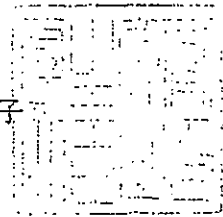


厚生労働省発食安0126第5号
平成24年1月26日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ブタクロール

平成24年2月27日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年1月26日付け厚生労働省発食安0126第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくブタクロールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ブタクロール

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ブタクロール[Butachlor (ISO)]

(2) 用途：除草剤

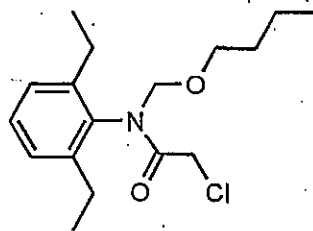
酸アミド系除草剤である。超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

(3) 化学名

N-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide (IUPAC)

N-(butoxymethyl)-2-chloro-*N*-(2,6-diethylphenyl)acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{17}H_{26}ClNO_2$
分子量	311.9
水溶解度	0.016 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.42$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

国内での使用方法

(1) 32.0%ブタクロール乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤 の 使用 回数	使用 方法	適用地帯	ブタクロール を含む 農薬の 総使用 回数
				薬量	希釈 水量				
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ (近畿・中国・四 国、九州を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ミズガヤツリ (東北、北陸、 関東・東山・東海)	植代直後 (移植4日前まで)	壤土 ～ 埴土	400～ 500 ml/10a	—	1回	原液湛水散布	北海道	2回 以内
		移植後1日～ ル・エ1葉期 但し、 移植後30日まで		300～ 500 ml/10a					
		植代直後 (移植4日前まで) 又は 移植後1日～ ル・エ1葉期 但し、 移植後30日まで		300～ 500 ml/10a					
		植代直後 (移植4日前まで)		350～ 500 ml/10a					
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ	乾田直播の は種直後～ 休出芽前 (雑草発生前)		1000～ 1500 ml/10a	50～75 l/10a		全面土壌散布	関東・東山・ 東海、近畿・ 中国・四国、 九州	
		乾田直播 の入水前 10日～2日		500 ml/10a				100 l/10a	

(2) 5.0%ブタクロール粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ブタクロールを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北)	植代後～ 移植4日前まで	壤土 ～ 埴土	2～3kg /10a	1回	湛水 散布	全域(九州を除く) の普通期栽培地帯 及び九州の 早期栽培地帯	2回以内
		移植後3日～ 10日 (ノビエ1.5葉期 まで)		3kg/10a			全域の普通期及び 早期栽培地帯	

(3) 10.0%ブタクロール粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ブタクロールを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道)	移植時	砂壤土 ～ 埴土	1kg/10a	1回	布田 機同 時散 用	北海道、北陸、 関東・東山・東海 の普通期及び 早期栽培地帯	2回以内
			壤土～ 埴土				東北	
		移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土 ～ 埴土				北海道	
		植代後～移植前4日 又は 移植直後～ ノビエ1葉期 (砂壤土では 移植後1日～ ノビエ1葉期) ただし、 移植後30日まで					東北	
植代後～移植前4日 又は 移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後30日まで		北陸、 関東・東山・東海 の普通期及び 早期栽培地帯						

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ブタクロールを含む農薬の総使用回数
	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道)	植代後～移植前4日 又は 移植後1日～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	1kg /10a	1回	湛水 散布	近畿・中国・四国、 九州の普通期 及び 早期栽培地帯	2回以 内

(4) 20.0%ブタクロール粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ブタクロールを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道)	移植後1～5日 (ノビエ1葉期 まで)	砂壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 (500g) /10a	1回	水田に 小包装 (パック) のまま投げ 入れる。	北海道	2回以内
		植代後～ 移植前4日 または 移植後1～5日 (ノビエ1葉期 まで)					東北、北陸、 近畿・中国・四国、 九州の 普通期及び 早期栽培地帯 関東・東山・東海 の普通期及び 早期栽培地帯	

(5) 15.0%ブタクロール・12.0%プロモプチド・12.0%ベンゾフェナップ水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ブタクロールを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植直後～ ノビエ2葉期 但し、移植後 30日まで	砂壤土～ 埴土	500ml /10a	1回	原液湛水 散布	北海道	2回以内

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

ブタクロール

②分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ヘキサン転溶及びヘキサン/アセトニトリル分配のどちらか一方又は両方を行った後、フロリジル、アルミナ、シリカゲル等のカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD 又は NPD) で定量する。

定量限界: 0.005~0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については、別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度^(注1)及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、ブタクロールの水田PECtier2^(注2)を算出したところ、0.15ppbとなった。

(2) 生物濃縮係数

¹⁴Cで標識したブタクロール (0.13ppm) を用いた、35日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。本試験の結果から、ブタクロールのBCFは162と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、ブタクロールの水産動植物被害予測濃度: 0.15ppb、BCF: 162 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.15\text{ppb} \times (162 \times 5) = 121.5\text{ppb} \approx 0.122\text{ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

(参考) : 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたブタクロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 1.0 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験③

(期間) 2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験②^{注)}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。

注) ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験は以下のとおり行われている。

試験① : Fisherラットを用いて、0、10、100、1000ppmを投与。

試験② : SDラットを用いて、0、100、1000、3000ppmを投与。

試験③ : SDラットを用いて、0、5、20、100ppmを投与。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、ブタクロールは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ブタクロールとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてブタクロール（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までブタクロールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	7.0
幼小児（1～6歳）	11.6
妊婦	5.9
高齢者（65歳以上）	7.0

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

ブタクロール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数 経過日数	
水稲 (玄米)	2	32%乳剤	500mL/10a 原液湛水散布	1回	150日 圃場A: <0.01(1回, 150日)
					160日 圃場B: <0.01(1回, 160日)
水稲 (玄米)	2	32%乳剤	667mL/10a 原液湛水散布	1回	127日 圃場A: <0.01(1回, 127日) (#) ^{注2)}
					137日 圃場B: <0.01(1回, 137日) (#)
水稲 (玄米)	2	32%乳剤	1,000mL/10a 原液湛水散布	1回	150日 圃場A: <0.01(1回, 150日) (#)
					160日 圃場B: <0.01(1回, 160日) (#)
水稲 (玄米)	2	32%乳剤	32%乳剤 500mL/10a + 32%乳剤 667mL/10a 原液湛水散布	2回	137日 圃場A: <0.01(2回, 137日) (#)
					147日 圃場B: <0.01(2回, 147日) (#)
水稲 (玄米)	2	32%乳剤 + 5%粒剤	32%乳剤 500mL/10a + 5%粒剤 4kg/10a 原液湛水散布	2回	127, 137日 圃場A: <0.01(2回, 127日) (#)
					137, 147日 圃場A: <0.01(2回, 137日) (#)
水稲 (玄米)	2	32%乳剤	500mL/10a 原液湛水散布	1回	139日 圃場A: <0.005(1回, 139日)
					118日 圃場B: <0.005(1回, 118日)
水稲 (玄米)	2	32%乳剤 + 10%粒剤	32%乳剤 1,500mL/10a + 10%粒剤 3kg+2kg/10a 32%乳剤 全面土壌散布 10%粒剤 原液湛水散布	3回	64日 圃場A: <0.005(3回, 64日) (#)
					82日 圃場B: <0.005(3回, 82日) (#)
水稲 (玄米)	2	32%乳剤 + 10%粒剤	32%乳剤 1,500mL/10a + 10%粒剤 1.5kg+1.5kg/10a 32%乳剤 全面土壌散布 10%粒剤 原液湛水散布	3回	64日 圃場A: <0.005(3回, 64日) (#)
					82日 圃場B: <0.005(3回, 82日) (#)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	0.1	○			
魚介類	0.2		申			推:0.122

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(別紙3)

ブタクロール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.1	18.5	9.8	14.0	18.9
魚介類	0.2	18.8	8.6	18.8	18.8
計		37.3	18.3	32.8	37.7
ADI比 (%)		7.0	11.6	5.9	7.0

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

昭和48年 5月15日 初回農薬登録
平成19年10月 1日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年10月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年 8月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年 1月26日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年 1月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鱒淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

ブタクロール

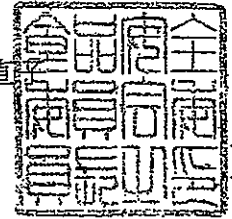
食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.1
魚介類	0.2



