

【総合報文】

6,6'-di-*tert*-Butyl-2,2'-methylene di-*p*-cresol の水中での
生物学的利用能に関する SIAM-11 での議論

Discussions on the bioavailability of 6,6'-di-*tert*-Butyl-2,2'-methylene di-*p*-cresol in
water at SIAM-11

齋藤 昇二
住友化学株式会社
Shoji Saito

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

要旨：OECD 高生産量化学物質初期評価会議において国際化学工業協会協議会の作成した初期リスク評価書の審査が実際に行なわれたのは2001年1月に米国Orlandで開催された第11回目からである。ここでは当社が提出した6,6'-di-*tert*-Butyl-2,2'-methylene di-*p*-cresolの初期リスク評価書の概要を紹介すると共に、水棲生物試験の結果の審査で問題となった本物質の水中での生物学的利用能に関する議論について触れ、最終的に分子の立体的かさ高さに着目した理論的考察によりこれら結果の承認が得られたのでその概要を述べる。

キーワード：HPV、SIDS、生物学的利用能

Abstract: It was the 11th SIDS, the Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting (SIAM-11, held at Orland, USA) where the initial assessment documents prepared by the International Council of Chemical Associations (ICCA) for the first time were reviewed by the authorities. In this report, the brief summary of the document for 6,6'-di-*tert*-Butyl-2,2'-methylene di-*p*-cresol submitted by Sumitomo Chemical Co., Ltd. is introduced. During the review process, the theoretical investigations on the uptake limitations of this substance to aquatic organisms in relation to the steric effect of the molecule were additionally made since the validity of the test results with aquatic organisms was suspected by the authorities. The outline of this discussion on the bioavailability of the substance in water is also introduced.

Key words: HPV, SIDS, Bioavailability

1. はじめに

経済協力開発機構 (Organization for Economic Co-operation and Development: OECD) の HPV/SIDS (High Production Volume Chemicals/Screening Information Data Set) 点検プログラムは、1992 年から開始され現時点でおよそ 500 物質の評価が完了した。このうち日本政府がスポンサーとなったのは 100 物質であり (厚生労働省、経済産業省、環境省、2005) (社) 日本化学工業協会傘下の国内の化学企業も国際化学工業協会協議会 (International Council of Chemical Associations : ICCA) イニシアティブとしてこれら物質の評価に積極的に参加している。ICCA イニシアティブは 1998 年から開始されたが、実際に化学企業が作成した初期リスク評価書 (いわゆる Dossier 類) が審議されたのは 2001 年 1 月に米国 Orland で開催された初期評価会議 (SIDS Initial Assessment Meeting : SIAM) -11 からである。SIAM-11 では 31 物質の審議が 4 日間にわたって行なわれ、ICCA からは 11 物質 (日本の化学企業からは 3 物質) の初期リスク評価書が提出された (OECD, 2001)。

ここでは当社が対応した 6,6'-di-*tert*-Butyl-2,2'-methylene di-*p*-cresol を取り上げ、初期リスク評価の結果概要を述べる。特に SIAM-11 で大きく取り上げられることになった本物質の水中での生物学的利用能 (Bioavailability) に関する議論に焦点を当て、どのような科学的反論を行なって初期リスク評価書の承認を得ることが出来たのかについて述べる。

2. 初期リスク評価の概要

6,6'-di-*tert*-Butyl-2,2'-methylene di-*p*-cresol は主にポリマーの抗酸化剤や安定剤およびゴム用添加剤として使用されている化合物であり、2000 年の時点で当社製造分を含め国内で年間 1,000-1,200 トン、全世界で 3,300-3,500 トンが生産されている。

この物質の初期リスク評価のため物理化学的性質や暴露に関する情報、ヒト健康影響、および環境影響に関する既知見を調査しその内容を精査した。また、国内についてはヒトおよび環境生物の暴露に関する定量的な情報が得られたのでリスクアセスメントを行ない、これらの結果を初期リスク評価書に取りまとめた。SIAM-11 での審議に先立って、2000 年 10 月には国内 3 省 (経済産業省、厚生労働省、環境省) のレビューの後にこの報告書を OECD 事務局に提出した。その後、SIAM-11 の開催されるおよそ 1 ヶ月前の 2000 年 12 月頃から多数のコメントが各国当局担当者から EDG (Electron Discussion Group) を通じて送られてきた。毒性関係では 5 カ国から 13 のコメントが、また、環境関係では 8 カ国から 27 のコメントが出され、それぞれに対して当社の専門家が科学的考察を行ない、我々の評価の妥当性を再度主張する回答文を作成して OECD 事務局に送付した。そして SIAM-11 ではこれらのうち特にリスクアセスメント上重要となるものについて OHP を用いて補足説明を行ない、各国からの質問やコメントに対応した。会議では純粋に科学的な議論が行なわれ、極めて厳しく、しかし、公正な審議がなされた。

