

農薬評価書

ベノキサコール

2010年9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	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット（排泄及び分布）①	7
(2) ラット（排泄及び分布）②	7
(3) ラット（代謝物同定）	8
(4) ヤギ	8
(5) ニワトリ	9
2. 植物体内運命試験	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 土壌中運命試験	11
(2) 土壌吸着試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
5. 土壌残留試験	11
6. 作物残留試験	11
7. 一般薬理試験	11
8. 急性毒性試験	11
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	12
10. 亜急性毒性試験	12
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	12
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	13
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）①	13

(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	13
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	14
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	14
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	14
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	15
1 2. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	16
(2) 発生毒性試験(ラット)	17
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	17
1 3. 遺伝毒性試験	18
Ⅲ. 食品健康影響評価	19
・別紙1: 代謝物/分解物略称	23
・別紙2: 検査値等略称	24
・参照	25

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2008年 3月 11日 厚生労働大臣より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 0311010 号）、
関係書類の接受（参照 2～8）
2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 3月 3日 第 31 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
2010年 7月 29日 第 342 回食品安全委員会（報告）
2010年 7月 29日 から 8月 27日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 9月 29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
2010年 9月 30日 第 349 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)	(2009年 7月 1日から)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*：2009年 7月 9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	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
白井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
西川秋佳

若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
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
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
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
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
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

要 約

薬害軽減剤である「ペノキサコール」(CAS No.98730-04-2)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、試験条件等の詳細が一部不明なものがあったものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし及びばれいしょ)、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)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ペノキサコール投与による影響は、主に前胃(上皮過形成及び角化亢進等)、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)及び血液(貧血、イヌ)に認められた。繁殖能に対する影響及び調べられた試験条件下では遺伝毒性は認められなかった。発生毒性試験において、ラットの胎児に低体重、骨格及び内臓変異の発生頻度増加並びに内臓異常の発現が、ウサギの胎児に骨格異常の発生頻度増加が認められたが、いずれも母動物に毒性が発現する用量での所見であり、母動物に毒性が生じない用量では胎児に対する影響はみられていない。発がん性試験において、ラット及びマウスで前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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/発がん性併合試験における0.4 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.004 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

薬害軽減剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベノキサコール

英名：benoxacor

3. 化学名

IUPAC

和名：(±)-4-ジクロロアセチル-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2*H*-1,4-
ベンゾキサジン

英名：(±)-4-dichloroacetyl-3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-1,4-
benzoxazine

CAS (No.98730-04-2)

和名：(±)-4-(ジクロロアセチル)-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2*H*-1,4-
ベンゾキサジン

英名：(±)-4-(dichloroacetyl)-3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-1,4-
benzoxazine

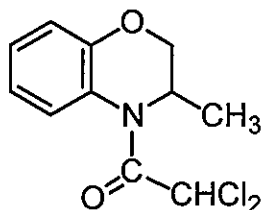
4. 分子式

$C_{11}H_{11}Cl_2NO_2$

5. 分子量

260.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベノキサコールは、チバガイギーAG（現シンジェンタ AG）により開発された薬害軽減剤であり、とうもろこしにおいて主に発芽苗より吸収され、除草剤メトラクロールの解毒代謝を促進するとされている。米国でとうもろこし等を対象として農薬登録されている。国内では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2～7)

米国資料を参照した各種毒性試験[II.10～13]は、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認された。

各種運命試験[II.1～2]は、ベノキサコールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの(以下「 ^{14}C -ベノキサコール」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ベノキサコールに換算した。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(排泄及び分布)①

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に ^{14}C -ベノキサコールを 500 mg/kg 体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与して、尿及び糞中排泄並びに体内分布試験が実施された。

投与後 72 時間における各試料からの回収放射能は表 1 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。投与 72 時間後における臓器及び組織中残留放射能は 0.5% TAR 未満であつた。(参照 6)

表 1 投与後 72 時間における各試料からの回収放射能 (%TAR)

試料	雄	雌
尿	75.7	82.2
糞	20.6	18.2
肝臓	0.15	0.18
赤血球	0.02	0.03
その他の組織	0.03	0.03
カーカス ¹	0.21	0.05
$^{14}\text{CO}_2$	0.05	0.04
揮発性物質	0.03	0.04
ケージ洗浄液	0.21	0.21
総回収放射能	96.4	101