府食第 694 号
平成 23 年 8 月 25 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 10 月 12 日付け厚生労働省発食安第 1012003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたブタクロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ブタクロールの一摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ブタクロール

2011年8月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット (経口投与)	8
(2) ラット (静脈内投与)	15
(3) サル	16
(4) ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較	17
(5) 血液結合性に関する種間比較 (<i>in vitro</i>)	18
2. 植物体内運命試験	18
(1) 水稻①	18
(2) 水稻②	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	20
(2) 好氣的土壌中運命試験	20
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	20
(4) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験①	21
(2) 加水分解試験②	21
(3) 水中光分解試験	21
5. 土壌残留試験	22
6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
(3) 推定摂取量	23

7. 一般薬理試験	24
8. 急性毒性試験	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考データ>	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①	30
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②	31
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③	34
(5) 2年間発がん性試験(マウス)	34
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	35
(2) 発生毒性試験(ラット)	36
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	36
13. 遺伝毒性試験	37
(1) 分析用標準品	37
(2) 原体	38
(3) 代謝物	39
14. その他の試験	40
(1) 二段階発がん試験(ラット)	40
(2) 腫瘍発生機構に関する試験(ラット)	42
(3) 腺胃腫瘍性病変の解析①	44
(4) 腺胃腫瘍性病変の解析②	44
(5) 雌ラットにおける胃壁細胞の定量	45
(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	45
(7) ラット胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響	46
(8) マウス胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響	46
(9) アカゲザル胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響	47
(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	47
(11) 腫瘍の総合考察	47
III. 食品健康影響評価	50
・別紙1: 代謝物/分解物略称	54
・別紙2: 検査値等略称	57
・別紙3: 作物残留試験成績	59
・参照	61

＜審議の経緯＞

1973年	5月	15日	初回農薬登録
2007年	10月	1日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年	10月	12日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1012003号）、関係書類の接受（参照1～82）
2007年	10月	18日	第211回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	11月	7日	第17回農薬専門調査会総合評価第一部会
2007年	12月	5日	第18回農薬専門調査会総合評価第一部会
2009年	1月	20日	追加資料受理（参照83、84）
2009年	1月	23日	第27回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	3月	11日	追加資料受理（参照85～88）
2010年	8月	4日	第1回農薬専門調査会評価第二部会
2010年	10月	20日	第67回農薬専門調査会幹事会
2011年	3月	31日	第376回食品安全委員会（報告）
2011年	4月	5日	から5月4日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	8月	23日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2011年	8月	25日	第396回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)			(2011年1月6日まで)			(2011年1月7日から)		
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓	野村一正	野村一正	野村一正
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓	野村一正	野村一正	野村一正	畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
野村一正	野村一正	野村一正	畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	村田容常	村田容常	村田容常
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	村田容常	村田容常	村田容常			
本間清一	村田容常	村田容常						

*: 2009年7月9日から *: 2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明

上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貢寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

要 約

酸アミド系除草剤である「ブタクロール」(CAS No. 23184-66-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、サル及びマウス)、植物体内運命(水稻)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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)、腺胃(粘膜萎縮)、鼻腔(粘膜杯細胞過形成)、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。発がん性試験において、ラットで胃、甲状腺及び鼻部における腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ブタクロール

英名：butachlor (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*-ブトキシメチル-2-クロロ-2',6'-ジエチルアセトアニリド

英名：*N*-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide

CAS (No. 23184-66-9)

和名：*N*-(ブトキシメチル)-2-クロロ-*N*-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド

英名：*N*-(butoxymethyl)-2-chloro-*N*-(2,6-diethylphenyl)acetamide

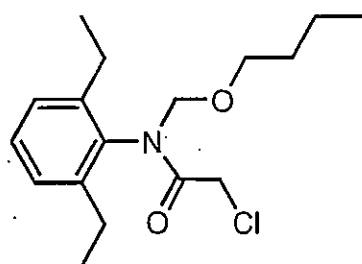
4. 分子式

$C_{17}H_{26}ClNO_2$

5. 分子量

311.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

ブタクロールは、1968年に米国モンサント・カンパニーによって開発された酸アミド系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

日本においては、1973年に日本モンサント株式会社によって農薬登録が取得された。海外では韓国、アルゼンチン等において登録が取得されている。今回、魚介類への残留基準の設定が要請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、ブタクロールのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ブタクロール」という。）、カルボニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[car-¹⁴C]ブタクロール」という。）及びアセトアミド基の2位の炭素を¹³Cで標識したもの（以下「¹³C-ブタクロール」という）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はブタクロールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット（経口投与）

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各3~4匹）に[phe-¹⁴C]ブタクロール及び¹³C-ブタクロールの混合物を10 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）又は1,000 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。T_{max}は低用量群では8~11時間、高用量群では32~33時間であった。減衰は二相性を示し、α相のT_{1/2}は低用量群で5.5~5.8時間、高用量群で9.1~12.2時間、β相のT_{1/2}は低用量群で64.3~101時間、高用量群で79.4~115時間であった。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)		8	11	32	33
C _{max} (µg/g)		0.81	0.87*	55.3	42.4**
T _{1/2} (時間)	α相	5.8	5.5	9.1	12.2
	β相	64.3	101	79.4	115

注) *: 投与12時間後の血漿中濃度

** : 投与32時間後の血漿中濃度

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験（単回経口）-1 [1. (1)④a.]における尿、組織、カーカス¹及びケージ洗浄液中排泄率の合計又は胆汁中排泄試験[1. (1)④d.]における胆汁中排泄率のうち大きい値を基にすると、吸収率は低用量群で43.8~48.1%、高用量群で34.0~41.3%と算出された。また、尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中放射能と胆汁排泄試験[1. (1)④d.]における胆汁中排泄率の合計を基にすると、吸収率は低用量群で84.1~

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

90.6%、高用量群で 53.7~55.9%と算出された。

尿及び糞中排泄試験（単回経口）－2 [1. (1)④b.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中排泄率の合計から算出された推定最低吸収率は、低用量群で 29.2~37.1%、高用量群で 27.2~34.4%であった。

尿及び糞中排泄試験（反復経口） [1. (1)④c.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中排泄率の合計から算出された推定最低吸収率は、37.5~45.9%であった。（参照 2、3）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に[phe-¹⁴C]ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

血漿中 T_{max} 付近（低用量群で投与 9 時間後、高用量群で投与 32 時間後）から試験終了時（低用量群で投与 72 時間後、高用量群で投与 96 時間後）まで、いずれの時期も血液中の放射能濃度は高い値であった。血漿に比べ赤血球の放射能濃度が高く、血液中の放射能は主として赤血球と結合して存在していると考えられた。他の組織では肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び皮膚に比較的高い放射能濃度が認められたが、試験終了時に 1% TAR を超える放射能が残留していたのは血液のみであった。

また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.]における各群の、投与 240 時間後の各組織中放射能を測定したところ、いずれの群も全血中の放射能濃度が最も高く（2.4~3.1% TAR）、次いで肝臓、腎臓、心臓に放射能濃度が高かった。血液を除く組織中の放射能はいずれも 0.4% TAR 未満であった。

全身オートラジオグラフィーを実施したところ、放射能は消化管、肝臓、肺、膀胱等、腎臓及び脾臓に高濃度に存在したほか、鼻甲介における局在も認められた。（参照 2、3）

