

[5] メトホルミン

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：メトホルミン

(別の呼称：N,N-ジメチルビグアニド)

CAS 番号：657-24-9 (メトホルミン)

1115-70-4 (メトホルミン塩酸塩)

化審法官公示整理番号：2-2883 (メトホルミン塩酸塩)

化管法政令番号：

RTECS 番号：DU1790000 (メトホルミン)

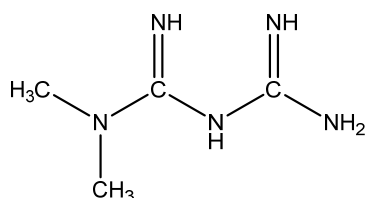
DU1800000 (メトホルミン塩酸塩)

分子式：C₄H₁₁N₅

分子量：129.16

換算係数：1 ppm = 5.28 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

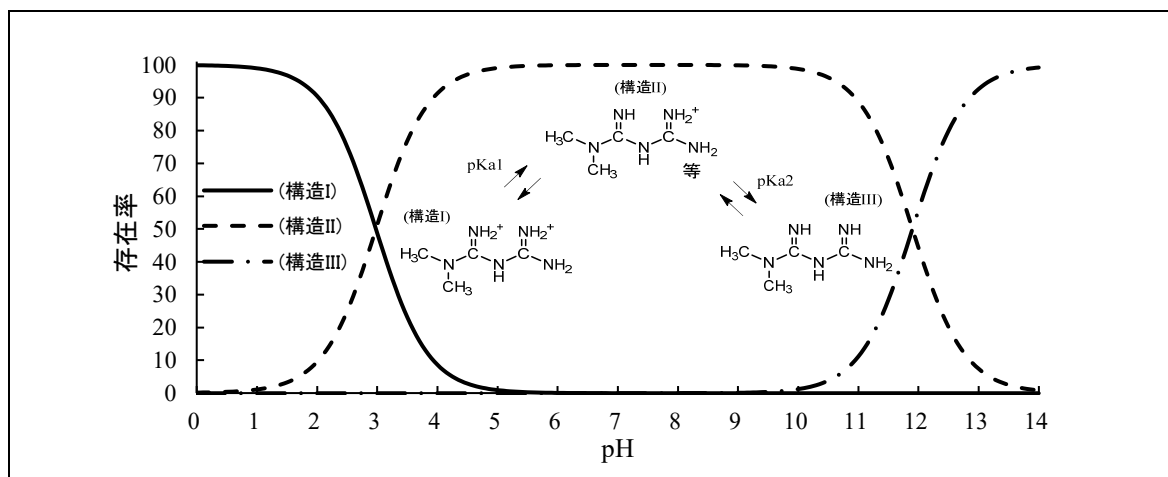
本物質の塩酸塩 (CAS 番号 1115-70-4) は白色の結晶又は結晶性粉末である¹⁾。

融点	74.45℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)、 218～220℃ (塩酸塩) ³⁾ 、232℃ (塩酸塩) ³⁾ 、 約 216℃ (分解) (塩酸塩) ⁴⁾
沸点	268.97℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
密度	
蒸気圧	0.0101 Pa (25℃) (MPBVPWIN ²⁾ により推定)、 1.74×10 ⁻⁵ Pa (25℃) (外挿値) (塩酸塩) ⁴⁾ 、 8.99×10 ⁻⁶ Pa (20℃) (外挿値) (塩酸塩) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-2.64 (KOWWIN ⁵⁾ により推定)、 -1.43 (pH = 7.3、リン酸緩衝液) (塩酸塩) ⁶⁾ 、 -3.5 (pH 不明、20℃) (塩酸塩) ⁴⁾
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 3.0±1.0、pKa2 = 11.9±0.4 (Percepta ⁷⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	1×10 ⁶ mg/L (WSKOWWIN ⁸⁾ により推定)、 約 3.52×10 ⁵ mg/L (20℃) (pH≒7) (塩酸塩) ⁴⁾

(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。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa1 = 3.0±1.0、pKa2 = 11.9±0.4
(Percepta⁷⁾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

分解率：DOC > 95%（塩酸塩）

（被験物質濃度：38.5 mg/L、試験期間：95 日、試験法：OECD テストガイドライン 302C）⁴⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $150 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁹⁾により推定）

半減期：0.42～4.2 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し推定）

加水分解性

安定（塩酸塩）（pH = 5, 7, 9、50°C）⁴⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2（BCFBFAF¹¹⁾により推定）

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：12～19（海外土壌）¹²⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の塩酸塩であるメトホルミン塩酸塩（CAS 番号 1115-70-4）は日本薬局方に収載されている¹⁾。薬事工業生産動態統計の生産数量・輸入品数量をもとに算定した、メトホルミン塩酸塩の医薬品としての生産数量・輸入品数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 メトホルミン塩酸塩の医薬品としての生産・輸入品数量の推移 a), b), c)