(2) ラット(排泄及び分布)②

SD ラット(投与群: 一群雌雄各 5 匹、対照群: 雌雄各 1 匹)に、 ^{14}C -ベノキサコールを 0.5 mg/kg 体重(以下[1.]において「低用量」という。)若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、 ^{14}C -ベノキサコールを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄並びに体内分布試験が実施された。

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)。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。排泄は速やかで、低用量の単回及び反復投与群では、尿中排泄量の大部分が投与後 24 時間で排泄されたが、高用量群では排泄時間に遅延が認められた。

いずれの投与群においても、投与 168 時間後における臓器及び組織中残留放射能は 0.5% TAR 未満であつた。低用量群では臓器及び組織中残留放射能の大部分が肝臓に、少量が腎臓及び赤血球に認められ、高用量群では大部分が肝臓、腎臓及び赤血球に、少量が肺及び脾臓に認められた。

尿中排泄率に基づき、投与後 168 時間における体内吸収率は低用量群で 70% 以上、高用量群で 60% 以上と推定された。(参照 6)

表 2 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口 ^a	
	0.5		500		0.5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (投与後 24 時間)	70.9	64.5			65.8	74.9
尿 (投与後 168 時間)	72.8~77.7		61.5~72		74	80.9
糞 (投与後 168 時間)	10.6~13.8		12.3~15		16.7~17.3	
総回収放射能	85.8~91.1		77.7~85.9		93.8~99.4	

^a: 最終投与後 24 及び 168 時間における排泄率を示す、/: データなし

(3) ラット (代謝物同定)

排泄及び分布試験 [1. (2)] の高用量群のラットから採取した尿試料を用いて、代謝物同定試験が実施された。

その結果、尿中から 6 種類の代謝物 (A1、A2、B1、B2、C 及び D) が同定された。主要代謝反応は、グルタチオン抱合による脱ハロゲン化、ジクロロアセチル側鎖の脱アセチル化及びフェニル基の水酸化であると考えられた。(参照 6)

(4) ヤギ

泌乳期ヤギ (アルパイン種及びラマンチャ種各 1 匹) に、¹⁴C-ベノキサコール 76.7 mg (51 ppm 混餌相当量) を 1 日 1 回、3 日間カプセル経口投与し、最終投与 4 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 3 に示されている。

投与放射能の大部分が尿及び糞中に排泄された。

乳汁では、水溶性画分中放射能から唯一同定された代謝物として B1 (12% TRR, 0.012 µg/g) が検出された。脱抱合反応を行った後のアグリコン画分からは A1、A2、C 及び D が少量検出された。

肝臓中の主要代謝物は B1 (0.016 µg/g) であつた。ベノキサコールは酵素

的加水分解を受けた後、少量の B1、A1、A2、D 及び G が生成されると考えられた。

腎臓では親化合物が 0.3%TRR 検出された他、代謝物 A1 (0.57%TRR)、B1 (0.84%TRR) 及び D (0.35%TRR) が同定された。脱抱合反応を行った後のアグリコン画分では代謝物 A1 (5.5%TRR)、B1 (3.02%TRR)、C (1.28%TRR) 及び G (2.43%TRR) が検出された。

尿中からは親化合物及び腎臓と同様の代謝物が検出された。糞中には親化合物が 50%TRR 以上排泄され、代謝物は同定されなかった。(参照 7)

表 3 ヤギの各試料における放射能分布 (µg/g)

試料	アルパイン種ヤギ	ラマンチャ種ヤギ
乳汁	0.059~0.088 (0.086) ^a	0.095~0.107 (0.111) ^a
尿	27.1	30.1
糞	22.8	26.7
血液 (最高値)	0.019	
腎臓	0.996	0.71
肝臓	0.49	0.54
大網又は背部脂肪	0.029~0.042	

^a: 括弧内は最終投与 4 時間後の値

(5) ニワトリ

33 週齢 (産卵期) のニワトリ (白色レグホン種、雌 10 羽) に ¹⁴C-ベノキサコール 6 mg (47 ppm 混餌相当量) を 1 日 1 回、8 日間カプセル経口投与し、最終投与 18 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 4 に、代謝物は表 5 に示されている。