表2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近*	72時間後**
10 mg/kg 体 重	雄	大腸(30.9)、消化管内容物(23.4)、小腸(14.0)、赤血球(12.7)、血液(7.30)、肝臓(7.10)、胃(6.75)、腎臓(3.17)、脾臓(1.68)、甲状腺(1.59)、骨髄(1.47)、肺(1.42)、副腎(1.27)、膵臓(1.15)、鼻甲介(1.14)、血漿(1.0)	赤血球(12.6)、血液(7.54)、甲状腺(1.37)、肺(1.13)、脾臓(1.07)、腎臓(1.0)、肝臓(0.97)、副腎(0.64)、鼻甲介(0.55)、胃(0.53)、心臓(0.46)、骨髄(0.39)、大腸(0.36)、小腸(0.35)、膵臓(0.27)、大腿骨(0.18)、消化管内容物(0.15)、皮膚(0.13)、脳(0.12)、骨格筋(0.09)、血漿(0.09)
	雌	大腸(30.1)、小腸(25.6)、赤血球(20.5)、消化管内容物(19.4)、血液(12.3)、胃(11.9)、肝臓(7.63)、腎臓(4.40)、脾臓(2.76)、骨髄(2.68)、肺(2.63)、甲状腺(1.84)、鼻甲介(1.82)、副腎(1.65)、膵臓(1.49)、心臓(1.38)、卵巣(1.16)、腹部の脂肪(1.10)、血漿(1.08)	赤血球(17.8)、血液(10.1)、脾臓(1.80)、肺(1.61)、肝臓(1.34)、腎臓(1.11)、甲状腺(0.98)、副腎(0.93)、骨髄(0.67)、心臓(0.57)、鼻甲介(0.53)、卵巣(0.48)、胃(0.35)、膵臓(0.34)、大腸(0.30)、小腸(0.24)、大腿骨(0.20)、子宮(0.19)、脳(0.14)、骨格筋及び皮膚(0.11)、消化管内容物及び腹部の脂肪(0.08)、血漿(0.07)
1,000 mg/kg 体 重	雄	胃(1,820)、消化管内容物(1,310)、小腸(1,180)、大腸(1,150)、赤血球(1,010)、血液(602)、甲状腺(277)、腎臓(201)、肝臓(179)、肺(95.8)、骨髄(94.6)、副腎(80.4)、脾臓(74.0)、血漿(64.9)	赤血球(989)、血液(517)、脾臓(74.6)、腎臓(60.9)、肺(59.8)、肝臓(54.5)、甲状腺(42.9)、副腎(40.8)、心臓(38.1)、鼻甲介(36.7)、骨髄(26.3)、膵臓(18.6)、大腸(14.2)、胃(13.7)、小腸(12.5)、皮膚(9.5)、大腿骨(9.4)、脳(8.1)、骨格筋及び腹部の脂肪(7.5)、血漿(6.1)
	雌	胃(2,440)、大腸(2,330)、消化管内容物(2,000)、小腸(1,450)、赤血球(1,320)、血液(809)、腎臓(240)、肝臓(194)、骨髄(181)、脾臓(159)、甲状腺(151)、副腎(125)、肺(119)、腹部の脂肪(110)、卵巣(96.4)、膵臓(77.6)、鼻甲介(73.0)、心臓(71.8)、子宮(60.9)、血漿(51.2)	赤血球(1,300)、血液(648)、脾臓(114)、肺(89.3)、腎臓(85.8)、肝臓(68.2)、副腎(55.9)、甲状腺(54.1)、心臓(43.6)、骨髄(40.9)、鼻甲介(37.5)、卵巣(30.9)、膵臓(20.4)、大腸(18.9)、胃(18.1)、小腸(14.4)、腹部の脂肪(14.0)、子宮(12.8)、脳及び大腿骨(11.4)、骨格筋(9.0)、皮膚(8.8)、消化管内容物(7.7)、血漿(6.6)

注) *: 低用量群では投与9時間後、高用量群では投与32時間後

** : 高用量群では投与96時間後

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a. ~c.]における尿、糞及び肝臓並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④d.]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物は表3に示されている。

各試料中には多数の代謝物の存在が確認されたことから、ブタクロールが広範に代謝されていると考えられた。

尿中には親化合物は検出されなかった。主要代謝物は *sec*メルカプツール酸(代謝物[15])、ヒドロキシ *sec*メチルスルホキシド(代謝物[18])及びヒドロキシ *sec*メチルスルホン(代謝物[23])であったが、いずれも5% TAR 未満であった。

糞中では親化合物が主要成分であった。多数の代謝物が存在したが、その多くは存在量のごくわずかであった。糞中の主要代謝物はジスルフィド二量体（代謝物[10]）及びスルホキシド二量体（代謝物[62]）であった。

胆汁中には20種類の代謝物が同定された。高用量群の主要代謝物は *tert*メルカプツール酸（代謝物[4]）とヒドロキシ *sec*ブタクロールグルクロニド（代謝物[55]）であった。代謝物[55]は低用量群でも主要代謝物であった。

肝臓中には8種類の代謝物が同定され、主要代謝物として代謝物[15]、[23]、システイン抱合体（代謝物[43]）、デヒドロメルカプツール酸（代謝物[50]）のほか、投与55時間後まで、胆汁、尿及び糞中には存在しなかった微量代謝物 *sec*メチルスルホン（代謝物[20]）が検出された。（参照2,3）

表3 尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	ブタクロール	代謝物
低用量 単回経口 ①	雄	尿	—	[23](2.5)、[15](2.3)、[18](2.0)、[16]・[24]*(1.6)、[33](0.5)、12種の未同定化合物(0.3~2.4)
		糞	3.2	個々の代謝物同定できず
	雌	尿	—	[15](7.4)、[23](2.0)、[16]・[24]*(1.7)、[18](1.2)、[33](1.1)、13種の未同定化合物(0.2~1.8)
		糞	1.5	個々の代謝物同定できず
低用量 単回経口 ②	雄	尿	—	[18](5.1)、[16]・[40]*(4.7)、[23](3.1)、[22](2.6)、[15](1.5)、[19]・[47]・[48]*(1.2)、[50](0.6)、[55]・[56]*(0.5)
		糞	1.77	[58](1.0)、[60](0.4)、[62](0.2)、[10](0.1)
		胆汁	—	[55](5.8)、[46](2.6)、[51]・[52]・[53]*(2.2)、[6](1.9)、[39](1.8)、[40](1.6)、[45](1.3)、[15](1.3)、[7](1.0)、[42]・[43]・[44]*(1.0)、[57](1.0)、[59](0.5)、[4](0.3)
		肝臓	—	[15]、[19]、[23]、[43]、[49] (いずれも0.001以下)
	雌	尿	—	[15](4.6)、[19]・[47]・[48]*(3.6)、[16]・[40]*(3.6)、[23](3.0)、[55]・[56]*(2.9)、[18](2.8)、[22](1.2)、[50](0.6)
		糞	5.02	[60](1.1)、[58](0.7)、[62](0.3)、[10](0.3)
		胆汁	—	[55](6.7)、[51]・[52]・[53]*(4.2)、[46](3.9)、[6](2.8)、[45](2.5)、[39](2.1)、[41](1.9)、[40](1.9)、[54](1.4)、[7](1.2)、[15](1.1)、[42]・[43]・[44]*(1.1)、[59](0.9)、[57](0.7)、[4](0.6)、[61](0.2)
		肝臓	—	[15]、[23]、[43] (いずれも0.001以下)
高用量 単回経口 ①	雄	尿	—	[23](2.4)、[18](2.1)、[15](1.5)、[33](0.6)、[16]・[24]*(0.5)、15種の未同定代謝物(0.2~2.3)

投与量	性別	試料	ブタクロール	代謝物
	雌	尿	—	[15](8.1)、[23](2.3)、[18](1.7)、[33](1.0)、[16]・[24]*(1.0)、 14種の未同定代謝物 (0.1~1.7)
	雌雄	糞	雄：8.4 雌：8.3	[14](0.9)、[23](0.8)、[26](0.8)、[17](0.4)、[18](0.4)、 [19](0.2)、[38] (D)
高用量 単回経口 ②	雄	尿	—	[16]・[40]*(4.5)、[18](3.4)、[23](3.0)、[22](1.2)、 [15] (0.9)、[55]・[56]*(0.9)、[50](0.8)、[19]・[47]・ [48]*(0.5)
		糞	12.4	[10](1.3)、[62](0.8)、[58](0.8)、[60](0.3)
		胆汁	—	[55](2.9)、[4](2.9)、[59](1.7)、[7](1.5)、[6](1.2)、 [15](0.8)、[61](0.4)
		肝臓	—	[15]、[23]、[43](いずれも 0.001未満)
	雌	尿	—	[16]・[40]*(4.5)、[23](3.2)、[55]・[56]*(3.2)、[18](2.8)、 [19]・[47]・[48]*(2.1)、[15] (2.0)、[22](1.1)、[50](0.8)
		糞	2.68	[10](3.8)、[58](1.6)、[62](1.3)、[60](0.5)
		胆汁	—	[4](2.1)、[55](1.4)、[59](1.3)、[7](1.1)、[6](1.1)、 [15](0.5)、 [54](0.3)、[61](0.3)
		肝臓	—	[15]、[23]、[43](いずれも 0.001以下)
低用量 反復経口	雄	尿	—	[15](1.5)、[23](1.3)、[16]・[24]*(1.0)、[18](0.8)、 [33](0.5)、17種の未同定化合物 (0.2~1.8)
		糞	1.1	個々の代謝物同定できず
	雌	尿	—	[15](3.0)、[23](2.3)、[16]・[24]*(1.3)、[18](1.1)、 [19](1.0)、[33](0.8)、17種の未同定化合物 (0.2~1.3)
		糞	1.0	個々の代謝物同定できず

