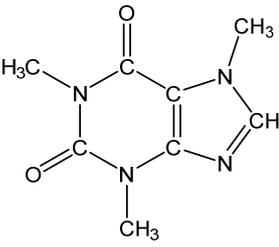


[2] カフェイン

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：カフェイン
CAS 番号：58-08-2
化審法官報公示整理番号：9-419
化管法管理番号：
RTECS 番号：EV6475000
分子式：C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂
分子量：194.19
換算係数：1 ppm = 7.94 mg/m ³ (気体、25℃)
構造式： 

(2) 物理化学的性状

本物質は無色柱状晶である¹⁾。

融点	236.1℃ ²⁾ 、238℃ ^{3),4)} 、236.8℃ ⁵⁾ 、235～239℃ ⁶⁾
沸点	90℃ (101 kPa) (昇華) ²⁾ 、178℃ (昇華) ^{3),5),6)}
密度	1.23 g/cm ³ (19℃) ²⁾ 、1.23 g/cm ³ ⁵⁾ 、1.23 g/cm ³ (18℃) ⁶⁾
蒸気圧	4.7 × 10 ⁻⁶ Pa (25℃) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.07 (pH 不明) ^{4),5),7)} 、-0.16 (pH=7.4) ⁷⁾ 、 -0.094 (pH=7.4、緩衝液) ⁸⁾ 、 -0.0277 (pH=7.4、緩衝液) ⁹⁾ 、 0.01 (pH 不明、37℃、緩衝液) ¹⁰⁾ 、 -0.091 (pH 不明、23℃) ⁶⁾
解離定数 (pKa)	14.00 (25℃) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	2.17 × 10 ⁴ mg/1,000g (25℃) ²⁾ 、 2 × 10 ⁴ mg/L ³⁾ 、2.10 × 10 ⁴ mg/L (25℃) ⁴⁾ 、 2.132 × 10 ³ ～9.575 × 10 ⁵ mg/L (25℃) ¹¹⁾ 、 1.316 × 10 ⁴ ～1.440 × 10 ⁴ mg/L (20℃) ¹¹⁾ 、 2.0 × 10 ⁴ mg/L (20℃) ⁶⁾

(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 易分解性との報告がある ¹²⁾ 。
--

<p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u></p> <p>反応速度定数：$19 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹³)により推定)</p> <p>半減期：3.3 ~ 33 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$¹⁴)と仮定し推定)</p> <p>加水分解性</p> <p>分解性スクリーニング試験の結果、5 日後の残存率は 108% (初期濃度：5.0 ng/mL、pH = 7)¹⁵)</p> <p>生物濃縮性</p> <p>生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹⁶)により推定)</p> <p>土壌吸着性</p> <p>土壌吸着定数(Koc)：741 (砂質ローム (テキサス州)、有機炭素含有量 1.3%)¹⁷) 7,762 (シルトローム (ネブラスカ州)、有機炭素含有量 2.5%)¹⁷)</p>
--

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

カフェイン及びその塩としての輸出货量、輸入量の推移を表 1.1 に示す¹⁸⁾。

表 1.1 カフェイン及びその塩の輸出货量・輸入量の推移^{a)}

年	2013	2014	2015	2016	2017
輸出货量 (t)	2.6	2.5	2.3	1.2	1.1
輸入量 (t)	474.1	519.2	547.7	558.9	480.5
年	2018	2019	2020	2021	2022
輸出货量 (t)	1.3	1.2	0.98	1.2	2.1
輸入量 (t)	652.7	457.8	550.2	452.6	432.7

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より。

カフェイン (抽出物) の日本国内の食品添加物製造所を対象とした食品添加物の生産流通量調査に基づく製造量、輸入量を表 1.2 に示す^{19),20),21)}。

表 1.2 食品添加物としての製造量・輸入量の推移^{a)}

年度	2014	2017	2020
製造量(t)	38.9	33.4	24.0
輸入量(t)	117.4	118.2	153.9

注：a) 日本国内の既存添加物等の製造・輸入の可能性のある事業者を対象とした調査結果。

② 用途

本物質の主な用途は、食品添加物(コーヒー飲料、コーヒー含有飲料)、医薬とされている²²⁾。また、化粧品成分(香料、皮膚コンディショニング剤(未分類))に用いられるとされている²³⁾。

医薬品ではキサンチン系中枢興奮・強心・利尿剤に用いられ、効能・効果は眠気、倦怠感、血管拡張性及び脳圧亢進性頭痛(片頭痛、高血圧性頭痛、カフェイン禁断性頭痛など)である²⁴⁾。

