 世代	雄	8.13	84.0	283
		雌	9.58	103	320

P 世代児動物 F_{1b} において、3,000 ppm 投与群で哺育 4 日生存率の低下が認められた。また、1,000 ppm 投与群で哺育 0 日生存率が有意に低下したが、これは

1 腹 12 産児の死亡が原因であった。各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雌及び 1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 100 ppm (P 雄: 6.74 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 8.13 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌: 84.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 103 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄: 6.74 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.40 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 8.13 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 9.58 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 44)

表 41 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F _{1a} 、F _{1b}		親: F ₁ 、児: F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制		・体重増加抑制
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm			毒性所見なし	
児動物	3,000 ppm			・体重増加抑制	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 21~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、49、147 及び 490 mg/kg 体重/日、原液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 490 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制、不規則呼吸、眼の分泌物、脱毛及び鼻部の発赤が認められた。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 147 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 490 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 45)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 15~16 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、49、147 及び 245 mg/kg 体重/日、原液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、147 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率の上昇、流産の増加、体重増加抑制及び死亡・吸収胚数の増加が認められた。

胎児では、147 mg/kg 体重/日以上投与群で平均胎児体重の減少が認められた。

また、同群で第5及び第6胸骨の未骨化の増加が認められたが、これは親動物に対する検体投与の影響によって胎児体重が減少したことが原因と考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で49 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46)

1.3. 遺伝毒性試験

(1) 分析用標準品

ブタクロール(分析用標準品)の細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いたHgp^rt遺伝子座突然変異試験並びにラットを用いたUDS試験及びin vivo染色体異常試験が実施された。結果は表42に示されている。復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下でSalmonella typhimurium TA100株に対し復帰突然変異誘発性が認められたが、他の試験結果はすべて陰性であった。(参照47~54)

表42 遺伝毒性試験概要(分析用標準品)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA修復試験	Bacillus subtilis (H17, M45株)	1~100 µg/7°イスク	陰性
	復帰突然変異試験①	S. typhimurium (TA98, TA1535, TA1537, TA1538株) Escherichia coli (WP2 hcr株)	10~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
		S. typhimurium (TA100株)	①10~5,000 µg/7°レト (+/-S9) ②10~1,000 µg/7°レト(+S9) (プレインキュベーション法)	陽性 ¹⁾
	復帰突然変異試験②	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537株)	32~32,100 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	S. typhimurium (TA98株)	①10.7~10,700 µg/7°レト (+/-S9) ②10.7~10,700 µg/7°レト (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		S. typhimurium (TA100株)	(プレインキュベーション法)	陽性 ²⁾
	復帰突然変異試験④	S. typhimurium (TA100, TA1535株)	10.7~10,700 µg/7°レト (-S9)	陰性
	Hgp ^r t遺伝子座突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	5~25 µg/mL (-S9) 10~50 µg/mL (+S9, 2%, 10%)	陰性
in vitro /in vivo	UDS試験	Fischerラット(肝細胞)(一群雄3匹)	①50, 200, 1,000 mg/kg 体重(単回経口投与、投与2及び12時間後と殺)	陰性
in vivo	染色体異常試験	SDラット(骨髄細胞)(一群雌雄各5匹)	75, 250, 750 mg/kg 体重(単回腹腔内投与、6, 12及び24時間後と殺)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1)代謝活性化系非存在下では陰性 2) S-9 mix 濃度30%のみ陽性

(2) 原体

ブタクロール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。結果は表 43 に示されている。分析用標準品の試験と同様に細菌を用いる復帰突然変異試験の一部で陽性結果が得られたが、その他の試験ではすべて陰性であった。（参照 55～70）

ブタクロールの原体及び分析標準品のいずれを用いた場合でも復帰突然変異試験のうちで、非 GLP 下で行われた一部の試験において、*S. typhimurium* TA100 株に対し復帰突然変異誘発性が認められたが、原体を用いて GLP 下で行われた復帰突然変異試験では陰性であった。また、*B. subtilis* を用いる DNA 修復試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験及びラット肝を用いる *in vivo/in vitro* UDS 試験において陰性であったこと、並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験において陰性であったことを考慮して、総合的に考察すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

表 43 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA1535, TA1537 株)	107～107,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	107～107,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (+/-S9)	陽性 ¹⁾
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①10.7～10,700 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9) ②5,350～13,900 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9)	陽性
	復帰突然変異試験③④⑤⑥ ²⁾	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	10.7～10,700 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験⑦	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①10.7～10,700 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9) ②5,350～13,900 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t	陽性 ⁴⁾
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験⑧⑨ ²⁾	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①10.7～10,700 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9) ②5,350～13,900 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9)	陽性
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	①10.7～10,700 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験⑩	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①10.7～10,700 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t (-S9) ②5,350～13,900 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -t	陽性
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	(-S9)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
復帰突然変異試験⑪	S. typhimurium (TA100、TA1535 株)	①10.7~10,700 µg/7° ㈬ト (-S9) ②5,350~13,900 µg/7° ㈬ト (-S9)	陰性	
復帰突然変異試験⑫	S. typhimurium (TA100 株) ----- S. typhimurium (TA1535 株)	①10.7~10,700 µg/7° ㈬ト (-S9) ②5,350~13,900 µg/7° ㈬ト (-S9) ①10.7~10,700 µg/7° ㈬ト (-S9)	陰性	
復帰突然変異試験⑬	S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	15~1,500 µg/7° ㈬ト (+/-S9)	陰性	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	①1.88~29.9 µg/mL(-S9) 3.75~60 µg/mL(+S9) ②1.88~30.0 µg/mL(-S9) 7.5~60 µg/mL(+S9) ③0.94~15 µg/mL(-S9) 15.0~79.9 µg/mL(+S9)	陰性	
in vivo	小核試験	Swiss Webster マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 8 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与、投与 48 及び 72 時間後と殺)	陰性
	優性致死	ICR マウス (一群雄 15 匹、雌 30 匹)	100、1,000、5,000 ppm 雄：21.9、219、1,100 mg/kg 体重/日 雌：24、240、1,200 mg/kg 体重/日 (7 週間混餌投与) ³⁾	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系非存在下では陰性。

2) ロット番号の異なる原体数種類を用いて試験を実施した。

3) 飼料摂取量は測定していないが、同系統で実施された 90 日亜急性毒性試験試験[10. (3)]のはじめの 7 週間飼料摂取量で換算した。

4) ②の条件のみ陽性。

(3) 代謝物

ブタクロールの代謝物[19]及び[20]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 44 に示されており、すべて陰性であった。(参照 71)