年	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	65.7	55.8	182.9	367.9	290.0
輸入品数量 (t)	- ^{d)}	401.0	459.7	316.7	327.9
年	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	375.1	700.6	808.6	880.1	766.0
輸入品数量 (t)	346.3	- ^{d)}	- ^{d)}	- ^{d)}	- ^{d)}

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徐放錠（250 mg 錠、500 mg 錠）¹³⁾の生産数量を用いて事務局が算定した値。

d) 実績がない。

② 用 途

本物質の塩酸塩の主な用途は医薬品（ビッグアナイド系血糖降下剤）であり、効能・効果は 2 型糖尿病である ¹⁴⁾。

(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。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	15.3	99.7	11.5	28.3
土 壌	84.7	0.0	88.5	71.6
底 質	0.0	0.3	0.0	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 ^{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	0.14	0.59	<0.00017	3.6	0.00017	19/20	全国	2019	2)
公共用水域・海水 μg/L	0.14	0.22	0.016	0.75	0.00017	7/7	全国	2019	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									
魚類(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
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

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	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 $\mu\text{g/L}$	0.14	0.15	0.096	0.24	0.0092	4/4	京都府、 岐阜県	2018	3)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

(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 $3.6 \mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では $0.75 \mu\text{g/L}$ 程度となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$0.14 \mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	$3.6 \mu\text{g/L}$ 程度 (2019)
海 水	$0.14 \mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	$0.75 \mu\text{g/L}$ 程度 (2019)

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	メトホルミン 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.	被験物質
藻類等		○	270	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	C	C	1)-186156	
	○		690	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	C	C	1)-186156	
		○	16,700 *1	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO (RATE) (葉状体数)	7	A	A	2)-2022097	塩酸塩
	○		53,700	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE) (葉状体数)	7	A	A	2)-2022097	塩酸塩
		○	77,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-2022098	塩酸塩
	○		> 77,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2022098	塩酸塩
甲殻類等		○	1,250	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	NOEC REP	21	D	C	2)-2024097	塩酸塩
		○	5,000 *2	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	NOEC REP	14	B	B	2)-2022097	塩酸塩
		○	6,160	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	2)-2022098	塩酸塩
	○		14,300	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2022097	塩酸塩
		○	17,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)-2022098	塩酸塩
	○		20,400	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2024097	塩酸塩
	○		43,700	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	2)-2022098	塩酸塩
魚類		○	0.8	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC GRO	～ふ化後 28	D	C	2)-2024125	塩酸塩
			≥ 269	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	21	D	—	2)-2024127	塩酸塩
		○	≥ 322	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC MOR / GRO (F0及びF1仔魚)	177	B	B	2)-2024096	塩酸塩

生物群	急性	慢性	メトホルミン 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.	被験物質
		○	7,800	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC HAT / DVP / MOR / GRO	32 / 33	B	B	2)-2022098	塩酸塩
		○	8,030	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC HAT / DVP / MOR / GRO	32	B	B	2)-2022098	塩酸塩
		○	≥ 9,360	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC HAT/MOR/GRO	34	B	B	3)-2	塩酸塩
	○		> 110,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	2)-2022098	塩酸塩
	○		> 766,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-1	塩酸塩
			1,304,000*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	—	2)-2022097	塩酸塩
その他		○	< 25	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC POP	16	B	B	2)-2024078	塩酸塩
		○	< 25	<i>Plationus patulus</i>	ワムシ目	NOEC POP	16	B	B	2)-2024078	塩酸塩
		○	550,000*1	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	NOEC REP	7	B	B	2)-2022097	塩酸塩
	○		3,918,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2022097	塩酸塩

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、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)、HAT (Hatchability) : 孵化率、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 文献に基づき、3 試験について算出した毒性値の平均値

*2 文献に基づき、試験の妥当性基準を満たしている試験結果から算出した NOEC 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

Godoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷ 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。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は半止水式で行われ、設定濃度は 0（対照区）、6.2、12.5、25.0、50.0、100.0、200.0、400.0 mg/L（公比 2、メトホルミン当たり）であった。生長阻害（葉状体面積）に関する速度法による 7 日間半数影響濃度（EC₅₀）は、設定濃度に基づき 53,700 µg/L（メトホルミン当たり）であった。生長阻害（葉状体数）に関する速度法による 7 日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき 16,700 µg/L（3 試験の平均値、メトホルミン当たり）であった。

