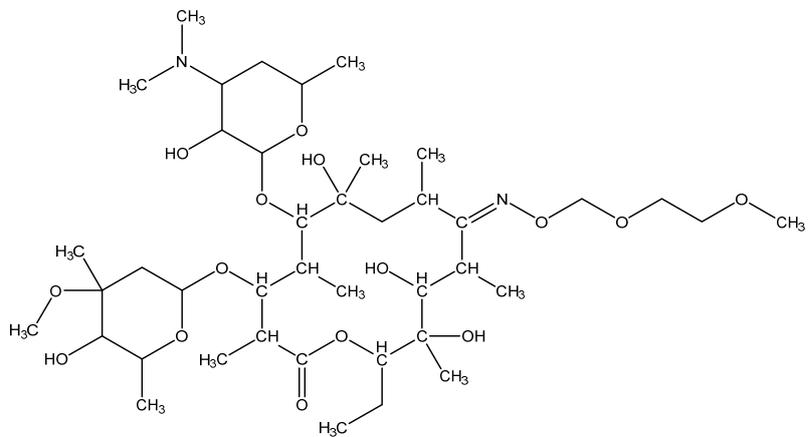


[4] ロキシスロマイシン

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： ロキシスロマイシン
CAS 番号： 80214-83-1
化審法官報公示整理番号：
化管法政令番号：
RTECS 番号： KF4990000
分子式： $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$
分子量： 837.05
換算係数： $1 \text{ ppm} = 34.24 \text{ mg/m}^3$ (気体、 25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	122～126°C ²⁾
沸点	917.72°C (MPBVPWIN ³⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	$1.04 \times 10^{-29} \text{ mmHg}$ ($= 1.39 \times 10^{-27} \text{ Pa}$) (25°C) (MPBVPWIN ³⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.75 (KOWWIN ⁴⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	水にほとんど溶けない ¹⁾ 、0.01887 mg/L (WSKOWWIN ⁵⁾ 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

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： $340 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁶) により計算)

半減期：0.19 ~ 1.9 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁷⁾ と仮定し計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：30 (BCFBAF⁸) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：9,600 (KOCWIN⁹) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁰⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量(t) ^{a),b)}	6	7	7	6	5
平成 (年)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a),b)}	7	6	7	8	7

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) 規格 (150mg 錠) と数量を用いて計算した値。

② 用途

本物質は、14 員環マクロライド系抗生物質であり、適用菌種はブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌などとされている¹¹⁾。

(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一般環境等から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 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	0.1	40.1	0.1	0.2
土壌	99.7	0.0	99.7	99.4
底質	0.2	59.9	0.2	0.3

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 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

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	0.0071	0.013	<0.0065	0.047	0.0065	5/13	全国	2014	2)
	0.0123	0.0123	0.0123	0.0123	— ^{d)}	1/1	桂川	2011～ 2012	3) ^{b)}
	0.0017	0.0019	0.0011	0.0031	— ^{d)}	3/3	桂川流域	2011～ 2012	3) ^{c)}
公共用水域・海水 μg/L	<0.0065	<0.0065	<0.0065	0.0073	0.0065	1/4	全国	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 ^{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・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。

- b) 冬季調査では2時間毎に12回採水して調査期間内に3回採水し、夏季調査では1時間毎に24回採水して調査期間内に3回採水した結果の平均値。
 c) 冬季調査では日中に2回採水して調査期間内に3回採水し、夏季調査では日中に2回採水して調査期間内に3回採水した結果の平均値。
 d) 公表されていない

(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では 0.047 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.0073 µg/L となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0071 µg/L 程度(2014)	0.047 µg/L 程度(2014)
海 水	概ね 0.0065 µg/L 未満(2014)	概ね 0.0073 µg/L(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、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、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		○	10	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (Yield)	3	B	B	1)-108389
	○		47	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO (Yield)	3	B	B	1)-108389
甲殻類	○		74,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-114575
	○		75,600	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-114575
魚類	○		288,300	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-114575
その他		○	1,000 *1	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO	7	B	B	1)-73383
	○		>1,000 *1	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO	7	B	B	1)-73383

急性/慢性：○印は該当する毒性値

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、IC₅₀ (Median Inhibition Concentration)：半数阻害濃度、
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)、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