卵白では投与期間を通じて残留放射能濃度に変化はみられなかったが、卵黄中放射能濃度は投与回数が増すごとに増加した。

卵黄、腎臓及び肝臓において共通の代謝物 (A1、A2、B1 及び C) が検出され、排泄物中からも卵黄中と同様の代謝物が検出されたが、その他大部分が未同定であった。(参照 7)

表 4 ニワトリの各試料における放射能分布 (µg/g)

試料	放射能濃度
皮膚、脂肪及び筋	0.02 ~ 0.078
腎臓	0.82 ~ 1.33
肝臓	1.62 ~ 1.76
卵白	0.01 (投与 1 日後) ~ 0.03 (投与 5 日後)
卵黄	ND/0.001 (投与 1 日後) ~ 0.411/0.432 (投与 7 及び 8 日後)
全卵	0.146 (最高値)

ND: 検出されず

表5 ニワトリの各試料における代謝物 (μg/g)

試料	総残留放射能	ベノキサコール	代謝物				
			A1	A2	B1	C	E
卵黄	0.27	0.027	0.014	0.002	0.0035	0.004	0.002
腎臓	1.34	0.133	0.0002	0.0004	0.002	0.002	-
肝臓	1.76	0.018	0.007	0.016	0.0035	0.00018	-

- : 検出されず

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ベノキサコールを約 140 又は 1,400 g ai/ha の用量で土壌に混和処理し、この処理土壌とメトラクロール製剤とを混合した土壌を用いてとうもろこし及びばれいしょ (いずれも品種不明) が栽培された。とうもろこしでは処理 14、30、47、60、81、88 (サイレージ用刈取り期) 及び 112 日後 (成熟期) に、ばれいしょでは処理 14、30、42、60、81 及び 95 日後 (成熟期) に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、とうもろこし (品種不明) では 5 mg、ばれいしょ (品種: Green Mountain White) では 10 mg の ¹⁴C-ベノキサコールを第一節間に注入する代謝試験並びに ¹⁴C-ベノキサコールを用いたとうもろこしの細胞培養による代謝試験が実施された。

土壌混和処理後の各試料中の総残留放射能は表 6 及び 7 に示されている。

とうもろこし及びばれいしょのいずれにおいても、未成熟期における ¹⁴C-ベノキサコールの吸収は速やかで、その後は減少した。成熟につれて水分が失われることにより、残留放射能濃度はやや増加した。

残留放射能成分のプロファイルは、土壌混和処理後の植物体、培養細胞及び節間注入した植物体で同様であった。いずれの試料においても親化合物が 5%TRR (0.03 mg/kg) 検出された。主要代謝物は C であり、成熟期のとうもろこしの茎で 8%TRR (0.024 mg/kg)、とうもろこしの培養細胞で 47.6% (2.3 mg/kg) 検出された。その他にマイナーな代謝物として D (0.008 mg/kg)、K (0.003 mg/kg) 及び L (0.003 mg/kg) が同定された。主要代謝反応は、還元的脱ハロゲン化 (GSH 依存) であると考えられた。(参照 7)

表6 とうもろこしの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

処理後 日数	試料	処理濃度 (g ai/ha)	
		140	1,400
14 日	未成熟植物体	0.135	0.886
60 日	未成熟植物体	0.037	0.098
112 日	茎	0.052	0.166
	茎	0.08	0.3
	穀粒	0.188	0.115

表7 ばれいしよの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

処理後日数	試料	処理濃度 (g ai/ha)	
		140	1,400
14日	茎葉	0.131	0.854
42日	茎葉	0.039	0.158
81日	茎葉	0.70	
95日	茎葉	0.108	0.495
	塊茎	0.032	0.109

/: データなし

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

土壌中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 土壌吸着試験

有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 42~176 であった。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ベノキサコールの加水分解試験の結果、pH 3、5、7 及び 9 における半減期はそれぞれ 670、922、46~56 及び 13~19 日であった。ベノキサコールは中性及びアルカリ条件下ではわずかながら分解したが、酸性条件下での分解は極めて緩慢であった。(参照 6)