2) 甲殻類等

Godoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷は、ブラジル標準試験法（ABNT NBR 12.713/2016）及び OECD テストガイドライン No.202（2004）に準拠して、タイリクミジンコ *Daphnia similis* の急性遊泳阻害試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定濃度は 0（対照区）、5.0、8.0、12.5、20.0、30.0、50.0 mg/L（メトホルミン当たり）であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、設定濃度に基づき 14,300 µg/L（メトホルミン当たり）であった。

また、Godoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷は、OECD テストガイドライン No.211（2012）の曝露期間を 14 日間に変更した試験法に準拠して、タイリクミジンコ *Daphnia similis* の繁殖試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は半止水式（2 日ごとに換水）で行われ、設定濃度は 0（対照区）、1.0、3.0、5.0、8.0、11.0 mg/L（メトホルミン当たり）であった。繁殖阻害に関する 14 日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき 5,000 µg/L（メトホルミン当たり）であった。

3) 魚 類

OECD テストガイドライン No.203 と同様の試験法である米国 FDA 規格の方法（FDA TAD 4.11）に準拠して、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻¹。被験物質には、メトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、0（対照区）、95.3、171、309、555、1,000 mg/L（公比 1.8）であった。試験用水として、一部逆浸透膜で濾過した地下水（硬度 130～160 mg/L、CaCO₃ 換算）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（LC₅₀）は、実測濃度に基づき 766,000 µg/L 超（メトホルミン当たり）とされた。

Parrott ら²⁾⁻²⁰²⁴⁰⁹⁶は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の胚を用いたライフサイクル試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は流水式（流速：24 L/日）で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、3.0、30、300 µg/L（公比 10、メトホルミン当たり）であった。試験溶液の硬度は、129 mg/L（CaCO₃ 換算）であった。被験物質の実測濃度は設定濃度の 100～107%であり、平均実測濃度は 0.0082（対照区）、3.013、30.83、322.50 µg/L（メトホルミン当たり）であった。最高濃度区においても対照区との有意差が認められなかったため、F0 仔魚及び F1 仔魚における死亡又は成長に関する 177 日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき 322 µg/L 以上（メトホルミン当たり）とされた。

4) その他の生物

Godoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷は Trottier らの試験方法（1997）に従って、ヒドラ属 *Hydra attenuata* の急性毒

性試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定濃度は0（対照区）、2,000、2,300、2,700、3,100、3,600、4,200、5,000 mg/L（メトホルミン当たり）であった。不可逆的と考えられる、チューリップ状及び崩壊の段階を致死のエンドポイントとした。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 3,918,000 µg/L（メトホルミン当たり）であった。

また、García-García ら²⁾⁻²⁰²⁴⁰⁷⁸ は、ツボウムシ *Brachionus calyciflorus* 及びワムシ目 *Platyonus patulus* について個体群増殖試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は半止水式（毎日換水）で行われ、設定試験濃度は0（対照区）、25、50、100、200 µg/L（公比2、メトホルミン当たり）であった。試験には、米国 EPA の中硬度試験培地（80～100 mg CaCO₃/L）が用いられた。最低濃度区においても対照区との有意差が確認され、増殖阻害（1 日当たりの個体数増加率）に関する 16 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 25 µg/L 未満（メトホルミン当たり）であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 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 ₅₀ （生長阻害）	53,700 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia similis</i>	48 時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	14,300 µg/L
魚 類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC ₅₀	766,000 µg/L 超
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 LC ₅₀	3,918,000 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 14,300 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 140 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）	16,700 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia similis</i>	14 日間 NOEC（繁殖阻害）	5,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	177 日間 NOEC （死亡 / 成長阻害）	322 µg/L 以上
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	16 日間 NOEC（増殖阻害）	25 µg/L 未満
その他	<i>Platyonus patulus</i>	16 日間 NOEC（増殖阻害）	25 µg/L 未満

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可能性のある値（魚類の 322 $\mu\text{g/L}$ 以上）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 32 $\mu\text{g/L}$ 以上が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、慢性毒性値に基づく PNEC の参考値は 2.5 $\mu\text{g/L}$ 未満となる。

本物質の PNEC としては魚類の慢性毒性値から得られた 32 $\mu\text{g/L}$ 以上を採用する。

(4) 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及び海水域ともに 0.14 $\mu\text{g/L}$ 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 3.6 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では 0.75 $\mu\text{g/L}$ 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 0.11 以下、海水域では 0.02 以下であり、生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

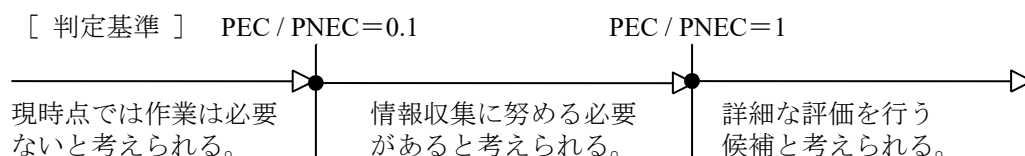
表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.14 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	3.6 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	≥ 32 (< 2.5) $\mu\text{g/L}$	≤ 0.11 (> 1.4)
公共用水域・海水	0.14 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	0.75 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2019)		≤ 0.02 (> 0.3)

