

## [1] カルバマゼピン

### 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：カルバマゼピン

(別の呼称：5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミド)

CAS 番号：298-46-4

化審法官報公示整理番号：9-630

化管法政令番号：

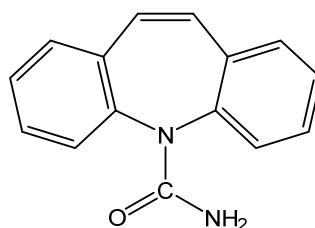
RTECS 番号：HN8225000

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：236.27

換算係数：1 ppm = 9.66 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は白色から微黄白色の粉末である<sup>1)</sup>。

融点	190.2°C <sup>2)</sup> 、190~193°C <sup>3),4)</sup>
沸点	410°C (MPBVPWIN <sup>5)</sup> により計算)
密度	
蒸気圧	1.2×10 <sup>-5</sup> Pa (25°C) (MPBVPWIN <sup>5)</sup> により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.45 (pH=7.4) <sup>6)</sup> 、2.45 <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	13.9 <sup>7)</sup>
水溶性 (水溶解度)	18 mg/L (25°C) (WSKOWWIN <sup>8)</sup> により計算)

#### (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：81×10<sup>-12</sup> cm<sup>3</sup>/(分子・sec) (AOPWIN<sup>9)</sup>により計算)

半減期：0.79 ~ 7.9 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>10)</sup>と仮定し計算)

オゾンとの反応性（大気中）

反応速度定数： $25 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>11</sup>)により計算)

半減期：0.26 ～ 1.5 時間（オゾン濃度を  $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10</sup>と仮定し計算）

加水分解性

加水分解の基を持たない<sup>12)</sup>。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：19 (BCFBAF<sup>13</sup>)により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1,300 (KOCWIN<sup>14</sup>)により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

本物質のヒト用医薬品としての生産数量の推移を表 1.1 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.1 生産数量の推移 a), b), c)

年	2011	2012	2013	2014	2015
生産数量(t)	58.1	47.3	53.8	59.1	45.6
年	2016	2017	2018	2019	2020
生産数量(t)	44.5	6.2 <sup>d)</sup>	5.4 <sup>d)</sup>	39.0	43.0

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、医薬品規格情報が得られた細粒（50%/1g）、錠（200mg 錠、100mg 錠）<sup>15)</sup> の生産数量を用いて事務局が算定した値。

d) 特掲医薬品の生産数量は2017年が錠（200mg）、2018年は錠（100mg）のみ集計されている。

## ② 用途

本物質の主な用途は、ヒト用医薬品（向精神作用性てんかん剤、抗精神病剤）である<sup>16)</sup>。効能・効果は精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作：強直間代発作、躁病、躁うつ秒の躁状態、総合失調症の興奮状態、三叉神経痛である<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及び移動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 壤	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	0.9	88.7	0.8	1.3
土 壤	99	0.1	99.1	98.5
底 質	0.1	11.2	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 <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>0.0081</u></b>	0.014	0.0014	<b><u>0.054</u></b>	0.000021	13/13	全国	2018	2)
公共用水域・海水    μg/L	<b><u>0.00087</u></b>	0.0022	0.00011	<b><u>0.0055</u></b>	0.000021	3/3	京都府、 大阪市、 福岡県	2018	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									
貝類(公共用水域・淡水)µg/g									
貝類(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	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/4	京都府、 岐阜県	2018	3)
	0.011	0.027	<0.0007	0.36	0.0007	40/42	全国	2018	4)
	<b>0.020</b>	0.048	<0.007	<b>0.65</b>	0.0007	37/38	全国	2017	4)
	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.000022	1/1	福岡県	— <sup>c)</sup>	5)
	0.0014	0.0014	0.0011	0.0018	0.0001	3/3	秋田市	2016	6)
	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<i>0.0052</i>	0/8	和歌山県	2015	7)
	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	0.030	— <sup>c)</sup>	—/41	山口県	2014~ 2015	8)
	0.016	0.019	0.008	0.036	<i>0.004</i>	4/4	埼玉県	2014	9)
	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<i>0.0052</i>	0/1	和歌山県	2014	7)
	0.0018	0.0060	0.00017	0.047	<i>0.000076</i>	31/31	福岡市	2014	10)
	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<i>0.0052</i>	0/7	和歌山県	2013	7)
	0.029	0.032	0.017	0.050	<i>0.004</i>	4/4	埼玉県	2013	9)
	0.0006	0.0033	<0.0006	0.020	0.0006	2/11	秋田市	2013	11)
	0.0021	0.0079	<0.0010	0.077	0.0010	19/31	福岡市	2013	12)
	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<0.0052	<i>0.0052</i>	0/1	和歌山県	2012	7)
	0.020	0.022	0.009	0.038	<i>0.004</i>	4/4	埼玉県	2012	9)
	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	0.039	— <sup>c)</sup>	1/11	多摩川水 系	2012	13)
0.0021	0.0076	<0.0010	0.064	0.0010	20/31	福岡市	2012	12)	
0.024	0.024	0.024	0.024	— <sup>c)</sup>	1/1	京都市	2009~ 2011	14) <sup>d)</sup>	
公共用水域・海水 µg/L	0.00019	0.00019	0.00019	0.00019	0.000022	1/1	福岡県	— <sup>c)</sup>	5)
	0.00092	0.0012	0.00030	0.0019	<i>0.000076</i>	3/3	福岡市	2014	10)
	0.0014	0.0017	<0.0010	0.0026	0.0010	2/3	福岡市	2013	12)
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									

