

[4] 14-(*R*)-ヒドロキシクラリスロマイシン

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：14-(*R*)-ヒドロキシクラリスロマイシン

CAS 番号：116836-41-0

化審法官公示整理番号：

化管法政令番号：

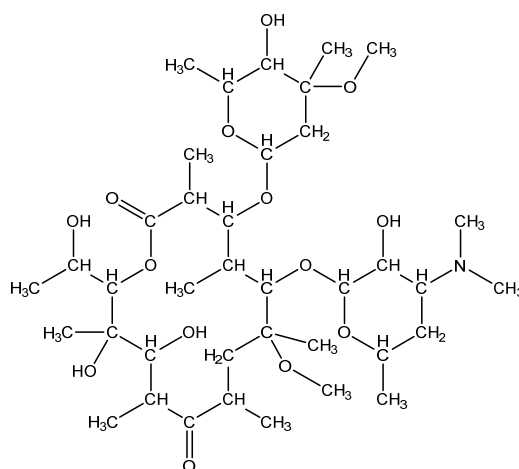
RTECS 番号：

分子式：C₃₈H₆₉NO₁₄

分子量：763.95

換算係数：1 ppm = 31.25 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

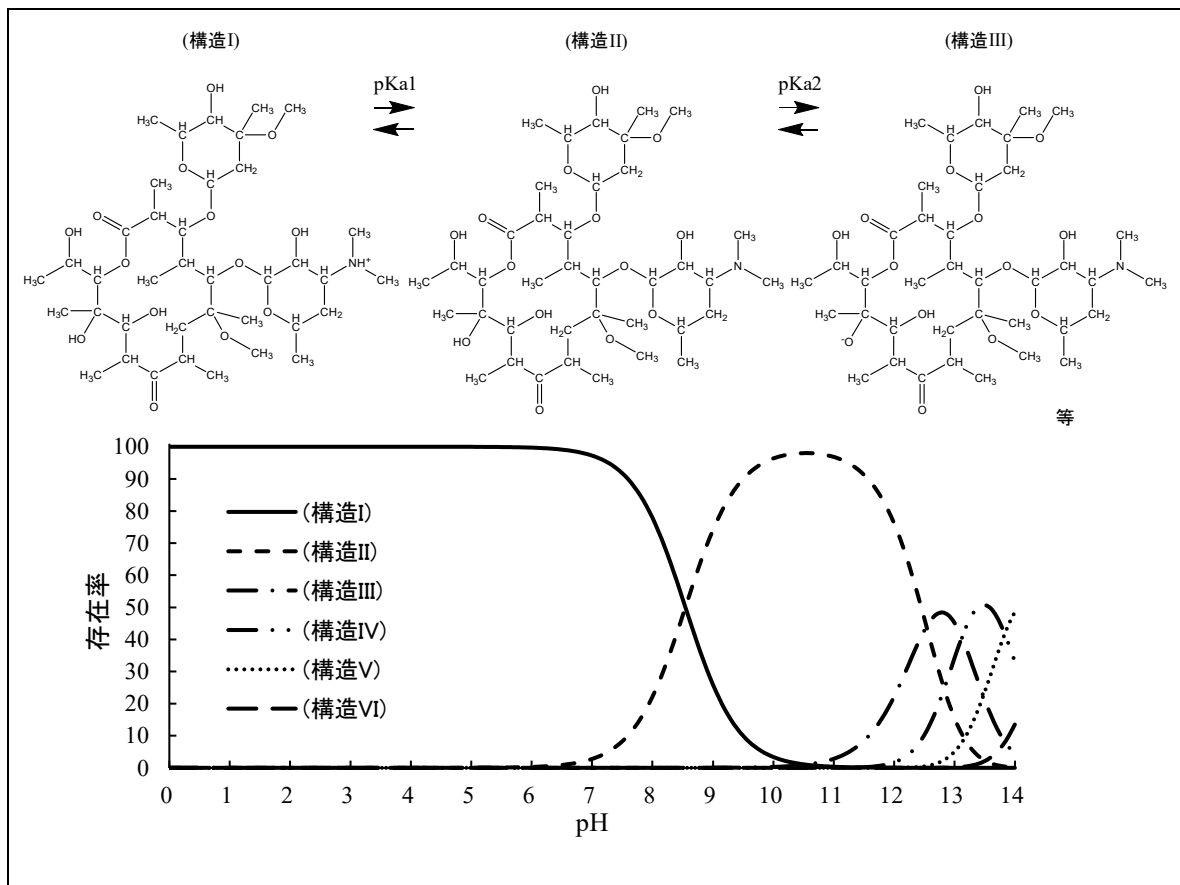
本物質は白色の結晶性固体である¹⁾。

融点	349.84℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
沸点	875.18℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
密度	
蒸気圧	4.86×10 ⁻²⁶ Pa (25℃) (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.64 (KOWWIN ³⁾ により推定)
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 8.5±0.4、pKa2 = 12.5±0.8 (Percepta ⁴⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	5.314 mg/L (25℃) (WSKOWWIN ⁵⁾ 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 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 = 8.5±0.4、pKa2 = 12.5±0.8
(Percepta⁴⁾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： $410 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁶⁾により推定)

半減期：0.16～1.6 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 99% (初期濃度：0.10 $\mu\text{g/L}$ 、pH = 7)⁸⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：5.6 (BCFBAF⁹⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (K_{oc})：230 (KOCWIN¹⁰⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質はクラリスロマイシンの代謝物とされている¹¹⁾。本物質の工業的な製造・使用に関する情報は得られていない。

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、クラリスロマイシン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¹²⁾。

表 1.1 クラリスロマイシンの医薬品としての生産数量・輸入品数量の推移^{a), b), c)}

年度	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	129.1	167.8	105.0	97.8	91.8
輸入品数量 (t)	1.5	2.5	2.4	2.5	2.5
年度	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	63.7	77.0	58.1	27.8	48.9
輸入品数量 (t)	4.2	1.1	- 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・輸入品数量と、医薬品規格情報が得られた錠剤（50 mg 錠、200 mg 錠）¹²⁾、シロップ剤（100 mg/g）¹²⁾ 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

本物質の用途情報は得られていない。

本物質はクラリスロマイシンの代謝物とされている¹¹⁾。クラリスロマイシンは、14 員環マクロライド系抗生物質であり、適応菌種はインフルエンザ菌、百日咳菌、レジオネラ属などで、適応症は、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、中耳炎などや、エイズに伴う播種性 MAC 症、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症などである¹³⁾。

