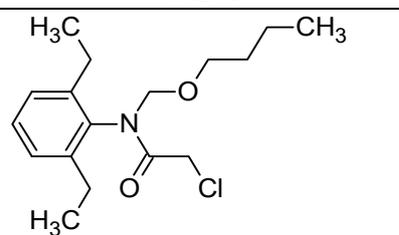


ブタクロール

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
ブタクロール	2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド		910 g/kg 以上

農薬原体の分析法

農薬原体中のブタクロールの分析法

ブタクロールの農薬原体に内部標準物質を添加し、アセトンで溶解後、ガスクロマトグラフ（GC）により分離し、水素炎イオン化検出器（FID）によりブタクロールを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

II. ブタクロールの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

日産化学株式会社

2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

2.1 登録名

ブタクロール

2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド

2.2 一般名

butachlor (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名 : *N*-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide

CAS 名 : *N*-(butoxymethyl)-2-chloro-*N*-(2,6-diethylphenyl)acetamide
(CAS No. 23184-66-9)

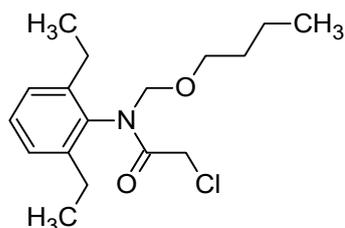
2.4 コード番号

CP-53619

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{17}H_{26}ClNO_2$

構造式



分子量

311.84

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目		純度(%)	試験方法	試験結果	資料				
蒸気圧		記載なし	OECD 104 気体流動法	2.5×10^{-4} Pa (25 °C)	3-1				
融点		99.4	OECD 102 凝固点法	< -25 °C	3-2				
沸点		99.4	OECD 103 沸点上昇計法	226 °C (2133 Pa)					
熱安定性		99.4	OECD 113 DSC	150 °Cまで安定					
溶解度	水	99.4	OECD 105 フラスコ法	0.016 g/L (20 °C)					
	有機溶媒	ヘキサン	99.4	OECD 105 フラスコ法		> 1000 g/L (20 °C)			
		n-ヘプタン				> 1000 g/L (20 °C)			
		キシレン				> 1000 g/L (20 °C)			
		トルエン				> 1000 g/L (20 °C)			
		ジクロロメタン				> 1000 g/L (20 °C)			
		酢酸エチル				> 1000 g/L (20 °C)			
		アセトン			> 1000 g/L (20 °C)				
		メタノール			> 1000 g/L (20 °C)				
		エタノール			> 1000 g/L (20 °C)				
解離定数 (pKa)		試験省略（測定不能と考えられるため）							
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})		記載なし	OECD 117 HPLC法	4.44	3-3				
加水分解性		98.9	記載なし	加水分解なし (25 °C、pH3, 6, 9)	3-4				
水中光分解性		99.4	12 農産第 8147 号	半減期 48 日 (蒸留水、25 °C、427~428 W/m ² 、300~800 nm)	3-5				
水中光分解性		≥98.0	12 農産第 8147 号	半減期 17 日 (蒸留水、25 °C、425 W/m ² 、300~800 nm)	3-6				
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル		記載なし		<table border="1"> <tr> <th>極大吸収波長 (nm)</th> <th>モル吸光係数 (L mol⁻¹ cm⁻¹)</th> </tr> <tr> <td>204</td> <td>18000</td> </tr> </table>	極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	204	18000	3-7
極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)								
204	18000								

4. 農薬原体の組成分析

ブタクロールの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、ブタクロール及び1 g/kg以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は988～997 g/kgであった。

5. 有効成分の毒性

ブタクロールの¹⁴C標識体を用いた動物代謝試験、ブタクロールの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験、生体機能への影響試験及びメカニズム試験の結果概要を表5-1に示す。