表 44 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 [19]	復帰突然変異試験	S. typhimurium (TA98、TA100 株)	10~10,000 µg/7° ㈬ト (+/-S9)	陰性
代謝物 [20]	復帰突然変異試験	S. typhimurium (TA98、TA100 株)	10~10,000 µg/7° ㈬ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 二段階発がん試験（ラット）

SD ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②[11. (3)]において、胃に腫瘍発生増加が認められたため、ブタクロールのイニシエーション作用及びプロモーション作用の有無を検討するために、SD ラット（一群雌雄各20匹）を用いた、二段階発がん試験が実施された。

N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG: 150 mg/kg 体重)、DMSO (5 mL/kg 体重) 又はブタクロール（原体：90及び270 mg/kg 体重）の単回強制経口投与後、ブタクロール（原体：0、1,000及び3,000 ppm）又はカテコール（8,000 ppm）を1年間混餌投与された。

混餌投与した検体の平均検体摂取量は表45に示されている。

表45 二段階発がん試験（ラット）の平均検体摂取量

単回経口投与		混餌投与		試験群	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	
検体	投与量 (mg/kg 体重)	検体	投与量 (ppm)		雄	雌
MNNG	150	基礎飼料	—	V1	—	—
		ブタクロール	1,000	T1	49.5	61.5
		ブタクロール	3,000	T2	141	194
		カテコール	8,000	P	415	575
ブタクロール	90	カテコール	8,000	T3	405	585
	270	基礎飼料	—	V2	—	—
		カテコール	8,000	T4	401	562
DMSO	5	ブタクロール	3,000	T5	139	192
		カテコール	8,000	T6	410	545

—：検体の摂取なし

試験期間中途中死亡した動物のほとんどは、MNNG 単回投与後にブタクロール又はカテコールを混餌投与したものであった。ブタクロールを混餌投与した群では、致死率や疾病率に関して用量相関性は認められなかった。

カテコールを混餌投与した群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、またDMSO 単回投与後ブタクロールを3,000 ppmで混餌投与した群では雌雄とも体重増加抑制が認められた。雌ではMNNG 単回投与後ブタクロール3,000 ppmを混餌投与した群でも体重増加抑制が認められた。

各群で認められた腺胃における増殖性病変は、表46に示されている。

本試験系ではMNNGイニシエーション後ブタクロール投与により用量依存性に胃の腫瘍が増加した。ブタクロールあるいはDMSO 単回投与後、カテコール

を投与した群においても腺腫及び腺癌が発生したが、雄ではカテコールのみの投与群に高率に胃腫瘍が発生したため、本試験系を用いてブタクロールのイニシエーション作用を評価することはできなかった。ブタクロールのみ投与群において腫瘍の発生は観察されなかった。本試験の結果から、ブタクロールはラットの胃に対してイニシエーション作用はなく、プロモーション作用を示すことが明らかになった。しかし、ブタクロールのプロモーション作用は、高投与量(3,000 ppm、雄：141 mg/kg 体重/日、雌：194 mg/kg 体重/日)に限られていた。また、この結果は、ブタクロールはラットの胃粘膜上皮にも腫瘍発生促進作用がある可能性を示していた。このブタクロールによるプロモーション作用には閾値が存在した。(参照 72)

表 46 各群で認められた腺胃における増殖性病変

投与量		試験群	性別	過形成	異型細胞巣/過形成	腺腫	腺癌	肉腫	担腫瘍動物数
(mg/kg 体重)	(ppm)								
MNNG (150)	基礎飼料	V1	雄	0	2	2	1	0	3
			雌	1	1	0	1	0	1
	ブタクロール (1,000)	T1	雄	4	5	1	1	0	2
			雌	0	1	0	0	0	0
	ブタクロール (3,000)	T2	雄	2	5	5	4	1	9
			雌	0	6*	7**	5*	1	13**
カテコール (8,000)	P	雄	6*	4	6	12**	1	18**	
		雌	6*	2	10**	9**	0	18**	
DMSO (5)	ブタクロール (3,000)	T5	雄	0	0	0	0	0	0
			雌	0	0	0	0	0	0
DMSO (5)	カテコール (8,000)	T6	雄	11	0	14	5	0	19
			雌	12	0	4	1	0	5
ブタクロール (270)	基礎飼料	V2	雄	0	0	0	0	0	0
			雌	0	0	0	0	0	0
ブタクロール (90)	カテコール (8,000)	T3	雄	8	0	14	6	0	20
			雌	8	1	7	1	0	8
ブタクロール (270)	カテコール (8,000)	T4	雄	6	2	11	4	0	15
			雌	7	1	10	1	0	11

注) #: 腺胃に腫瘍が認められた動物数

Fisher 直接確率検定法 (両測) : * : p<0.05, ** : p<0.01

- ・ MNNG をイニシエーターとした群 (T1、T2 及び P) は、V1 群と比較
- ・ ブタクロールをイニシエーターとした群 (T3 及び T4) は、T6 と比較

(2) 腫瘍発生機構に関する試験（ラット）

SD ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②[11. (3)]において、胃、甲状腺及び鼻部で腫瘍の発生増加が認められたため、腫瘍発生機構に関する試験が実施された。

SD ラット（一群雌 190～205 匹、分析用標準品を用いた群のみ雌 60 匹）に、ブタクロールを22 か月間混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm、分析用標準品：3,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与した。

表 47 腫瘍発生機構に関する試験（ラット）の平均検体摂取量

検体		原体			標準品
投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	①	6.64	66.1	213	208
	②	8.49	76.7	236	

①：本試験 ②：可逆性試験（20 か月原体を混餌投与後、基礎飼料で1 か月飼育）

原体及び標準品 3,000 ppm 投与群で胃の腫瘍による腹部膨満、体重増加抑制、胃の結節及び腫瘍の発現が認められた。また、以下の①～⑦の試験が実施された。

① 胃組織の細胞増殖活性及び粘膜の厚さ

原体（0 及び 3,000 ppm）を14、30、60、120、180 日及び20 か月間混餌投与した群の胃底腺領域、幽門腺領域における増殖性細胞核抗原（PCNA）又は5-ブromo-2'-デオキシウリジン（BrdU）免疫染色の標識率を指標とした細胞増殖活性の測定が実施された。また、同群ラットの胃底腺粘膜の厚さを測定した。なお、胃底腺粘膜については、20 か月間混餌投与した後約30 日間基礎飼料で飼育した群についても検査された。

胃底腺領域では細胞増殖活性の増加が試験開始後60 日以降で連続して認められたが、幽門腺領域には検体投与に関連した細胞増殖活性の増加は認められなかった。胃粘膜の厚さに関しては、試験開始後14 日後を除く全ての時期に有意な減少が認められた。