5. 土壌残留試験

ベノキサコールは移動性であり、残留性ではない。推定半減期は、好氣的土壌で 49 日、嫌氣的土壌で 70 日であった。(参照 5)

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

ベノキサコールの急性毒性試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 6、9)

表 8 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット	2,000
	ラット	>5,000
経皮	ラット	>5,000
	ウサギ	>2,010
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)
		>2.0

注) いずれも系統、性別及び匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギの眼及び皮膚に対する刺激性はないが、モルモットにおいて皮膚感作性を有する可能性がある。(参照 9)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた経口（原体：0、10、100、300、1,000 及び 6,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (50 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (15 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 9 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ MCV 減少 ・ TP、Glu 及び Glob 減少 ・ T.Bil 及び GGT 増加 ・ 脳絶対重量減少、脳比重量²増加 ・ 心絶対重量減少、心比重量増加 ・ 腎絶対重量減少、腎比重量増加 ・ 副腎絶対重量減少、副腎比重量増加 ・ 肝比重量増加 ・ 精巣比重量増加 ・ 肝臓の門脈域単核細胞浸潤、門脈域色素沈着、門脈周囲に巨核巨細胞出現 ・ 前胃び慢性扁平上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び Ht 減少 ・ MCHC、PLT 及び WBC 増加 ・ TP、Glu 及び Alb 減少 ・ T.Bil、GGT、BUN 及び T.Chol 増加 ・ 脳絶対重量減少 ・ 心絶対重量減少 ・ 腎絶対重量減少、腎比重量増加 ・ 副腎絶対重量減少 ・ 肝臓の門脈域単核細胞浸潤、門脈域色素沈着、門脈周囲に巨核巨細胞出現 ・ 前胃び慢性扁平上皮過形成
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 脳、心及び肝比重量増加
300 ppm 以下		毒性所見なし

² 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（マウス）

Tif: MAGf マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた経口（原体：0、50、500、2,000 及び 6,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で腎皮質線維化及び石灰化等が、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm（雄：70.7 mg/kg 体重/日、雌：99.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5）

表 10 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"> ・死亡（3 例） ・円背位、立毛、呼吸困難、 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少（第 1 週） ・食餌効率低下（第 1 週） ・網赤血球数増加 ・Alb 減少 ・AST 及び ALP 増加 ・肝細胞壊死 ・小葉間胆管増生 ・尿細管急性病変 ・尿細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 減少 ・Glob 減少 ・肝絶対重量増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞壊死 ・小葉間胆管増生
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・PLT 増加 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・腎皮質線維化及び石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・PLT 増加 ・肝比重量及び対脳重量比増加 ・腎絶対重量、比重量及び対脳重量比増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.25、1、5、50 及び 150 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、雄ではいずれの投与群でも毒性所見は認められず、雌では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で肝（胆嚢を含む）比重量増加が、150 mg/kg 体重/日投与群で RBC、Ht 及び Hb 減少並びに Alb 及び TP 減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 150 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、5）

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）②

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験①[10. (3)]を補足するため、ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群において、投与 5 週に雄 1 例が死亡し、投与 6 週に雌 1 例が切迫と殺された。生存動物には削瘦、蒼白、脱水、食欲不振、運動失調、無気力、衰弱及び糞量減少が観察され、雌雄いずれにおいても体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

血液学的検査では、雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少並びに PLT 増加、血液生化学的検査では、雌雄で TP、Alb、Glob、A/G 比、Cre、Glu 及びカルシウム減少がみられた。臓器重量の変化では、雌雄で肝（胆嚢を含む）絶対及び比重量増加、腎及び副腎比重量増加が、雄で精巣絶対重量減少が認められた。病理組織学的検査では、雌雄で胆管増生、門脈周囲性線維化、類洞内及び門脈域胆汁色素沈着並びに腎近位尿細管空胞化及び胃壁細胞空胞化が、さらに、雄では肝細胞空胞化、骨髓低形成及び胸腺萎縮も認められた。(参照 4)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5、40 及び 80 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 11 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で肝補正重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5)

表 11 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
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、MCV 及び MCH 減少 ・Bil 増加 ・脾重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦 ・Hb 減少 ・Bil 増加
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦 ・体重増加量減少 ・Hb 及び PCV 減少 ・肝及び腎補正重量³増加 ・腎近位尿細管色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・肝補正重量増加 ・腎近位尿細管色素沈着
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)