表 5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

動物代謝 GLP（資料 5-1～5-11）
<p>(1) ラット（経口投与）</p> <p>単回経口投与ラットにおいて、高用量（1000 mg/kg 体重）群では、投与48時間後までに、投与放射性物質（TAR）のうち、雄で56～62%が糞中に、22～25%が尿中に、雌で34～50%が糞中に、28～29%が尿中に排泄され、低用量（10 mg/kg 体重）群では、雄で56～62%が糞中に、26～34%が尿中に、雌で54%が糞中に、33～36%が尿中に排泄された。</p> <p>14日間低用量反復経口投与ラットにおいて、最終投与48時間後までに、雄で54%TARが糞中に、31%TARが尿中に、雌で43%TARが糞中に、36%TARが尿中に排泄された。</p> <p>単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいて、投与48時間後までに、高用量群の雄で20%TARが、雌で15%TARが胆汁中に排泄され、低用量の雄で44%TARが、雌で48%TARが胆汁中に排泄された。</p> <p>尿、組織、カーカス、ケージ洗浄液及び胆汁中排泄率の合計を基にすると、吸収率は高用量群で53.7～55.9%、低用量群で84.1～90.7%と算出された。</p> <p>単回経口投与ラットにおいて、T_{max}付近では肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び皮膚において放射性物質濃度が高く、試験終了時（高用量で投与96時間後、低用量で投与72時間後）ではいずれの臓器及び組織においても放射性物質濃度はわずかであった。</p> <p>単回経口投与ラットにおいて、糞中のブタクロールは、高用量では2.7～12.4%TARであり、低用量では1.5～5.0%TARであった。主要な代謝物は代謝物[10]及び代謝物[62]であった。</p> <p>尿中には、ブタクロールは検出されず、主要な代謝物は代謝物[15]、代謝物[18]及び代謝物[23]であった。</p> <p>胆汁中には、ブタクロールは検出されず、主要な代謝物は代謝物[4]及び代謝物[55]であった。</p> <p>肝臓中には、ブタクロールは検出されず、主要な代謝物として代謝物[15]、代謝物[23]、代謝物[43]及び代謝物[50]であった。</p> <p>(2) ラット（静脈内投与）</p> <p>単回静脈内投与ラットにおいて、投与120時間後までに、100 mg/kg 体重投与群では、雄で59%TARが糞中に、19%TARが尿中に、雌で48%TARが糞中に、29%TARが尿中に排泄された。10 mg/kg 体重投与群では、雄で65%TARが糞中に、19%TARが尿中に、雌で53%TARが糞中に、30%TARが尿中に排泄された。1 mg/kg 体重投与群では、雄で59%TARが糞中に、22%TARが尿中に、雌で46%TARが糞中に、29%TARが尿中に排泄された。</p> <p>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、投与120時間後の肝臓、腎臓、肺、心臓及び骨髄で残留放射性物質濃度が高かったが、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。</p> <p>糞中代謝物は複雑であり、代謝物[10]及び代謝物[22]が同定されたが、ほかの成分は同定されなかった。</p> <p>尿中では、ブタクロールは検出されず、1%TAR以上存在する代謝物として、代謝物[18]、代謝物[22]、代謝物[23]など8種類が同定された</p> <p>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</p>

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。

(3) サル（静脈内投与）

アカゲザルに個体当たり 0.1 又は 5.0 mg で単回静脈内投与したところ、尿中には投与 12 日間後までに 54.7 ~ 57.4%TAR が排泄され、このうち 77.5~87.5%は投与 24 時間後までに排泄された。糞中には 34.7~39.0%TAR が排泄され、このうち 42.2~56.7%が投与 24 時間後までに、77.7~89.2%が投与 48 時間後までに排泄された。

1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与したところ、投与 168 時間後で尿中に 57.4~62.0%TAR が、糞中に 36.9~42.3%TAR が排泄された。ラットと異なり、サルでは主に尿中に排泄された。

1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与したところ、尿中の主要代謝物は代謝物[2]（1 mg/kg 体重：2.1~2.6%TAR、10 mg/kg 体重：5.1~6.4%TAR）であった。また、代謝物[3]、代謝物[4]、代謝物[5]及び代謝物[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った。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った。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。

(4) ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較

SD ラット、Long-Evans ラット、Fischer ラット及び ICR マウスに 7 又は 70 mg/kg 体重で単回経口投与して、投与 120 時間後の尿及び糞中排泄の系統及び種間比較したところ、いずれも主に糞中に排泄されたが、尿/糞比はラットの系統間で 0.25~0.65、ICR マウスで 0.81 と、種差及び系統差が認められた。

組織分布では、各系統間及び種間で顕著な差は認められなかったが、オートラジオグラフィーを実施してブタクロールの鼻部への局在を確認したところ、いずれの系統のラットでも鼻部への局在が認められ、マウスでは局在化は明らかではなかった。

(5) 血液結合性に関する種間比較

ヒト、サル、Long-Evans ラット及び ICR マウスの全血を、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、ヘモグロビンに結合する放射性物質の割合が、ほか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、ヘモグロビンに結合する割合は、ラットでは 78.1%TAR であったのに対し、マウスでは 13%TAR、サルでは 17~29%TAR、ヒトでは 10%TAR であった。

したがって、ラットのヘモグロビンは、ほかの動物種に比べ強力な結合性を有すると考えられた。

急性毒性

試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット① Lot. 不明 純度 92.0 % (資料 5-12)	雄：1500、1740、2018、 2341、2716、3151、 3655、4239、4918 雌：2018、2341、2715、 3150、3654、4238、 4917、5703	LD ₅₀ 雄：2620 mg/kg 体重 雌：3050 mg/kg 体重	雄：1740 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2341 mg/kg 体重以上で死亡例 剖検例で肝臓の硬化及び脾腫 雄：1500 mg/kg 体重以上 雌：2018 mg/kg 体重以上 不活発化、立毛、流涙
急性経口毒性 ラット② Lot. MYMT05AA11TOX3437 純度 93.4 % GLP (資料 5-13)	雌：2000	LD ₅₀ 雌：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性経口毒性 マウス Lot. 不明 純度 95.0 % (資料 5-14)	雄：3000、3600、4320、 5184、6221 雌：3600、4320、5184、 6221、7465	LD ₅₀ 雄：4140 mg/kg 体重 雌：5030 mg/kg 体重	雌雄：4320 mg/kg 体重以上で死亡例 雌雄：立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下(発現用量及び発現時期不明)

