

## [1] アセトアミノフェン

### 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：アセトアミノフェン

(別の呼称：N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド、パラセタモール)

CAS 番号：103-90-2

化審法官報公示整理番号：3-678 (ヒドロキシアセチルアミノベンゼン)

化管法管理番号：

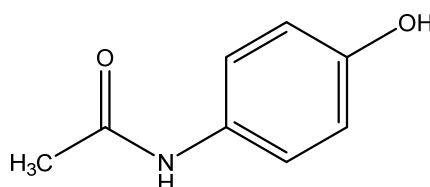
RTECS 番号：AE4200000

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：151.16

換算係数：1 ppm = 6.18 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

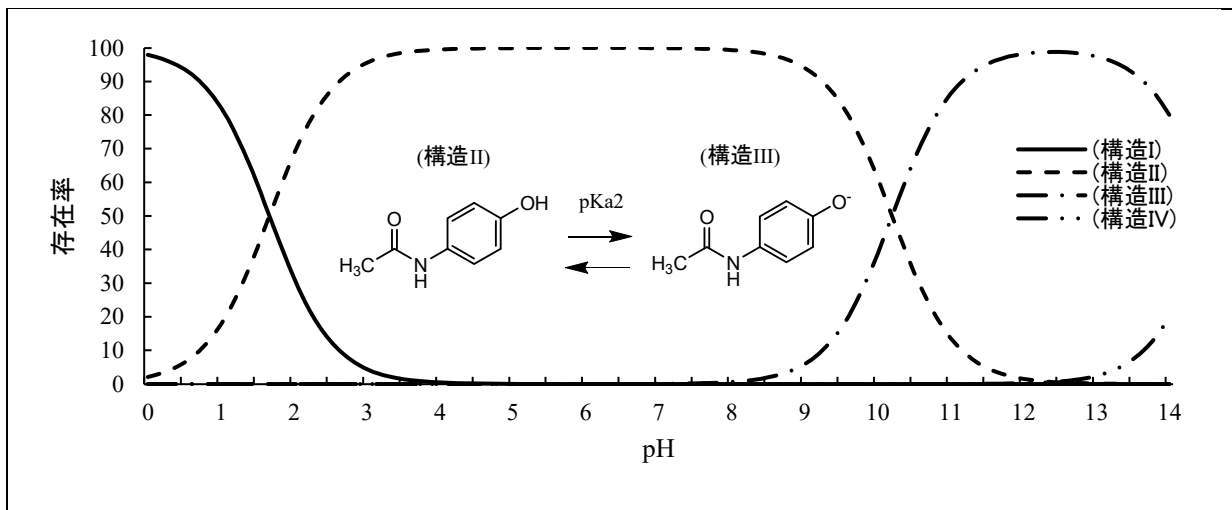
本物質は白色の結晶又は結晶性の粉末である<sup>1)</sup>。

融点	168.0°C <sup>2)</sup> 、169~170.5°C <sup>3)</sup> 、187°C <sup>4)</sup> 、 165.6~168°C (98.04 kPa) <sup>5)</sup>
沸点	> 250°C(98.01 kPa) <sup>5)</sup>
密度	1.293 g/cm <sup>3</sup> (21°C) <sup>2)</sup> 、 1.214 g/cm <sup>3</sup> (20°C) (97.71 kPa) <sup>5)</sup> 、
蒸気圧	2.59×10 <sup>-4</sup> Pa (25°C) (MPBPWIN <sup>6)</sup> により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.46 (pH 不明) <sup>4)</sup> 、1.098 (pH 不明、25°C) <sup>5)</sup> 0.311 (pH 不明、25°C) <sup>7)</sup> 、0.51 (pH=2.0、室温) <sup>8)</sup> 、 0.357 (pH=5.62、25°C、緩衝液) <sup>9)</sup>
解離定数 (pKa)	9.38 <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	1.3×10 <sup>4</sup> mg/1,000g (25°C) <sup>2)</sup> 、1.40×10 <sup>4</sup> mg/L (25°C) <sup>4)</sup> 、 1.381×10 <sup>4</sup> mg/L~2.000×10 <sup>4</sup> mg/L (25°C) <sup>10)</sup> 、 1.9×10 <sup>4</sup> mg/L (28°C) (pH=5.8) <sup>5)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 II として存在すると推定された。

