

### [3] トリメトプリム

#### 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：トリメトプリム

(別の呼称：2,4-ジアミノ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピリミジン)

CAS 番号：738-70-5

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

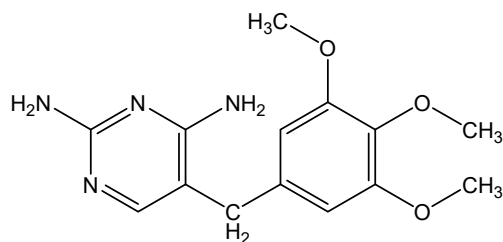
RTECS 番号：UV8225000

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量：290.32

換算係数：1 ppm = 11.87 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



##### (2) 物理化学的性状

本物質は白色の結晶または結晶性粉末である<sup>1)</sup>。

融点	199°C <sup>2)</sup> 、199~203°C <sup>3),4)</sup>
沸点	449.23°C (MPBVPWIN <sup>5)</sup> により計算)
密度	
蒸気圧	1.00×10 <sup>-6</sup> Pa (MPBVPWIN <sup>5)</sup> により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.91 <sup>4),6)</sup>
解離定数 (pKa)	6.6 <sup>2),3)</sup> 、7.12 (20°C) <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	400 mg/1,000g (25°C) <sup>2)</sup> 、400 mg/L (25°C) <sup>3),4)</sup> 、400.0 mg/L (25°C) <sup>7)</sup>

##### (3) 環境運命に関する基礎的事項

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

生分解性の情報は得られなかった。

化学分解性

OHラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：200×10<sup>-12</sup> cm<sup>3</sup>/(分子・sec) (AOPWIN<sup>8)</sup>により計算)

半減期：0.32 ~ 3.2 時間 (OHラジカル濃度を3×10<sup>6</sup>~3×10<sup>5</sup> 分子/cm<sup>3</sup>)<sup>9)</sup>と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の情報は得られなかった。

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 3.2 (BCFBAF<sup>10</sup>) により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 720 (KOCWIN<sup>11</sup>) により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

ヒト用医薬品にはスルファメトキサゾール (CAS 番号 723-46-6) との合剤として承認されている。スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の生産数量から求めた本物質の生産数量の推移を表 1.1 に示す<sup>12)</sup>。

表 1.1 生産数量の推移<sup>a), b), c)</sup>

年	2010	2011	2012	2013	2014
生産数量(t)	2.6	2.7	2.8	3.8	4.8
年	2015	2016	2017	2018	2019
生産数量(t)	4.0	- <sup>d)</sup>	5.5	4.9	5.9

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、国内で公表されている合剤中の本物質の含有量（80mg/錠、80mg/顆粒 1g）<sup>13)</sup>を用いて事務局が計算した値。

d) 公表されていない。

本物質の動物医薬品としての販売量と対象動物別推定割合を表 1.2 に示す<sup>14)</sup>。

表 1.2 動物医薬品としての販売量と対象動物別推定割合

年	販売量 <sup>a),b)</sup> (t)	投与経路	対象動物別推定割合 (%)					
			肉用牛	乳用牛	豚	肉用鶏	採卵鶏	犬・猫
2010	11.8	経口	0	0	98.6	0.8	0.6	0.1
	0.0713	注射	0	0	85.9	0	0	14.1
2011	12.3	経口	0	0	88.9	4.4	6.5	0.1
	0.0904	注射	0	0	88.8	0	0	11.2
2012	12.9	経口	0	0	89.9	4.7	5.3	0.1
	0.0764	注射	0	0	87.0	0	0	13
2013	13.8	経口	0	0	87.2	5.7	7.1	0
	0.0740	注射	0	0	87.5	0	0	12.5
2014	12.7	経口	0	0	77.2	18.0	4.9	0
	0.0744	注射	0	0	84.9	0	0	15.1
2015	12.1	経口	0	0	79.7	16.1	4.2	0
	0.0704	注射	0	0	85.7	0	0	14.3
2016	10.7	経口	0	0	86.4	11.0	2.7	0
	0.0783	注射	0	0	87.3	0.0	0.0	12.7
2017	11.6	経口	0	0	91.3	7.4	1.3	0
	0.0744	注射	0	0	87.3	0	0	12.7
2018	10.6	経口	0	0	92.5	6.5	1.0	0
	0.0687	注射	3.6	7.1	75.8	0	0	13.5
2019	10.2	経口	0	0	82.5	17.5	0	0
	0.0973	注射	2.6	5.1	85.4	4.3	0	2.6