急性経皮毒性 ウサギ Lot. 不明 純度 90.0 % (資料 5-15)	雌雄：8000、11300、 16000、22600	LD ₅₀ 雌雄：13000 mg/kg 体重	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
急性吸入毒性（エアゾール） ラット Lot. MUMT-03 12B, 1519288 純度 92.2 % (資料 5-16)	雌雄：0、1.15、1.73、 2.19、2.88、2.97、 3.34 mg/L (全身暴露)	4時間 LC ₅₀ 雌雄：>3.34 mg/L	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
急性吸入毒性（エアゾール） ラット Lot. GLP-9804-8828-T) 純度 91.86 % GLP (資料 5-17)	雌雄：5.3 (鼻部暴露)	4時間 LC ₅₀ 雌雄：>5.3 mg/L	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
試験	結果		
皮膚刺激性 ウサギ Lot. 不明 純度 89.1 % (資料 5-18)	中等度の刺激性が認められた		
眼刺激性 ウサギ Lot. 不明 純度 89.1 % (資料 5-19)	中等度の刺激性が認められた		
皮膚感作性（Buchler 法） モルモット Lot. Muscatine 81-2 純度不明% (資料 5-20)	皮膚感作性が認められた		
短期毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90日間 反復経口投与毒性 ラット Lot. MEMT 0510B 純度 93.3 % GLP (資料 5-21)	雌雄：0、300、1000、 3000、5000 ppm 雄：0、17.5、58.7、177、 305 雌：0、19.0、62.7、186、 313	雄：17.5 雌：19.0	5000ppm 雄：Hb 減少、BUN・Glob 増加、ナトリウム減少、膀胱上皮過形成 雌：尿 pH 低下 3000ppm 以上 雄：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 雌：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 1000ppm 以上 雄：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、び慢性肝細胞肥大 雌：T.Chol 増加、膀胱上皮過形成

90日間 反復経口投与毒性 マウス Lot. MHK-71 純度 91.1 % (資料 5-22)	雌雄：0、1000、3000、 6000 ppm 雄：0、214、673、1290 雌：0、248、729、1490	雄：214 雌：248	6000ppm 雄：切迫と殺、外陰部の着染、脳絶対重量減少 雌：体重減少/増加抑制、脳 ChE 活性減少(20%未 満)、卵巣絶対及び比重量減少、脾絶対及び比重 量減少、心絶対重量減少、尿管再生、腎近位尿 細管拡張 3000ppm 以上 雄：体重減少及び増加抑制 雌：体重増加抑制
1年間 反復経口投与毒性 イス Lot. MEMT 0405B 純度 93.7 % GLP (資料 5-23)	雌雄：0、1、5、25	雄：5 雌：5	25 mg/kg 体重/日 雄：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 雌：ALP 増加、肝絶対及び比重量増加、膵絶対及び 比重量増加、小葉周辺性又はび慢性肝細胞肥 大、膵外分泌腺細胞肥大
21日間 反復経皮投与毒性 ウサギ Lot. 不明 純度 92.6 % (資料 5-24)	雌雄：0、100、500、2500	雌雄：2500	検体投与による全身性の影響は認められなかった。
遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異 (Ames) Lot. MHK-119 純度 88.1 % (資料 5-25)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA1535, TA1537 株)	107~107000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	107~107000 µg/プレート(+/-S9)	陽性 ¹
復帰突然変異 (Ames) Lot. MUS-9204-4088-T 純度>93.2 % GLP (資料 5-26)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	15~1500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異 (Ames) Lot. MYMT05AA11TOX3437 純度 93.4 % GLP (資料 5-27)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	39.1~1250 µg/プレート(-S9) 313~5000 µg/プレート(+S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537 株)	39.1~1250 µg/プレート(+/-S9)	
	<i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	313~5000 µg/プレート(+/-S9)	
染色体異常 Lot. MUS-9204-4088-T 純度 93.2 % GLP (資料 5-28)	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
小核 Lot. MEMT-04-05B 純度 94.2 % GLP (資料 5-29)	Swiss Webster マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 8 匹)	250、500、1000 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 Lot. 81-2 純度 94.6 % (資料 5-30)	ICR マウス (一群雄 15 匹、雌 30 匹)	100、1000、5000 ppm 雄：21.9、219、1,100 mg/kg 体重/日 雌：24、240、1200 mg/kg 体重/日 (7 週間混餌投与)	陰性