推定結果 (25°C、イオン強度 0) : pKa1=1.7±0.5、pKa2=10.2±0.4、pKa3=14.6±0.5 (Percepta<sup>11)</sup>  
の ACD/pKa GALAS 法)



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

酸素消費量：57%（試験期間：4週間、試験法：OECD-TG 301F）<sup>12)</sup>

##### 嫌氣的分解

10%二次消化汚泥により8週間で部分的に無機化（理論的メタン生成量は30～75%）された<sup>13)</sup>。

#### 化学分解性

##### OHラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $18 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN<sup>14)</sup>により推定）

半減期：3.6 ～ 36時間（OHラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>15)</sup>と仮定し推定）

##### 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と考えられる<sup>16)</sup>。

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2（BCFBAF<sup>17)</sup>により推定）

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：45（KOCWIN<sup>18)</sup>により推定）

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 製造輸入量等

本物質の2016年の国内生産量は700tとされている<sup>19)</sup>。

本物質の医薬品としての生産数量の推移を表 1.1 に示す<sup>20)</sup>。

表 1.1 医薬品としての生産数量の推移<sup>a),b),c)</sup>

年	2012	2013	2014	2015	2016
生産量(t)	192.7	204.5	65.8	179.5	192.6
年	2017	2018	2019	2020	2021
生産量(t)	8,684.4	6,393.2	409.2	424.8	442.3

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（20%）<sup>20)</sup>、シロップ（2%）<sup>20)</sup>、錠剤（200mg/錠, 300mg/錠）<sup>20)</sup>、坐剤（100mg/個, 200mg/個）<sup>20)</sup>、非ピリン系感冒剤中の含有量（150mg/g）<sup>20)</sup>と、トラマドール塩酸塩との合剤中の含有量（325mg/錠）<sup>21)</sup>を用いて事務局が算定した値。

ヒドロキシ アセチルアミノベンゼンの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.2 に示す<sup>22)</sup>。

表 1.2 ヒドロキシ アセチルアミノベンゼンの製造・輸入数量の推移

年度	2012	2013	2014	2015	2016
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	1,000 未満
年度	2017	2018	2019	2020	2021
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

## ② 用途

本物質の主な用途は、医薬品原料（解熱鎮痛）とされている<sup>23)</sup>。

医薬品としてはアミノフェノール系解熱鎮痛剤に用いられ、効能・効果は、頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛や、急性上気道炎の解熱・鎮痛などである<sup>24)</sup>。

動物用医薬品としては解熱鎮痛消炎剤に用いられ、効能・効果は豚（一部製品では哺乳豚を除く）の細菌性肺炎における解熱である<sup>25)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、2023 年（令和 5 年）4 月 1 日に施行された化学物質排出把握管理促進法（化管法）対象物質見直しにより第一種指定化学物質（政令番号：335）から除外された。

## 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、化管法の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質であった。同法に基づき公表された、2021年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (2021 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	36	0	0	32	8,520	43	-	-	-	36	43	79

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							43				届出	届出外	
							(100.0%)				46%	54%	
医薬品製造業	0	36	0	0	0	7,450							
		(100%)				(87.4%)							
化学工業	0	0	0	0	32	1,070							
					(100%)	(12.6%)							

本物質の2021年度における環境中への総排出量は0.079tであり、そのうち届出排出量は0.036tで全体の46%であった。届出排出量はすべて公共用水域へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が約8.5t、下水道への移動量が0.032tであった。届出排出量の主な排出源は、医薬品製造業であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量 (2021 年度)

媒体	推定排出量(kg)
大気	0
水域	79
土壌	0

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.3 に示す<sup>1)</sup>。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

年度	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
2021	0	36	0	0	32	8,520	43	-	-	-	36	43	79
2020	0	19	0	0	43	4,760	41	-	-	-	19	41	60
2019	0	17	0	0	41	6,620	45	-	-	-	17	45	62
2018	0	13	0	0	45	3,700	40	-	-	-	13	40	53
2017	0	12	0	0	40	2,010	32	-	-	-	12	32	44
2016	0	5	0	0	32	2,120	24	-	-	-	5	24	29
2015	0	0	0	0	24	1,420	28	-	-	-	0	28	28
2014	0	0	0	0	28	2,410	23	-	-	-	0	23	23
2013	0	0	0	0	23	1,830	28	-	-	-	0	28	28
2012	0	0	0	0	28	2,740	-	-	-	-	0	-	0