動物用医薬品では他剤との合剤として神経系用薬(解熱鎮痛消炎剤)及び代謝性用薬(アレルギー用剤(非特異性免疫原製剤を含む))に用いられている²⁵⁾。

本物質はコーヒー豆、マテ茶を含む茶葉、カカオ豆、ガラナなどに天然に含まれている食品成分の一つである²⁶⁾。

コーヒーや茶葉から抽出されたカフェイン(抽出物)については、清涼飲料水などに苦味料等の用途で食品添加物として使用されている²⁶⁾。食品中に含まれる本物質の濃度を表 1.3 に示す²⁶⁾。

表 1.3 食品中のカフェイン濃度

食品名	カフェイン濃度
コーヒー	60 mg/100mL ^{a)}
インスタントコーヒー(顆粒製品)	57 mg/100mL ^{a)}
玉露	160 mg/100mL ^{a)}
紅茶	30 mg/100mL ^{a)}
せん茶	20 mg/100mL ^{a)}
ウーロン茶	20 mg/100mL ^{a)}
エナジードリンク又は眠気覚まし用飲料 (清涼飲料水)	32~300 mg/100mL ^{b)}

注:a) 日本食品標準成分表 2015 年版(七訂)(2015)

b) 市販 11 製品の成分表示等(2015 年 12 月 22 日、農林水産省調べ)

(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）の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下水道への移動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。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	0.5	80.1	0.2	2.1
土 壤	99.3	0.0	99.8	97.4
底 質	0.1	19.9	0.0	0.5

注：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 2.2.1、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	0.082	0.25	0.0074	2.4	0.0011	14/14	全国	2018	2)
公共用水域・海水	μg/L	0.023	0.042	0.011	0.13	0.011	4/4	全国	2018	2)
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									

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・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) 最大値また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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 ^{c)} μg/L	0.13	0.14	0.078	0.21	—	5/5	東京都	2018	3)
	0.14	0.18	0.066	0.29	— ^{d)}	2/2	秋田市	2016	4)
	0.12	0.12	0.12	0.12	— ^{d)}	1/1	淀川	2014	5)
	0.033	0.080	<0.005	0.33	<i>0.005</i>	7/8	和歌山県	2015	6)
	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	0.46	— ^{d)}	—/41	山口県	2014~ 2015	7)
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<i>0.005</i>	0/1	和歌山県	2014	6)
	0.060	0.15	<0.005	0.45	<i>0.005</i>	6/7	和歌山県	2013	6)
	0.091	0.11	0.041	0.39	0.0010	31/31	福岡市	2013	8)
公共用水域・海水 ^{c)} μg/L	<u>0.22</u>	0.22	0.20	<u>0.23</u>	—	5/5	東京都	2018	3)
	0.021	0.023	0.012	0.033	0.0010	3/3	福岡市	2013	8)
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) 最大値また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2.6 μg/L（2018年6月）、海水域では最大1.8 μg/L（2017年10月）の報告がある³⁾。

d) 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 2.3 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は 2.4 μg/L 程度、海水域は概ね 0.13 μg/L となった。

なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・海水において最大で概ね 0.23 µg/L 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	0.082 µg/L 程度(2018)	2.4 µg/L 程度(2018)
海 水	概ね 0.023 µg/L(2018) [限られた地域で概ね 0.22 µg/L(2018)]	概ね 0.13 µg/L(2018) [限られた地域で概ね 0.23 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		○	6,250	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)-1 4)
		○	67,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-2019250
		○	96,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-180320
	○		>100,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)-1 4)
	○		>150,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-173370
	○		349,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-180320
甲殻類 等	○		4.89*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	2)-2023070
		○	<120	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	C	C	1)-166300
		○	35,000	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	8	B	B	2)-2019250
	○		52,730	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	LC ₅₀ MOR	1	B	C	1)-70574
	○		160,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-13669
	○		177,490	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-166300
	○		182,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	E	C	4)
魚類			31,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC HAT / MOR	9	B	—	2)-2019250
	○		87,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ目	LC ₅₀ MOR	4	D	C	3)-2 4)

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.
	○		95,900	<i>Astyanax altiparanae</i>	カラシン科	LC ₅₀ MOR	4	C	C	2)-2021196
	○		151,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-12859
その他		○	50,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	NOEC POP	4	B	B	1)-102314
		○	100,000	<i>Plationus patulus</i>	ワムシ目	NOEC POP	6	C	C	1)-173576
	○		>100,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-102314
		○	104,000	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	EC ₅₀ POP	2	B	—	1)-173370
	○		190,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル (胚)	LC ₅₀ MOR	5	B	B	1)-16432
	○		580,000	<i>Plationus patulus</i>	ワムシ目	LC ₅₀ 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

- EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

- GRO (Growth) : 生長 (植物)、HAT (Hatchability) : ふ化率、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

- RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 3 試験の毒性値の算術平均値

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

OECD テストガイドライン No. 201 に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻¹。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。被験物質の実測濃度は、試験開始時に設定濃度の 96.5~105.8%、試験終了時には設定濃度の 98.3~100.2%であった。最高濃

度においても 50%以上の生長阻害が見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた⁴⁾。また、生長阻害に関する速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 6,250 µg/L であった⁴⁾。

2) 甲殻類等

Calleja ら¹⁾⁻¹³⁶⁶⁹は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に従って、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た。遊泳阻害に関する 24 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 160,000 µg/L であった。

また、Tamura ら²⁾⁻²⁰¹⁹²⁵⁰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 35,000 µg/L であった。

3) 魚類

Geiger ら¹⁾⁻¹²⁸⁵⁹は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (14.4 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、54.1、83.2、128、197、303 mg/L (公比 約 1.54) であった。試験用水には、硬度 44.1 mg/L (CaCO₃ 換算) のスペリオル湖水又は脱塩素水道水が用いられた。分析時の回収率で補正した被験物質の実測濃度は、<5.0 (対照区)、59.9、90.8、120、185、303 mg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 151,000 µg/L であった。

4) その他の生物

Quinn ら¹⁾⁻¹⁰²³¹⁴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、100 mg/L であった。試験溶液の調製には、助剤として 0.31%のエタノールが、試験用水として *Hydra* 培地が用いられた。最高濃度においても死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。また、ヒドラポリプ数の減少に関して、96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 50,000 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>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	100,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	24 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	160,000 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	151,000 µg/L
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 LC ₅₀	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て、最小値となる可能性のある藻類等の 100,000 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 値は 1,000 µg/L 超とされた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	6,250 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	8 日間 NOEC (繁殖阻害)	35,000 µg/L
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 NOEC (増殖)	50,000 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等、甲殻類）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小さい方の値（藻類等の 6,250 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 62 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 62 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 0.082 µg/L 程度、海水域では概ね 0.023 µg/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 2.4 µg/L 程度、海水域では概ね 0.13 µg/L であった。

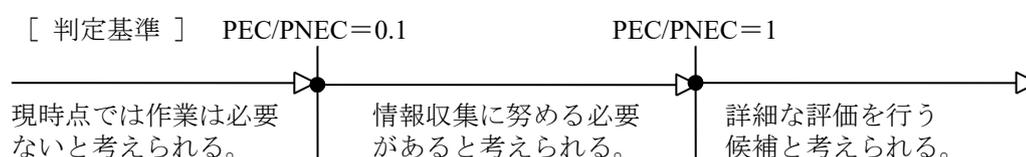
PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.04、海水域では 0.002 であった。

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	0.082 µg/L 程度 (2018)	2.4 µg/L 程度 (2018)	62 µg/L	0.04
公共用水域・海水	概ね 0.023 µg/L (2018) [限られた地域で概ね 0.22 µg/L (2018)]	概ね 0.13 µg/L (2018) [限られた地域で概ね 0.23 µg/L (2018)]		0.002

注：1) 水質中濃度の () 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】

限られた地域のデータではあるが、海水域において最大で概ね $0.23 \mu\text{g/L}$ の報告があり、この濃度と予測無影響濃度 (PNEC) の比は 0.004 となる。

したがって、総合的な判定としても、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) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 2 共立出版 : 476.
- 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 : 287.
- 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 : 24.
- 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) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) : SIDS Initial Assessment Report, Caffeine.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book : 44.
- 8) Sanvordeker, D.R., Pophristov, S. & Christensen, A.(1977): Relationship Between In Vitro Intestinal Absorbability And Partition Coefficients of Xanthene Derivatives, Drug development and Industrial Pharmacy 3(2):149-161.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book : 44.].
- 9) Nakatsu, K. & Diamond, J.(1989): Role of cGMP in relaxation of vascular and other smooth muscle1, Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 67(4):251-262.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book : 44.].
- 10) Le Petit, G. (1977): Die pH-abhängige „Lipidlöslichkeit“ von Arzneistoffen, Pharmazie 32(5): 289-291 [Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book : 44.].
- 11) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press : 506-507.
- 12) Richardson, M.L., Bowron, J.(1985):The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment, Journal of Pharmacy and Pharmacology 37(1):1-12[OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) : SIDS Initial Assessment Report, Caffeine.].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 14) 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.
- 15) 環境省環境保健部環境安全課 : 化学物質分析法開発調査報告書 (平成 29 年度) 【修正追記版】 . 化学物質データベース(Webkis-Plus).
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.