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
貝類(公共用水域・淡水)µg/g									
貝類(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) 報告されていない。

d) 下水処理場放流口の地点を除く。

#### (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 0.054 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.0055 µg/L 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 0.65 µg/L 程度の報告がある。

表 2.3 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.0081 µg/L 程度 (2018) [限られた地域で 0.020 µg/L 程度の報告がある (2017)]	0.054 µg/L 程度 (2018) [限られた地域で 0.65 µg/L 程度の報告がある (2017)]
海水	概ね 0.00087 µg/L (2018)	概ね 0.0055 µg/L (2018)

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		○	<b>6,300</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	2)- 2019042
		○	6,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	B	B	1)-158850
		○	8,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO	3	B	B	2)- 2019250
	○		25,500	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	7	D	C	1)-153670
	○		36,600	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO	2	D	C	1)-82660
	○		62,500	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)-182196
	○		<b>64,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	1)-158850
	○		>100,000*1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	4	B	B	2)- 2019042
甲殻類等		○	0.3	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	NOEC REP	21	C	C	2)- 2022011
		○	<1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	C	C	2)- 2022013
		○	<b>25</b>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	1)-71853
			2,400	<i>Hyalella azteca</i>	ヨコエビ亜目	EC <sub>10</sub> GRO	10	B	—	1)-106148
			2,600	<i>Chironomus dilutus</i>	ユスリカ属	EC <sub>10</sub> GRO	10	B	—	1)-106148
			9,900	<i>Hyalella azteca</i>	ヨコエビ亜目	LC <sub>50</sub> MOR	10	B	—	1)-106148
	○		<b>&gt;13,800</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-71853
	○		21,870	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	C	C	1)-173566

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.
甲殻類 等			47,300	<i>Chironomus dilutus</i>	ユスリカ属	LC <sub>50</sub> MOR	10	B	—	1)-106148
	○		55,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-158850
魚類			100	<i>Gobiocypris rarus</i>	コイ科	NOEC MOR	90	B	—	1)-185813
		○	<b>862</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC MOR / GRO	～ふ化後 28日間	A	A	1)-157637
	○		<b>19,900</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-153660
	○		20,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-158850
			25,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC MOR	10	C	—	1)-71853
			32,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC MOR / HAT	9	B	—	2)- 2019250
	○		35,400*1	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-120987
その他		○	<b>377</b>	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	NOEC POP	2	B	B	1)-71853
	○		<b>29,400*1</b>	<i>Hydra vulgaris</i>	ヒドラ属	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-102314
		○	50,000*1	<i>Hydra vulgaris</i>	ヒドラ属	NOEC POP	4	B	B	1)-102314
	○		70,700	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	1)-166109

**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>10</sub> (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

IC<sub>50</sub> (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、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

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatch) : 孵化、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、

MOR (Mortality) : 死亡、POP (Population Change) : 個体群の変化 (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)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 設定濃度に基づく値のため、毒性を低く見積もっている可能性もあるが、示されている水溶解度は計算値であること、試験溶液中の溶解度が必ずしも水溶解度と同程度とは限らないことから、毒性値を採用した。

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

Yamamoto ら<sup>1)-158850</sup>は、OECD テストガイドライン No.201 及び化審法テストガイドライン (2003) 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。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区の他に 5 濃度区以上であった。試験培地には AAP 培地 (硬度 15 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算) が用いられた。生長阻害に関する 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 64,000 µg/L であった。