注) 尿、糞及び肝臓については、低用量群①及び高用量群①は投与後 240 時間、低用量群①では投与後 72 時間、高用量群②では投与後 96 時間採取した試料が用いられた。
胆汁については投与後 48 時間採取した試料が用いられた。
—：検出されず D：検出
*：2 種以上の代謝物の合計。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (単回経口投与) - 1

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び試験終了時 (低用量群で投与後 72 時間、高用量群で投与後 96 時間) までの尿及び糞中排泄率は表 4 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 5 に示されている。

雌雄、投与量にかかわらず糞中への排泄が尿中より多かった。投与後 48 時間の尿中及び糞中の排泄率は低用量群で 89.9~90.5% TAR、高用量群で 63.0~

80.9%TARであり、高用量群でやや排泄が遅かった。(参照2)

表4 投与後48時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後48時間	34.4	56.1	35.5	54.4	25.0	55.9	29.2	33.8
試験終了時*	35.0	57.4	36.1	55.6	27.4	60.7	36.0	49.4

注) *: 低用量群では投与後72時間、高用量群では投与後96時間

表5 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	35.0	36.1	27.4	36.0
糞	57.4	55.6	60.7	49.4
カーカス	1.45	1.67	1.23	1.22
ケージ洗浄液	1.20	1.47	3.62	2.22
組織	2.64	3.31	1.78	1.89
消化管内容物	0.42	0.29	0.11	0.14

注) 試験終了時: 低用量群では投与72時間後、高用量群では投与96時間後

*: 全血及び組織・臓器中放射能の合計

b. 尿及び糞中排泄(単回経口投与) - 2

SDラット(一群雌雄各5匹)に[phe-¹⁴C]ブタクロール及び¹³C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後48時間及び試験終了時(投与後240時間)までの尿及び糞中排泄率は表6に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表7に示されている。

雌雄、投与量にかかわらず糞中への排泄が尿中より多かった。投与後48時間の尿及び糞中の排泄率は低用量群で86.9~88.3%TAR、高用量群で77.6~84.2%TARであり、高用量群でやや排泄が遅かった。(参照3)

表6 投与後48時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後48時間	26.0	62.3	33.2	53.7	22.4	61.8	27.6	50.0
試験終了時	27.2	64.1	34.7	55.3	24.6	66.1	30.3	53.4

表7 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	27.2	34.7	24.6	30.3
糞	64.1	55.3	66.1	53.4
カーカス	1.32	1.53	0.30	1.35
ケージ洗浄液	0.33	0.37	1.16	2.33
組織	0.33	0.48	1.18	0.38

c. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に [phe-¹⁴C] ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を低用量で反復経口投与（非標識ブタクロールを 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

最終投与後 48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 9 に示されている。

単回経口投与群と同様、糞中への排泄が尿中より多かった。投与後 48 時間の尿中及び糞中への排泄は 79.4~84.5% TAR であり、単回経口投与群よりも排泄速度が遅かった。（参照 3）

表8 最終投与後 48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
最終投与後 48 時間	30.9	53.6	36.1	43.3
240 時間	33.5	57.9	39.7	53.0

表9 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

	雄	雌
尿	33.5	39.7
糞	57.9	53.0
カーカス	1.66	2.23
ケージ洗浄液	1.31	2.17
組織	1.03	1.78

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe-¹⁴C] ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は表 10 に示されている。

低用量群では胆汁中に投与後 48 時間で 43.8~48.1%TAR が排泄され、胆汁中排泄が主要な排泄経路であることが確認された。高用量群での胆汁中の排泄は 14.6~19.7%TAR であり、低用量群と比べ明らかな相違がみられた。これは、高用量群において吸収速度が遅いことを反映していると考えられた。(参照 2)

表 10 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
排泄率	43.8	48.1	19.7	14.6

(2) ラット (静脈内投与)

SD ラット (一群雌雄各 6~12 匹) に [phe-¹⁴C] ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を 1、10 又は 100 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

投与 120 時間後の血球、全血及び血漿中の放射能濃度は表 11 に示されている。

血漿と血球中の放射能の比率より、全血中の放射能の大部分は血球成分と結合していると考えられた。

その他の組織では、投与 120 時間後で肝臓、腎臓、肺、心臓及び骨髄に比較的残留放射能が多かったが、これは組織中に残っていた血液によるものであると考えられた。また、いずれも残留放射能は 0.5%TAR 未満であった。(参照 4)

表 11 投与 120 時間後の血球、全血及び血漿中の放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	120 時間後
1 mg/kg 体重	雄	血球(1.26)、全血(0.738)、血漿(0.004)
	雌	血球(1.57)、全血(0.921)、血漿(0.008)
10 mg/kg 体重	雄	血球(13.1)、全血(8.43)、血漿(0.04)
	雌	血球(15.3)、全血(9.26)、血漿(0.043)
100 mg/kg 体重	雄	血球(122)、全血(96.4)、血漿(0.452)
	雌	血球(143)、全血(89.1)、血漿(0.427)

② 代謝

尿中には親化合物は検出されず、35 種類以上の代謝物が存在した。そのほとんどは少量 (0.2%TAR 未満) であったが、1%TAR 以上存在する代謝物が代謝物[18]、[23]、フェノールスルフェート (代謝物[22]) など 8 種類同定された。

糞中代謝物は複雑であり、2 種類の代謝物 (代謝物[10]及び[22]) が同定されたが、他の成分は同定されなかった。

経口投与及び静脈内投与試験において、同じ種類の代謝物が同定されたことか

ら、ブタクロールは投与経路にかかわらず同じ代謝経路で代謝されることが示された。すなわち、ブタクロールの代謝経路として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 -酸化が示唆された。(参照 4)

③ 排泄

投与後 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与後 120 時間の排泄では、糞中排泄は雄の方が雌より多く、尿中排泄は雌の方が雄より多かった。雌雄とも糞中にかなりの放射能が排泄されたことから、静脈内投与されたブタクロールは肝臓を介して速やかに胆汁中に排泄されることが示唆された。(参照 4)

表 12 投与後 48 及び 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	20.5	55.7	26.4	43.3	17.1	62.4	28.4	50.0	17.0	52.1	26.7	43.6
投与後 120 時間	21.9	58.5	29.2	46.3	18.5	65.1	30.1	52.7	18.8	58.8	29.1	48.2

(3) サル

① 血中濃度推移

アカゲザル(一群雌雄各 2 匹)に[phe-¹⁴C]ブタクロールを単独で又は非標識ブタクロールと混合(標識体:非標識体混合比 1:6.8)して、個体あたり 0.1 又は 5.0 mg で静脈内投与し、血中濃度推移が検討された。

全血中における $T_{1/2}$ は表 13 に示されている。ブタクロールは投与後、全血中から二相性の減衰を示した。(参照 5)

表 13 全血中における消失半減期

投与量(mg/個体)		0.1	5.0
$T_{1/2}$ (時間)	α 相	3.00	3.26
	β 相	116	110

② 排泄

アカゲザル(一群雌雄各 2 匹)に[phe-¹⁴C]ブタクロールを単独で又は非標識ブタクロールと混合して、個体あたり 0.1 又は 5.0 mg で単回静脈内投与し、排泄

試験が実施された。

尿中には投与後 12 日間で 54.7~57.4%TAR が排泄された。このうち 77.5~87.5%は投与後 24 時間で排泄された。糞中の排泄は 34.7~39.0%TAR であり、そのうち 42.2~56.7%が投与後 24 時間で、77.7~89.2%が投与後 48 時間で排泄された。

また、アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ブタクロールを ¹³C-ブタクロール又は非標識ブタクロールと混合して、1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間（7 日間）で尿中に 57.4~62.0%TAR、糞中に 36.9~42.3%TAR が排泄された。ラットと異なり、サルではブタクロールの主要排泄経路は尿中であつた。（参照 5,6）