¹ 代謝活性化系非存在下では陰性

長期毒性及び発がん性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2年間反復経口 投与毒性/発がん性 併合 ラット① Lot. 154 純度 94.1 % GLP（資料 5-31）	雌雄：0、10、100、 1000 ppm 雄：0、0.365、3.65、 37.1 雌：0、0.432、4.33、 43.4	雄：3.65 雌：4.33	1000 ppm 雄：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、び慢性肝細胞肥大、変異肝細胞巢(混合型)、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 雌：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、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 発がん性は認められなかった
2年間反復経口 投与毒性/発がん性 併合 ラット② Lot. MUMT 03-12B 純度 92.2 % (資料 5-32～34)	雌雄：0、100、1000、 3000 ppm 雄：0、4.5、45.6、 139 雌：0、5.7、58.5、 190	雄：<4.5 雌：<5.7	3000 ppm 雄：甲状腺ろ胞腫瘍及び鼻粘膜腺腫の発生頻度の増加、尿タンパク増加、肝・腎・甲状腺絶対及び比重量増加、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 雌：腺胃腫瘍及び悪性神経内分泌細胞腫の発生頻度の増加、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 1000 ppm 雄：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 雌：甲状腺ろ胞腫瘍及び鼻粘膜腺腫の発生頻度の増加、死亡率上昇、甲状腺ろ胞のう胞化及びろ胞上皮過形成、臍脂肪症 100 ppm 雌雄：慢性腎症
2年間反復経口 投与毒性/発がん性 併合 ラット③ Lot. MEMT 0405B 純度 94 % (資料 5-35)	雌雄：0、5、20、100 ppm 雄：0、0.2、1.0、4.9 雌：0、0.3、1.2、6.1	雄：4.9 雌：6.1	検体投与の影響は認められなかった。
2年間発がん性 マウス Lot. 81-2 純度 94.3 % Lot. 81-2A 純度 95 % (資料 5-36)	雌雄：0、50、500、 2000 ppm 雄：0、7.13、72.5、 304 雌：0、8.56、85.6、 382	雄：7.13 雌：8.56	2000 ppm 雄：摂餌量減少(投与 80 週以降)、腎絶対重量減少、ネフローゼ 雌：体重増加抑制(投与 6 週以降)、摂餌量減少(投与 94 週以降)、ネフローゼ 500 ppm 雄：体重増加抑制(投与 72、92 及び 98 週)、白内障、胆嚢粘膜過形成 雌：腎絶対重量減少、白内障、肺泡/細気管支上皮過形成及び肺泡マクロファージ増加 発がん性は認められなかった。

生殖・発生毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世世代繁殖毒性 ラット Lot. MUMT 03-12B 純度 92.2 % (資料 5-37)	雌雄：0、100、1000、3000 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 3000ppm 雌：体重増加抑制 1000ppm 以上 雄：体重増加抑制 児動物 3000ppm 雌雄：体重増加抑制 繁殖能に対する影響は認められなかった。
発生毒性 ラット Lot. MHK-19 純度 89.2 % (資料 5-38)	0、49、147、490 (妊 6～19 日投与)	母動物：147 胎児：490	490 mg/kg 体重/日 母動物：体重減少（妊娠 6～9 日）及び増加抑制（妊娠 9～12 日以降）、不規則呼吸、眼の分泌物、脱毛及び鼻部の発赤（発現時期不明） 催奇形性は認められなかった。
発生毒性 ウサギ Lot. MHK-19 純度 89.2 % (資料 5-39)	0、49、147、245 (妊 6～28 日投与)	母動物：49 胎児：49	147 mg/kg 体重/日以上 母動物：死亡率の上昇、流産の増加、体重減少/増加抑制（妊娠 6～12 日以降）及び死亡・吸収胚数の増加 胎児：平均胎児体重の減少 催奇形性は認められなかった。
生体機能への影響、Lot. PIT-8910-1158-T、純度 93.98 % （資料 9-40）			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日) (投与経路)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
中枢神経系 一般症状 (Irwin 法) マウス	雌雄：0、125、210、350、600、1000 (腹腔内)	雌雄：210	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 1000 mg/kg 体重以上は雌雄全例死亡
	一般症状 (Kirk, Steiber 法) ウサギ	雌雄：0、1000、2300、5000 (経口)	雌雄：5000 投与による影響なし。
	体温 ウサギ	雌雄：0、1000、2300、5000 (経口)	雌雄：5000 投与による影響なし。
自律神経系 瞳孔径 ウサギ	雌雄：0、1000、2300、5000 (経口)	雌雄：5000	投与による影響なし。
	摘出回腸 モルモット	雄：0、10 ⁻⁸ ～10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	雌雄：10 ⁻⁷ 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 ウサギ	雄：0、50、150 (静脈内)	雄：50	一過性の呼吸数の増加並びに血圧、心拍数及び血流量の低下
消化器系	腸管炭末輸送能 ラット	雄：0、314、500、790、1300 (腹腔内)	雄：1300	投与による影響なし。
骨格筋	前頸骨筋収縮 ウサギ	雄：0、50、150 (静脈内)	雄：150	投与による影響なし。
血液系	溶血 ウサギ	雄：0、 10^{-6} ~ 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	雄： 10^{-4}	溶血性が認められた
	血液凝固 ウサギ	雄：0、1000、2300、5000 (経口)	雄：5000	投与による影響なし。
その他（メカニズム等）				
試験		概要		
二段階発がんラット Lot. MUS-9204-4088-T 純度 93.2 % GLP（資料 5-41）		<p>SD ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②（資料 5-32）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。</p> <p>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、1000 及び 3000 ppm）又はカテコール（8000 ppm）を1年間混餌投与された。</p> <p>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。また、ブタクロールのみでの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（3000 ppm、雄：141 mg/kg 体重/日、雌：194 mg/kg 体重/日）に限られ、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。</p>		
腫瘍発生機構ラット Lot. MUS-9204-4088-T 純度 93.2 % GLP (資料 5-42~44)		<p>SD ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②（資料 5-32）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。</p> <p>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か月間混餌投与（原体：0、100、1000、3000 ppm、分析用標準品：3000 ppm）した。</p> <p>原体及び標準品 3000 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。</p> <p>① 胃組織の細胞増殖活性及び粘膜の厚さ</p> <p>原体（0 及び 3000 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。</p> <p>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。</p>		

