

[5] フェニトイン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：フェニトイン

(別の呼称：5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオン)

CAS 番号：57-41-0

化審法官報公示整理番号：9-621

化管法政令番号：(改正後政令番号*：1-230)

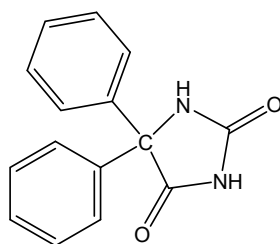
RTECS 番号：MU1050000

分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂

分子量：252.27

換算係数：1 ppm = 10.32 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



*注：令和5年4月1日施行の改正政令における番号。

(2) 物理化学的性状

本物質は白色の結晶性粉末又は粒であり、無味無臭である¹⁾。

融点	286°C ²⁾ 、295~298°C ^{3),4)} 、293~295°C ⁵⁾
沸点	511.82°C (MPBVPWIN ⁶⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	1.81 × 10 ⁻⁹ Pa (MPBVPWIN ⁶⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.47 ^{4),7)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	32.0 mg/L (22°C) ⁴⁾ 、19.0 mg/L (25°C) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (難分解性と判断される物質⁹⁾)

分解率：BOD 0.6 %、HPLC 2.4 %

(試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L)¹⁰⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：11 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN¹¹⁾ により計算)

半減期：0.50 ～ 5.0 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³¹²⁾と仮定し、一日を 12 時間として計算）

加水分解性

加水分解の基を持たないため、環境中では加水分解しない¹³⁾。

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質¹⁴⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

< 5.0（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：10.0 µg/L）¹⁵⁾

1.7（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：100 µg/L）¹⁵⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1,500（KOCWIN¹⁶⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質はヒト用医薬品に承認されている。ヒト用医薬品から求めた本物質の生産数量の推移を表 1.1 に示す¹⁷⁾。

表 1.1 生産数量の推移^{a),b)}

年	2010	2011	2012	2013
生産数量(t) ^{c)}	5.3	291.7	5.4	4.1

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を、2019 年からは同じく許可を受けた製造販売業者を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。

b) 医薬品のうち、特掲医薬品（年間生産（輸入）金額が 1 億円以上かつ複数業者から報告のある品目又は頻用されているもの）を集計した値。

c) 特掲医薬品の生産数量と、医薬品規格情報が得られた散剤中の本物質の含有量（10%）¹⁷⁾を用いて事務局が計算した値。

② 用途

本物質は、てんかんの痙攣発作（強直間代発作、焦点発作）、自立神経発作、精神運動発作に効果があるヒダントイン系抗てんかん剤である¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第二種指定化学物質（政令番号：38）に指定されていたが平成 20 年改正法によって除外された。令和 3 年 10 月 20 日に公布された「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令の一部を改正する政令」（令和 5 年 4 月 1 日施行）により、新たに第一種指定化学物質（政令番号：230）に指定される予定。

本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：815）に指定されていた。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	0.8	86.8	0.7	1.1
土壌	99.1	0.0	99.2	98.7
底質	0.1	13.2	0.1	0.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 2.2.2 に示す。

表 2.2.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<0.0021	0.0039	<0.0021	0.028	0.0021	2/11	全国	2016	2)
	0.0023	0.0036	<0.0022	0.01	0.0022	2/5	全国	2006	3)
公共用水域・海水 μg/L	<0.0021	<0.0021	<0.0021	<0.0021	0.0021	0/4	全国	2016	2)
	<0.0022	<0.0022	<0.0022	0.0042	0.0022	1/6	全国	2006	3)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.2.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 µg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<i>0.01</i>	1/4	埼玉県	2014	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<i>0.01</i>	0/4	埼玉県	2013	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<i>0.01</i>	0/4	埼玉県	2012	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<i>0.01</i>	1/12	埼玉県	2010	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<i>0.01</i>	2/12	埼玉県	2009	4)
	0.004	0.004	0.004	0.004	<i>0.0020</i>	1/1	兵庫県	— ^{b)}	5)
	<0.018	<0.018	<0.018	<0.018	<i>0.018</i>	0/4	京都府、 滋賀県	2007	6)
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

b) 公表されていない。

(4) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.3 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.028 µg/L 未満程度、同海水域では概ね 0.0021 µg/L 未満となった。