③ 代謝

アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ブタクロールを ¹³C-ブタクロール又は非標識ブタクロールと混合して、1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与する代謝物同定・定量試験が実施された。

ブタクロールは速やかに、広範に代謝された。尿中の主要代謝物はシステイン抱合体（代謝物[2]）であり、1 mg/kg 体重投与群で 2.1~2.6%TAR、10mg/kg 体重投与群で 5.1~6.4%TAR 存在した。また、チオ酢酸抱合体（代謝物[3]）、*tert* メルカプツール酸（代謝物[4]）、スルフィニルメルカプツール酸抱合体（代謝物[5]）、*sec* メルカプツール酸（代謝物[15]）が同定されたほか、多数の代謝物の存在が示唆された。

糞中には多種類の少量成分の存在が示唆された。

サルの尿中の主要代謝物[2]はラットの尿中には存在しなかつた。ラット静脈内投与時の尿中の主要代謝物[22]はサルの尿中には検出されなかつた。また、サル尿中にはラットの尿中より多くの種類の代謝物が含まれていることが示唆された。（参照 6）

（4）ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較

分布及び排泄に関してラット及びマウスの種差、系統差を調べる目的で、SD ラット、Long-Evans ラット（L-E ラット）、Fischer ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 2 匹）に[phe-¹⁴C]ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を 7 又は 70 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄の系統及び種間比較は表 14 に示されている。いずれも主要排泄経路は糞中であつたが、尿/糞比²はラットの系統間で 0.25~0.65、ICR マウスで 0.81 と、種差、系統差が認められた。

²尿中総排泄率を糞中総排泄率で割って算出。

組織分布では、各系統間及び種間で顕著な差は認められず、投与 24 時間後には腸内容物、肝臓、心臓、肺、腎臓に共通して残留放射能が認められた。投与 120 時間後には、ラット、マウスとも肝臓、心臓、肺、血液及び腎臓に放射能の残留が認められた。ラットでは腸に低レベルの放射能が残留していたが、マウスでは腸管内の放射能は大部分消失していた。

また、オートラジオグラフィを実施してブタクロールの鼻部への局在を確認した。ラットでは系統間にレベルの差はあったものの、いずれも鼻部への局在が認められたが、マウスでは鼻部への局在化は明らかではなかった。(参照 7)

表 14 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄の系統及び種間比較

採取時間	尿・糞中累積排泄率 (%TAR)							
	SD ラット		L-E ラット		Fischer ラット		ICR マウス	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
120 時間	25.7	63.1	17.6	69.9	35.4	54.4	34.6	42.6
尿/糞比	0.41		0.25		0.65		0.81	

(5) 血液結合性に関する種間比較 (*in vitro*)

ヒト、サル (アカゲザル及びマカク属の別種のサル)、Long-Evans ラット及び ICR マウスの全血を、[phe-¹⁴C]ブタクロール存在下で 30 分又は 24 時間インキュベートし、ブタクロールの血液結合性に関する種間比較試験が実施された。

30 分間インキュベート後には、ラットでは、血液中の総残留放射能に対するヘモグロビンに結合する放射能の割合が、他の動物より高かった。24 時間インキュベート後には、その傾向は更に顕著であり、ヘモグロビンに結合する放射能は、ラットでは 78.1%TRR であったのに対し、マウス、サル及びヒトではそれぞれ 13、17~29 及び 10%TRR であった。

したがって、ラットのヘモグロビンはブタクロールに対する反応性において、他の動物種(マウス、サル及びヒト)に比べ強力な結合性を有すると考えられた。

(参照 8)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

温室内の容器で生育させた播種 3 週間後の水稻 (品種: Bluebelle) に [phe-¹⁴C]ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を 1,120 g ai/ha の施用量で土壤処理し、湛水条件下で栽培して、植物体内運命試験が実施された。

収穫期 (処理 4 か月後) の水稻試料中放射能濃度は表 15 に示されている。

茎葉部に比べ玄米の放射能濃度は低く、可食部である玄米への移行性は低いと考えられた。

表 15 収穫期の水稻試料中放射能濃度

残留放射能濃度 (mg/kg)	
茎葉部	玄米
9.87 (5.59)	0.82 (0.07)

注：() 内は%TRR

抽出画分の茎葉部及び種実部（玄米）に親化合物は認められなかった。茎葉部及び玄米からは 40 種以上の代謝物が検出されたが、大部分は微量で同定には至らなかった。茎葉部では最も多かったのがスルホン酸（代謝物[25]）であり、茎葉中で 12.1%TRR (1.2 mg/kg) 存在した。また、オキサミン酸（代謝物[34]）が 7.2%TRR、*sec*メチルスルホン（代謝物[20]）が 6.1%TRR、*sec*メチルスルホキシド（代謝物[19]）が 4.1%TRR 存在した。

玄米中では代謝物[20]が最も多く、13.6%TRR (0.11 mg/kg) を占めた。また、代謝物[19]が 5.4%TRR、配糖体（代謝物[35]）が 2.2%TRR 存在した。（参照 9）

(2) 水稻②

温室内の容器で生育させた 3 葉期の水稻（品種：M-202（ジャポニカ種））に [p^{he-14}C]ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を 1,500 g ai/ha の施用量で田面処理し、湛水条件で栽培して、植物体内運命試験が実施された。

収穫期（処理 148～156 日後）の水稻試料中放射能濃度は表 16 に示されている。

放射能濃度は根部で 2.29 mg/kg と最も高く、玄米では 0.125 mg/kg と最も低かったことから、放射能の玄米への移行性は低いと考えられた。

表 16 収穫期の水稻試料中放射能濃度

残留放射能濃度 (mg/kg)			
根部	稲わら	もみ殻	玄米
2.29	1.00	1.94	0.125

玄米中に親化合物は認められなかった。多数（40～50 種類）の低濃度の代謝物が確認されたが、いずれも 0.005 mg/kg を超えるものはなかった。6 種類の代謝物、*tert*メチルスルホキシド（代謝物[11]）、*tert*メチルスルホン（代謝物[13]）、代謝物[18]、[19]、[20]及びノルクロロ *sec*ブタクロール（代謝物[27]）が同定されたが、いずれも 0.001～0.005 mg/kg (0.8～4.0%TRR) であった。それ以外の代謝物は同定が不可能であった。また、玄米中非抽出性放射能の 88%はリグニン及びヘミセルロース等の植物体成分に結合していることが確認された。

水稻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であることが示唆された。（参照 9、10）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ブタクロールを湛水深 1.5 cm まで水を加えた軽埴土（福岡）に乾土あたり 1.0 mg/kg となるように水相に添加し、好氣的湛水条件下で 181 日間、25 ± 2°C、暗所でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理直後には 85.8% TAR が検出されたが、処理 7 日後以降には 1% TAR 以下となった。土壌から抽出された放射能は、処理 3 日後には最大値 78.5% TAR となったが、181 日後には 37.1% TAR に減少した。

親化合物は、処理直後に 103% TAR 存在したが、その後経時的に減少し、処理 181 日後には 10.8% TAR になった。10% TAR を超えて存在した分解物は [9] であり、処理 181 日後に最大値 17.6% TAR となった。

また、分解物 [26] が処理 90 日後に最大 8.1% TAR、分解物 [28] が処理 181 日後に最大 1.6% TAR 存在した。揮発性物質の発生は認められなかった。

ブタクロールの湛水条件における土壌中推定半減期は 58.6 日と算出された。

土壌中の推定代謝経路は、主に分解物 [9] が生成されるほかに、分解物 [26] 及び [28] が生成されると考えられた。（参照 11）

(2) 好氣的土壌中運命試験

[car-¹⁴C]ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を 2 種類の海外土壌（シルト質壤土及び砂壤土）に 3 mg/kg となるように添加し、好氣的条件下で 25°C、暗所で 10 週間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、処理 2 週後の 88.0~90.0% TAR から試験終了時の 45.1~54.4% TAR まで減少した。試験終了時には、¹⁴CO₂ がシルト質壤土で 24.6% TAR、砂壤土で 14.9% TAR 発生した。

親化合物は処理 2 週以降から急速に分解され、シルト質壤土及び砂壤土で処理 6 週後にそれぞれ 3.0 及び 18.7% TAR、試験終了時にはそれぞれ 0.3 及び 8.1% TAR になった。分解物は最低 20 種が確認されたが、その大部分は量が少なく、同定できなかった。主要分解物は、シルト質壤土では [25] であり、処理 6 週後に最大 16.2% TAR 存在した。また、砂壤土では [30] であり、処理 10 週後に最大 9.4% TAR 存在した。その他両土壌で [32] 及び [34] が検出された。（参照 12）