	<p>② 血清ガストリン濃度</p> <p>原体（0、100、1000、3000 ppm）を180日、18か月及び20か月間混餌投与した群、原体（0、3000 ppm）を14、60及び120日間混餌投与した群又は20か月混餌投与後、1か月間基礎飼料で飼育した群並びに標準品（3000 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。</p> <p>原体及び標準品3000 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1000 ppm投与群では有意な増加は認められなかった。</p> <p>③ 胃分泌液 pH</p> <p>試験開始21.5か月後に原体投与群（0、100、1000、3000 ppm）の胃分泌液 pH 及び酸排出量が測定された。</p> <p>3000 ppm投与群では pH が有意に上昇したが、ほか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1000 ppm投与群における pH の平均値は約2.7、3000 ppm投与群における pH の平均値は約5.7であった。</p> <p>酸排出量は3000 ppm投与群で有意な減少が認められた。1000 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。</p> <p>④ ガストリン受容体結合</p> <p>原体（3000 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。</p> <p>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。</p> <p>⑤ グルタチオン濃度</p> <p>原体（0、100、1000、3000 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。</p> <p>3000 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。</p> <p>また、原体（0、100、1,000、3000 ppm）を14日間混餌投与した個体の肝臓における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。</p> <p>⑥ 鼻部組織の細胞増殖活性</p> <p>原体（0及び3000 ppm）を60日間及び20か月間投与した群並びに原体（0、100、1000、3000 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。</p> <p>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3000 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1000 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3000 ppm投与群で有意に増加した。</p> <p>⑦ 甲状腺重量及び甲状腺ホルモン濃度</p> <p>原体（0、100、1000、3000 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、3000 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（3000 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酵素活性がT4を基質として測定された。</p> <p>甲状腺絶対重量は投与群で投与120日まで増加傾向を示したが、有意な増加は3000 ppm投与群の投与120日、1,000 ppm投与群の投与20か月でのみ観察された。TSH濃度</p>
--	---

	<p>は 3000 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、ほかの時期では一定の傾向や有意な変化はなかった。T3 は 1000 ppm 以上投与群の投与 30 日でのみ有意な減少が認められたが、ほかの時期では対照群と有意差はなかった。</p> <p>3000 ppm 投与群の投与 20 か月において、肝 UDPGT 酵素活性は増加したが、休薬により回復した。</p>
<p>腺胃腫瘍性病変の解析① ラット GLP（資料 5-43）</p>	<p>SD ラットにブタクロールを 22 か月間混餌投与（原体：0、100、1000、3000 ppm）した試験（資料 5-49）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、1000 及び 3000 ppm 投与群で実施された。</p> <p>腫瘍は 3000 ppm 投与群で認められ、当該腫瘍は、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。</p>
<p>腺胃腫瘍性病変の解析② ラット GLP（資料 5-44）</p>	<p>ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②（資料 5-32）、二段階発がん試験（資料 5-41）及び腫瘍発生機構に関する試験（資料 5-42）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。</p> <p>2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②（資料 5-32）では、3000 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。</p> <p>二段階発がん試験（資料 5-41）では、ブタクロールのみを 3000 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。</p> <p>腫瘍発生機構に関する試験（資料 5-42）では、ブタクロール原体の 3000 ppm 投与群 24 例で検査が実施されたが、11 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。</p> <p>ブタクロールは、SD ラットの雌に、3000 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。3000 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ばく露を必要とすることが示唆された。</p>
<p>雌ラットにおける胃壁細胞の定量 （資料 5-45）</p>	<p>SD ラットにブタクロールを 22 か月間混餌投与（原体：0、100、1000、3000 ppm）した試験（資料 5-42）及び Long-Evans ラットにアラクロールを 12 か月間混餌投与（原体：126 mg/kg 体重/日）した試験の胃組織標本（一群雌 10 匹）を用いて、胃壁細胞の定量試験が実施された。</p> <p>ラットの前胃及び腺胃の境界線から 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 3000 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。</p>
<p>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 Lot. MUS-9204-4088-T 純度 93.2 % GLP（資料 5-46）</p>	<p>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投与（原体：0、3000 ppm）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群（回復群）を設けた。</p> <p>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。</p>

