

[2] クロトリマゾール

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：クロトリマゾール

(別の呼称：1-(2-クロロトリチル)イミダゾール)

CAS 番号：23593-75-1

化審法官公示整理番号：

化管法政令番号：

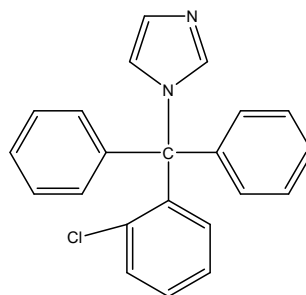
RTECS 番号：NI4377000

分子式：C₂₂H₁₇ClN₂

分子量：344.84

換算係数：1 ppm = 14.10 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

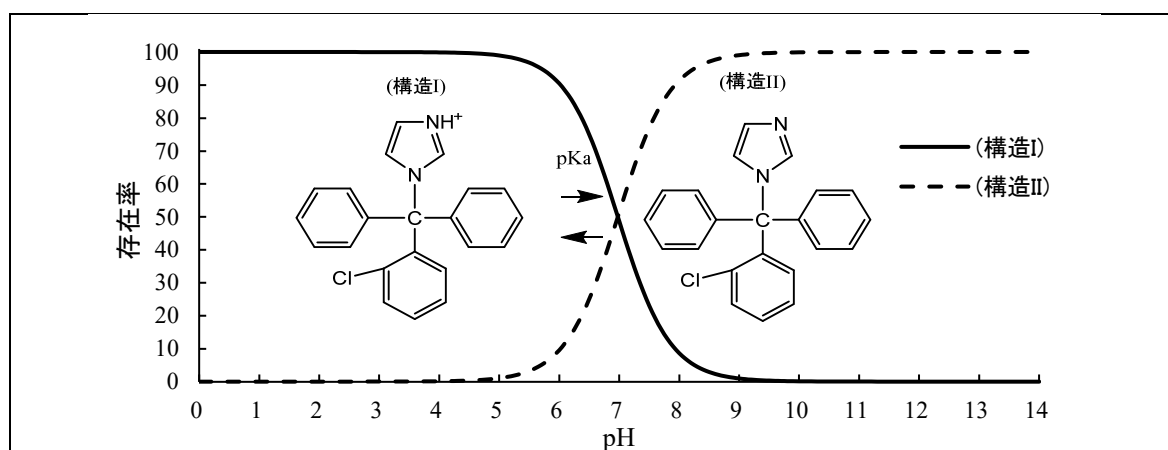
本物質は白色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	148℃ ²⁾ 、147～149℃ ³⁾
沸点	494.52℃ (MPBVPWIN ⁴⁾ により推定)
密度	
蒸気圧	2.83 × 10 ⁻⁷ Pa (25℃) (MPBVPWIN ⁴⁾ により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	6.26 (KOWWIN ⁵⁾ により推定)
酸解離定数 (pKa)	7.0 ± 0.4 (Percepta ⁶⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	0.02984 mg/L (25℃) (WSKOWWIN ⁷⁾ により推定)

(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 I 及び構造 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) : pKa = 7.0 ± 0.4
(Percepta⁶⁾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

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： $46 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁸⁾により推定）

半減期：1.4～14 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定し推定）

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、7 日後の暗所での残存率は 98%（調製濃度：4.0 ng/L、pH = 7）¹⁰⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：6,300（BCFBFAF¹¹⁾により推定）

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)： 2.7×10^6 （KOCWIN¹²⁾により推定）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質は第十八改正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及び輸入品数量をもとに算定した、本物質の医薬品としての生産数量及び輸入品数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 医薬品としての生産数量・輸入品数量の推移 a), b), c)

年	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	0.024	0.033	0.031	0.025	0.043
輸入品数量 (t)	0.084	0.083	0.074	0.093	0.122
年	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	0.029	0.043	- d)	0.035	- d)
輸入品数量 (t)	0.045	0.060	- d)	0.109	- 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クリーム（1%）¹³⁾の生産数量を用いて事務局が算定した値。

d) 公表されていない。

本物質の動物用医薬品としての販売量の推移を表 1.2 に、対象動物別推定割合を表 1.3 に示す¹⁴⁾。

表 1.2 動物用医薬品としての販売量の推移 a)