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル<sup>4)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、2021 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった神奈川県（公共用水域への排出量 0.043 t）とした。予測結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)	
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域	
	環境中	公共用水域
	神奈川県	神奈川県
大気	0.0	0.0
水域	98.2	98.2
土壌	0.0	0.0
底質	1.8	1.8

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 2.5.1、表 2.5.2 に示す。

表 2.5.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	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								
公共用水域・海水	μg/L								

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
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									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

表 2.5.2 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 <sup>c)</sup> µg/L	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	<u>0.025</u>	—	2/5	東京都	2018	5)
	0.013	0.013	0.0092	0.017	— <sup>e)</sup>	2/2	秋田県	2016	6)
	<0.003	<0.003	<0.003	0.010	<i>0.003</i>	2/8	和歌山県	2015	7)
	0.016	0.016	0.016	0.016	— <sup>e)</sup>	1/1	淀川	2014	8)
	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<i>0.003</i>	0/1	和歌山県	2014	7)
	<0.003	<0.003	<0.003	0.0057	<i>0.003</i>	2/7	和歌山県	2013	7)
公共用水域・海水 <sup>c)</sup> µg/L	<u>0.038</u>	0.039	0.028	<u>0.054</u>	—	5/5	東京都	2018	5)
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									
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) 試料採取時期が通常とは異なる降雨の後に実施した水質調査において淡水域では最大 3.1 µg/L (2018 年 6 月)、海水域では最大 0.66 µg/L (2018 年 6 月) の報告がある<sup>5)</sup>。

d) 不検出値の検出下限値が不明なため、計算していない。

e) 報告されていない。

## (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 2.6 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）を設定するデータは得られなかった。

なお、限られた地域を対象とした公共用水域において淡水域では最大で概ね 0.025 µg/L、同海水域では概ね 0.054 µg/L の報告がある。

化管法に基づく 2021 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を用いた河川中濃度は、排出事業所下流に環境基準点及び補助地点がなかったため、推定しなかった。下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域<sup>a</sup>への排出量を全国河道構造データベース<sup>9)</sup>の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.050 µg/L となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.025 µg/L の報告がある(2018)]
海 水	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.038 µg/L の 報告がある(2018)]	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.054 µg/L の 報告がある(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。

a：公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値（99%超）<sup>3)</sup>をそのまま採用した。

## 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		○	>32	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC <sub>25</sub> GRO	3	B	C	1)-152071
		○	<b>22,500</b>	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO	7	B	B	1)-173645
		○	39,000* <sup>1</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		113,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	C	C	5)-1
	○		230,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	D	C	1)-173584
	○		192,900	<i>Raphidiopsis raciborskii</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO	14	B	C	1)-173644
	○		<b>317,400</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	B	B	1)-173644
	○		403,000* <sup>1</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		446,600	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO	7	B	C	1)-173645
甲殻類等		○	>32	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	IC <sub>25</sub> REP	6~8	B	C	1)-152071
	○		>32	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	C	1)-152071
		○	<b>210</b>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	8	B	B	4)-2019250
		○	320	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	NOEC REP	7	C	C	1)-168254
		○	460	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		<b>3,500</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)



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.
	○		4,680	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-188117
	○		6,070	<i>Neocaridina denticulata</i>	ミナミヌマエビ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-173648
	○		8,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-153663
魚類			< 1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC GRO	7	D	—	1)-160486
		○	<b>9,500</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC MOR / GRO	~ふ化後 90	B	B	1)-168254
			98,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC HAT / MOR	9	A	—	4)-2016156
	○		<b>&gt;100,000</b> *2	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)
	○		<b>&gt;100,000</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	5)-2
	○		>160,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-120987
その他		○	<b>5,000</b>	<i>Platyonus patulus</i>	ワムシ目	NOEC REP	6	B	B	1)-173576
	○		<b>319,000</b>	<i>Platyonus patulus</i>	ワムシ目	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-173576