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 比の () 内には、その他の生物から導出した参考値を示す



【総合的な判定】

本物質の魚類に対する慢性毒性について、生物種により有害影響が大きいかもしれないという懸念が残る。また、その他の生物の毒性値を採用した場合、PNEC の参考値は 2.5 未満であり、PEC との比は淡水域で 1.4 超となる（表 3.2 参照）。

さらに、本物質は 2014 年頃から製造輸入量が増加し、高水準で推移している（表 1.1 参照）。

以上より、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられた。

本物質については、製造輸入数量の推移及び魚類において高い慢性毒性の報告がないか、今後も注視を続けることが必要である。

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>, 2024.05.16 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.44.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:1102.
- 4) European Chemicals Agency (2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Metformin hydrochloride, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2024.05.21 現在).
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.69.
- 6) Günter SCHÄFER and Dubravko BOJANOWSKI (1972) : Interaction of Biguanides with Mitochondrial and Synthetic Membranes, European Journal of Biochemistry 27 : 364 - 375.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book, 10.].
- 7) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.43.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 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, BCFBAF™ v.3.02.
- 12) Mrozik W, Stefanska J (2014) : Adsorption and biodegradation of antidiabetic pharmaceuticals in soils, Chemosphere. 95, 281-288. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/289> , 2024.05.15 現在)]
- 13) 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/105-1.html>, 2024.05.17 現在).
- 14) 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 2020：144.

(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 (2021)：令和 2 年度版化学物質と環境 (2019 年度 (令和元年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) .
- 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.

(3) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

186156 : Jacob, R.S., C.V.M. Araujo, L.V.D.S. Santos, V.R. Moreira, Y.A.R. Lebron, and L.C. Lange (2021): The Environmental Risks of Pharmaceuticals Beyond Traditional Toxic Effects: Chemical Differences That Can Repel or Entrap Aquatic Organisms. *Environ. Pollut.* 268:10 p. 115902.

2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2022097 : Godoy, A.A, I. Domingues, A. Jose, A. Nogueira, and F. Kummrow (2018) : Ecotoxicological Effects, Water Quality Standards and Risk Assessment for the Anti-Diabetic Metformin. *Environ. Pollut.* 243, PartA : 534-542.

2022098 : Caldwell, D.J., V. D'Aco, T. Davidson, K. Kappler, R. J. Murray-Smith, S. F. Owen, P. F. Robinson, B. Simon-Hettich, J. O. Straub, and J. Tell (2019) : Environmental Risk Assessment of Metformin and Its Transformation Product Guanylurea: II. Occurrence in Surface Waters of Europe and the United States and Derivation of Predicted No-Effect Concentrations. *Chemosphere*, 216: 855-865.

2024078 : García-García, G., G.I Reyes-Carrillo, S.S.S. Sarma, and S. Nandini (2017) : Population Level Responses of Rotifers (*Brachionus calyciflorus* and *Platyonus patulus*) to the Anti-diabetic Drug, Metformin. *J. Environ. Biol.*, 38(6):1213-1219.

2024096 : Parrott, J. L., G. Pacepavicius, K. Shires, S. Clarence, H. Khan, M. Gardiner, C. Sullivan, and M. Alaei (2021) : Fathead Minnow Exposed to Environmentally Relevant Concentrations of Metformin for One Life Cycle Show No Adverse Effects. *FACETS* 6:998-1023.

2024097 : Tominaga, F.K., N.F. Boiani, T. T. Silva, V.S.G. Garcia, and S.I. Borrelly (2022) : Acute and Chronic Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals and Their Mixtures in *Daphnia similis*. *Chemosphere* 309(1):136671.

2024125 : Ussery, E., K.N. Bridges, Z. Pandelides, A.E. Kirkwood, D. Bonetta, B.J. Venables, J. Guchardi, and D. Holdway (2018) : Effects of Environmentally Relevant Metformin Exposure on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat Toxicol.* 205:58-65.

2024127 : Parrott JL, Restivo VE, Kidd KA, Zhu J, Shires K, Clarence S, Khan H, Sullivan C, Pacepavicius G, and Alaei M (2022) : Chronic Embryo-Larval Exposure of Fathead Minnows to the Pharmaceutical Drug Metformin: Survival, Growth, and Microbiome Responses. *Environ. Toxicol. Chem.*, 41(3):635-647.

3) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), Metformin hydrochloride, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full, Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)

1 Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (1987).

2 Long-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (2008).