毒性値の算出方法

- Yield：試験期間の収量より求める方法

*1 文献より算出した値

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

Yangら¹⁾⁻¹⁰⁸³⁸⁹⁾は、OECDテストガイドラインNo. 201 (2006) に準拠して、緑藻類 *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5～6濃度区 (5～160 µg/L) であった。試験溶液の調製には、0.1%未満濃度のメタノールが用いられた。試験期間の収量に関して、72時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は設定濃度に基づき47 µg/Lであり、72時間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき10 µg/Lであった。

2) 甲殻類

Choiら¹⁾⁻¹¹⁴⁵⁷⁵⁾は、米国EPAの試験方法 (EPA 821/R-02-012, 2002) 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た。試験溶液の調製には、0.5%未満濃度のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。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74,300 µg/Lであった。

3) 魚類

Choiら¹⁾⁻¹¹⁴⁵⁷⁵⁾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。試験は半止水式 (48時間後換水) で行われた。試験溶液の調製には、0.5%未満濃度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 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき288,300 µg/Lであった。

4) その他の生物

Brainら¹⁾⁻⁷³³⁸³⁾は、米国ASTMの試験方法 (E1415-91, 1998) に従って、イボウキクサ *Lemna gibba* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は0 (対照区)、10、30、100、300、1,000 µg/L (公比約3) であった。試験には1/2強度のHunter培地 (シヨ糖なし) が用いられた。毒性値は設定濃度に基づき算出された。最高濃度区においても影響が見られなかったため、7日間半数影響濃度 (EC₅₀) は1,000 µg/L超、7日間無影響濃度 (NOEC) は1,000 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 IC ₅₀ (生長阻害)	47 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	74,300 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	288,300 µg/L
その他	<i>Lemna gibba</i>	7 日間 EC ₅₀ (生長阻害)	1,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、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（藻類の 47 $\mu\text{g/L}$ ）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 0.47 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	10 $\mu\text{g/L}$
その他	<i>Lemna gibba</i>	7 日間 NOEC (生長阻害)	1,000 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数：100 [1 生物群（藻類）及びその他の生物の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毒性値（藻類の 10 $\mu\text{g/L}$ ）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 0.1 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 0.1 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

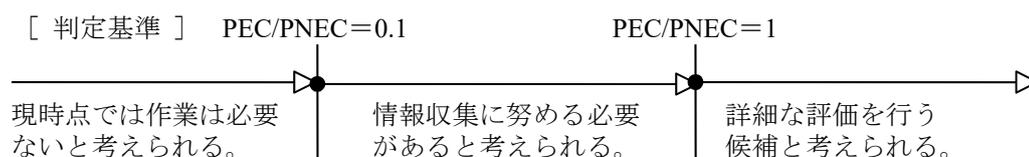
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0071 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014)	0.047 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014)	0.1 $\mu\text{g/L}$	0.5
公共用水域・海水	概ね 0.0065 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2014)	概ね 0.0073 $\mu\text{g/L}$ (2014)		0.07

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



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 0.0071 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.0065 $\mu\text{g/L}$ 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 0.047 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.0073 $\mu\text{g/L}$ 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 0.5、海水域では 0.07 となるため、本物質については情報収集に努める必要がある。排出状況等を踏まえた環境中濃度及び有害性に関する情報の充実について検討する必要があると考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十七改正日本薬局方
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>, 2018.1.11 現在).
- 2) サノフィ株式会社 (2015) : 医薬品インタビューフォーム.ルリッド錠 150 (改訂第 10 版) .
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 7) 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.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 10) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2018.12.13 現在).
- 11) 日本医薬情報センター (2018) : 日本の医薬品 構造式集 2018.

(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 (2015) : 平成 26 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 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. 47:13,571-13,577.

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.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.
108389 : Yang, L.H., G.G. Ying, H.C. Su, J.L. Stauber, M.S. Adams, and M.T. Binet (2008):
Growth-Inhibiting Effects of 12 Antibacterial Agents and Their Mixtures on the Freshwater
Microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Environ. Toxicol. Chem. 27 (5): 1201-1208.
114575 : Choi, K., Y. Kim, J. Jung, M.H. Kim, C.S. Kim, N.H. Kim, and J. Park (2008): Occurrences
and Ecological Risks of Roxithromycin, Trimethoprim, and Chloramphenicol in the Han River,
Korea. Environ. Toxicol. Chem. 27(3): 711-719.