② 血清ガストリン濃度

原体（0、100、1,000 及び 3,000 ppm）を180 日、18 か月及び20 か月間混餌投与した群及び原体（0 及び 3,000 ppm）を14、60、120 日及び20 か月混餌投与後、1 か月間基礎飼料で飼育した群及び標準品（3,000 ppm）を18 か月混餌投与した群の血清ガストリン濃度が測定された。

原体及び標準品 3,000 ppm 投与群では対照群より血清ガストリン濃度の増加が認められ、また、投与期間中経時的に増加傾向が認められた。100 及び 1,000 ppm 投与群では有意な増加は認められなかった。

③ 胃分泌液 pH

試験開始 21.5 か月後に原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) 投与群の胃分泌液 pH 及び酸排出量が測定された。

3,000 ppm 投与群では pH が有意に上昇したが、他の投与群では変化は認められなかった。対照群並びに 100 及び 1,000 ppm 投与群における pH の平均値は約 2.7、3,000 ppm 投与群における pH の平均値は約 5.7 であった。

酸排出量は 3,000 ppm 投与群で有意な減少が認められた。1,000 ppm 投与群においても有意差はないものの対照群と比べ減少傾向が認められた。

④ ガストリン受容体結合

原体 (3,000 ppm) を 20 か月混餌投与後にと殺した動物より得た腫瘍サンプル 4 例において、ガストリン受容体結合試験が実施された。

4 例中 2 例において、対照群の腺胃部の粘膜に比べてガストリン結合部位の増加が認められた。

⑤ グルタチオン濃度

原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 14、30、60、120 及び 180 日間混餌投与した群の腺胃における酸化型 (GSSG) 及び還元型 (GSH) グルタチオン濃度が測定された。

3,000 ppm で 14~60 日投与した群で GSH 濃度の上昇が認められたが、120 及び 180 日投与群では上昇は認められなくなった。GSSG 濃度は全群で非常に低く、検出限界に近かった。

また、原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 14 日間混餌投与した個体の肝における GSH 濃度を測定したところ、検体投与の影響は認められなかった。

⑥ 鼻部組織の細胞増殖活性

原体 (0、3,000 ppm) を 60 日間及び 20 か月間投与した群並びに原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 180 日間投与した群について、鼻腔の嗅上皮粘膜及び気道上皮粘膜における PCNA (60 日及び 180 日後サンプル) 又は BrdU (20 か月後サンプル) 標識率を指標として細胞増殖活性が測定された。

嗅上皮の細胞増殖活性は、試験開始 60 日後及び 20 か月後の 3,000 ppm 投与群で有意に増加した。また、試験開始 180 日後には全投与群で増加する傾向が認められたが、有意差が認められたのは 1,000 ppm 投与群のみであった。気道上皮の細胞増殖活性は試験開始 20 か月後の 3,000 ppm 投与群で有意に増加した。

⑦ 甲状腺重量及び甲状腺ホルモン濃度

原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 14、30、60、120、180 日及び 20 か月間混餌投与した群並びに原体 (0 及び 3,000 ppm) を 30 日又は 20 か月間混

餌投与後、1 か月基礎飼料で飼育した群における甲状腺絶対重量並びに TSH、T3 及び T4 濃度が測定された。また、原体 (3,000 ppm) を 20 か月間混餌投与した群及び 20 か月混餌投与後 1 か月間基礎飼料で飼育した群における肝 UDPGT が測定された。

甲状腺絶対重量は投与群で 120 日目まで増加傾向を示したが、有意な増加は 3,000 ppm 投与群の 120 日目、1,000 ppm 投与群の 20 か月目でのみ観察された。TSH 濃度は 3,000 ppm 投与群で投与期間を通じて有意に上昇し、休薬により回復した。T4 は投与 180 日でのみ全投与群で有意に低下していたが、他の時期では一定の傾向や有意な変化はなかった。T3 は 1,000 ppm 以上投与群の 30 日目でのみ有意な減少が認められたが、他の時期では対照群と有意差はなかった。

3,000 ppm 投与群の投与 20 か月目において、肝 UDPGT は増加したが、休薬により回復した。(参照 73、86、87)

(3) 腺胃腫瘍性病変の解析①

SD ラット (一群雌 10 匹) にブタクロールを 22 か月間混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 3,000 ppm) 投与した試験 [14. (2)] において、腺胃の腫瘍性病変の解析のために、パネルミーティングによる病理組織学的検査が実施された。検査は 0、1,000 及び 3,000 ppm 投与群で実施された。

結果は表 48 に示されている。

腫瘍は 3,000 ppm 投与群で認められた。3,000 ppm で認められた腫瘍は、早期の高分化の神経内分泌病変から、未分化の進行性腫瘍までを含む胃カルチノイドであった。(参照 86)

表 48 胃における病理組織学的検査で認められた病変

投与群		0 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検査動物数		23	10	36
腫瘍性病変	進行性腫瘍	0	0	11
	初期段階腫瘍	0	0	5
非腫瘍性病変	腺胃底腺部萎縮	0	3	20
	腺胃底腺部粘膜欠損	0	1	12
	慢性炎症	0	0	2
	神経内分泌細胞腫	0	0	2

(4) 腺胃腫瘍性病変の解析②

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験② [11. (3)]、二段階発がん試験 [14. (1)] 及び腫瘍発生機構に関する試験 [14. (2)] において認められた胃増殖性病変について、診断名を明確にするため、パネルミーティングによる病理組織学的検討 (再評価) が実施された。

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②では、3,000 ppm 投与群で腺胃腫瘍の認め

られた雄 1 例及び雌 20 例の病理組織学的検討の結果、腫瘍の大半は悪性神経内分泌細胞腫と腺癌からなる悪性混合腫瘍であった。また、同群で腺胃に初期病変の認められた雄 1 例及び雌 6 例に関しては、病理組織学的検討の結果、神経内分泌細胞腫又は神経内分泌細胞過形成と診断された。

二段階発がん試験では、ブタクロールのみを 3,000 ppm で 1 年間混餌投与した対照群で検査が実施されたが、胃の増殖性変化はいずれの動物においても観察されなかった。雌雄とも胃底腺及び幽門腺粘膜の萎縮が認められ、特に雌動物で高頻度に観察された。

腫瘍発生機構に関する試験では、ブタクロール原体の 3,000 ppm 投与群 24 例で検査が実施されたが、13 例に悪性神経内分泌細胞腫及び悪性混合腫瘍（悪性神経内分泌細胞腫と腺癌よりなる）が認められた。また、神経内分泌細胞過形成及び神経内分泌細胞腫が 5 例、胃粘膜萎縮が 22 例認められた。