なお、過去のデータではあるが、公共用水域の海水域では最大で 0.0042 µg/L の報告があった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0021 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2016)	0.028 $\mu\text{g/L}$ 程度(2016)
海 水	概ね 0.0021 $\mu\text{g/L}$ 未満(2016) [過去のデータではあるが 0.0022 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2006)]	概ね 0.0021 $\mu\text{g/L}$ 未満 [過去のデータではあるが 0.0042 $\mu\text{g/L}$ 程度(2006)]

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	1,630	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)-2016156
	○		28,300	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)-2016156
甲殻類等		○	3,210	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	6~8	A	A	2)-2016156
	○		62,600	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-13669
	○		>9,990,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-13669
	○		>9,990,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-13669
魚類	○		>16,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2021180
			16,400* ¹	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR / HAT	9	B	—	2)-2016156
			>63,100	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	69.5時間	B	—	1)-155723
その他	○		9,081	<i>Arbacia punctulata</i>	アスナロウニ科 (胚)	EC ₅₀ DVP	1	B	B	1)-167861
			25,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	NOEC DVP	4	C	—	1)-90116
	○		31,800	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	EC ₅₀ DVP (プリズム期)	4	B	B	1)-167733
	○		71,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-167733
	○		>75,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (成体)	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-90116
	○		>9,990,000	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-13669

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可
E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない
—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration): 半数阻害濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

DVP (Development): 発生、GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatch): 孵化

IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、REP (Reproduction): 繁殖、再生産、

毒性値の算出方法

RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 最高濃度で影響が見られなかった

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

Watanabe ら²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁵⁶ は OECD テストガイドライン No. 201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は、対照区及び 6 濃度区 (~32 mg/L) であった。被験物質の実測濃度の範囲は、0.88 ~27.0 mg/L であった。速度法による 72 時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は、実測濃度に基づき 28,300 µg/L であり、72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 1,630 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Watanabe ら²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁵⁶ はカナダ環境省 (Environment Canada) の試験方法 (EPS1/RM/21, 2010) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (2 日毎換水) で行われた。設定試験濃度区は、対照区及び 6 濃度区 (~32 mg/L) であった。試験用水には硬度 80 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度の範囲は、0.86~26.2 mg/L であった。繁殖阻害 (累積産仔数) 対照区の 6 割が 3 腹目を産仔するまで (6~8 日間) の無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 3,210 µg/L であった。

3) 魚類

(財) 化学物質評価研究機構²⁾⁻²⁰²¹¹⁸⁰ は OECD テストガイドライン No.203 及び日本工業規格の試験方法 (JIS K0102 の 71) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われた。試験溶液調製には、助剤として界面活性作用のある硬化ヒマシ油 (HCO-40) が 800 mL/L 以下の濃度で用いられた。試験最高濃度 (16 mg/L) においても死亡率が 10% であったため、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 160,000 µg/L 超とされた。

なお、ゼブラフィッシュ胚を用いた 9 日間の試験においても、16,400 µg/L で孵化や生存に影響

響が見られないことが確認されている²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁵⁶。

4) その他の生物

Estus と Blumer¹⁾⁻¹⁶⁷⁸⁶¹ は、アスナロウニ科 *Arbacia punctulata* の胚を用いて催奇形性試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験用水として人工海水が用いられた。胚発生（プリズム期まで）における奇形率に関する 24 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 9,081 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 IC ₅₀ (生長阻害)	28,300 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	16,000 µg/L 超
その他	<i>Arbacia punctulata</i>	24 時間 EC ₅₀ (発生異常)	9,081 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群（藻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた確定値（藻類等の 28,300 µg/L）をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 28 µg/L が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、PNEC の参考値は 9.0 µg/L となる。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1,630 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	6~8 日間 NOEC (繁殖阻害)	3,210 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等及び甲殻類等）の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方の値（藻類等の 1,630 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 16 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 16 µg/L を採用する。なお、その他の生物を採用した場合の PNEC の参考値は 9.0 µg/L となる。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 0.0021 µg/L 未満程度、海水域でも概ね 0.0021 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.028 µg/L 程度、海水域では概ね 0.0021 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.002、海水域では 0.0001 未満であった。