	<p>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。</p>
<p>ラット胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響 GLP（資料5-47）</p>	<p>Fischerラット（一群雌雄各6匹）にブタクロールを90日間混餌投与（原体：0、1000、3000ppm）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。</p> <p>3000ppm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。</p> <p>本試験において、ブタクロールは3,000ppm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1000ppmと考えられた。</p>
<p>マウス胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響 Lot. MUS-9204-4088-T 純度93.2% GLP（資料5-48）</p>	<p>ICRマウス（一群雌40匹）にブタクロールを混餌投与（原体：0、2000ppm）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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>アカゲザル胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響 Lot. MUS-9204-4088-T 純度93.2% GLP（資料5-49）</p>	<p>アカゲザル（一群雌5匹）にブタクロールを30日間強制経口投与（原体：0、0.1、100mg/kg体重/日）し、PCNA標識率から、胃粘膜の細胞増殖活性への影響を検討する試験が実施された。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響 Lot. MUS-9204-4088-T 純度93.2% GLP（資料5-50）</p>	<p>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投与（原体：0、260mg/kg体重/日）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時間後に腺胃の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。</p> <p>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なり対照群に対し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。</p> <p>腺胃GSH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が、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、定量ができなかった。</p>
<p>腫瘍の総合考察 （資料5-51、52）</p>	<p>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。</p> <p>① 腺胃腫瘍</p> <p>各種試験の結果、本腫瘍の発生メカニズムとして、以下の経路が推察された。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>神経内分泌細胞腫の発生メカニズムについては、食品安全委員会が作成した本剤の農薬評価書を含む公表された資料を基に、発がん性メカニズムのヒトへの外挿性に関するIPCSフレームワークにより解析した結果が報告されている（資料51）。当該報告では、本剤が壁細胞数減少を誘導する分子レベルでのキーイベントは決定されていないが、各</p>

	<p>メカニズム試験の結果から、上記 a.~c.のメカニズム経路を裏付ける十分な証拠が得られており、キーイベントとされている高ガストリン血症及びエンテロクロマフィン細胞過形成は、ヒトへの外挿性は低いとされている。</p> <p>粘膜萎縮については再評価として実施された腫瘍発生機構に関する試験（資料49）においてのみ観察されているものの、高ガストリン血症及びエンテロクロマフィン細胞過形成はヒトへの外挿性は低いことから、本剤で認められた神経内分泌細胞腫はヒトへの外挿性は低いと考えられた。一方、MNNGを用いた二段階発がん性試験（資料48）において高投与量でプロモーション作用による胃粘膜上皮系の腫瘍の増加が認められたが、イニシエーション作用による腫瘍は認められなかった。</p> <p>いずれにしても、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、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。</p> <p>② 鼻部腫瘍</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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いことから、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。</p> <p>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。</p> <p>③ 甲状腺腫瘍</p> <p>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 酵素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。更に、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。</p> <p>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。また、いずれの腫瘍においても、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた。</p>
--	---

ブタクロールは、食品安全委員会において評価（資料 5-52）がなされており、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験②及び③の結果を総合的に判断し、慢性腎症に対する NOAEL 1.0 mg/kg 体重/日安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ブタクロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の母動物の体重減少/増加抑制に対する NOAEL 49 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.49 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

食品安全委員会による評価

(<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20220928173&fileId=210>)