最終的に承認された初期リスク評価書のうち SIAP (SIDS Initial Assessment Profile) の「ヒト健康影響」、「環境影響」および「暴露」の各項目の概要は「2.1」から「2.3」に示すとおりである。詳細は SIAP と SIAR を参照いただきたい (UNEP, 2005)。日本国内における本物質の用途は殆どが工業用に限定され、また、ポリマーなどのマトリックス中に取り込まれた形で使用になるためヒトや環境生物への暴露の可能性は小さい。さらに、生産工場の作業環境や排水のモニタリング結果などからもそのリスクは小さいことが確認された。しかし、欧州の一部の国では用途の違いから消費者暴露などの可能性もあり、従って、モニタリングなどの暴露評価がこれらの国を対象に推奨されることになった。また、その結果によっては分配特性を考慮して底質生物に対する毒性試験を実施することが望ましいとされた。

2.1 ヒト健康影響

本物質の急性毒性は低い。動物への経口投与における半数致死量 (LD_{50} 値) は 5,000 mg/kg より大きい。本物質の皮膚刺激性はなく、眼に対しては中程度の刺激性を示した。ラットの 28 日間反復投与毒性試験 (日本のテストガイドライン (TG))、予備的な生殖毒性スクリーニング試験 (OECD TG 421)、およびラットの 18 ヶ月間慢性毒性試験などの反復投与毒性試験において、精巣上体尾部の精子への影響、段階 19 の精細胞の変性やセルトリ細胞の空胞化など精巣の組織学的変化が 42.3 mg/kg およびそれより高い投与群で観察された。上記の結果に基づき、反復投与毒性の無毒性量 (No Observed Adverse Effect Level : NOAEL) は 12.5 mg/kg/day と判断された。生殖毒性スクリーニング試験 (OECD TG421) においては、黄体数や着床痕跡数および児産数の減少などの生殖に関連するパラメータへの影響が 200 mg/kg/day およびそれより高い投与群で認められた。しかし、50 mg/kg/day では認められなかった。従って、雌の生殖毒性に対する NOAEL は 50 mg/kg/day と判断された。一方、雄の生殖毒性に対する NOAEL は、上記の精巣毒性により 12.5 mg/kg/day である。発生毒性に関しては、児の体重増加抑制や死産数の増加が 800 mg/kg/day で認められ、しかし、200 mg/kg/day では認められなかった。催奇形性についてはラットを用いた 375 mg/kg/day までの投与試験において影響は認められなかった。これらの観察結果に基づいて、発生毒性に対する NOAEL は 200 mg/kg/day と判断された。3 種の細菌を用いた復帰突然変異試験および哺乳動物染色体異常試験は代謝活性化の有無に関わらずいずれも陰性であった (OECD TG 471, 472, 473)。ラットの 18 ヶ月間の慢性混餌試験では 1,000 ppm までの暴露濃度において腫瘍は認められなかったが、この試験は発がん性試験と見なすには不十分である。従って、発がん性については明確な結論を下すことは出来なかった。

2.2 環境影響

本物質は易分解性ではない (MITI (I)法、OECD 301C に相当する易分解性試験法 ; 28 日後の分解度は 0%)。また、OECD 305C (MITI 法と同等の魚介類における濃縮性試験法) に従った測定では高濃縮性ではなかった。環境コンパートメント間の分配特性を推算するフガシティモデルの Level III による計算では、本物質が水系環境に漏出した場合、主に底質に分布することが示唆された。本物質の環境影響に関しては、水棲生物 (すなわち緑藻類、ミジンコおよび魚) に対する毒性のみが実際に測定されている。本物質は水に溶解し難く、ガイドラインが許容する最高分散剤濃度 100 mg/L の条件下においても、均一な溶液は設定濃度 5.0 mg/L までしか得ることが出来なかった。これら水棲生物に対する急性半数致死 (影響) 濃度 ($(L(E))C_{50}$ 値) は全てこの暴露濃度 (すなわち >4.8 ~ 5.0 mg/L の分散上限) よりも大きい。一方、最も低値を示した慢性毒性値 (すなわち 21 日間 - 無影響濃度 (NOEC)) は 0.34 mg/L で、これはオオミジンコ (*Daphnia magna*) の繁殖性試験で求められたものである。そしてこの値もまた本物質の水溶解度 (0.02 mg/L) を超えるものである。これらの見かけの毒性値は全て水溶解度を超えるものであることから、不確実性をいくぶん含んだものと判断された。評価係数として 50 をここで得られた慢性毒性値に適用して水系環境における無影響濃度予測値 (Predicted No Effect Concentration : PNEC) は 0.0068 mg/L と評価された。底質生物に対する毒性の実測値は報告されていないが、欧州の技術指針 (Technical Guidance Document on Risk Assessment: TGD) (EU, 1996) に規定されている平衡分配法 (Equilibrium Partitioning Method) を適用して底質環境に対する暫定的な PNEC を評価すると 2.0 mg/kg となった。