また、福永ら<sup>2)-2019042</sup>は八十島らの試験方法 (2004) 及びカナダ環境省の試験方法 (1992) を参考にして、96 穴マイクロプレートを用いて、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、助剤対照区及び 10 濃度区 (公比 2) であった。試験には AAP 培地 (硬度 15 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算) が用いられ、試験溶液の調製には、必要があれば DMSO が 1%未満の濃度で用いられた。面積法による 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 6,300 µg/L であった。

### 2) 甲殻類等

Ferrari ら<sup>1)-71853</sup>は、フランス規格協会 (AFNOR) の試験方法 (AFNOR T90-301, 1996) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区の他に 6 濃度区であった。試験用水として中硬度の人工調製水 MHW (硬度 80~100 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算) が用いられた。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 13,800 µg/L 超とされた。

また、Ferrari ら<sup>1)-71853</sup>はフランス規格協会 (AFNOR) の試験方法 (AFNOR T90-376, 2000) 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 (毎日換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区の他に 5 濃度区であった。試験用水として中硬度の人工調製水 MHW (硬度 80~100 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算) が用いられた。繁殖阻害に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 25 µg/L であった。

### 3) 魚類

Li ら<sup>1)-153660</sup>は、OECD テストガイドライン No.203 に準拠して、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で実施され、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、5、10、15、20、25、30 mg/L であった。試験溶液の調製には、助剤として DMSO (0.05%以下, v/v) が用いられた。被験物質の実測濃度は、(対照区、助剤対照区)、4.92±0.28、9.89±0.52、14.85±1.05、19.75±1.24、24.82±1.17、28.06±1.91 mg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 19,900 µg/L であった。なお、供試魚のサイズはガイドラインの規定を超えていた。

また、Overturf ら<sup>1)-157637</sup>は OECD テストガイドライン No.210 (1992) に準拠して、ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の胚を用いて魚類初期生活段階 (ELS) 毒性試験を実施した。試験は半止水式 (毎日換水、曝気あり) で実施され、設定試験濃度は、0 (助剤対照区)、62.5、



125、250、500、1,000 µg/L（公比2）であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬水化した脱塩素水道水（硬度 110～150 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算）が、助剤としてジメチルホルムアミド（DMF）が 0.001%以下の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は nd（助剤対照区）、65、124、229、426、862 µg/L であり、平均で設定濃度の 93±5.4%であった。死亡又は成長に関する、胚からふ化後 28 日間の無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき 862 µg/L であった。

#### 4) その他の生物

Quinn ら<sup>1)-102314</sup>は、ヒドラ属 *Hydra attenuata* の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 mg/L であった。試験溶液の調製には、助剤としてアセトンが 0.31%、試験用水としてヒドラ培地が用いられた。96 時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき 29,400 µg/L であった。

また、Ferrari ら<sup>1)-71853</sup>はフランス規格協会（AFNOR）の試験方法（AFNOR T90-377, 2000）に準拠して、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* の増殖阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区の他に 5 濃度区であった。試験用水には中硬度の人工調製水 MHW（硬度 80～100 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算）が用いられた。増殖阻害に関する 48 時間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき 377 µg/L であった。

#### (2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

生態毒性試験により得られた毒性値のうち、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>	96 時間 EC <sub>50</sub> （生長阻害）	64,000 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> （遊泳阻害）	13,800 µg/L 超
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	19,900 µg/L
その他	<i>Hydra vulgaris</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	29,400 µg/L

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（甲殻類等の 13,800 µg/L 超）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 130 µg/L 超が得られた。

##### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 NOEC（生長阻害）	6,300 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 日間 NOEC（繁殖阻害）	25 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	胚～ふ化後 28 日間 NOEC（死亡 / 成長）	862 µg/L
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 時間 NOEC（増殖阻害）	377 µg/L

アセスメント係数：10 [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（甲殻類等の  $25 \mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値  $2.5 \mu\text{g/L}$  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  $2.5 \mu\text{g/L}$  を採用する。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

#### 【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で  $0.0081 \mu\text{g/L}$  程度、海水域では概ね  $0.00087 \mu\text{g/L}$  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  $0.054 \mu\text{g/L}$  程度、海水域では概ね  $0.0055 \mu\text{g/L}$  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 0.02、海水域では 0.002 であった。

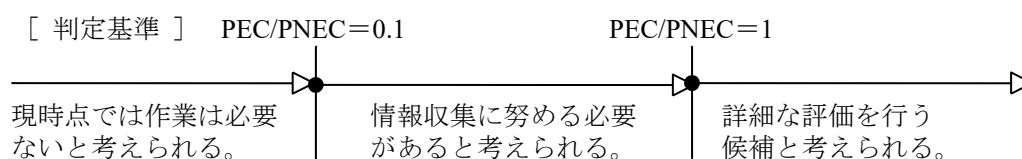
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