ブタクロールは、SD ラットの雌に、3,000 ppm で長期間混餌投与することにより、腺胃に神経内分泌細胞の過形成、神経内分泌細胞腫及び悪性混合腫を誘発させた。3,000 ppm で 1 年間混餌投与した群（二段階発がん試験）では増殖性胃病変を全く認めなかったことより、腫瘍発現には長期の暴露を必要とすることが示唆された。（参照 86）

（5）雌ラットにおける胃壁細胞の定量

SD ラット（一群雌 10 匹）にブタクロールを 22 か月間混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm）投与した試験[14. (2)]及び Long-Evans ラットにアラクロール⁵を 12 か月間混餌（原体：126 mg/kg 体重/日）投与した胃壁細胞の定量試験が実施された。

ラットの前胃及び腺胃の境界縁から 5 mm の位置から始まる 1 mm の胃粘膜について壁細胞の数を計数した。ブタクロール 3,000 ppm (213 mg/kg 体重/日) 投与群及びアラクロール投与群において、対照群と比較して有意な壁細胞の減少が認められた。また、ブタクロール 1,000 ppm (66 mg/kg 体重/日) 投与群でも壁細胞の軽度な減少が認められたが、対照群と比べ有意な差ではなかった。ブタクロール 100 ppm 投与群では対照群との差は認められなかった。（参照 74）

（6）ラットの胃及び鼻部組織における細胞増殖活性に対する影響

SD ラット（一群雌 30 匹、対照群のみ 20 匹）にブタクロールを混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与し、BrdU 免疫染色の標識率を指標とした、胃及び鼻部組織における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。検体投与期間は 61 又は 121 日間とし、また、61 日間投与後 60 日間基礎飼料を給餌する

⁵ 酸アミド系除草剤アラクロール [2-クロロ-2,6'-ジエチル-N-(メトキシメチル)アセトアニリド] は、ブタクロールの構造類縁体であり、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍の発生増加が認められた。

群（回復群）を設けた。

胃においては、61 及び 121 日間投与群で胃底腺粘膜基底部の BrdU 標識率増加及び胃底腺粘膜の厚さの減少が認められた。61 日間投与群では、胃底腺粘膜頸部でも標識率が増加した。回復群では、いずれの領域も標識率の増加は認められなかったが、胃底腺粘膜の厚さの減少は認められた。

鼻部組織においては、嗅上皮において 121 日間投与群で BrdU 標識率の有意な増加が認められた。しかし、回復群では嗅上皮に検体投与の影響は認められず、また、呼吸上皮にはいずれの群も対照群と標識率に差は認められなかった。（参照 75）

（7）ラット胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）にブタクロールを 90 日間混餌（原体：0、1,000 及び 3,000 ppm）投与し、PCNA 免疫染色の標識率を指標とした、胃粘膜における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の雌雄において、胃底腺底部において PCNA 標識率が有意に増加した。胃底腺頸部及び幽門腺では雌雄とも有意な変化は認められず、また粘膜の厚さについても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、ブタクロールは 3,000 ppm 投与群の雌雄で胃底腺底部の細胞増殖活性を促進することが示唆された。細胞増殖活性の無作用量は雌雄とも 1,000 ppm と考えられた。（参照 76）

（8）マウス胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響

ICR マウス（一群雌 40 匹）にブタクロールを混餌（原体：0 及び 2,000 ppm）投与し、PCNA 標識率を指標とした、胃粘膜における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。検体投与期間は 14 又は 60 日とした。平均検体摂取量は表 49 に示されている。

表 49 マウス胃粘膜の細胞増殖に対する影響の検討試験の平均検体摂取量

投与期間	14 日	60 日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	500	446

試験期間を通じて、死亡例はなかった。投与群で体重増加抑制及び摂餌量増加が認められた。

14 及び 60 日投与群で胃底腺頸部において PCNA 標識率が増加した。また、14 日投与群では胃底腺底部において標識率の減少が、60 日投与群では幽門腺で標識率増加が認められた。胃底腺粘膜の厚さにいずれの群も検体投与の影響は認められなかった。（参照 77）

(9) アカゲザル胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響

アカゲザル（一群雌 5 匹）にブタクロールを 30 日間強制経口（原体：0、0.1 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、PCNA 標識率を指標とした、胃粘膜における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。

試験期間を通じて、死亡例はなかった。一般症状、体重変化、摂餌量、血清生化学、血液学的検査及び病理学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

PCNA 標識率及び胃粘膜の厚さに関して、検体投与の影響は認められなかった。（参照 78）

(10) ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響

SD ラット（一群雄 5 匹、雌 20 匹）にブタクロールを単回強制経口（原体：0、260 mg/kg 体重/日）投与し、腺胃及び肝における GSSG 及び GSH 濃度に対する影響を検討する試験が実施された。雄ラットでは投与 24 時間後に腺胃におけるグルタチオン濃度を、雌ラットでは投与 24 時間後までの肝及び腺胃のグルタチオン濃度を経時的に測定した。

雌ラットの肝 GSH は投与後 2～8 時間で対照群より有意に減少し、投与 4 時間後には最小値として対照群に対し 59%となった。その後増加に転じ、投与 24 時間後には対照群と同等であった。肝 GSSG は投与 2 時間後には対照群に比べ減少していたが、その他の時期では検体投与の影響は認められなかった。GSSG はごく少量で、検出限界に近い値であった。

腺胃 GSH 濃度に関しては、雌では投与 24 時間後に対照群に比べ有意な増加が認められた。雄には検体投与の影響は認められなかった。GSSG 濃度は雌雄とも非常に低く、正確な定量ができなかった。（参照 79）

(11) 腫瘍の総合考察

ラットで認められた腺胃、鼻腔及び甲状腺腫瘍について、以下のように考察した。

① 腺胃腫瘍

各種試験の結果、本腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、以下の経路が一つの可能性として推察された。

- a 胃底腺粘膜の萎縮（腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり）
- b 粘膜萎縮に伴う壁細胞の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液 pH の上昇
- c pH 上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖

しかし、粘膜萎縮については再評価として実施された試験以外の一般毒性試験全てにおいて観察されておらず、MNNG を用いた二段階発がん性試験において胃粘膜上皮系の腫瘍が増加したことから、胃粘膜由来の腫瘍の発生の可能性も否定できなかつた。本腫瘍の発生機序よりヒトへの外挿性も否定できないが、ブタクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、また胃腫瘍の発生は 139 mg/kg 体重/日という最大耐量を超える投与により引き起こされ、それ以下の投与では観察されていないことから、明らかな閾値が存在すると結論した。(参照 85)