**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、IC<sub>25</sub> (25% Innibitory Concentration) : 25%阻害濃度、  
IC<sub>50</sub> (Median Innibitory 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 (Hatchability) : ふ化率、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 文献2)に基づき、試験時の実測濃度 (幾何平均値) を用いて、速度法により再計算した値

\*2 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

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

Nunes ら<sup>1)-173644</sup>は、米国 EPA の試験方法 (EPA 600/7-91-002, 1994) 及び 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*) の藻類生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、87.8、131.7、197.6、296.3、444.5、666.7、1,000 mg/L (公比 1.5) であった。試験にはウッズホール MBL 培地が用いられた。生長阻害に関する 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 317,400 µg/L であった。

また、Nunes ら<sup>1)-173645</sup>は OECD テストガイドライン No.221 (2006) に準拠して、コウキクサ *Lemna minor* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、22.5、45.0、90.0 mg/L (公比 2) であった。試験には Steinberg 培地が用いられた。生長阻害に関する葉状体数による 7 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 22,500 µg/L であった。

### 2) 甲殻類等

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、2.2、4.6、10、22、46 mg/L (公比 2.2) であった。試験溶液の調製には、硬度 55.2 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48 時間後の幾何平均値) は <0.01 (対照区)、2.4、4.9、10、23、49 mg/L であった。試験開始時及び 48 時間後の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 104~105% 及び 109~113% であった。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 3,500 µg/L であった。

また、Tamura ら<sup>4)-2019250</sup>は米国 EPA の試験方法 (WET Test Method 1002.0, 2002) 及びカナダ環境省の試験方法 (2007) に準拠し、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。設定試験濃度区は、対照区及び助剤対照区のほかに少なくとも 5 濃度区 (公比 2) であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 8 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 210 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境庁<sup>2)</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、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、設定試験濃度は 0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。試験溶液の調製には、硬度 55.2 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48 時間後の幾何平均値) は <0.1 (対照区)、93 mg/L であった。試験開始時及び 48 時間後の換水前における濃度区の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 92% 及び 95% であった。対照区と同様に被験物質曝露による死亡は見られず、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、OECD テストガイドライン No.203 に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>5)-2</sup>。試験は止水式 (試験 1 日前に曝気) 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。試験用水には逆浸透膜水が用いられた。被験物質曝露による死亡は見られず、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。

さらに、Kimら<sup>1)-168254</sup>はメダカ *Oryzias latipes* の胚を用いて、メダカ一世代毒性試験を実施した。設定試験濃度区は対照区及び7濃度区であった。被験物質の実測濃度は0（対照区）、0.095、0.95、9.50、95.00、950.0、9,500、95,000 µg/L（公比10）であった。胚～ふ化後90日間における、稚魚の生存率及び成長に関する無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき9,500 µg/Lであった。

#### 4) その他の生物

Gomezら<sup>1)-173576</sup>は、米国ASTMの試験方法（E-1440-91, 1998）に従って、ワムシ目 *Plationus patulus* の急性毒性試験を、マイクロプレートを用いて実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は0（対照区）、100、200、300、400、500 mg/Lであった。試験には、米国EPAの中硬度試験培地（80～100 mg CaCO<sub>3</sub>/L）が用いられた。48時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき319,000 µg/Lであった。

また、Gomezら<sup>1)-173576</sup>はSnellとMoffatの方法（1992）を改変した試験方法に従って、ワムシ目 *Plationus patulus* の個体群増殖試験を実施した。試験は半止水式（毎日換水、8～10 rpm回転培養）で行われ、設定試験濃度は0（対照区）、1、5、10、15、20 mg/Lであった。試験には、米国EPAの中硬度試験培地（80～100 mg CaCO<sub>3</sub>/L）が用いられた。繁殖阻害（産卵数）について、6日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき5,000 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 EC <sub>50</sub> （生長阻害）	317,400 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48時間 EC <sub>50</sub> （遊泳阻害）	3,500 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC <sub>50</sub>	100,000 µg/L 超
	<i>Danio rerio</i>	96時間 LC <sub>50</sub>	100,000 µg/L 超
その他	<i>Plationus patulus</i>	48時間 LC <sub>50</sub>	319,000 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、その他の生物を除き、最も小さい値（甲殻類等の3,500 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35 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）	22,500 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	8日間 NOEC（繁殖阻害）	210 µg/L

魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	胚～ふ化後 90 日間 NOEC (稚魚生存率 / 成長)	9,500 µg/L
その他	<i>Platyonus patulus</i>	6 日間 NOEC (繁殖阻害)	5,000 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、その他の生物を除き最も小さい値（甲殻類等の 210 µg/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 21 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 21 µg/L を採用する。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

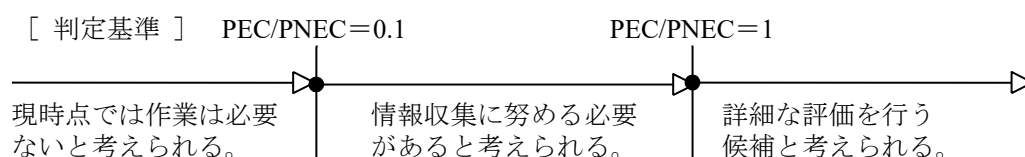
#### 【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

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	データは得られなかった	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.025 µg/L の報告がある (2018)]	21 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.038 µg/L の報告がある (2018)]	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.054 µg/L の報告がある (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



#### 【総合的な判定】

限られた地域の公共用水域を対象とした調査において、淡水域では最大で概ね 0.025 µg/L の報告があり、同海水域では最大で概ね 0.054 µg/L の報告があった。これらの値と PNEC の比は、淡水域で 0.001 及び海水域で 0.003 となる。

また、化管法に基づく 2021 年度の下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.050 µg/L であり、この値と PNEC との比は 0.002 であった。

以上より、総合的な判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

## 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>, 2023.05.25 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. 15<sup>th</sup> Edition, The Royal Society of Chemistry: 10.
- 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: 163.
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, Paracetamol,  
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/12532>, 2023.05.16 現在).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN™ v.1.44.
- 7) Dearden, J.C. & O'Hara, J.H.(1978): Partition coefficients of some alkyl derivatives of 4 – acetamidophenol, European Journal of Medicinal Chemistry 13(5):415-419.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 43].
- 8) C. Silipo, A. Vittoria et al.(1983): Relationships between Octanol-Water Partition Data Chromatographic Indices and Their Dependence on pH in a Set of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Quantitative Structure-Activity Relationships.2:168-173[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 43].
- 9) Umeyama, H., Nagai, T. & Nogami, H. (1971): Mechanism of Adsorption of Phenols by Carbon Black from Aqueous Solution, Chemical and Pharmaceutical Bulletin 19(8):1714-1721.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 43].
- 10) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 492.
- 11) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 12) K.-P. Henschel, A. Wenzel, M. Diedrich, and A. Fliedner (1997) : Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25 : 220-225.[European Chemicals Agency : Registered Substances, Paracetamol,  
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/12532>, 2023.05.16 現在).].
- 13) Shelton DR, Tiedje JM (1984): General Method for Determining Anaerobic Biodegradation Potential. Appl. Environ. Microbiol. 47:850-857. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3001>,2023.06.02 現在) ].
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.

- 15) 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.
- 16) 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/3001>, 2023.06.02 現在) ].
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.
- 18) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 19) シーエムシー出版(2017) : 2018 年版ファインケミカル年鑑 : 312-314.
- 20) 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>, 2023.05.15 現在).
- 21) 持田製薬株式会社(2023) : 医薬品インタビューフォーム トラムセット®配合錠 (2023 年 5 月改訂 (第 10 版) ) .
- 22) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2023.05.08 現在).
- 23) 化学工業日報社(2023) : 17423 の化学商品.
- 24) 日本医薬情報センター(2022) : 日本の医薬品 構造式集 2022: 3.
- 25) 公益社団法人 日本動物用医薬品協会(2022) : 動物用医薬品医療機器要覧 2022 年版.