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	$0.0081 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018) [限られた地域で $0.020 \mu\text{g/L}$ 程度(2017)]	$0.054 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018) [限られた地域で $0.65 \mu\text{g/L}$ 程度(2017)]	$2.5 \mu\text{g/L}$	0.02
公共用水域・海水	概ね $0.00087 \mu\text{g/L}$ (2018)	概ね $0.0055 \mu\text{g/L}$ (2018)		0.002

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



#### 【総合的な判定】

限られた地域の公共用水域を対象とした河川調査では最大で  $0.65 \mu\text{g/L}$  であり、この値と PNEC の比は 0.3 となる。したがって、総合的な判定としては情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、製造輸入量や環境中濃度の推移の把握に努める必要がある。

## 4. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十八改正日本薬局方  
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>, 2022.06.02 現在).
- 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:310.
- 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: 300.
- 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: 129.
- 7) O.A.H. Jones, N. Voulvoulis, J.N. Leste (2002); Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. Water Research (36) 5013-5022. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3019>,2022.06.01 現在) ].
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) 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.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 12) Lyman WJ et al. (1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC:Amer Chem Soc: 7-4, 7-5, 8-12 [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3019>,2022.06.01 現在) ].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 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>, 2022.05.27 現在).
- 16) 日本医薬情報センター(2022) : 日本の医薬品 構造式集 2022.

### (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 (2020) : 令和元年度版化学物質と環境 (2018 年度 (平成 30 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) John L. Wilkinson et al. (2022) : Pharmaceutical pollution of the world's rivers. The Proceedings of the National Academy of Sciences. 119(8):e2113947119.

- 4) 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中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.
- 5) 八兒裕樹, 高村範亮, 常松順子 (2018): LC-MS/MS を用いた環境水のカルバマゼピン, カフェイン及びケトプロフェンの一斉分析法の検討. 福岡市保健環境研究所報. 43:100-108.
- 6) 木口倫, 石井朋枝, 今野禄朗, 小林貴司 (2017): 河川・排水中の抗インフルエンザ薬とその代謝物および数種の生活関連化学物質 (PPCPs) の特徴. 秋田県立大学ウェブジャーナル B. 4:79-83.
- 7) 梶本かおり, 奥本木の実, 樋下勝彦, 猿棒康量 (2016): 河川中の医薬品等汚染実態調査について. 和歌山県環境衛生研究センター年報. 62:52-57.
- 8) 堀切裕子, 田中克正, 谷村俊史, 佐々木紀代美 (2018): 山口県における微量化学物質による水環境汚染状況の把握. 山口県環境保健センター所報. 61:53-55.
- 9) 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.
- 10) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 山下紗矢香, 松尾友香 (2015): 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価 (II). 福岡市保健環境研究所報. 40:61-66.
- 11) 木口倫 (2014): 渇水期の農山村部の河川環境中に残留する生活関連化学物質の汚染実態に関する研究. 河川整備基金助成事業報告書. 1-30.
- 12) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 平野真悟, 小原浩史, 松尾友香 (2014): 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価. 福岡市保健環境研究所報. 39:51-57.
- 13) 鈴木俊也, 小杉有希 (2013): 都市河川水中のヒト用医薬品の存在実態調査および活性汚泥を用いた医薬品の分解性. 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究 平成 24 年度研究報告書. 16:2796-2803.
- 14) Seiya Hanamoto, Tsukasa Kawakami, Norihide Nakada, Naoyuki Yamashita, Hiroaki Tanaka (2014): Evaluation of the photolysis of pharmaceuticals within a river by 2 year field observations and toxicity changes by sunlight. Environmental Science: Processes & Impacts. 16:2796-2803.

### (3) 生態リスクの初期評価

#### 1) US EPA 「ECOTOX」

71853 : Ferrari, B., N. Paxeus, R. Lo Giudice, A. Pollio, and J. Garric (2003): Ecotoxicological Impact of Pharmaceuticals Found in Treated Wastewaters: Study of Carbamazepine, Clofibric Acid, and Diclofenac. Ecotoxicol. Environ. Saf. 55(3): 359-370.