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量（原末換算量）を集計。

## ② 用途

本物質の主な用途は、ヒト用及び動物用の合成抗菌剤である<sup>15),16)</sup>。ヒト用医薬品では本物質とスルファメトキサゾールとの合剤が承認されている<sup>15)</sup>。適応菌種は大腸菌、赤痢菌、チフス菌、インフルエンザ菌、ニューモシスチス・カリニなどで、適応症は肺炎・腎盂腎炎・複雑性膀胱炎・腸チフス・カリニ肺炎などである<sup>15)</sup>。

動物用医薬品では本物質とスルファメトキサゾール、スルファドキシム、スルファジメトキシムとの合剤が承認されている<sup>16)</sup>。適応症は豚の大腸菌による細菌性下痢症・子豚細菌性下痢症・ヘモフィルス感染症・豚胸膜肺炎、鶏のコクシジウム病・大腸菌症及びロイコトゾーン病の予防である<sup>16)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

特になし。

## 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 Model<sup>1)</sup>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	1.6	94.4	1.4	2.2
土壌	98.3	0.0	98.5	97.7
底質	0.1	5.6	0.1	0.1

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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	<b><u>0.0069</u></b>	0.014	<0.005	<b><u>0.061</u></b>	0.005	6/13	全国	2014	2)
公共用水域・海水 μg/L	<b><u>&lt;0.005</u></b>	<0.005	<0.005	<b><u>&lt;0.005</u></b>	0.005	0/3	神奈川県 岡山県、 福岡県	2014	2)
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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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。

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 µg/L	0.011 <sup>c)</sup>	0.029 <sup>c)</sup>	<0.0021	0.11 (0.23 <sup>d)</sup> )	0.0021	28/42	全国	2018	3)
	<b>0.016</b>	0.042	<0.0021	<b>0.13</b>	0.0021	29/38	全国	2017	3)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<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	0.02	<0.01	0.03	<i>0.01</i>	3/4	埼玉県	2012	4)
	—	—	N.D. <sup>e)</sup>	0.13 <sup>e)</sup>	—	5/14 <sup>e)</sup>	埼玉県、 京都府、 徳島県	2011～ 2012	5)
	0.0009	0.0028	0.0002	0.0097	—	4/4	京都府	2011～ 2012	6)
	0.002	0.004	<0.002	0.011	<i>0.002</i>	2/4	京都府、 大阪府	2009	7)
	<0.001	0.001	<0.001	0.004	<i>0.001</i>	3/7	神奈川県	2008～ 2009	8)
	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	<i>0.005</i>	1/18	北海道	2008	9)
	0.0020	0.0035	<0.0016	0.0064	0.0016	1/2	茨城県	2008	10)
	<0.00001	<0.00001	<0.0000003	<0.00001	0.0000003 ～0.00001	0/5	宮城県	—	11)
	0.016	0.016	0.016	0.016	—	1/1	東京都	2007	12)
	0.000006	0.001	<0.000003	0.0086	<i>0.000003</i>	1/6	群馬県	2007	12)
	0.00018	0.00020	0.00009	0.00034	0.000008 ～0.00006	4/4	埼玉県	2007	13)
	0.0073	0.0080	0.0047	0.011	0.00011	2/2	京都府	2007	14)
	0.014	0.014	0.014	0.014	—	1/1	東京都	2006	12)
	0.00016	0.0028	<0.000003	0.0083	<i>0.000003</i>	4/5	群馬県	2006	12)
	0.0042	0.020	<0.0002	0.042	<i>0.0002</i>	6/9	東京都	2006	12)
	0.0022	0.0037	<0.0012	0.0095	0.0012	3/5	千葉県	2006	15)
<0.0012	0.0018	<0.0012	0.0065	0.0012	1/5	茨城県	2006	16)	
<0.030	<0.030	<0.006	<0.030	<i>0.006～ 0.030</i>	0/17	利根川流 域	2005～ 2006	17)	
0.00054	0.0043	<0.00003	0.036	<i>0.00003</i>	18/19	全国	2005	12)	
0.017	0.026	0.0007	0.054	<i>0.0006</i>	7/7	東京都、 鹿児島県	2005	18)	
<0.00003	0.0007	<0.00003	0.014	<i>0.00003</i>	1/19	全国	2004	12)	
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00011	0/1	京都府	2008	14)
底質(公共用水域・海水) µg/g									