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、500 及び 1,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

³ 最終体重を共変量として補正した値（以下同じ）。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 12 に、前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度は表 13 に示されている。

投与に関連した腫瘍性変化として、1,000 ppm 投与群の雌雄で前胃の非腺胃部又は境界縁における扁平上皮乳頭腫が、さらに、同群の雌では非腺胃部の扁平上皮癌が観察され、いずれの発生頻度にも有意な増加傾向が認められた。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化が、雌で前胃上皮過形成及び角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm（雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5）

表 12 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び Glob 減少 ・ 肝補正重量増加 ・ 前胃上皮隆起 ・ 前胃上皮過形成及び角化亢進 ・ 前胃乳頭腫状過形成 ・ 肺血管石灰化 ・ 脾ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量減少 ・ 前胃突出物 ・ 前胃上皮隆起 ・ 前胃乳頭腫状過形成 ・ 嚢胞性胆管 ・ 卵胞嚢胞 ・ 卵巣黄体欠損
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ 前胃突出物 ・ 肝臓の風船細胞出現 ・ 心筋変性、線維化、空胞化及び細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脂肪組織減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前胃上皮過形成及び角化亢進
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 13 前胃の扁平上皮乳頭腫及び癌の発生頻度

投与群 (ppm)		0	10	50	500	1,000
雄	前胃扁平上皮乳頭腫	0/70	0/70	0/70	0/70	4/70 #
	前胃扁平上皮癌	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70
雌	前胃扁平上皮乳頭腫	0/70	0/70	0/70	1/70	4/70 #
	前胃扁平上皮癌	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70 #

: 有意な増加傾向あり (Peto 検定)

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄 50 匹）を用いた経口（原体：0、10、30、600 及び 1,200 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 14 に、前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度は表 15 に示されている。

投与に関連した腫瘍性変化として、1,200 ppm 投与群の雌雄で、前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度の有意な増加が認められ、さらに、同群の雄では前胃の扁平上皮癌の有意な増加傾向が認められた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で肝補正重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 30 ppm（雄：3.7 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5）

表 14 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率軽度低下 ・ 前胃境界縁隆起及び肥厚 ・ 前胃乳頭腫状過形成 ・ 前胃上皮過形成 ・ 脂肪組織減少 ・ 腎退色 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝腫大 ・ 肝実質炎症性細胞浸潤 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 出血性卵巣嚢胞
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝補正重量増加 ・ 前胃突出物 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝補正重量増加 ・ 前胃突出物 ・ 前胃境界縁隆起及び肥厚
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 15 前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度

投与群 (ppm)		0	10	30	600	1,200
雄	前胃扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	2/50	6/50 *
	前胃扁平上皮癌	0/50	1/50	0/50	1/50	3/50#
雌	前胃扁平上皮乳頭腫	1/50	0/50	0/50	1/50	10/50 **
	前胃扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	1/50	1/50

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 直接確率計算法)、# : 有意な増加傾向あり (Peto 検定)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、500 及び 1,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 50 ppm (P 雄：3.55 mg/kg 体重/日、P 雌：4.51 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.20 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.57 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 4、5）

表 16 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm			・体重増加抑制	
	500 ppm 以上	・体重増加抑制		500 ppm 以下	
	50 ppm 以下	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 23 匹）の妊娠 6～15 日に経口（原体：0、1、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 を含む 0.5%CMC 水溶液）投与して、発生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 17 に示されている。400 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、内臓変異又は異常を有する胎児及び腹の発生頻度には統計学的な有意差はみられなかったが、米国 EPA では検体投与の影響と判断している。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、5）

表 17 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、円背位、尿汚染、被毛粗剛、脱毛 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 妊娠子宮重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生存胎児数減少 ・ 早期胚死亡数増加 ・ 低体重 ・ 骨格変異（頭骨、椎骨、胸骨分節、中足骨及び恥骨の未骨化又は骨化遅延）増加 ・ 内臓変異（腎乳頭小型化、尿管拡張、側脳室拡張及び斑状肝）増加 ・ 内臓異常（心臓又は血管系の異常：2 例/2 腹）
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