- 17) Karnjanapiboonwong A. et al. (2010) : Sorption of estrogens, triclosan, and caffeine in a sandy loam and silt loam soil. , Journal of Soils and Sediments (10),1300–1307. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/36>, 2023.06.02 現在)].
- 18) 財務省：貿易統計(<https://www.customs.go.jp/toukei/info/>, 2023.05.24 現在).
- 19) 佐藤恭子(2017)：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その2 既存添加物品目（第6回最終報告），厚生労働科学研究費補助金（食の安全確保推進研究事業），食品添加物の安全性確保のための研究，平成28年度総括・分担研究報告書(<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/26242>, 2023.05.23 現在).
- 20) 佐藤恭子(2020)：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その2 既存添加物品目（第7回最終報告），厚生労働科学研究費補助金（食の安全確保推進研究事業），食品添加物の安全性確保に資する研究，令和元年度総括・分担研究報告書 (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/28109>, 2023.05.23 現在).
- 21) 佐藤恭子(2023)：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その2 既存添加物品目（第8回最終報告），厚生労働科学研究費補助金（食の安全確保推進研究事業），食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究，令和4年度総括・分担研究報告書 (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/165305>, 2023.05.23 現在).
- 22) 化学工業日報社(2023)：2023年度版 新化学インデックス:673.
- 23) 日本化粧品工業連合会(2013)：日本化粧品成分表示名称事典 第3版：311.
- 24) 一般財団法人 日本医薬情報センター(2022)：日本の医薬品構造式集 2022年版：37-38.
- 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.
- 26) 食品安全委員会(2018)：ファクトシート「食品中のカフェイン」 (https://www.fsc.go.jp/factsheets/index.data/factsheets_caffeine.pdf, 2023.07.24 現在).

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Takashi Azuma, Natsumi Arima, Ai Tsukada, Satoru Hiram, Rie Matsuoka, Ryogo Moriwake, Hirotaka 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.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

(3) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

12859 : Geiger, D.L., D.J. Call, and L.T. Brooke (1988): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 4. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Volume 4, Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :355.

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.

16432 : DeYoung, D.J., J.A. Bantle, M.A. Hull, and S.L. Burks (1996): Differences in Sensitivity to Developmental Toxicants as seen in *Xenopus* and *Pimephales* Embryos. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 56(1):143-150.

70574 : Wilkins, R.M., and R.J. Metcalfe (1993): Toxicity of Soil Applied Herbicides to Brine Shrimp Larvae (*Artemia salina*) and Synergism with Other Pesticides. Br.Crop Prot.Conf.- Weeds 1:163-168.

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.

166300 : Lu,G.H., Z.H. Li, and J.C. Liu (2013): Effects of Selected Pharmaceuticals on Growth, Reproduction and Feeding of *Daphnia magna*. Fresenius Environ. Bull.22:2583-2589.

173370 : Zarrelli,A., M. Dellagrecia, M.R. Iesce, M. Lavorgna, F. Temussi, L. Schiavone, E. Criscuolo, A. Parrella, L. Previtiera, (2014): Ecotoxicological Evaluation of Caffeine and Its Derivatives from a Simulated Chlorination Step. Sci. Total Environ.470:453-458.

173576 : Gomez,D.A.M., S. Baca, and E.J. Walsh (2015): Lethal and Sublethal Effects of Selected PPCPs on the Freshwater Rotifer, *Platyonus patulus*. Environ. Toxicol. Chem.34(4): 913-922.

180320 : Kusk,K.O., A.M. Christensen, and N. Nyholm (2018): Algal Growth Inhibition Test Results of 425 Organic Chemical Substances. Chemosphere204:405-412.

2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

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.

- 2021196 : Godoi, F.G.A., M. Munoz-Penuela, A.D.O. Gomes, C.E. Tolussi, G. Brambila-Souza, G.S. Branco, F.L. Lo Nostro, and R.G. Moreira (2020): Endocrine Disruptive Action of Diclofenac and Caffeine on *Astyanax Altiparanae* Males (Teleostei: Characiformes: Characidae). *Comparative Biochemistry and Physiology. C. Toxicology & Pharmacology* 231: 9 p. 108720.
- 2023070 : Pashaei, R., R. Dzingeleveciene, I. Putna-Nimane, D. Overlinge, A. Blaszczyk, and T. R. Walker (2023) : Acute Toxicity of Triclosan, Caffeine, Nanoplastics, Microplastics, and Their Mixtures on *Daphnia magna*. *Marine Pollut. Bull.* 192: 115113.
- 3) European Chemicals Agency : Registered Substance, Caffeine.
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/10085>, 2023.05.17 現在)
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2001).
 2. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (1989).
- 4) OECD High Production Volume Chemicals Program (2003) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, Caffeine (CAS No. 58-08-2).