2.3 暴露

本物質の生産量は日本国内では 1,000 ~ 1,200 トン/年、また、全世界では 3,300 ~ 3,500 トン

/年と見積もられた。本物質はその殆どがポリマーやゴムなどのマトリックス中に取り込まれる用途に使用されている。すなわち、ポリマー工業における抗酸化剤や安定剤、ゴム工業での添加剤として使用される。

消費者暴露：ほとんどが工業用途であり、また、製品の特性を考慮すると、日本国内において消費者への暴露は実質起こらないと見なすことができる（物質のマトリックスからの溶出・移行は実質起こらない、すなわち、ポリマーやゴムからの消費者暴露は無視できるレベルと予測される）。

職業暴露：日本国内での生産、加工、使用の各ライフサイクルにおいて、生産と工業的使用がなされる事業所での職業暴露が唯一起こり得ると予測される。生産工場の作業環境のモニタリングに基づいて、産業衛生上の保護具を一切着用しない最悪のケースを想定したときの最大一日摂取量（Estimated Highest Exposure：EHE）は 0.0068 mg/kg/day と評価された。

環境暴露：日本国内での生産、加工、使用において、生産事業所からの水系への漏出の可能性が唯一予測される。

3．水中での生物学的利用能に関する議論

今回の初期リスク評価書作成にあたって「信頼性の高い」既存データとして採用した緑藻類、ミジンコ、および魚の影響評価試験の結果は環境省の生態影響試験事業で測定されたものである（環境省、2005）。また、魚濃縮性の試験結果は化学物質評価研究機構において化学物質審査規制法による既存化学物質点検の一環として測定されたものである（化学物質評価研究機構、1992）。そしてこれらの試験では水に溶解しにくい本物質を暴露水中に均一かつ安定に保つため、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO-40）などの分散剤が用いられ、また、分析感度の制約などから水溶解度（0.02 mg/L）を超える濃度が設定された。これらはいずれも OECD テストガイドラインの規定を満たすものであり、試験は優良試験所規範（Good Laboratory Practice：GLP）に従って適正に行なわれた。

しかし、OECD はこれらの試験が終了し、また、本物質の初期リスク評価書を 2000 年 10 月に OECD 事務局に提出してから後に、新たに試験困難物質に関するガイダンスドキュメント（OECD, 2000）を最終化し、その中で本物質のような難水溶性物質の試験にあたっては、“助剤として HCO-40 のような分散剤を用いることは好ましくなく、また、試験の培地や希釈水中での溶解度を超えない濃度を設定するのが望ましい”というこれまでに無い新たな規定を設けた。そしてその理由として、HCO-40 など分散剤の使用は化学物質と生物間の物理化学的相互作用に影響を及ぼし、見かけの毒性値などを変化させ得ること、また、溶解度を超える暴露は分散状態や乳化状態など真の溶解状態にない画分（不溶画分）の混在につながり、毒性などに最も寄与すると考えられる溶解画分の定量分析を困難にすること、さらに 不溶画分は本来の評価対象にない物理的要因による毒性を発現しかねないことなどを挙げている。特に と は化学物質の水中での生物学的利用能に関係し、これが適正に保たれないと（すなわち低下すると）毒性や濃縮性が過小評価されかねないことを懸念するものである。しかし、どの程度の過小評価が実際に起こり得るのか等の科学的なデータはこのガイダンスドキュメントには一切記されていない。