HRA ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に経口（原体：0、0.5、2.5、12.5 及び 62.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 を含む 0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、62.5 mg/kg 体重/日投与群で、母動物では妊娠 11～15 日における摂餌量の有意な減少が、胎児では肋骨異常を伴う又は伴わない椎骨異常の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5)

1.3. 遺伝毒性試験

ベノキサコール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 18 に示されているとおりすべて陰性であり、調べられた試験条件下ではベノキサコールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4～6)

表 18 遺伝毒性試験結果概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA1537、TA1538 株)	1,000~4,000 µg/7 [°] 経口 (+/-S9) 250~4,000 µg/7 [°] 経口 (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA1537、TA1538 株)	1,000~8,000 µg/7 [°] 経口 (+/-S9) 250~4,000 µg/7 [°] 経口 (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.008 ~20 µg/mL 0.0004 ~10 µg/mL	陰性
		ラット肝細胞	0.1~20 µg/mL	陰性
		ヒト線維芽細胞	0.5 ~62.5 µg/mL (-S9)	陰性
in vivo	小核試験	チャイニーズハムスター（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	1,250, 2,500, 5,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

*：別に実施された Ames 試験（2 試験、使用菌株不明）において、TA98、TA1537 及び TA1538 株で有意な増加があったため、確認試験として実施された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「ベノキサコール」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、試験条件等の詳細が一部不明なものがあったものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識したベノキサコールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたベノキサコールの吸収、代謝及び排泄は速やかであった。投与後 168 時間における体内吸収率は低用量群で 70%以上、高用量群で 60%以上と推定された。投与 168 時間後の臓器及び組織中残留放射能は 0.5% TAR 未満であり、体内への残留傾向は認められなかった。尿中で 6 種類の代謝物 (A1、A2、B1、B2、C 及び D) が検出された。主要代謝反応は、グルタチオン抱合による脱ハロゲン化、フェニル基の水酸化及び脱アセチル化であると考えられた。主要排泄経路は尿中 (投与後 168 時間で 62~81% TAR)、次いで糞中 (投与後 168 時間で 11~17% TAR) であった。

¹⁴C で標識したベノキサコールのとうもろこし及びばれいしょを用いた植物体内運命試験の結果、主要代謝物は C であり、主要代謝反応は還元的脱ハロゲン化であると考えられた。C の生成量は不明であるが、米国において規制対象物質はベノキサコールのみとされている。

各種毒性試験結果から、ベノキサコール投与による影響は、主に前胃 (上皮過形成及び角化亢進等)、肝臓 (小葉中心性肝細胞肥大等) 及び血液 (貧血、イヌ) に認められた。繁殖能に対する影響及び調べられた試験条件下では遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットの胎児に低体重、骨格及び内臓変異の発生頻度増加並びに内臓異常の発現が、ウサギの胎児に骨格異常の発生頻度増加が認められたが、いずれも母動物に毒性が発現する用量での所見であり、母動物に毒性が生じない用量では胎児に対する影響はみられていない。

発がん性試験において、ラット及びマウスで前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度増加又は増加傾向が認められた。米国では、ラット及びマウスの前胃では上皮過形成又は角化亢進等の病変が認められたことから、刺激作用による細胞増殖を介した発がん作用によるものと推定している。食品安全委員会は、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベノキサコール (親化合物のみ) と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 19 に示されている。