6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるブタクロールの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるブタクロールの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
	2024	農薬原体の組成に係る審査報告書 ブタクロール 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	—
2-1	2021	ブタクロール原体中の成分の種類及びその含有濃度に関する報告書 日産化学株式会社 未公表	日産化学(株)
3-1	1985	VAPOR PRESSURES OF ALACHLOR, BUTACHLOR, ACETOCHLOR, PROPACHLOR, TRIALLATE, CP 103626, METOLACHLOR, AND AMIDOCHLOR Monsanto Company、MSL-4852 未公表	日産化学(株)
3-2	2000	BUTACHLOR PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES Huntingdon Life Science Ltd.、MON 238/002939 GLP、未公表	日産化学(株)
3-3	1983	DETERMINATION OF THE OCTANOL/WATER PARTITION COEFFICIENT OF MAPC PRODUCTS Monsanto Company、MSL-3219 未公表	日産化学(株)
3-4	1978	ENVIRONMENTAL FATE OF BUTACHLOR [2-CHLORO-2',6'-DIETHYL-N-(n-BUTOXYMETHYL)ACETANILIDE] Monsanto Company、MSL-0151 未公表	日産化学(株)
3-5	2001	ブタクロールの水中光分解性試験 株式会社化学分析コンサルタント、GP0107 GLP、未公表	日産化学(株)
3-6	2005	ブタクロールの水中光分解運命 日産化学工業株式会社 生物科学研究所、NCI-2005-021 GLP、未公表	日産化学(株)
3-7	1984	UV及びIRスペクトルの測定条件 財団法人日本食品分析センター、17071373-1/17071373-2 未公表	日産化学(株)
3-8	2001	Nuclear Magnetic Resonance and Mass Spectral Characterization of Alachlor and Butachlor Monsanto Company、MSL-17524 GLP、未公表	日産化学(株)
4-1	2021	Amended from M-743379-01. 2017 Analytical Profile of MON 12301 (Butachlor Technical) from Monsanto Muscatine Plant Bayer CropScience LP、PCH-2017-0116 GLP、未公表	日産化学(株)
5-1	1998	The Absorption, Distribution, Elimination and Metabolism of Butachlor in Sprague-Dawley Rats GLP、未公表	日産化学(株)
5-2	1983	The Metabolism of Butachlor in the Rat Part I. Excretion and Tissue Distribution of Butachlor and Its Metabolites After Oral Administration GLP、未公表	日産化学(株)

5-3	1982	THE METABOLISM OF BUTACHLOR IN THE RAT. PART II: IDENTIFICATION, CHARACTERIZATION AND QUANTIFICATION OF BUTACHLOR AND ITS METABOLITES AFTER ORAL ADMINISTRATION 未公表	日産化学(株)
5-4	1994	The Metabolism of Butachlor in the Rat. Part II: Identification, Characterization and Quantification of Butachlor and Its Metabolites after Oral Administration GLP、未公表	日産化学(株)
5-5	1987	A Study of the Metabolism of Butachlor in the Rat Following Intravenous Administration. Part I Excretion and Tissue Distribution GLP、未公表	日産化学(株)
5-6	1987	A STUDY OF THE METABOLISM OF BUTACHLOR IN THE RAT FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION. PART II: IDENTIFICATION OF METABOLITES AND PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF METABOLITE FORMATION IN THE EXCREMENT GLP、未公表	日産化学(株)
5-7	1984	Pharmacokinetic Study of Butachlor in Rhesus Monkeys Following Intravenous Administration GLP、未公表	日産化学(株)
5-8	1986	A METABOLISM STUDY OF BUTACHLOR IN RHESUS MONKEYS FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION: PART I. EXCRETION OF 14C-ACTIVITY IN URINE AND FECES GLP、未公表	日産化学(株)
5-9	1986	A METABOLISM STUDY OF BUTACHLOR IN RHESUS MONKEYS FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION: PART II. ANALYSIS OF METABOLITES IN EXCRETA AND COMPARISON OF THE RESULTS WITH THOSE FROM A SIMILAR STUDY IN RATS. GLP、未公表	日産化学(株)
5-10	1992	Comparison of the Distribution and Excretion of Butachlor in the Sprague-Dawley, Fisher and Long-Evans Rat and CD-1 Mouse GLP、未公表	日産化学(株)
5-11	1985	AN IN VITRO INTERSPECIES COMPARISON OF BLOOD BINDING WITH BUTACHLOR 未公表	日産化学(株)
5-12	1980	ブタクロールのラットにおける急性毒性試験報告 未公表	日産化学(株)
5-13	2021	Butachlor: Acute Oral Toxicity Study in Rats GLP、未公表	日産化学(株)
5-14	1976	ブタクロールのマウスにおける急性毒性試験報告 未公表	日産化学(株)
5-15	1979	ACUTE DERMAL TOXOCITY IN THE RABBITS 未公表	日産化学(株)
5-16	1982	AN ACUTE INHALATION TOXICITY STUDY OF BUTACHLOR IN THE RAT 未公表	日産化学(株)
5-17	1998	Acute Inhalation Study of Butachlor GLP、未公表	日産化学(株)