(3) 嫌氣的土壌中運命試験

[car-¹⁴C]ブタクロール及び ¹³C-ブタクロールの混合物を海外土壌（シルト質壤土）に 3 mg/kg となるように添加し、嫌氣的条件下・25°C・暗所で 6 週間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理 2 週後で 57.2% TAR、試験終了時で 23.9% TAR であった。¹⁴CO₂ 生成量は試験終了時で 0.48% TAR であった。

親化合物は、嫌氣的条件下でも処理2週間後以降急速に分解され、試験終了時には9.0% TAR になった。分解物[30]が処理6週後に最大1.3% TAR 存在したが、それ以外の化合物は量が少なく同定できなかった。(参照12)

(4) 土壌吸着試験

[car-¹⁴C]ブタクロールを用いて、4種類の海外土壌[シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土(2種類)]についてブタクロールの土壌吸着試験が実施された結果、Freundlichの吸着係数 K_{ads} は3.2~20.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は450~588であった。

[car-¹⁴C]ブタクロールを用いて、5種類の海外土壌[シルト質壤土、埴壤土、砂壤土(2種類)及び底質土]についてブタクロールの土壌吸着試験が実施された結果、Freundlichの吸着係数 K_{ads} は2.02~10.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は273~569であった。脱着率は底質土及び埴壤土で低く、砂壤土及びシルト質壤土で高かった。

非標識ブタクロールを用いて、4種類の国内土壌[軽埴土(北海道及び新潟)、埴壤土(岡山)、砂壤土(鹿児島)]についてブタクロールの土壌吸着試験が実施された結果、Freundlichの吸着係数 K_{ads} は30.2~62.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は1,330~4,430であった。(参照13~15)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

[car-¹⁴C]ブタクロールをpH 3(フタル酸緩衝液)、pH 6(リン酸緩衝液)及びpH 9(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に5 mg/Lとなるように添加し、25°Cの暗所条件下で28日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ブタクロールは加水分解に対し安定であり、分解物は検出されなかった。(参照16)

(2) 加水分解試験②

[car-¹⁴C]ブタクロールをpH 3(フタル酸緩衝液)、pH 6(リン酸緩衝液)及びpH 9(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に5 mg/Lとなるように添加し、43~44°Cで28日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 6の緩衝液中では分解物は認められなかった。pH 3では試験終了時に親化合物は87.9% TAR 存在し、分解物[14]及び[28]がそれぞれ9.5及び2% TAR 生成した。pH 9では試験終了時に親化合物は90.3% TAR 存在し、分解物[28]が4.4% TAR 生成した。(参照17)

(3) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]ブタクロールを滅菌蒸留水(pH 6.5)及び滅菌自然水(河川水、茨城、

pH 9.0) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±2°C で 7 日間キセノンランプ光 (光強度 : 425 W/m²、測定波長 : 300~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

それぞれの試験水中で、試験終了時にブタクロールは 69.7~73.1% TAR 存在した。分解物として[28]が経時的に増加し、試験終了時に 3.6~4.9% TAR 生成した。

ブタクロールの蒸留水及び自然水中の推定半減期は、それぞれ 17.2 及び 15.4 日と算出された。これらを東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 74.1 及び 66.4 日と算出された。(参照 18)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (埼玉)、沖積土・壤土 (滋賀)、火山灰土 (①栃木、②茨城)、軽埴土 (茨城)、沖積土・軽埴土 (福岡)、火山灰土・軽埴土 (茨城)、洪積土・埴壤土 (大阪) を用いて、ブタクロールを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 17 に示されている。

また、沖積土・埴壤土 (滋賀)、火山灰土・壤土 (茨城)、沖積土・壤土 (滋賀) を用いて、ブタクロール及び 2,6-ジエチルアニリン (分解物[21]) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 19~22)

表 17 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)
			ブタクロール
容器内試験	2 mg/kg	沖積土・埴壤土	26
		洪積土・埴壤土	36
		沖積土・壤土	8~9
		火山灰土①	8~9
圃場試験	2,000 ^G g ai/ha	沖積土・埴壤土	5
		沖積土・壤土	15~20
	1,600 ^{EC} g ai/ha + 2,000 ^G g ai/ha	沖積土・壤土	6
		火山灰土②	7
	1,500 ^G g ai/ha	軽埴土	5
		沖積土・軽埴土	9
	1,000 ^J g ai/ha	軽埴土	3
		沖積土・軽埴土	12

注) *: 容器内試験では標準品、圃場試験では G: 粒剤、EC: 乳剤、J: ジャンボ剤を使用

表 18 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			ブタクロール	代謝物[21]
容器内試験	1.5 mg/kg	沖積土・埴壤土	8~10	18
		火山灰土・壤土	7	16
	2 mg/kg	沖積土・壤土	10	18
圃場試験	1,500 ^G g ai/ha	沖積土・埴壤土	25~30	5~10
		火山灰土・壤土	2~3	2~4
	2,000 ^{BC} kg ai/ha	沖積・壤土	2~4	30~35
		火山灰土①	3~5	2~4

注) *: 容器内試験では標準品、圃場試験では G : 粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、ブタクロールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。残留値はいずれも定量限界未満であった。

また、参考値として、水稻を用いてブタクロール及び 2,6-ジエチルアニリン系代謝物の合計を分析対象化合物とした作物残留試験の結果が、別紙 3 に示されている。可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満であった。（参照 23~24）

(2) 魚介類における最大推定残留値

ブタクロールの公共用水域における水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ブタクロールの水産 PEC は 0.29 µg/L、BCF は 162（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.235 mg/kg であった。（参照 81）

(3) 推定摂取量

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて算出された、ブタクロールを暴露評価対象化合物とした際に食品から摂取される推定摂取量が、表 19 に示されている。なお、本推定摂取量の算定には、登録に基づく使用方法から、ブタクロールが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 19 食品中より摂取されるブタクロールの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65 歳以 上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.235	94.1	22.1	42.8	10.1	94.1	22.1	94.1	22.1
合計			22.1		10.1		22.1		22.1

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査 (参照 89~91) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたブタクロールの推定摂取量 (µg/人/日)

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、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 20 に示されている。(参照 25)

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 5 0, 125, 210, 350, 600, 1,000 (腹腔内) 1)	210	350	受動態、反応性、 自発運動の低下、 眼瞼下垂、認知力 の低下、運動性の 低下、自律神経系 の抑制、中枢性興 奮、苦悶反応、眼 球突出、体温下降、 流涙、軟便 1,000 mg/kg 体重 は雌雄全例死亡
	一般症状 (Kirk, Steiber 法)	日本白色種 ウサギ	雌雄各 3 0, 1,000, 2,300, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし
	体温	日本白色種 ウサギ	雌雄各 2 0, 1,000, 2,300, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし
自律神経系	瞳孔径	日本白色種 ウサギ	雌雄各 2 0, 1,000, 2,300, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 6 0, 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/mL (in vitro) 2)	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	ACh、His による 収縮に対しての収 縮抑制
呼吸循環器系	呼吸 血流量 心拍数 心電図	日本白色種 ウサギ	雄 3 0, 50, 150 (静脈内)	50	150	一過性の呼吸数の 増加、血圧、心拍 数及び血流量の低 下
消化器系	腸管炭末 輸送能	SD ラット	雄 6 0, 314, 500, 790, 1,300 (腹腔内) 1)	1,300	—	投与による影響 なし
骨格筋	前頸骨筋 収縮	日本白色種 ウサギ	雄 3 0, 50, 150 (静脈内)	150	—	投与による影響 なし
血液系	溶血	日本白色種 ウサギ	雄 4 0, 10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/mL (in vitro) 1)	10 ⁻⁴	5×10 ⁻⁴	溶血性が認められ た
	血液凝固	日本白色種 ウサギ	雄 3 0, 1,000, 2,300, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし

注) — : 最小作用量は設定できなかった。

検体は、1): 1%CMC 溶液、2): PEG400 溶液に懸濁して用いた。他の試験は原液を用いた。

8. 急性毒性試験

ブタクロールを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 21 に示されている。(参照 26~30)