② 鼻部腫瘍

ラットに誘発された鼻部腫瘍は、鼻部嗅上皮細胞において特異的に代謝・生成される反応性の高いジアルキルベンゾキノニンイミン (DABQI) 代謝物が鼻部タンパク質に結合し、酸化ストレスを誘発して鼻部嗅上皮細胞を傷害し、それに対する増殖反応を繰り返すことにより鼻部に腫瘍を誘発するものと考えられた。ただし、細胞増殖活性には閾値が認められた。

DABQI 代謝物の生成は、グルタチオン抱合後に生成した 2 級メチルスルフィドが 2 級メチルスルホキシドに代謝され、パラ位が水酸化されることにより生成されるものと推察されるが、ラットではマウス及びサルと比較して、DABQI 代謝物に至る S-メチル化前駆体がより高い割合で生成されること、これら代謝物はラットの鼻部に特異的に局在化するが、マウス及びサルでは認められないこと、鼻部組織中の S-メチル化前駆体から DABQI 代謝物生成に関わる代謝酵素活性はマウス、サル及びヒトに比べラットで高いことが明らかとなった。

また、ブタクロールは、ラットにおいて赤血球への結合性が著しく高ことから、マウス、サル及びヒトに比べて鼻部への分布が高い可能性も考えられた。

したがって、DABQI 代謝物生成の代謝経路には種差があり、ヒトの鼻部組織においては DABQI 代謝物生成の可能性が低いと示唆された。(参照 85、92)

③ 甲状腺腫瘍

ブタクロール投与による甲状腺腫瘍の発生機序として、本剤の投与により肝臓の薬物代謝酵素である UDPGT 活性が増加した結果、甲状腺ホルモンが代謝促進され、そのフィードバック機構によって TSH が上昇し、甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成又は肥大を誘発したと考えられる。さらに、TSH の持続刺激によりろ胞上皮細胞の細胞増殖を促し、甲状腺ろ胞上皮由来の腫瘍が増加したと考えられた。げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られている。(参照 85、92)

以上から、ブタクロール投与によって認められた腫瘍は、いずれも閾値の存在

するメカニズムによるものと結論された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ブタクロール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたブタクロールの吸収率は単回経口投与時には低用量群で 29.2~90.6%、高用量群で 27.2~55.9%、反復経口投与時には 37.5~45.9%と算出された。ブタクロールは尿中より糞中への排泄が多く、また胆汁中排泄が主要な排泄経路であることが示された。体内では赤血球への結合性が高く、鼻部への局在化も認められた。推定代謝経路は、①グルタチオン抱合及びそれに続くメルカプツール酸の生成、②フェニル基、エチル基及びブトキシメチル基の酸化的水酸化、③アリルアミダーゼによるアミド結合の開裂、④ブトキシメチル基の ω -酸化と考えられた。

サルを用いた動物体内運命試験の結果、尿中が主要排泄経路であった。ラットで認められたブタクロールと血液ヘモグロビンとの高い結合性は、サル、マウス及びヒトの血液では認められず、ラットの種特異的な性質と考えられた。いずれの動物種でもブタクロールは広範に代謝され、未同定のものも含め多くの種類の代謝物が存在した。

水稲を用いた植物体内運命試験の結果、ブタクロールの水稲における残留性は低く、可食部（玄米）への移行性は低いと考えられた。植物体内でブタクロールは広範に代謝され、親化合物は認められず、多数の代謝物が存在した。

水稲における主な代謝経路は、ブトキシメチル基の脱離と 2 位の塩素の置換による水酸化、配糖体化及び 2 位の塩素のグルタチオン抱合による硫黄含有代謝物の生成と考えられた。

ブタクロールを分析対象化合物とした水稲における作物残留試験では、いずれも定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.235 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ブタクロール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（重量変化、慢性腎症等）、鼻腔（粘膜杯細胞過形成）、腺胃（粘膜萎縮）、甲状腺（過形成）及び血液（貧血）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験②において、3,000 ppm 投与群の雌で胃における腫瘍並びに同群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で甲状腺及び鼻部における腫瘍の発生頻度が増加した。これらの腫瘍の発生メカニズムに関する試験を総合的に評価した結果、胃についての発がん機序は不明な部分が残されているが、ブタクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をブタクロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量及び最小毒性量は表 50 に示されている。

表 50 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0, 300, 1,000, 3,000, 5,000 ppm 雄：0, 17.5, 58.7, 177, 305 雌：0, 19.0, 62.7, 186, 313	雄：17.5 雌：19.0	雄：58.7 雌：62.7	雄：体重増加抑制等 雌：膀胱上皮過形成等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0, 10, 100, 1,000 ppm 雄：0, 0.365, 3.65, 37.1 雌：0, 0.432, 4.33, 43.4	雄：3.65 雌：4.33	雄：37.1 雌：43.4	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0, 100, 1,000, 3,000 ppm 雄：0, 4.5, 45.6, 139 雌：0, 5.7, 58.5, 190	雄：— 雌：—	雄：4.5 雌：5.7	雌雄：慢性腎症 胃、甲状腺及び鼻部に おける腫瘍発生
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験③	0, 5, 20, 100 ppm 雄：0, 0.2, 1.0, 4.9 雌：0, 0.3, 1.2, 6.1	雄：1.0 雌：1.2	雄：4.9 雌：6.1	雌雄：毒性所見なし(試 験②で慢性腎症 発生) (発がん性は認められ ない)
	2世代 繁殖試験	0, 100, 1,000, 3,000 ppm P雄：0, 6.74, 67.2, 198 P雌：0, 8.40, 84.8, 246 F ₁ 雄：0, 8.13, 84.0, 283 F ₁ 雌：0, 9.58, 103, 320	親動物 P雄：6.74 P雌：84.8 F ₁ 雄：8.13 F ₁ 雌：103 児動物 P雄：6.74 P雌：8.40 F ₁ 雄：8.13 F ₁ 雌：9.58	親動物 P雄：67.2 P雌：246 F ₁ 雄：84.0 F ₁ 雌：320 児動物 P雄：67.2 P雌：84.8 F ₁ 雄：84.0 F ₁ 雌：103	親動物 雌雄：体重増加抑制 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0, 49, 147, 490	母動物：147 胎児：490	母動物：490 胎児：—	母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、 6,000 ppm	雄：－ 雌：248	雄：214 雌：729	雄：肝絶対及び比重量 増加 雌：体重増加抑制等
		雄：0、214、673、 1,290 雌：0、248、729、 1,490			
	2年間 発がん性 試験	0、50、500、2,000 ppm	雄：7.13 雌：8.56	雄：72.5 雌：85.6	雌雄：白内障等 (発がん性は認められな い)
		雄：0、7.13、72.5、 304 雌：0、8.56、85.6、 382			
ウサギ	発生毒性 試験	0、49、147、245	母動物：49 胎児：49	母動物：147 胎児：147	母動物：死亡率の上昇 等 胎児：平均胎児体重減 少 (催奇形性は認められな い)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、1、5、25	雌雄：5	雌雄：25	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等