5-18	1979	PRIMARY DERMAL IRRITATION STUDY IN RABBITS 未公表	日産化学(株)
5-19	1979	RABBIT EYE IRRITATION STUDY 未公表	日産化学(株)
5-20	1983	A DERMAL SENSITIZATION STUDY IN GUINEA PIGS 未公表	日産化学(株)
5-21	1987	ブタクロールのラットにおける 13 週間亜急性経口毒性試験 GLP、未公表	日産化学(株)
5-22	1980	A THREE MONTH FEEDING STUDY OF BUTACHLOR IN MICE 未公表	日産化学(株)
5-23	1987	ブタクロールのビーグル犬における 12 カ月間経口慢性毒性試験 GLP、未公表	日産化学(株)
5-24	1982	21-Day Dermal Toxicity Study in Rabbits. 未公表	日産化学(株)
5-25	1979	FINAL REPORT ON SALMONELLA MUTAGENICITY ASSAY OF BUTACHLOR (TECHNICAL) 未公表	日産化学(株)
5-26	1994	Amended Report for Ames/Salmonella Mutagenicity Assay of Butachlor GLP、未公表	日産化学(株)
5-27	2021	Butachlor: A bacterial reverse mutation test GLP、未公表	日産化学(株)
5-28	1994	Mutagenicity Test on Butachlor Technical Grade, Measuring Chromosomal aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells : With Multiple Harvests and a Confirmatory Assay GLP、未公表	日産化学(株)
5-29	1984	AN ASSESSMENT OF THE MUTAGENIC POTENTIAL OF BUTACHLOR UTILIZING THE MOUSE MICRONUCLEUS ASSAY GLP、未公表	日産化学(株)
5-30	1984	Dominant Lethal Study in Mice (IR-83-336) 未公表	日産化学(株)
5-31	1990	ブタクロールのラットにおける 24 カ月間経口慢性毒性・発癌性試験 GLP、未公表	日産化学(株)
5-32	1983	A Two Year Chronic Feeding Study of Butachlor in Rats 未公表	日産化学(株)

5-33	2009	Consensus Diagnoses and Mode of Action Framework for the Formation of Gastric Tumors in Rats Treated with the Chloroacetanilide Herbicides Alachlor and Butachlor 未公表	日産化学(株)
5-34	1994	Rerospective Re-Evaluation of Rat Gastric Histologic Sections from a Two-Year Chronic Feeding Study of Butachlor GLP、未公表	日産化学(株)
5-35	1988	A Two-Year Chronic Feeding Study of Butachlor in Rats 未公表	日産化学(株)
5-36	1985	Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Mice 未公表	日産化学(株)
5-37	1984	A Two-Generation Reproduction Study in Rats with Butachlor 未公表	日産化学(株)
5-38	1980	Teratology Study in Rats 未公表	日産化学(株)
5-39	1980	Teratology Study in Rabbits 未公表	日産化学(株)
5-40	1991	ブタクロールの生体の機能に及ぼす影響に関する試験 未公表	日産化学(株)
5-41	1994	Gastric Tumor Initiation/Promotion Study of Butachlor in Sprague-Dawley Rats GLP、未公表	日産化学(株)
5-42	1995	A Study of the Mechanism of Butachlor Induced Carcinogenicity in Female Sprague-Dawley Rats GLP、未公表	日産化学(株)
5-43	1994	Evaluation of Gastric Tumors in Female Sprague-Dawley Rats Fed Butachlor for 20 Months GLP、未公表	日産化学(株)
5-44	1994	ブタクロール長期投与 Sprague-Dawley 系ラットにおける胃の病理組織学的検討 GLP、未公表	日産化学(株)
5-45	1996	Quantitation of Gastric Parietal Cells In Female Rats Exposed To Chloracetanilide Herbicides 未公表	日産化学(株)
5-46	1994	A Study of the Effect of Butachlor on Cell Proliferation in the Glandular Stomach and Nasal Tissue of the Rat GLP、未公表	日産化学(株)
5-47	1994	ブタクロールのラットにおける 13 週間亜急性経口毒性試験、胃における増殖細胞核抗原 (PCNA) 免疫組織化学追加試験 GLP、未公表	日産化学(株)

5-48	1994	A Study of the Effect of Butachlor on Cell Proliferation in Selected Tissues of the Mouse GLP、未公表	日産化学(株)
5-49	1995	Effects of Butachlor on Cell Proliferation and Mucosal Thickness in the Gastric Tissue of Female Rhesus Monkeys GLP、未公表	日産化学(株)
5-50	1993	A Study of the Effect of Butachlor on Oxidized and Reduced Glutathione in Glandular Stomach and Liver of Rats GLP、未公表	日産化学(株)
5-51	2021	Yoshida M : Chloroacetanilide herbicide-induced rat enterochromaffin cell tumors: a case study within the context of the IPCS framework, for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans : JOURNAL OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY, 34(3), 213-222, 2021 公表	—
5-52	2023	農薬評価書 ブタクロール 食品安全委員会 公表	—