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/発がん性併合試験の0.4 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 19 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、300、1,000、 6,000 ppm	5	雄：50 雌：15
		雌雄：0、0.5、5、15、 50、300	雄：腎症発生頻度増加	雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、50、500、1,000 ppm	雄：0.4 雌：0.6	雄：0.4 雌：0.6
		雄：0、0.4、2.0、20.6、 41 雌：0、0.6、2.8、28.2、 59	小葉中心性肝細胞肥大及 び空胞化（雄） （前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加）	雄：小葉中心性肝細胞肥大 及び空胞化等 雌：前胃上皮過形成及び角 化亢進 （前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加）
2世代 繁殖試験	0、10、50、500、1,000 ppm	親動物及び繁殖能 雄：3.55 雌：4.51	親動物及び児動物 P雄：3.55 P雌：4.51 F ₁ 雄：4.20 F ₁ 雌：4.57	
	P雄：0、0.69、3.55、34.8、 68.8 P雌：0、0.81、4.51、41.2、 82.3 F ₁ 雄：0、0.83、4.20、45.5、 89.2 F ₁ 雌：0、0.92、4.57、49.2、 93.5	親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は 認められない）	親動物及び児動物：体重増 加抑制 （繁殖能に対する影響は 認められない）	
	0、1、100、400	母動物及び胎児：100	母動物及び胎児：100	
発生毒性 試験		母動物：体重増加抑制、摂 餌量減少等 胎児：低体重、生存胎児数 減少、早期胚吸収増加、内 臓変異、内臓奇形及び骨格 変異増加	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、500、2,000、6,000 ppm	雄：70.7 雌：99.8	雄：70.7 雌：99.8
雄：0、7.14、70.7、290、 1,100 雌：0、9.53、99.8、382、 1,470		雄：腎皮質線維化及び石灰 化 雌雄：飲水量増加、PLT 増 加、肝及び腎比重量増加	雄：腎皮質線維化及び石灰 化等 雌：腎絶対及び比重量増加 等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国 ²⁾	食品安全委員会
	18 カ月間 発がん性 試験	0, 10, 30, 600, 1,200 ppm	雄：3.7 雌：4.7	雄：3.7 雌：4.7
		雄：0, 1.2, 3.7, 75, 167 雌：0, 1.6, 4.7, 93, 201	雌雄：肝補正重量増加 (前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加)	雌雄：肝補正重量増加等 (前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 0.5, 2.5, 12.5, 62.5	母動物及び胎児：12.5 母動物：摂餌量減少 胎児：肋骨異常を伴う又は 伴わない椎骨異常の発生 頻度増加	母動物及び胎児：12.5 母動物：摂餌量減少 胎児：肋骨異常を伴う又は 伴わない椎骨異常の発生 頻度増加
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 0.25, 1, 5, 50, 150	5 肝(胆嚢を含む)比重量増加	雄：150 雌：5 雄：毒性所見なし 雌：肝(胆嚢を含む)比重量 増加等
	90 日間 亜急性 毒性試験 (補足試験)	0, 400	— 肝(胆嚢を含む)比重量増加 等	— 雌雄：肝(胆嚢を含む)比重 量増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 1, 5, 40, 80	5 雄：体重増加量減少 雌雄：肝及び腎補正重量増 加、腎リポフスチン沈着	雌雄：5 雄：体重増加抑制等 雌：肝補正重量増加等
ADI (cRfD)			NOEL：0.4 UF：100 cRfD：0.004	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

—：無毒性量は設定できなかった。

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

²⁾：米国ではすべて NOEL が示されている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
A1	deacetylated hydroxylated metabolite	3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazine
A2	hydroxylated alcohol	—
B1	hydroxylated metabolite (hydroxylated aromatic ring/ phenyl ring/ nitrogen ring metabolite)	—
B2	—	—
C	alcohol metabolite dechlorinated metabolite	3,4-dihydro-4-(hydroxyacetyl)-3-methyl-2 H-1,4-benzoxazine
D	deacetylated metabolite	—
E	another hydroxylated ring metabolite	—
G	hydroxy benzoxazine	—
K	cyclic amide metabolite	—
L	methylated alcohol metabolite	—

— : 参照資料に記載がなく不明

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
CMC	カルボキシメチルセルロース
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
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US.EPA : Federal Register / Vol.70, No.80, 21628-21631 /Wednesday, April 27, 2005 / Rules and Regulations (2005)
- 3 US.EPA : Benoxacor. Chronic Dietary Exposure Assessment for Benoxacor Safener in Metolachlor and S-metolachlor Formulations. (2005)
- 4 US.EPA : HIRAC Briefing Package (1998)
- 5 US.EPA : Federal Register / Vol.63, No.30, 7299-7305 / Friday, February 13, 1998 / Rules and Regulations (1998)
- 6 US.EPA : Carcinogenicity Peer Review Meeting on Benoxacor. (1997)
- 7 US.EPA : Exemption from the Requirement of a Tolerance. (1989)
- 8 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311010 号）
- 9 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver. 4.0 : BCPC (British Crop Protection Council)