注) 1) 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②において、無毒性量が得られなかったが、これは高用量で実施されたことによるもので、より低い用量で実施された他の2年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び③において、無毒性量が得られている。また、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が得られなかったが、これは試験が高用量で実施されたことによるものであり、より長期かつより低い用量で実施されたマウスを用いた2年間発がん性試験において、雌雄とも無毒性量が得られている。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験③において、100 ppm (雄：4.9 mg/kg 体重/日、雌：6.1 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で検体投与の影響が認められなかったが、他の試験(ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②)において100 ppm (雄：4.5 mg/kg 体重/日、雌：5.7 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で慢性腎症が認められたことから、試験③における無毒性量を20 ppm (雄：1.0 mg/kg 体重/日、雌：1.2 mg/kg 体重/日) とした。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験③の1.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験③
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	(略称)	化学名
[2]	ブタクロール システイン抱合体	3-{{2-[(2,6-ジエチルフェニル)-N-(ブトキシメチル)-アミノ]-2- オキシエチル}チオ}-2-アミノプロパン酸
[3]	ブタクロール チオ酢酸抱合体	3-{{2-[(2,6-ジエチルフェニル)-N-(ブトキシメチル)-アミノ]-2- オキシエチル}チオ}酢酸
[4]	tert メルカプツール酸	3-[N-ブトキシメチル-N-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド]チオ -2- アセチルアミノプロパン酸
[5]	メルカプツール酸 抱合体	3-{{2-[(2,6-ジエチルフェニル)-N-(ブトキシメチル)-アミノ]-2- オキシエチル}スルフィニル}-2-(アセチルアミノ)プロパン酸
[6]	ヒドロキシ tert メルカプツール酸	N-アセチル-S-[2-[(2,6-ジエチルフェニル)-[(4-ヒドロキシブトキシ) メチル]アミノ]-2-オキシエチル-システイン
[7]	オキシ tert メル カプツール酸	N-アセチル-S-[2-(2,6-ジエチルフェニル)-[(4-オキシブトキシ)メチ ル] アミノ]-2-オキシエチル-システイン
[9]	-	N-(ブトキシメチル)-N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルチオ) アセトアミド
[10]	ジスルフィド 二量体	-
[11]	tert メチルスルホ キシド	N-(ブトキシメチル)-N-(2,6-ジエチルフェニル)-2- メチルスルフィニルアセトアミド
[13]	tert メチルスルホ ン	N-(ブトキシメチル)-N-(2,6-ジエチルフェニル)-2- メチルスルホニルアセトアミド
[14]	sec ブタクロール	2-クロロ-N-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[15]	sec メルカプツール酸	3-[(2-[2,6-(ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキシエチル)チオ]-2- (アセチルアミノ)プロパン酸
[16]	ヒドロキシ sec メルカプツール酸	3-[(2-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ)-2- オキシエチル]チオ]-2-(アセチルアミノ)プロパン酸
[17]	-	N-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルチオ) アセトアミド
[18]	ヒドロキシ sec スルホキシド	N-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルフィ ニル)アセトアミド
[19]	sec メチルスルホ キシド	N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[20]	sec メチルスル ホン	N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[21]	-	2,6-ジエチルアニリン
[22]	フェノールスル フェート	4-アミノ-3,5-ジエチルフェニル硫酸
[23]	ヒドロキシ sec メチルスルホン	N-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルホニ ル) アセトアミド
[24]	-	N-[6-エチル-2-(1-O-グルクロニル)フェニル]-2-(メチルチオ) アセトアミド
[25]	スルホン酸	N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-スルホアセトアミド

記号	(略称)	化学名
[26]	—	N-(プトキシメチル)-N-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[27]	ノルクロロ sec ブタクロール	N-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[28]	—	N-(プトキシメチル)-N-(2,6-ジエチルフェニル)-2- ヒドロキシアセトアミド
[30]	—	2-クロロ-N-(2,6-ジエチルフェニル)-N- カルボメトキシメチルアセトアミド
[32]	—	N-(2,6-ジエチルフェニル)-N-カルボメトキシメチル-オキサミン酸
[33]	—	N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
[34]	オキサミン酸	N-(2,6-ジエチルフェニル)オキサミン酸
[35]	配糖体	N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-グルコピラノシルアセトアミド
[38]	—	N-(プトキシメチル)-3-{[2-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル) フェニル]アミノ]-2-オキソエチル}チオ}-2-(アセチルアミノ)- プロパン酸
[39]	ヒドロキシ sec グルタチオン抱合 体	N-[S-[2-[(6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ]-2- オキソエチル]-N-L-γ-グルタミル-L-システイニル]グリシン
[40]	1-ヒドロキシ sec ブタクロールグル クロニド	1-クロロ-N-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル] アセトアミドグルクロニド; 1-[2-[(クロロアセチル)アミノ]-3- エチルフェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[41]	2-ヒドロキシ sec ブタクロールグル クロニド	2-クロロ-N-[6-エチル-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル] アセトアミドグルクロニド; 2-[2-[(クロロアセチル)アミノ]-3- エチルフェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[42]	デヒドロ sec グ ルタチオン抱合 体	N-[S-[2-[(2-エテニル-6-エチルフェニル)アミノ]-2- オキソエチル]-N-L-γ-グルタミル-L-システイニル]グリシン
[43]	システイン抱合 体	S-[2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-L-システイ ン
[44]	ジヒドロ tert グ ルタチオン抱合 体	正確な構造は不明
[45]	sec グルタチオン 抱合 体	N-[S-[2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-L-γ- グルタミル-L-システイニル]グリシン
[46]	sec システイニル グリシン抱合 体	N-[S-[2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-L- システイニル]グリシン
[47]	ジヒドロ tert メ チルスルホキシド	N-(2,6-ジエチルフェニル)-N-[(ジヒドロキシプトキシ)メチル]-2- (メチルスルフィニル)アセトアミド 正確な水酸基の位置は 不明
[48]	トリヒドロキシ tert メチルスルホ キシド	N-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-N- [(ジヒドロキシプトキシ)メチル]-2-(メチルスルフィニル)アセトア ミド 正確な水酸基の位置は 不明
[49]	オキシ sec メルカ プツール酸	正確な構造は不明
[50]	デヒドロ sec メ ルカプツール酸	N-アセチル-S-[2-[(2-エテニル-6-エチルフェニル)アミノ]-2- オキソエチル]-L-システイン
[51]	ヒドロキシオキソ tert グルクロニド	2-[2-[(クロロアセチル)(オキソプトキシメチル)アミノ]-3- エチルフェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸