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2023) : 令和 3 年度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(化学物質排出把握管理促進法)第 1 1 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2023) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r3kohyo/shukeikekka\\_csv.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r3kohyo/shukeikekka_csv.html), 2023.03.03 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2023) : 令和 3 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR03/syosai.html>, 2023.03.03 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2024) : 令和 5 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) Chomphunut Poopipattana, Motoaki Suzuki, Hiroaki Furumai (2021) : Impact of long-duration CSO events under different tidal change conditions on distribution of microbial indicators and PPCPs in Sumida river estuary of Tokyo Bay, Japan. Environmental Science and Pollution Research. 28:7212-7225.
- 6) 小林貴司、松渕亜希子、今野禄朗、木口倫 (2018) : 秋田市旭川流域におけるタミフル等の医薬品類の挙動について. 秋田県健康環境センター年報. 14:46-47.

- 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) Takashi Azuma, Natsumi Arima, Ai Tsukada, Satoru Hirami, Rie Matsuoka, Ryogo Moriwake, Hiroataka Ishiuchi, Tomomi Inoyama, Yusuke Teranishi, Misato Yamaoka, Yoshiki Mino, Tetsuya Hayashi, Yoshikazu Fujita, Mikio Masada (2016) : Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents. *Science of the Total Environment*. 548-549:189-197.
- 9) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.

### (3) 生態リスクの初期評価

#### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 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.
- 152071 : Brun,G.L., M. Bernier, R. Losier, K. Doe, P. Jackman, and H.B. Lee (2006): Pharmaceutically Active Compounds in Atlantic Canadian Sewage Treatment Plant Effluents and Receiving Waters, and Potential for Environmental Effects as Measured by Acute and Chronic Aquatic Toxicity. *Environ. Toxicol. Chem.*25(8): 2163-2176.
- 153663 : Kim,J., J. Park, P.G. Kim, C. Lee, K. Choi, and K. Choi (2010): Implication of Global Environmental Changes on Chemical Toxicity-Effect of Water Temperature, pH, and Ultraviolet B Irradiation on Acute Toxicity of Several Pharmaceuticals in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology*19(4): 662-669.
- 160486 : David,A., and K. Pancharatna (2009): Effects of Acetaminophen (Paracetamol) in the Embryonic Development of Zebrafish, *Danio rerio*. *J. Appl. Toxicol.*29(7): 597-602.
- 168254 : Kim,P., Y. Park, K. Ji, J. Seo, S. Lee, K. Choi, Y. Kho, J. Park, and K. Choi (2012): Effect of Chronic Exposure to Acetaminophen and Lincomycin on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) and Freshwater Cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*, and Potential Mechanisms of Endocrine Disruption. *Chemosphere*89(1): 10-18.
- 173576 : Martinez Gomez et al. (2015): Lethal and Sublethal Effects of Selected PPCPs on the Freshwater Rotifer, *Platyonus patulus*. *Environ. Toxicol. Chem.* 34(4): 913-922.
- 173584 : Wang,D.C.Y., W.L. Chu, and Y.Y. Kok (2015): Assessment of Paracetamol (Acetaminophen) Toxicity in Microalgae. *Pol. J. Environ. Stud.*24(2): 735-741.
- 173644 : Nunes,B., S.C. Antunes, J. Santos, L. Martins, and B.B. Castro (2014): Toxic Potential of Paracetamol to Freshwater Organisms: A Headache to Environmental Regulators?. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*107:178-185.
- 173645 : Nunes,B., G. Pinto, L. Martins, F. Goncalves, and S.C. Antunes (2014): Biochemical and Standard Toxic Effects of Acetaminophen on the Macrophyte Species *Lemna minor* and *Lemna gibba*. *Environ. Sci. Pollut. Res.*21(18): 10815-10822.

- 173648 : Sung,H.H., Y.W. Chiu, S.Y. Wang, C.M. Chen, and D.J. Huang (2014): Acute Toxicity of Mixture of Acetaminophen and Ibuprofen to Green Neon Shrimp, *Neocaridina denticulate*. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*38(1): 8-13.
- 188117 : Castro,B.B., A.R. Freches, M. Rodrigues, B. Nunes, and S.C. Antunes (2018): Transgenerational Effects of Toxicants: An Extension of the *Daphnia* 21-Day Chronic Assay?. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*74(4): 616-626.
- 2) 環境庁 (1999) : 平成 10 年度 生態影響試験
- 3) 国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
- 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.
- 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.
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, Paracetamol, (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/12532>, 2023.10.03 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 005 Weight of evidence Experimental result (2016).
  2. Short-term toxicity to fish. 002 Weight of evidence Experimental result (2016).