そして EDG ではこの新たなガイダンスドキュメントに基づき、本物質の環境省および化学物質評価研究機構の水棲生物試験は HCO-40 の使用や溶解度を超える濃度の暴露により濃縮性や毒性を過小評価している恐れがあるとして、試験のやり直しを求めるコメントが多数送られてきた。ここではこの問題にどのように対処し、最終的にこれらの試験結果の承認が得られたのかについて述べる。

3.1 水棲生物試験結果の概要と欧米当局からのコメント

初期リスク評価書に採用した本物質の水棲生物試験結果の代表的なものを表 1 に示す。緑藻類、ミジンコおよび魚の各毒性値は、100mg/L の DMF / HCO-40 (3/1 (w/w)) を助剤に用い、このときの本物質の分散上限が目視観察で 5mg/L と評価されたことからこれを最高濃度に設定して測定されたものである。得られた結果はいずれも本物質の水溶解度 (0.02 mg/L) を超えるものであった。また、濃縮性も分析感度の制約などから 1mg/L および 10mg/L の HCO-40 を助剤とし、本物質の均一な暴露水溶液の得られる 0.1mg/L および 1.0mg/L を設定して測定されたものである。得られた濃縮倍率 (BCF) は 0.1 mg/L 暴露の方が若干高めの値を示したもののいずれも低濃縮性と判定されるものであった。なお、HCO-40 の使用を含めていずれも関連する OECD テストガイドラインの規定に従うものであり、試験の実施において、暴露水中への本物質の析出が観察された例はなかった。

一方、前述のとおり SIAM-11 のおよそ 1 ヶ月前の EDG において、英国、米国、フランスおよび OECD コンサルタントから試験のやり直しを求めるコメントが送られてきた。いずれも新たに最終化した試験困難物質に関する OECD ガイダンスドキュメントの規定に従っていないことを問題とするものであった。本物質のオクタノール / 水系の分配係数の対数値 (logP) は 6.25 であり、この物性に基づけば水棲生物への高い濃縮性と強い毒性が懸念される。logP で表される疎水性の高い化学物質は一般に細胞膜など脂質で構成される組織に分配されやすく、また、そのために低濃度の暴露でも生体内の恒常性が攪乱され、いわゆる麻酔作用 (Narcosis) を起こすと考えられているからである。しかし、表 1 の結果は低濃縮性と弱い毒性を示唆するものとなっており、これは HCO-40 などの分散剤の使用と水溶解度を超える濃度での暴露によって濃縮性や毒性が過小評価されていることに他ならないという主張であった。

表 1 . 6,6'-di-tert-Butyl-2,2'-methylene di-p-cresol の水棲生物試験結果

試験生物	暴露期間	結果 (mg/L)	参照資料
水棲植物 緑藻類 (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	72 hr (cl)	EC ₅₀ (bms) >5.0 (nc*) EC ₅₀ (gr) >5.0 (nc*) NOEC (bms) =0.63 (nc*) NOEC (gr) =1.3 (nc*)	環境省 (2005)
無脊椎動物 ミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	48 hr (op, s) 21 d (op, ss)	EC ₅₀ (imm) >4.8 (mc) NOEC (imm) =0.74 (mc) LC ₅₀ =1.0 (mc) EC ₅₀ (rep) =1.1 (mc) NOEC (rep) =0.34 (mc) LOEC (rep) =0.89 (mc)	環境省 (2005) 環境省 (2005)
魚類 メダカ (<i>Oryzias latipes</i>)	96 h (op, ss)	LC ₅₀ >5.0 (nc*) NOEC =5.0 (nc*)	環境省 (2005)
魚類 - 生物濃縮 コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	56 d (op, ft)	1.0 mg/L: BCF = 23 - 37 0.1 mg/L: BCF = 60 - 125	化学物質評価研究機構 (1992)

cl ; 閉鎖系, op ; 開放系

s ; 止水, ss ; 半止水, ft ; 連続流水

nc ; 設定濃度 (濃度の実測なし), mc ; 実測濃度, nc* ; 設定濃度 (実測濃度が設定の 80% 以上)

bms ; 生物現存量, gr ; 生長速度, imm ; 遊泳障害, rep ; 繁殖

3.2 科学的考察に基づく反論と SIAM-11 での議論

HCO-40 などの分散剤の使用や水溶解度を超える暴露を好ましくないとする OECD のガイダンスドキュメントは水棲生物試験全般のこれまでの進め方に大きな影響を及ぼすものである。