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	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。

b) 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。

c) 最大濃度0.23 µg/Lを除いて算出した平均値。

d) 最大濃度0.23 µg/Lは、排出源の排水に近い水質と考えられる調査地点の濃度のため曝露の推定に採用しない。

e) 原著の値を転記。

#### (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 0.061 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.005 µg/L 未満となった。

なお、限られた地域を対象とした公共用水域・淡水において最大で 0.13 µg/L 程度であった。養豚場がある地域での調査<sup>12)</sup>においても 0.13 µg/L 程度を超える濃度の報告は得られていない。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0069 µg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.016 µg/L 程度(2017)]	0.061 µg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.13 µg/L 程度(2017)]
海 水	概ね 0.005 µg/L 未満 (2014)	概ね 0.005 µg/L 未満 (2014)

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		○	1,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO	7	B	C	1)-73383
	○		>1,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO	7	B	C	1)-73383
		○	3,100	<i>Anabaena variabilis</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
		○	3,100	<i>Nostoc sp.</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
		○	3,100	<i>Microcystis wesenbergii</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
		○	<b>6,250</b>	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO	7	B	B	1)-160085
	○		11,000	<i>Anabaena variabilis</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
	○		<b>27,430</b>	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO	7	B	B	1)-160085
	○		53,000	<i>Nostoc sp.</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
	○		>200,000	<i>Microcystis wesenbergii</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
甲殻類 等		○	<b><u>3,120</u></b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-160085
		○	6,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-119413
	○		<b>54,800</b>	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-119413
	○		92,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-119413
	○		100,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-168878

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.
魚 類			10,000*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR / DVP / HAT / BEH	~受精後 6	A	—	1)-164153
			>10,000*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	~受精後 6	A	—	1)-164153
			25,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	NOEC BEH (移動距離)	14	B	—	1)-160085
	○		>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-120987
その他		○	100,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	NOEC POP	4	B	B	1)-102314
			>100,000*2	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	NOEC DVP	4	B	—	1)-98086
	○		>100,000*2	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-98086
	○		>100,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-102314
	○		189,500	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボウムシ属	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	1)-160575

**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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

BEH (Behavior) : 行動、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、DVP (Development) : 発生 (奇形)、  
HAT (Hatch) : 孵化、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、  
POP (Population Change) : 増殖、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

\*1 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験) により得られた値

\*2 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

De Liguoro ら<sup>1)-160085</sup>は OECD テストガイドライン No.221 (2006) に従って、コウキクサ *Lemna minor* の生長阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、6.25、12.5、25、50、100 mg/L (公比 2) であった。試験には BBM (Bold Basal Medium) 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度の 20%以内に維持されていた。ウキクサの生長阻害に関して、7 日間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 27,430 µg/L、7 日間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 6,250 µg/L であった。

### 2) 甲殻類等

Park と Choi<sup>1)-119413</sup>は米国 EPA の試験方法(EPA-821-R-02-012, 2002)に準拠して、タマミジンコ *Moina macrocopa* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験用水は中程度の硬水であった。予備試験により濃度区の範囲が決定された。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 54,800 µg/L であった。