(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	4.6	98.4	4.1	6.4
土 壌	95.4	0.0	95.8	93.5
底 質	0.1	1.6	0.1	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	0.0052	0.024	<0.00062	0.23	0.00062	19/22	全国	2019	2)
公共用水域・海水 μg/L	0.0045	0.011	<0.00062	0.049	0.00062	7/8	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									

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) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

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 ^{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 $\mu\text{g/L}$	0.0010	0.0020	<0.00051	0.0058	0.00051	5/9	北海道	2022	3)
	0.011 ^{b)}	0.070 ^{b)}	<0.00025	0.39 ^{c)} (0.63 ^{d)})	0.00025	80/87	全国	2019～ 2021	4)
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) $\mu\text{g/g}$									

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) 最大値に採用しない地点の濃度を除いて算出した平均値。

c) 排出源と調査地点の詳細な位置関係が不明な地点や排出源の排水に近いと考えられる調査地点の濃度を除いた最も大きい値。

d) 排出源と調査地点の詳細な位置関係が不明な地点の濃度。

(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 $0.23 \mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では $0.049 \mu\text{g/L}$ 程度となった。

なお、限られた地域を対象とした公共用水域・淡水において最大 $0.39 \mu\text{g/L}$ 程度の報告がある。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0052 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.011 µg/L 程度 (2019～2021)]	0.23 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.39 µg/L 程度 (2019～2021)]
海 水	0.0045 µg/L 程度 (2019)	0.049 µg/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	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		○	<u>2.7</u>	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2016044
		○	20	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	2016044
	○		<u>27.2</u>	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2016044
	○		46.3	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	2016044
甲殻類等		○	≥ 850	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2016044
	○		> 2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2016044
魚類			> 2,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	2	B	—	2016044
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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

GRO (Growth) : 生長 (植物)、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)