HCO-40 などの分散剤は連続流水系などの試験条件下において供試物質の濃度を設定値に安定に保つことができ、また、試験装置の維持管理を容易にするメリットがある。溶解度を超える暴露も要求される化学物質濃度の測定において分析感度の制約などがある場合にその採用は致し方ないものである。そしてこのような条件下で既に国内外において数多くの水棲生物試験が行なわれており、本物質の試験においてもこのような過去の事例を踏まえた条件設定が行われた。

OECD ガイダンスドキュメントがこれらの条件を好ましくないとする理由には、前述のとおり水中における化学物質の生物学的利用能低下の懸念が挙げられている。しかし、今回試験で用いられた HCO-40 の濃度は最高でも 25 mg/L (すなわち、100 mg/L $\times$ 1/(3+1)) であり、これは HCO-40 の臨界ミセル濃度 (Critical Micelle Concentration: CMC) 200 ~ 300 mg/L (住友化学、2002) のおよそ 1/10 である。すなわち暴露水中でミセルに取り込まれている本物質の存在割合は実質ゼロと考えられ、このような状態であれば化学物質と生物間の物理化学的相互作用に対する HCO-40 の影響も比較的小さいものと予想される。少なくとも当該ガイダンスドキュメントでその使用が許容されている DMF などの有機溶剤と比較してその程度が大きく異なることはないと考えられる。さらに、HCO-40 の分散効果を考慮するとこのような状態を保ちながら供試物質濃度を過飽和にすることも可能であると考えられる。従って、生物学的利用能も懸念されるほど低下していないものと推察された。しかしながら SIAM-11 までには 1 ヶ月程度しかなく、関連する測定法や評価法を新たに開発してこれらの予測を証明することは現実的には不可能であった。そのためここでは別の観点から、これら水棲生物試験結果の妥当性の説明を試みることにした。

本物質の分子構造を図 1 に示すが、2 つの *tert*-ブチル基が横に大きく広がってジフェニルメタンの母骨格に置換しており立体的にかさ高いことが判る。そしてこの立体的かさ高さがエラなどの生体膜の透過性を制約し、その結果、logP 値が 6.25 で高い疎水性を示しても低濃縮性や弱い毒性を示したのではないかと考えた。そしてこの仮説の証明を Oppenhuizen ら (1985) の報告している生体膜透過性の閾値との比較によって試みることにした。

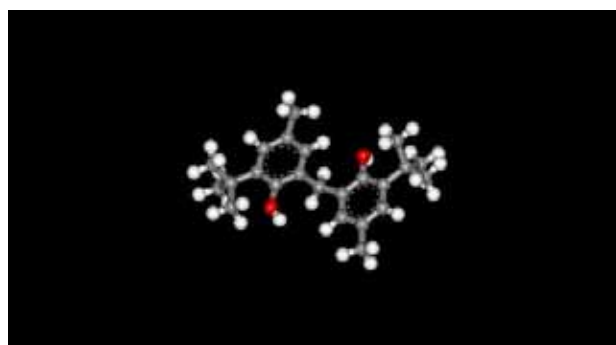


図 1 . 6,6'-di-*tert*-Butyl-2,2'-methylenedi-*p*-cresol の 3 次元構造

Oppenhuizen ら (1985) はポリ塩化ナフタレン類などのグッピーにおける濃縮性を測定し、化学物質分子の最小横断面の長さ (Minimum Internal Cross Section: MICS) が 9.5 を超えるとエラなどの生体膜を透過できず低濃縮性になることを報告している。そこでここでも本物質の MICS を評価した。評価には Quanta ver.4.0 を用いた。まず分子動力学プログラム CHARMM で 4000K までの温度条件下で最適コンフォメーションを見出し、次に構成原子のファンデルワールス容積を考慮して MICS を求めた。なお、計算の妥当性を検証するため Oppenhuizen らが検討に用いたポリ塩化ナフタレン類などの MICS の計算も行ない、彼らの報告値との比較も行なった。

結果を表 2 に示す。本物質の MICS (表中(b)) は 10.7 であり予想どおり参照値の 9.5 を超える数値となった。なお、Oppenhuizen らが検討に用いた 10 物質の MICS の計算結果は表 2 (a) のとおりであるが、彼らの報告値に比べて若干の過大評価となった。しかし、相互の大小関係は良好に再現されており、生体膜透過性の制約を受けて logBCF が 0 (すなわち BCF=1) となる物質の MICS は我々の計算では 10.1 ~ 10.5 となる。そしてこの閾値と比較しても本物質