記号	(略称)	化 学 名
[52]	tert グルタチオン ヒドロキシ酸	正確な構造は不明
[53]	tert グルタチオン 酸	正確な構造は不明
[54]	オキシ tert グルタ チオン抱合体	<i>N</i> -[<i>S</i> -[2-[(オキシブトキシメチル)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2- オキソエチル]- <i>N</i> - <i>L</i> - γ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[55]	ヒドロキシメチル sec ブタクロール グルクロニド	[(クロロアセチル)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]メチル- β - <i>D</i> - グルコピラノシドウロン酸; 2-クロロ- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> - (ヒドロキシメチル)アセトアミドグルクロニド
[56]	ジヒドロ tert メ チルスルホン	<i>N</i> -[2,6-ジエチルフェニル]- <i>N</i> -[(ジヒドロキシブトキシ)メチル]-2- (メチルスルホニル)アセトアミド ブトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明
[57]	ジヒドロキシジオ キシ tert ノルク ロブタクロール	—
[58]	tert メチルスルホ ンヒドロキシ酸	4-[[[(2,6-ジエチルフェニル)(メチルスルホニル)アセチル]アミノ] メトキシ]-2-ヒドロキシ酪酸 ブトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明
[59]	tert グルタチオン 抱合体	<i>N</i> -[<i>S</i> -[2-[(ブトキシメチル)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2- オキソエチル]- <i>N</i> - <i>L</i> - γ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[60]	tert メチルスルフ イドヒドロキシ酸	4-[[[(2,6-ジエチルフェニル)(メチルチオ)アセチル]アミノ]メトキ シ]-2- ヒドロキシ酪酸 ブトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明
[61]	tert システイニル グリシン抱合体	<i>N</i> -[<i>S</i> -[2-[(ブトキシ)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2- オキソエチル]- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[62]	スルホキシド 2量体	—

— : 参照資料中に記載なし

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-ブromo-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
D.Bil	直接ビリルビン
DMSO	ジメチルスルホキシド
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GSH	還元型グルタチオン
GSSG	酸化型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MNNG	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン

略称	名称
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析 部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ブタクロール			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水 稻 (玄米) 1976 年度	1	1.6 ^{EC}	1	150	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	160	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	2.13 ^{EC}	1	127	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	137	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	3.2 ^{EC}	1	150	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	160	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	1.6 ^{EC} + 2.13 ^{EC}	2	137	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		2	147	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	1.6 ^{EC} + 2.0 ^G	2	127	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		2	137	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
水 稻 (玄米) 1997 年度	1	1.6 ^{EC}	1	139	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水 稻 (玄米) 2000 年度	1	4.8 ^{EC} + 3.0 ^G + 2.0 ^G	3 ^a	64	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3 ^a	82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	4.8 ^{EC} + 1.5 ^G + 1.5 ^G	3 ^a	64	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3 ^a	82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水 稻 (稲わら) 1976 年度	1	1.6 ^{EC}	1	150	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	160	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	2.13 ^{EC}	1	127	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	137	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	3.2 ^{EC}	1	150	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	160	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	1.6 ^{EC} + 2.13 ^{EC}	2	137	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		2	147	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	1.6 ^{EC} + 2.0 ^G	2	127	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		2	137	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	1.6 ^{EC} + 2.0 ^G	2	137	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1		2	147	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	

作物名 (分析 部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ブタクロール			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水 稻 (稲わら) 1997 年度	1	1.6 ^{EC}	1	139	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	118	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水 稻 (稲わら) 2000 年度	1	4.8 ^{EC} + 3.0 ^G	3 ^a	64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		3 ^a	82	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	4.8 ^{EC} + 1.5 ^G	3 ^a	64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		3 ^a	82	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注) EC:乳剤 G:粒剤

- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・農薬の使用回数が申請された使用方法よりも多い場合、回数に a を付した。

<参考：2,6-ジエチルアニリン系代謝物>

作物名 (分析 部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					2,6-DEA			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水 稻 (玄米) 1997 年度	1	1.6 ^{EC}	1	139	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水 稻 (稲わら) 1997 年度	1	1.6 ^{EC}	1	139	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1		1	118	0.05	0.04	0.10	0.10

注) EC:乳剤 G:粒剤

- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・残留値は代謝物のブタクロール換算値とブタクロールの合計
換算係数 ブタクロール/代謝物 2,6-DEA=2.09

<参照>

- 1 農薬抄録ブタクロール（除草剤）：日本モンサント株式会社、平成 19 年 8 月 3 日改訂、一部公表
- 2 ラットにおける経口投与代謝試験：モンサント環境衛生研究所（米国）、1998 年、未公表
- 3 ラットにおける経口投与代謝試験：モンサント環境衛生研究所（米国）、1982、1983、1994 年、未公表
- 4 ラットにおける静脈内投与代謝試験：モンサント環境衛生研究所（米国）、1987 年、未公表
- 5 アカゲザルにおける単回静脈内投与試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション（米国）、1984 年、未公表
- 6 アカゲザルにおける静脈内投与による代謝試験：ニューメキシコ州立大学霊長類研究所（米国）、1986 年、未公表
- 7 Sprague-Dawley 系、Fischer 系、Long-Evans 系ラット及び CD-1 系マウスにおける分布及び排泄の比較（GLP 対応）：モンサント環境衛生研究所（米国）、1992 年、未公表
- 8 In vitro における血液結合性に関する種間比較：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1985 年、未公表
- 9 稲における代謝：モンサント・アグリカルチュラル・カンパニー研究所（米国）、1979 年、未公表
- 10 稲における代謝：PTRL ウェスト社（米国）、1998 年、未公表
- 11 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：日産化学工業(株)、2006 年、未公表
- 12 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1978 年、未公表
- 13 土壌吸着試験：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1978 年、未公表
- 14 土壌吸脱着試験：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1979 年、未公表
- 15 土壌吸着試験：(財)日本食品分析センター、1990 年、未公表
- 16 加水分解運命：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1978 年、未公表
- 17 加水分解運命：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1979 年、未公表
- 18 水中光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業(株)、2006 年、未公表
- 19 ブタクロールの土壌残留試験成績：日本農薬(株)、1975 年、1976 年、未公表
- 20 ブタクロールの土壌残留試験成績：三共(株)、1975 年、1976 年、未公表
- 21 ブタクロールの土壌残留試験成績：北興化学工業(株)、1975 年、1976 年、未公表
- 22 ブタクロールの土壌残留試験成績：(株)化学分析コンサルタント、2000 年、未公表
- 23 ブタクロールの作物残留試験成績：(財)日本食品分析センター、1976 年、1997 年、2000