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

Baumann ら²⁰¹⁶⁰⁴⁴は OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.4、1.2、2.9、7.8、23.5、58.8、156.8 µg/L であり、被験物質の実測濃度 (0、72 時間の幾何平均値) は、(対照区)、0.38、1.04、2.73、7.45、21.39、57.21、114.86 µg/L 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 27.2 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 2.7 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Baumann ら²⁰¹⁶⁰⁴⁴は ISO の試験方法 (EN ISO 6341-L40) 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。設定試験濃度は、0 (対照区)、500、1,000、2,000 µg/L (公比 2) であり、被験物質濃度は (対照区)、845、990、2,323 µg/L 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 2,000 µg/L 超とされた。

また、Baumann ら²⁰¹⁶⁰⁴⁴は OECD テストガイドライン No. 211 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、250、1,000 µg/L であり、被験物質の実測濃度は (対照区)、190、850 µg/L であった。繁殖阻害 (平均産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 850 µg/L 以上とされた。

(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>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	27.2 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	2,000 µg/L 超

アセスメント係数 : 1,000 [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 (藻類等の 27.2 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 0.027 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	2.7 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	850 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 (藻類等の 2.7 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 0.027 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては藻類等の急性及び慢性毒性値から得られた 0.027 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 0.0052 µg/L 程度、海水域では 0.0045 µg/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 0.23 µg/L 程度、海水域では 0.049 µg/L 程度であった。

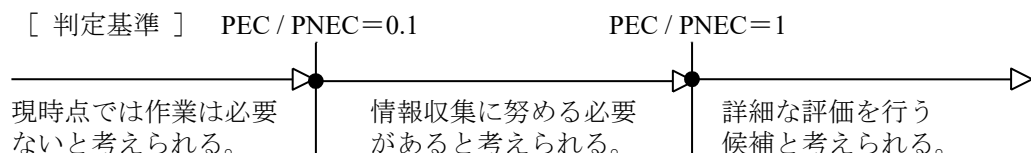
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 9、海水域では 2 であり、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

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	0.0052 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.011 µg/L 程度 (2019～2021)]	0.23 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.39 µg/L 程度 (2019～2021)]	0.027 µg/L	9
公共用水域・海水	0.0045 µg/L 程度 (2019)	0.049 µg/L 程度 (2019)		2

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】

PNEC を超える地点は、2019 年度の水質調査では淡水域で 7 地点、海水域で 1 地点であった。また、限られた地域を対象とした公共用水域・淡水の調査において、最大 0.39 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC との比は 14 であった。

したがって、総合的な判定としても、詳細な評価を行う候補と考えられる。 詳細な評価を行う際には、魚類を中心に有害性情報を充実させた上で検討する必要がある。 魚類については、急性毒性における曝露時間 96 時間の試験に加え、不足している慢性毒性試験結果も充実させる必要がある。

また、本物質は第 16 次取りまとめの生態リスク初期評価において、「詳細な評価を行う候補」と判定されたクラリスロマイシンの代謝物である。本物質とクラリスロマイシンは、環境中で同時に存在することが知られており、クラリスロマイシン等類似物質との同時曝露による評価も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) BDG Synthesis (2024) : (14R)-14-Hydroxyclearithromycin, Recent Certificate of Analysis (https://bdg.co.nz/products/14r-14-hydroxyclearithromycin?_pos=1&_psq=14-&_ss=e&_v=1.0, 2024.05.21 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.44.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.69.
- 4) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.43.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 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) 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).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01
- 11) 安達孝、森本繁夫、渡辺慶昭、會田馨 (1988) : TE-031 のヒト尿中代謝物の単離同定. C hemotherapy.36(S-3) : 264-273.
- 12) 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).
- 13) 日本医薬情報センター (2022) : 日本の医薬品 構造式集 2022 : 44.

(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) 田原るり子 (2024) : 石狩川水系と十勝川における河川水中医薬品の環境実態調査. エネルギー・環境・地質研究所 研究報告. 3:61-66.
- 4) 西野貴裕 (2022) : 国内における生活由来化学物質による環境リスク解明と処理技術の開発. 環境研究総合推進費 5-1954.

(3) 生態リスクの初期評価

- 2016044 : Baumann, M, K. Weiss, D. Maletzki, W. Schüssler, D. Schudoma , W. Kopf and U. Kühnen (2015) : Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. Chemosphere, 120: 192-198.