の MICS は大きい。このように本物質がその疎水性の高さにもかかわらず低濃縮性や弱い毒性を示したのは、分子の立体的かさ高さに起因する生体膜透過性の制約によるものであり、HCO-40 の使用や水溶解度を超える濃度の暴露を理由にこの結果が否定されるものではないことが明らかになった。なお、本物質の BCF は 1 を超え、また、弱いとは言えある程度の毒性の発現が観察されたが、これは水棲生物の体表面などへの吸着の影響と考えている。

以上の検討結果を取りまとめ各国当局のコメントに対する回答文書を作成すると共に、SIAM-11 の本会議では OHP を用いて我々の主張を詳細に説明した。その結果、これが全面的に認められ、HCO-40 を使用して溶解度を超える暴露を行なっているものの本物質を低濃縮性とし、また、水棲生物に対する毒性も比較的弱いとすることは科学的に妥当であると結論された。そして初期リスク評価書についても承認を受けることが出来た。最も厳しい質問を送ってきていた米国の代表者からは本会議終了直後に握手を求められ、あくまでも科学的知見に基づく公平な審議がなされることを実感した。

表 2 . 最小内長 (Minimum Internal Cross Section : MICS) の計算結果

化合物	logBC F	LogP	Oppehuizen らの報告値	QUANTA によ る我々の計算値
			MICS (Å)	MICS (Å)
(a)				
1,4-Dichloronaphthalene	3.4	4.9	8.6	9.4
1,8-Dichloronaphthalene	3.8	4.4	8.6	9.0
1,2,3,4-Tetrachloronaphtha lene	4.5	5.9	9.1	9.6
Octachloronaphthalene	0	8.4	9.8	10.5
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin	>3	>6	7.6	7.6
Octachlorodibenzo-p-dioxin	0	>6	9.8	10.4
Hexachlorobenzene	>4	5.8	8.7	9.6
Hexabromobenzene	0	>6	9.6	10.1
Decachlorobiphenyl	>5	>6	8.7	9.6
Decabromobiphenyl	0	>6	9.6	10.1
(b)				
6,6'-di-tert-Butyl-2,2'-meth ylene di-p-cresol	2.1	6.25	-	10.7

4 . おわりに

本報告では当社が対応した 6,6'-di-tert-Butyl-2,2'-methylene di-p-cresol を取り上げ、初期リスク評価の概要を述べた。また、本物質の水中での生物学的利用能に関する議論について、最終的に分子の立体的かさ高さに着目した理論的考察により初期リスク評価書の承認を得ることができた過程を紹介した。SIAM では純粋に科学的な議論が行なわれ、極めて厳しく、しかし公正な審議がなされた。

なお、この審議の翌日に上記の議論の発端となった OECD ガイダンスドキュメントに関する特別会議が議長承認の下急遽開催され、日本、米国、オランダ、デンマーク、フランスならびにフィンランドの各国代表者が参加して、規定内容の詳細確認が行なわれた。具体的な運用に関する日本側と欧米側の意見交換がなされた。このガイダンスドキュメントは既に最終化されているが、多様な化学物質の安全性評価のためには状況によっては HCO-40 などを採用せざるを得ないケースも想定される。従って、上記「3.2」に記した仮説を証明するなどして生物学的利用能が低下しない範囲でこれまでの条件が採用できるように、その運用も実態に即して柔軟なものにすべきであろう。

参照資料

- EC (1996), “Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances, Part II
- OECD (2000), “Guidance Document on Aquatic Toxicity Testing of Difficult Substances and Mixtures”, OECD series on testing and assessment No.23, ENV/JM/MONO (2000) 6
- OECD (2001), Environment, Health and Safety News, No.11
- Oppenhuizen, A, et.al. (1985), “Relationship between bioconcentration in fish and steric factors of hydrophobic chemicals.” Chemosphere, vol.14, No.11/12, 1871-1896
- UNEP (2005), Chemicals Screening Information Dataset (SIDS) for High Volume Chemicals (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/119471.pdf>)
- 化学物質評価研究機構 (1992)、“化審法の既存化学物質安全点検データ集”、日本化学物質安全・情報センター
- 環境省 (2005)、化学物質の生態影響試験について (<http://www.env.go.jp/chemi/seisaku/seitai.html>) 生態影響試験結果一覧 (平成 19 年 9 月版)
- 厚生労働省、経済産業省、環境省 (2005)、“既存化学物質の安全性情報収集・発信に向けて - Japan チャレンジプログラムの提案 - (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kizonpro/challenge/teian.pdf)
- 住友化学 (2002)、技術資料、非公開