表 21 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2,620	3,050	不活発化、立毛、流涙、死亡、剖検例で肝臓の硬化及び脾腫 雄：1,740 mg/kg 体重以上 雌：2,340 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	4,140	5,030	立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下 雌雄とも 4,320 mg/kg 体重以上で死亡例。
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹	13,000	13,000	体重増加抑制、活動の低下、鼻汁、塗布部位に紅斑、浮腫、軽度の痂皮形成、剖検で肝、腎、肺及び脾に斑紋、変色、胃及び腸にガス膨満、液体膨満 死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,020	975	不活発化、立毛、流涙、呼吸抑制、紅涙 雄：932 mg/kg 体重以上 雌：818 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	940	1,100	立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下 雄：1,100 mg/kg 体重以上 雌：846 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	7,650	9,480	不活発化、立毛、流涙、呼吸抑制、紅涙 雄：6,050 mg/kg 体重以上 雌：7,860 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	13,900	15,800	立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下、尾の壊死、投与部位の皮膚の剥離、脾臓の腫脹 雌雄とも 12,500mg/kg 体重以上で死亡例
吸入		LC ₅₀ (mg/L)		
	SD ラット① 雌雄各 5 匹	>3.34	>3.34	分泌系、呼吸器系及び皮膚の刺激、神経筋障害、肺の変色 死亡例なし
	SD ラット② 雌雄各 5 匹	>5.3	>5.3	検体の鼻への付着、眼からの赤色分泌物、被毛の尿及び糞による汚染 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

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ブタクロールについて、眼及び皮膚に対する中等度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。その結果、皮膚感作性も認められた。(参照 31~33)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.5	58.7	177	305
	雌	19.0	62.7	186	313

死亡例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 23 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 17.5 mg/kg 体重/日、雌: 19.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ BUN、Glob 増加、ナトリウム減少 ・ 膀胱上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿 pH 低下 ・ 肝の暗調化
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、Lym 増加 ・ ALT、GGT、TP、Alb 増加 ・ ウロビリノーゲン減少 ・ 肝及び腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下 ・ RBC、Ht、Hb 減少 ・ GGT 増加 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 増加 ・ 尿 pH 低下、尿沈渣上皮細胞増加 ・ 肝及び腎比重量^{*)}増加 ・ 肝肥大及び暗調化 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 膀胱上皮過形成
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

* 体重比重量を比重量という (以下同じ)

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考データ>

SDラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000、7,500及び15,000 ppm：平均検体摂取量は表24参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表24 90日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	7,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	50.3	277	419	865
	雌	79.7	386	592	1,070

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm未満（雄：50.3 mg/kg 体重/日未満、雌：79.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照35）

表25 90日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例） ・脱毛、削瘦 ・ALT増加、Glu、Alb、カルシウム減少 ・尿比重、pH低下、ウロビリノーゲン減少 ・腎皮質陥凹病巣 ・慢性限局性腎炎、尿細管腔内尿円柱、尿細管上皮再生、腎乳頭部集合管のう胞状拡張 ・胆管過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛、削瘦 ・ALP増加、Alb、TP、カルシウム減少 ・尿比重、pH低下、ウロビリノーゲン減少 ・腎皮質陥凹病巣 ・慢性限局性腎炎、尿細管腔内尿円柱、尿細管上皮再生、腎乳頭部集合管のう胞状拡張 ・胆管過形成、肝細胞変性
7,500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・甲状腺絶対重量増加（7,500 ppm投与群のみ）
5,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC減少（5,000及び7,500 ppm投与群）、網状赤血球増加 ・T.Chol増加 ・肝細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・網状赤血球数増加（5,000 ppm投与群のみ） ・T.Chol増加、Glu、T.Bil、D.Bil減少 ・甲状腺比重量増加
1,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各30匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000及び

6,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	214	673	1,290
	雌	248	729	1,490

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm 未満 (214 mg/kg 体重/日未満)、雌で 1,000 ppm (248 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・外陰部の着染 ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 ChE 減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・脾及び心絶対重量減少 ・尿細管再生 ・腎近位尿細管拡張
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 	1,000 ppm 投与群毒性所見なし

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、500 及び 2,500 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

剃毛したウサギ背部皮膚に検体を 21 日間 (1 日 6 時間、1 週間に 5 日、3 週間) 塗布し続けた。

投与に関連した死亡は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚の紅斑、浮腫、落屑、アトニー、角質化及び亀裂が認められた。試験終了時の肉眼的病理検査においては 500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部皮膚の肥厚、紅斑、発赤、痂皮形成及び剥脱が認められたが、病理組織学的検査では全投与群で慢性皮膚炎が認められた。なお、検体投与による全身性の影響は認められなかった。

本試験において、一般毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,500 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

11. 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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、5 及び 25 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

投与 19 週時に、1 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が死亡したが、死因は出血性肺炎と診断され、検体投与には無関係と考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 38)

表 28 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉周辺性又はび慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 小葉周辺性又はび慢性肝細胞肥大 ・ 脾外分泌腺細胞肥大
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 90 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 29 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 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.365	3.65	37.1
	雌	0.432	4.33	43.4

検体投与による死亡率の増加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 30 に示されている。

腫瘍性病変については、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が表 31 に示されている。個々の腫瘍の発生頻度には対照群と検体投与群の間に統計学的有意差は認められなかったが、肝細胞腺腫と肝細胞癌を併せた発生頻度を比較した場合には、1,000 ppm 投与群の雄で対照群との間に有意差が認められた。しかし、肝細胞癌の発生頻度に用量相関性は認められなかったこと、また、本試験を実施した試験機関における背景データ (1.3~6.3%) と比べると本試験の対照群における

腫瘍発生頻度 (0%) が低いことも考えると、肝細胞腫瘍の増加と検体投与との関連性はないものと考えられた。その他の腫瘍性病変に検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.65 mg/kg 体重/日、雌: 4.33 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 39)

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ GGT、TG、BUN、Cre、T.Bil 増加 ・ 尿比重低下 ・ 肝絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大及び腫瘍 ・ ひ慢性肝細胞肥大 ・ 変異肝細胞巣(混合型) ・ 腎退色及び表面粗造 ・ 慢性腎症、限局性尿細管上皮過形成、腎盂上皮過形成 ・ 膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ GGT、TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量増加 ・ 腎退色及び表面粗造 ・ 慢性腎症 ・ 膀胱粘膜上皮過形成、粘膜下水腫 ・ 白内障、網膜萎縮/変性
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	10	100	1,000	0	10	100	1,000
投与群 (ppm)	0	10	100	1,000	0	10	100	1,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	0	0	2	3	0	1	0	2
肝細胞癌	0	2	0	2	0	0	0	0
合計	0	2	2	5*	0	1	0	2

Fisher の直接確率検定法 * : p<0.05

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

SD ラット(一群雌雄各 80 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 32 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 32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②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)	雄	4.5	45.6	139
	雌	5.7	58.5	190

1,000 ppm 以上投与群の雌雄で死亡率が軽度上昇した。各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

全投与群の雄で肉眼的病理所見として精巣の小型化が認められたが、この所見を示す動物の大部分は試験途中で死亡し、また途中死亡動物については臓器重量を測定しなかったため、精巣重量には反映されていない。

腫瘍性病変については、胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍性病変発生動物数が表 34 に示されている。また、腫瘍の組織学的特徴と細胞起源を明らかにするために再評価が実施された胃組織において認められた前癌病変及び腫瘍の発生頻度については、表 35 に示されている。胃における腫瘍は 3,000 ppm 投与群にのみ認められ、同群の雌で対照群と比べ発生動物数が有意に増加した。甲状腺ろ胞腫瘍及び鼻粘膜腺腫の発生動物数が 3,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で有意に増加した。その他の腫瘍性病変に、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。

さらに、病理パネルミーティング⁴によって再度再評価が実施され、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は表 36 のとおりであった。パネルミーティングによる再評価の結果、3,000 ppm 投与群の雌において腺胃腫瘍発生動物数及び悪性神経内分泌細胞腫の有意な増加が認められた。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症が認められたので、無毒量は雌雄とも 100 ppm 未満（雄：4.5 mg/kg 体重/日未満、雌：5.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 40、41、88）

（腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)～(5)]を参照）

⁴ ブタクロール及び類似物質アラクロールで認められた胃腫瘍について、一貫性のある診断を実施し、腫瘍がどのような細胞を起源としたものか明らかにするために、病理学専門家によるパネルミーティングが開催された（2009 年 5 月）。ミーティングでは既存の HE 染色、NSE 染色及びクロモグラミン A 染色標本を用い、ブタクロール及びアラクロールにおける長期試験で認められた胃腫瘍について再評価が実施された[10. (3)並びに 14. (3)及び(4)]。

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 睪脂肪症
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動物数

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
腫瘍発生動物数	0	0	0	2	0	0	0	20**
甲状腺:検査動物数	77	79	78	79	78	77	80	79
腺腫発生動物数	2	7	2	28**	0	1	7**	24**
腺癌発生動物数	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
腺腫発生動物数	0	0	4	13**	0	0	9**	10**
腺癌発生動物数	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

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 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	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
	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
	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
<i>in vitro</i>	DNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45株)	1~100 µg/l ¹ 1匹	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA1535, TA1537, TA1538株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/l ¹ 10匹 (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA100株)	①10~5,000 µg/l ¹ 10匹 (+/-S9) ②10~1,000 µg/l ¹ 10匹 (+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	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株)	32~32,100 µg/l ¹ 10匹 (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98株)	①10.7~10,700 µg/l ¹ 10匹 (+/-S9)	陰性
			②10.7~10,700 µg/l ¹ 10匹 (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陽性 ²⁾
	復帰突然変異試験④	<i>S. typhimurium</i> (TA100, TA1535株)	10.7~10,700 µg/l ¹ 10匹 (-S9)	陰性
	<i>Hgp</i> rt 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
<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	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
<i>in vivo</i>	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
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA1535, TA1537 株)	107～107,000 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	107～107,000 µg/7 [°] ㄨㄣ (+S9)	陽性 ¹⁾
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①10.7～10,700 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9) ②5,350～13,900 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9)	陽性
	復帰突然変異試験③④⑤⑥ ²⁾	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	10.7～10,700 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験⑦	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①10.7～10,700 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9) ②5,350～13,900 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9)	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 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9) ②5,350～13,900 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9)	陽性
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	①10.7～10,700 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験⑩	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①10.7～10,700 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9) ②5,350～13,900 µg/7 [°] ㄨㄣ (-S9)	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①	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535株)	①10.7~10,700 µg/7 ^o V-T (-S9) ②5,350~13,900 µg/7 ^o V-T (-S9)	陰性	
復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA100株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535株)	①10.7~10,700 µg/7 ^o V-T (-S9) ②5,350~13,900 µg/7 ^o V-T (-S9) ①10.7~10,700 µg/7 ^o V-T (-S9)	陰性	
復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537株)	15~1,500 µg/7 ^o V-T (+/-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) ②0.94~15 µg/mL(-S9) 15.0~79.9 µg/mL(+S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	10~10,000 µg/7 ^o V-T (+/-S9)	陰性
代謝物 [20]	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	10~10,000 µg/7 ^o V-T (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. 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	異型細胞集/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 投与群	原体			標準品
	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、胃の結節及び腫瘤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⁵ [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似体であり、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基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った。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。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、ブタクロールは水稻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。

水稻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稻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、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：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
		雄：0、17.5、58.7、 177、305 雌：0、19.0、62.7、 186、313			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、10、100、1,000 ppm	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)
		雄：0、0.365、3.65、 37.1 雌：0、0.432、4.33、 43.4			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0、100、1,000、3,000 ppm	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
		雄：0、4.5、45.6、139 雌：0、5.7、58.5、190			
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験③	0、5、20、100 ppm	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)	
	雄：0、0.2、1.0、4.9 雌：0、0.3、1.2、6.1				
2世代 繁殖試験	0、100、1,000、3,000 ppm	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)	
	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				
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)- <i>N</i> (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)- <i>N</i> (ブトキシメチル)-アミノ]-2- オキシエチル)チオ}酢酸
[4]	<i>tert</i> メルカプツール 酸	3-[<i>N</i> ブトキシメチル- <i>N</i> (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)- <i>N</i> (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 <i>tert</i> メルカプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [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 <i>tert</i> メル カプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [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]	-	<i>N</i> (ブトキシメチル)- <i>N</i> (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]	<i>tert</i> メチルスルホ キシド	<i>N</i> (ブトキシメチル)- <i>N</i> (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]	<i>tert</i> メチルスルホ ン	<i>N</i> (ブトキシメチル)- <i>N</i> (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]	<i>sec</i> ブタクロール	2-クロロ- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[15]	<i>sec</i> 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 <i>sec</i> 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]	-	<i>N</i> [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 <i>sec</i> スルホキシド	<i>N</i> [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]	<i>sec</i> メチルスルホ キシド	<i>N</i> (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]	<i>sec</i> メチルスル ホン	<i>N</i> (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 <i>sec</i> メチルスルホン	<i>N</i> [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]	-	<i>N</i> [6-エチル-2-(1- <i>O</i> -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	<i>N</i> (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]	—	<i>N</i> -(プロキシメチル)- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[27]	ノルクロロ <i>sec</i> ブタクロール	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[28]	—	<i>N</i> -(プロキシメチル)- <i>N</i> -(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- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> - カルボメトキシメチルアセトアミド
[32]	—	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -カルボメトキシメチル-オキサミン酸
[33]	—	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)オキサミン酸
[35]	配糖体	<i>N</i> -(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]	—	<i>N</i> -(プロキシメチル)-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 <i>sec</i> グルタチオン抱合 体	<i>N</i> [<i>S</i> -[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]- <i>N</i> - γ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[40]	1-ヒドロキシ <i>sec</i> ブタクロールグル クロニド	1-クロロ- <i>N</i> [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 - <i>D</i> -グルコピラノシドゥロン酸
[41]	2-ヒドロキシ <i>sec</i> ブタクロールグル クロニド	2-クロロ- <i>N</i> [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 - <i>D</i> -グルコピラノシドゥロン酸
[42]	デヒドロ <i>sec</i> グ ルタチオン抱合 体	<i>N</i> [<i>S</i> -[2-[(2-エチル-6-エチルフェニル)アミノ]-2- オキソエチル]- <i>N</i> - γ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[43]	システイン抱合 体	<i>S</i> [2-[(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 ン
[44]	ジヒドロ <i>tert</i> グ ルタチオン抱合 体	正確な構造は不明
[45]	<i>sec</i> グルタチオン 抱合 体	<i>N</i> [<i>S</i> -[2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>N</i> - γ - グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[46]	<i>sec</i> システイニル グリシン抱合 体	<i>N</i> [<i>S</i> -[2-[(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
[47]	ジヒドロ <i>tert</i> メ チルスルホキシド	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -[(ジヒドロキシプロキシ)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 <i>tert</i> メチルスルホ キシド	<i>N</i> [6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> - [(ジヒドロキシプロキシ)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 <i>sec</i> メルカ プツール酸	正確な構造は不明
[50]	デヒドロ <i>sec</i> メ ルカプツール酸	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> [2-[(2-エチル-6-エチルフェニル)アミノ]-2- オキソエチル]- <i>L</i> -システイン
[51]	ヒドロキシオキソ <i>tert</i> グルクロニド	2-[2-[(クロロアセチル)(オキソプロキシメチル)アミノ]-3- エチルフェニル]エチル- β - <i>D</i> -グルコピラノシドゥロン酸

記号	(略称)	化学名
[52]	<i>tert</i> グルタチオン ヒドロキシ酸	正確な構造は不明
[53]	<i>tert</i> グルタチオン 酸	正確な構造は不明
[54]	オキソ <i>tert</i> グルタ チオン抱合体	<i>N</i> -[<i>S</i> -[2-[(オキソプトキシメチル)(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 <i>sec</i> 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> - グルコピラノシドゥロン酸; 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 <i>tert</i> メ チルスルホン	<i>N</i> [2,6-ジエチルフェニル]- <i>N</i> -[(ジヒドロキシプトキシ)メチル]-2- (メチルスルホニル)アセトアミド プ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 キゾ <i>tert</i> ノルク ロブタクロール	—
[58]	<i>tert</i> 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 プトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明
[59]	<i>tert</i> グルタチオン 抱合体	<i>N</i> [<i>S</i> -[2-[(プトキシメチル)(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]	<i>tert</i> 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 プトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明
[61]	<i>tert</i> システイニル グリシン抱合体	<i>N</i> [<i>S</i> -[2-[(プトキシ)(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	+ 2.0 ^G	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	+ 1.5 ^G	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