また、De Liguoro ら<sup>1)-160085</sup>は、OECD テストガイドライン No.211 (1998)に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* 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、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.39、0.78、1.56、3.12、6.25、12.5、25、50 mg/L (公比 2) であった。試験に硬度 193 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の ADaM 培地が用いられた。換水前の 48 時間後においても、被験物質の実測濃度は、設定濃度の±20%以内に維持されていた。親個体当たりの産仔数に関して、21 日間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 3,120 µg/L であった。

### 3) 魚類

Kim ら<sup>1)-120987</sup>は OECD テストガイドライン No.203 (1992)に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験溶液の調製には、助剤として 0.5%のジメチルスルホキシド (DMSO)が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>)は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

なお、ゼブラフィッシュ胚を用いた 10,000 µg/L の限度試験でも、生存や発生、孵化、行動において影響が見られないことが確かめられている<sup>1)-164153</sup>。

### 4) その他の生物

Richards と Cole<sup>1)-98086</sup>は米国 ASTM の試験方法 (E1439-98, 2002)に準拠して、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚を用いてカエル胚催奇形性試験 (FETAX) を実施した。試験は半止水式試験 (24 時間毎 90%換水) で行われ、設定試験濃度区の範囲は 1.0~100 mg/L であった。試験用水には FETAX 溶液が用いられた。最高濃度区 (100 mg/L) においても死亡や奇形は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

また、Quinn ら<sup>1)-102314</sup>はヒドラ属 *Hydra attenuata* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.1、1、5、10、25、50、100 mg/L であった。試験溶液の調製には、助剤としてエタノールが 0.31%、試験用水としてヒドラ培地が用いられた。最高濃度においても 50%を超える死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。また、最高濃度区においてもヒドラポリプ数に有意な減少は見られず、増殖に関する 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100,000

μg/L とされた。

## (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>Lemna minor</i>	7 日間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	27,430 μg/L
甲殻類等	<i>Moina macrocopa</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	54,800 μg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	100,000 μg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	100,000 μg/L 超
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	100,000 μg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、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最も小さい値 (藻類等の 27,430 μg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 270 μg/L が得られた。

### 慢性毒性値

藻類等	<i>Lemna minor</i>	7 日間 NOEC (生長阻害)	6,250 μg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	3,120 μg/L
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 NOEC (増殖)	100,000 μg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類等、甲殻類等) 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、その他の生物を除き小さい方の値 (甲殻類等の 3,120 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 31 μg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 31 μg/L を採用する。

## (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 0.0069 μg/L 程度、海水域では概ね 0.005 μg/L 未満であった。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 0.061 μg/L 程度、海水域では概ね 0.005 μg/L 未満であった。

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 0.0002 未満であった。

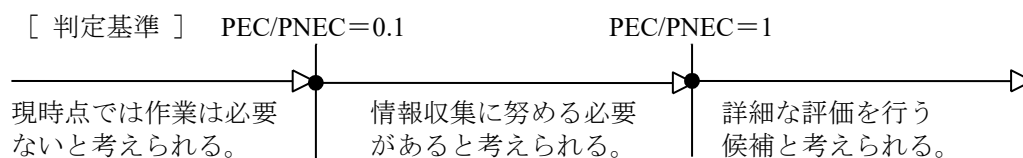
生態リスクの判定としては、現時点で作業の必要はないと考えられる。

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	0.0069 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014) [限られた地域で 0.016 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2017)]	0.061 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014) [限られた地域で 0.13 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2017)]	31 $\mu\text{g/L}$	0.002
公共用水域・海水	概ね 0.005 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2014)	概ね 0.005 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2014)		<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



なお公共用水域・淡水では、限られた地域を対象とした調査において最大で 0.13  $\mu\text{g/L}$  程度であり、この値と PNEC の比は 0.004 であった。養豚場がある地域での調査においても 0.13  $\mu\text{g/L}$  を超える濃度の報告は得られていない。