年	2013	2014	2015	2016	2017
販売量 (t) ^{b)}	0.037	0.039	0.046	0.043	0.037
年	2018	2019	2020	2021	2022
販売量 (t) ^{b)}	0.035	0.022	0.043	0.046	0.049

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量（原末換算量）を集計。

表 1.3 動物用医薬品としての販売量と対象動物別推定割合

年	投与経路	販売量 (t) ^{a)}	対象動物別推定割合 (%)
			犬・猫
2013	その他	0.037	100
2014	その他	0.039	100
2015	その他	0.046	100
2016	その他	0.043	100
2017	その他	0.037	100
2018	その他	0.035	100
2019	その他	0.022	100
2020	その他	0.043	100
2021	経皮	0.026	100
	その他	0.021	100
2022	注入・挿入	0	0
	経皮	0.028	100
	その他	0.020	100

注：a) 原末換算量

② 用 途

本物質は主に医薬品及び動物用医薬品として使われている^{15), 16)}。

医薬品では抗真菌剤として用いられ、効能・効果は、HIV 感染症患者における口腔カンジダ症（軽症、中等症）、白癬・カンジダ症、癬風などの皮膚真菌症の治療、カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎などである¹⁵⁾。

動物用医薬品では抗生物質製剤として、ゲンタマイシン硫酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステルなどとの合剤として利用される¹⁶⁾。有効菌種は本剤感受性の *Staphylococcus intermedius*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli*、*Malassezia pachydermatis*¹⁷⁾であり、適応症は、犬の感染性外耳炎である¹⁷⁾。

(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	0.0	1.0	0.0	0.0
土 壌	99.6	0.2	99.7	99.3
底 質	0.4	98.8	0.3	0.7

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	0.000078	0.00014	<0.000043	0.00048	0.000043	10/15	全国	2018	2)
公共用水域・海水 μg/L	0.000044	0.000044	0.000044	0.000044	0.000043	1/1	大阪市	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									
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 $\mu\text{g/L}$									
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 $0.00048 \mu\text{g/L}$ 程度となった。海水域の PEC は、評価に耐えるデータが得られず設定できなかった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$0.000078 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018)	$0.00048 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018)
海 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった

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		○	0.2	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC CHL	4	D	C	3)-2022100
		○	0.348	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		260	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等		○	≥3.75	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	3)-2022101
		○	4.12	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	A	A	2)
	○		5,134	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	3)-2022102
魚類			493	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR / HAT	8	A	—	2)
その他			< 0.1	<i>Xenopus tropicalis</i>	ネッタイツメガエル	NOEC MOR/GRO/DVP	14	B	—	1)-158945
	○		> 1,000*	<i>Xenopus tropicalis</i>	ネッタイツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-158945

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

CHL (Chlorophyll concentration) : クロロフィル濃度、DVP (Development) : 発生 (ここでは発生の進行度)、

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatchability) : ふ化率、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 培地中における溶解度を超過している可能性がある

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

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について(化審法テストガイドライン)」(2020)に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は、試験原液含有率として 0 (対照区)、0.100、0.316、1.00、3.16、10.0、31.6、100 % (公比 $\sqrt{10}$) であった。試験培地には、硬度約 24 mg/L (CaCO₃ 換算) の OECD 培地 (OECD テストガイドライン No.201, 2006) が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.000200 (対照区)、0.000348、0.00104、0.00350、0.0107、0.0345、0.106、0.347 mg/L であり、試験終了時においては試験開始時の 64.4~82.6%であった。生長阻害に関する速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 260 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 0.348 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Ferreira ら²⁾⁻²⁰²²¹⁰¹ は、OECD テストガイドライン No.211 (2012) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (48 時間ごとに換水) で行われ、設定試験濃度区は、0 (対照区)、30、150、750、3,750 ng/L (公比 5) であった。試験用水には、米国 ASTM の試験方法 (ASTM E729-80、1980) に従った硬水培地が用いられた。最高濃度においても有意な影響は見られず、繁殖阻害 (総産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 3.75 µg/L 以上とされた。