82660 : Jos, A., G. Repetto, J.C. Rios, M.J. Hazen, M.L. Molero, A. Del Peso, M. Salguero, P. Fernandez-Freire, J.M. Perez-Marti (2003): Ecotoxicological Evaluation of Carbamazepine Using Six Different Model Systems with Eighteen Endpoints. Toxicol. In Vitro 17(5/6):525-532.

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.
- 106148 : Dussault, E.B., V.K. Balakrishnan, E. Sverko, K.R. Solomon, and P.K. Sibley (2008): Toxicity of Human Pharmaceuticals and Personal Care Products to Benthic Invertebrates. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(2): 425-432.
- 109326 : DeLorenzo, M.E., and J. Fleming (2008): Individual and Mixture Effects of Selected Pharmaceuticals and Personal Care Products on the Marine Phytoplankton Species *Dunaliella tertiolecta*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 54(2): 203-210.
- 115696 : Kim, J.W., H. Ishibashi, R. Yamauchi, N. Ichikawa, Y. Takao, M. Hirano, M. Koga, and K. Arizono (2009): Acute Toxicity of Pharmaceutical and Personal Care Products on Freshwater Crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and Fish (*Oryzias latipes*). *J. Toxicol. Sci.* 34(2): 227-232.
- 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.
- 153660 : Li, Z.H., V. Zlabek, J. Velisek, R. Grabic, J. Machova, J. Kolarova, P. Li, and T. Randak (2011): Acute Toxicity of Carbamazepine to Juvenile Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*): Effects on Antioxidant Responses, Hematological Parameters and Hepatic EROD. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 74(3): 319-327.
- 153670 : Cleuvers, M. (2003): Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. *Toxicol. Lett.* 142:185-194.
- 157637 : Overturf, M.D., C.L. Overturf, D. Baxter, D.N. Hala, L. Constantine, B. Venables, and D.B. Huggett (2012): Early Life-Stage Toxicity of Eight Pharmaceuticals to the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 62(3): 455-464.
- 157681 : Zhang, W., M. Zhang, K. Lin, W. Sun, B. Xiong, M. Guo, X. Cui, and R. Fu (2012): Ecotoxicological Effect of Carbamazepine on *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 33(2): 344-352.
- 158850 : Yamamoto, H., Y. Nakamura, C. Kitani, T. Imari, J. Sekizawa, Y. Takao, N. Yamashita, N. Hirai, S. Oda, and N. Tatarazako (2007): Initial Ecological Risk Assessment of Eight Selected Human Pharmaceuticals in Japan. *Environ. Sci. (Tokyo)* 14(4): 177-193.
- 166109 : Li, M.H. (2013): Acute Toxicity of 30 Pharmaceutically Active Compounds to Freshwater Planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicol. Environ. Chem.* 95(7): 1157-1170.
- 168098 : Lamichhane, K., S.N. Garcia, D.B. Huggett, D.L. DeAngelis, and T.W. La Point (2013): Chronic Effects of Carbamazepine on Life-History Strategies of *Ceriodaphnia dubia* in Three Successive Generations. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 64(3): 427-438.
- 173566 : Gheorghe, S., J. Petre, I. Lucaciu, C. Stoica, and M. Nita-Lazar (2016): Risk Screening of Pharmaceutical Compounds in Romanian Aquatic Environment. *Environ. Monit. Assess.* 188(379): 803-818.
- 182196 : Claessens, M., L. Vanhaecke, K. Wille, and C.R. Janssen (2013): Emerging Contaminants in Belgian Marine Waters: Single Toxicant and Mixture Risks of Pharmaceuticals. *Mar. Pollut. Bull.* 71:41-50.

## 2) US EPA 「ECOTOX」以外

- 2019042 : 福永彩、山下尚之、田中宏明 (2006): 藻類生長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価. 環境工学研究論文集 43 : 57-63.
- 2019250 : Tamura, I., Y. Yasuda, K. Kagota, S. Yoneda, N. Nakada, V. Kumar, Y. Kameda, K. Kimura, N. Tatarazako, and H. 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.
- 2022011 : Chen H, X. Gu, Q. Zeng, and Z. Mao (2019): Acute and Chronic Toxicity of Carbamazepine on the Release of Chitinase, Molting, and Reproduction in *Daphnia similis*. *Int J Environ Res Public Health*, 16(2): 209.
- 2022013 : Tian Y, X. Xia, J. Wang, L. Zhu, J. Wang, F. Zhang, and Z. Ahmad (2019): Chronic Toxicological Effects of Carbamazepine on *Daphnia magna* Straus: Effects on Reproduction Traits, Body Length, and Intrinsic Growth. *Bull Environ Contam Toxicol*. 103(5): 723-728.