生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

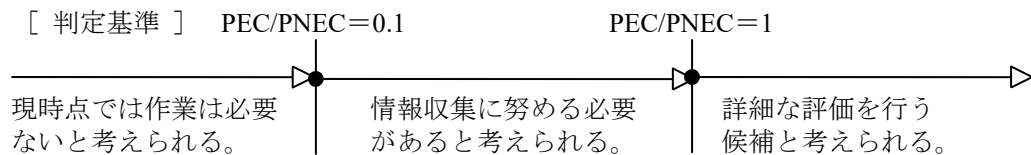
表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0021 µg/L 未満程度(2016)	0.028 µg/L 程度(2016)	16 (9.0) µg/L	0.002 (0.003)
公共用水域・海水	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2016) [過去のデータではあるが 0.0022µg/L未満程度(2006)]	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2016) [過去のデータではあるが 0.0042µg/L程度(2006)]		<0.0001 (<0.0002)

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3) PNEC 及び PEC/PNEC 欄の () 内には、その他の生物から導出した参考値を示す



なお、その他の生物から導出した PNEC の参考値を用いても、PEC との比が 0.1 を超えることはなかった。

また、過去のデータではあるが、公共用水域の海水域では最大で 0.0042 µg/L の報告があったが、PNEC との比は 0.0003 であり、PNEC の参考値との比も 0.0005 であった。

以上から、総合的な判定としても、さらなる情報収集の必要性は低いと考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 799.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1360.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 21.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 129.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, 1047.
- 9) 経済産業公報(2002.3.26).
- 10) 微生物等による K-1577 の分解度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Lyman WJ et al(1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington,DC: Amer Chem Soc:7-4, 7-5.[Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3160>, 2021.05.10 現在)].
- 14) 経済産業公報(2002.11.8).
- 15) 魚介類の体内における K-1577 の濃縮度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 17) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2021.05.18 現在).
- 18) 一般財団法人 日本医薬情報センター(2019) : 日本の医薬品 構造式集 2019.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 平成 29 年度版化学物質と環境 (平成 28 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2008) : 平成 19 年度版化学物質と環境 (平成 18 年度化学物質環境実態調査結果) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 4) 大川勝実, 森口知彦, 大島慎也, 石井里枝 (2016) : 荒川水系河川水中のヒト用及び動物用医薬品の検出状況. 埼玉県衛生研究所報. 50:67-74.
- 5) Kaori Hoshina, Shizuyo Horiyama, Hisami Matsunaga, Jun Haginaka (2009) : Molecularly imprinted polymers for simultaneous determination of antiepileptics in river water samples by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 1216:4957-4962.
- 6) 大西勇輔, 森口泰男, 宮田雅典 (2007) : 淀川水系における医薬品類の分析方法および実態について (その 2). 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 36-46.

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

13669 : Calleja, M.C., G. Persoone, and P. Geladi (1994): Comparative Acute Toxicity of the First 50 Multicentre Evaluation of In Vitro Cytotoxicity Chemicals to Aquatic Non-Vertebrates. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 26(1):69-78.

90116 : Daston, G.P., J.M. Rogers, D.J. Versteeg, T.D. Sabourin, D. Baines, and S.S. Marsh (1991): Interspecies Comparisons of A/D Ratios: A/D Ratios are not Constant Across Species. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17(4):696-722.

155723 : Weigt, S., N. Huebler, R. Strecker, T. Braunbeck, and T.H. Broschard (2011): Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos as a Model for Testing Proteratogens. *Toxicology* 281(1-3): 25-36.

167733 : Fort, D.J., and J.A. Bantle (1990): Use of Frog Embryo Teratogenesis Assay - *Xenopus* and an Exogenous Metabolic Activation System to Evaluate the Developmental Toxicity of Diphenylhydantoin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14:720-733.

167861 : Estus, S., and J.L. Blumer (1989): Critical Period of Phenytoin Teratogenic Action in the Sea Urchin *Arbacia punctulata* Embryo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251(2): 782-789.

2) その他

2016156 : Watanabe, H., I. Tamura, R. Abe, H. Takanobu, A. Nakamura, T. Suzuki, A. Hirose, T. Nishimura, and N. Tatarazako (2016): Chronic Toxicity of an Environmentally Relevant Mixture of Pharmaceuticals to Three Aquatic Organisms (Alga, Daphnid, and Fish). *Environmental Toxicology and Chemistry* 35(4):996-1006.

2021180 : 経済産業省 (2002): 魚介類の体内における K-1577 の濃縮度試験.