したがって、総合評価としても、さらなる情報収集を行う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 : 640.
- 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: 1799.
- 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: 510.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 124.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, 1019.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 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).
- 13) 塩野義製薬 株式会社(2021) : 医薬品インタビューフォーム バクタ®配合錠 バクタミニ®配合錠 バクタ®配合顆粒 (2021年8月改訂第17版) .
- 14) 動物用医薬品検査所 : 動物用医薬品等販売高年報 (<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2021.05.18 現在).
- 15) 日本医薬情報センター (2019) : 日本の医薬品 構造式集 2019.
- 16) 公益社団法人 日本動物用医薬品協会 (2020) : 動物用医薬品医療機器要覧 2020 年版.

## (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 (2016) : 平成 27 年度版化学物質と環境 (平成 26 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) 西野貴裕, 加藤みか, 宮沢佳隆, 東條俊樹, 市原真紀子, 浅川大地, 松村千里, 羽賀雄紀, 吉識亮介, 長谷川瞳, 宮脇崇, 高橋浩司, 片宗千春, 下間志正 (2020) : 国内都市域の水環境における生活由来化学物質の環境実態解明及び生態リスク評価. 環境化学. 30:37-56.
- 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) Ikumi Tamura, Yusuke Yasuda, Kei-ichiro Kagota, Saori Yoneda, Norihide Nakada, Vimal Kumar, Yutaka Kameda, Kumiko Kimura, Norihisa Tatarazako, Hiroshi Yamamoto (2017) : Contribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) to whole toxicity of water samples collected in effluent-dominated urban streams. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 144:338-350.
- 6) Seiya Hanamoto, Norihide Nakada, Naoyuki Yamashita, Hiroaki Tanaka (2013) : Modeling the Photochemical Attenuation of Down-the-Drain Chemicals during River Transport by Stochastic Methods and Field Measurements of Pharmaceuticals and Personal Care Products. *Environmental Science & Technology*. 47:13571-13577.
- 7) 鶴田朋子, 林広宣 (2011) : 医薬品類の水道水源での実態及び浄水処理性について. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 62: 48-53.
- 8) 眞鍋晋 (2012) : 水道水源における動物用医薬品等の存在実態と浄水処理性. 水道協会雑誌. 81:11-20.
- 9) 中島純夫, 南部佳弘, 柏原守, 矢野公一 (2009) : 札幌市内河川水及び下水処理場放流水中の医薬品等調査結果について. 札幌市衛生研究所年報. 36: 67-74.
- 10) 南山瑞彦, 小森行也, 北村友一, 村山康樹 (2010) : 生理活性物質の水環境中での挙動と生態系影響の評価方法に関する研究. 平成21年度下水道関係調査研究年次報告書集. 180-189.
- 11) 遠藤美砂子, 中村朋之, 畠山敬, 川向和雄 (2008) : 宮城県の水環境に分布する医薬品類の分析. 宮城県保健環境センター年報. 51-56.
- 12) Ayako Murata, Hideshige Takada, Kunihiro Mutoh, Hiroshi Hosoda, Arata Harada, Norihide Nakada (2011) : Nationwide monitoring of selected antibiotics: Distribution and sources of sulfonamides, trimethoprim, and macrolides in Japanese rivers. *Science of the Total Environment*. 409:5305-5312.
- 13) Hong Chang, Jianying Hu, Mari Asami, Shoichi Kunikane (2008) : Simultaneous analysis of 16 sulfonamide and trimethoprim antibiotics in environmental waters by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 1190:390-393.
- 14) 田中宏明 (2008) : 河川水中で見出される医薬品の底質汚染の実態と生物影響に関する研究. 平成19年度河川整備基金助成事業.
- 15) 小森行也, 鈴木穰 (2009) : 生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価. *水環境学会誌*. 32(3): 133-138.
- 16) 小森行也, 岡安祐司, 鈴木穰 (2007) : 下水道未整備地域的小河川における医薬品の実態調査. *EICA*. 12:37-44.
- 17) N. Nakada, K. Komori, Y. Suzuki, C. Konishi, I. Houwa, H. Tanaka (2007) : Occurrence of 70 pharmaceutical and personal care products in Tone River basin in Japan. *Water Science and Technology*. 56(12):133-140.
- 18) Satoshi Managaki, Ayako Murata, Hideshige Takada, Bui Cach Tuyen, Nguyen H. Chiem (2007) : Distribution of macrolides, sulfonamides and trimethoprim in tropical waters: ubiquitous occurrence of veterinary antibiotics in the Mekong Delta. *Environmental Science & Technology*. 41:8004-8010.