3) その他の生物

Shi ら¹⁾⁻¹⁵⁸⁹⁴⁵ は、若干修正した米国 ASTM の試験方法 (E1439-98) に準拠して、ネッタイツメガエル *Xenopus tropicalis* の胚催奇形性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度区は、0 (対照区、助剤対照区)、1、10、100、1,000 µg/L (公比 10) であった。試験用水には FETAX 培地が、助剤にはアルコール (<0.001%) が用いられた。最高濃度においても 50%以上の致死は見られず、48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,000 µg/L 超とされた。

(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

生態毒性試験によって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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	260 µg/L
その他	<i>Xenopus tropicalis</i>	48 時間 LC ₅₀	1,000 µg/L 超

アセスメント係数：1,000 [1 生物群（藻類等）及びその他の生物の信頼できる知見が得られたため]

その他の生物を除いた毒性値（藻類等の 260 µg/L）をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.26 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	0.348 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	3.75 µg/L 以上

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等及び甲殻類等）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、小さい方の値（藻類等の 0.348 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 0.0034 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 0.0034 µg/L 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では 0.000078 µg/L 程度であった。海水域ではデータが得られなかった。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 0.00048 µg/L 程度であった。海水域ではデータが得られなかった。

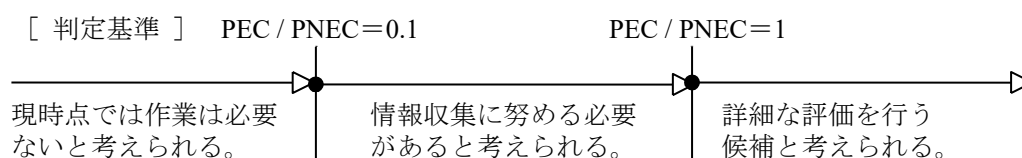
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.14 であり、生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

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	0.000078 µg/L 程度 (2018)	0.00048 µg/L 程度 (2018)	0.0034 µg/L	0.14
公共用水域・海水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった		—

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】

本物質は、藻類等又はその他の生物に対して慢性毒性が高いのではないかと懸念されるものの、信頼性のある有害性情報は十分ではない。

したがって、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。不足している生物群を中心に有害性情報を充実させるとともに、製造輸入数量や販売量の推移に変動がないか注視する必要がある。

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>, 2024.05.16 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 : 432.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.44.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.69.
- 6) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.43.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 9) 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.
- 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 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).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 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>, 2024.05.16 現在).
- 14) 動物用医薬品検査所：動物用医薬品等販売高年報 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2024.05.16 現在).
- 15) 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 : 46.
- 16) 動物用医薬品検査所：動物用医薬品等データベース (<https://www.vm.nval.go.jp/>, 2024.05.16 現在).
- 17) 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 : 50, 104.

(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) .

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 158945 : Shi,H., Z. Sun, Z. Liu, and Y. Xue (2012) : Effects of Clotrimazole and Amiodarone on Early Development of Amphibian (*Xenopus tropicalis*). Toxicol. Environ. Chem.94(1): 128-135.
- 2) 環境省 (2021) : 令和 2 年度医薬品等の環境影響に関する試験等実施業務
- 3) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
- 2022100 : Dias de Alkimin, G., J. Santos, A. M.V.M. Soares, and B. Nunesa (2020) : Ecotoxicological Effects of the Azole Antifungal Agent Clotrimazole on the Macrophyte Species *Lemna minor* and *Lemna gibba*. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, 237, 108835.
- 2022101 : Ferreira, D., G. Dias de Alkimin, B. Neves, T. Conde, M. Rosário Domingues, and B. Nunes (2022) : Evaluation of Parental and Transgenerational Effects of Clotrimazole in *Daphnia magna* - A Multi-Parametric Approach. Sci Total Environ, 831: 154677.
- 2022102 : Vieira M., A. M.V.M. Soares, and B. Nunes (2019) : Biomarker-based Assessment of the Toxicity of the Antifungal Clotrimazol to the Microcrustacean *Daphnia magna*. Environ. Toxicol. Pharmacol 71: 103210.