- 年、未公表
- 24 ブタクロールの作物残留試験成績：三共(株)農薬研究所、1976年、1997年、2000年、未公表
 - 25 ブタクロールの薬理試験（GLP 対応）：(株)実医研、1991年、未公表
 - 26 ラットにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験：(財)残留農薬研究所、1980年、未公表
 - 27 マウスにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験：(財)残留農薬研究所、1976年、未公表
 - 28 ウサギにおける急性経皮毒性試験：バイオダイナミックス社（米国）、1979年、未公表
 - 29 ラットにおける急性吸入毒性試験：バイオダイナミックス社（米国）、1982年、未公表
 - 30 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：モンサント安全性評価ニューステッド研究所、1998年、未公表
 - 31 ウサギにおける皮膚刺激性試験：バイオダイナミックス社（米国）、1982年、未公表
 - 32 ウサギにおける眼刺激性試験：バイオダイナミックス社（米国）、1979年、未公表
 - 33 モルモットを用いた皮膚感作性試験：バイオダイナミックス社（米国）、1983年、未公表
 - 34 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1987年、未公表
 - 35 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験：バイオダイナミックス社（米国）、(財)残留農薬研究所、1980年、未公表
 - 36 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験：バイオダイナミックス社（米国）、1980年、未公表
 - 37 ウサギを用いた 21 日間経皮毒性試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション（米国）、1982年、未公表
 - 38 犬を用いたカプセル投与による 1 年間反復投与毒性試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1987年、未公表
 - 39 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1990年、未公表
 - 40 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験：バイオダイナミックス社（米国）、(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
 - 41 ラット胃組織切片の遡及的再評価（GLP 対応）：アメリカン・ヘルス・ファンデーション（米国）、1994年、未公表
 - 42 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験：バイオダイナミックス社（米国）、(財)残留農薬研究所、1988年、未公表
 - 43 マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験：ヘイゼルトン研究所（米国）、(財)残留農薬研究所、1985年、未公表
 - 44 ラットを用いた繁殖試験：バイオダイナミックス社（米国）、1984年、未公表
 - 45 ラットにおける催奇形性試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメ

- ント・コーポレーション（米国）、1980年、未公表
- 46 ウサギにおける催奇形性試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション（米国）、1980年、未公表
- 47 細菌を用いた DNA 修復試験（Rec-Assay）：(財)残留農薬研究所、1980年、未公表
- 48 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-1）：(財)残留農薬研究所、1980年、未公表
- 49 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-3）：モンサント環境衛生研究所（米国）、1979年、未公表
- 50 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-4）：モンサント環境衛生研究所（米国）、1981年、未公表
- 51 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-12）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1980年、未公表
- 52 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞形ヒポキサンチン-グアニン-フォスホオリボシル転位酵素（CHO/HGPRT）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験：モンサント環境衛生研究所（米国）、1983年、未公表
- 53 初代培養ラット肝細胞を用いた *in vivo-in vitro* 不定期 DNA 合成誘発試験：スタンフォード・リサーチ・インスティテュート・インターナショナル（米国）、1984年、未公表
- 54 ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験：ヘイゼルトン研究所（米国）、1983年、未公表
- 55 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-2）：モンサント環境衛生研究所（米国）、1979年、未公表
- 56 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-5）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1981年、未公表
- 57 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-6）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1981年、未公表
- 58 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-7）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1981年、未公表
- 59 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-8）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1981年、未公表
- 60 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-9）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1981年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-10）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1980年、未公表
- 62 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-11）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1980年、未公表
- 63 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-13）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1980年、未公表
- 64 細菌を用いた復帰変異原性試験（8-14）：モンサント・リサーチ・コーポレーション（米国）、1980年、未公表

- 65 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-15) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 66 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-16) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 67 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-17) (GLP 対応) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1994年、未公表
- 68 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞における *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : ヘイゼルトン・ワシントン社 (米国)、1994年、未公表
- 69 マウスを用いた小核試験 : スタンフォード・リサーチ・インスティテュートインターナショナル (米国)、1984年、未公表
- 70 マウスにおける優性致死試験 : インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション (米国)、1984年、未公表
- 71 ブタクロール植物代謝物 19 (CP91431)、20 (CP91432) 及びアラクロール植物代謝物 (CP76095、CP76096、CP76097) の細菌を用いた復帰突然変異試験 : モンサント環境衛生研究所 (米国)、1985年、未公表
- 72 ラットを用いた二段階発がん試験 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、(株)大雄会医科学研究所、1994年、未公表
- 73 ラットにおける催腫瘍性機構に関する研究 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、(株)大雄会医科学研究所、1994年、未公表
- 74 雌ラットにおける胃壁細胞の定量 : 愛知県がんセンター研究所、1996年、未公表
- 75 ラット胃及び鼻部組織における細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、1994年、未公表
- 76 ラット胃粘膜の細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1994年、未公表
- 77 マウス胃粘膜の細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、1994年、未公表
- 78 アカゲザルの胃における細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : ホワイト・サンド・リサーチ・センター (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、1995年、未公表
- 79 ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、1993年、未公表
- 80 ブタクロール要望事項に対する回答資料 : 日本モンサント株式会社、2007年、未公表
- 81 ブタクロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 82 食品健康影響評価について (平成 19 年 10 月 12 日付け厚生労働省発食安第 1012003 号)
- 83 農薬抄録ブタクロール (除草剤) : 日本モンサント株式会社、平成 21 年 1 月 19 日改訂、一部公表
- 84 ブタクロールの食品健康影響評価に係る資料追加提出について : 日本モンサント株式会社、

2009年、未公表

- 85 農薬抄録ブタクロール（除草剤）：日本モンサント株式会社、平成22年2月17日改訂、一部公表
- 86 雌のSDラットにおけるブタクロールによる腫瘍発生機序解明試験（GLP対応）：アメリカンヘルスファンデーション、1994年、未公表
- 87 ブタクロール長期投与 Sprague-Dawley系ラットにおける胃病理組織学的検討（GLP対応）：（株）大雄会医科学研究所、1995年、未公表
- 88 クロロアセトアニリド系除草剤アラクロールおよびブラクロールの投与によりラットにおいて誘発された胃腫瘍について合意された診断とその発生機序の基本的枠組み：日本モンサント株式会社、2010年、未公表
- 89 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 90 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 91 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 92 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 アラクロール、2011年、公表予定