## (3) 生態リスクの初期評価

## 1) US EPA 「ECOTOX」

- 73383 : Brain, R.A., D.J. Johnson, S.M. Richards, H. Sanderson, P.K. Sibley, and K.R. Solomon (2004): Effects of 25 Pharmaceutical Compounds to *Lemna gibba* Using a Seven-Day Static-Renewal Test. *Environ.Toxicol.Chem.* 23(2):371-382.
- 98086 : Richards,S.M., and S.E. Cole (2006): A Toxicity and Hazard Assessment of Fourteen Pharmaceuticals to *Xenopus laevis* Larvae. *Ecotoxicology*15(8): 647-656.
- 102314 : Quinn, B., F. Gagne, and C. Blaise (2008): An Investigation into the Acute and Chronic Toxicity of Eleven Pharmaceuticals (and Their Solvents) Found in Wastewater Effluent on the Cnidarian, *Hydra attenuata*. *Sci.Total Environ.* 389(2/3):306-314.
- 119413 : Park,S., and K. Choi (2008): Hazard Assessment of Commonly Used Agricultural Antibiotics on Aquatic Ecosystems. *Ecotoxicology*17(6): 526-538.
- 120987 : Kim,Y., K. Choi, J. Jung, S. Park, P.G. Kim, and J. Park (2007): Aquatic Toxicity of Acetaminophen, Carbamazepine, Cimetidine, Diltiazem and Six Major Sulfonamides, and Their Potential Ecological Risks in Korea. *Environ. Int.*33(3): 370-375.
- 155105 : Ando,T., H. Nagase, K. Eguchi, T. Hirooka, T. Nakamura, K. Miyamoto, and K. Hirata (2007): A Novel Method Using Cyanobacteria for Ecotoxicity Test of Veterinary Antimicrobial Agents. *Environ. Toxicol. Chem.*26(4): 601-606.
- 160085 : De Liguoro,M., V. Di Leva, M. Dalla Bona, R. Merlanti, G. Caporale, and G. Radaelli (2012): Sublethal Effects of Trimethoprim on Four Freshwater Organisms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*82:114-121.
- 160575 : Rhee,J.S., C.B. Jeong, B.M. Kim, and J.S. Lee (2012): P-Glycoprotein (P-gp) in the Monogonont Rotifer, *Brachionus koreanus*: Molecular Characterization and Expression in Response to Pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.*114:104-118.
- 164153 : Carlsson,G., J. Patring, J. Kreuger, L. Norrgren, and A. Oskarsson (2013): Toxicity of 15 Veterinary Pharmaceuticals in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos. *Aquat. Toxicol.*126:30-41.
- 168095 : Lang,J., and L. Kohidai (2012): Effects of the Aquatic Contaminant Human Pharmaceuticals and Their Mixtures on the Proliferation and Migratory Responses of the Bioindicator Freshwater Ciliate Tetrahymena. *Chemosphere*89(5): 592-601.
- 168878 : Kolar,B., L. Arnus, B. Jeretin, A. Gutmaher, D. Drobne, and M.K. Durjava (2014): The Toxic Effect of Oxytetracycline and Trimethoprim in the Aquatic Environment. *Chemosphere*115:75-80.