

Ⅲ. クラリスロマイシンとその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの同時曝露を考慮した生態リスク初期評価（複数物質の合算評価の試行）

1. はじめに

従来の「化学物質の環境リスク初期評価」では、基本的に単一の化学物質の有害性・曝露情報を基にしたリスク評価を行っており、同時に曝露されることにより有害性が増すような組み合わせの複数の化学物質が存在している場合、実際の環境リスクを過小評価する可能性がある。このため、環境中での共存が想定され、かつ構造面から類似の作用機構が想定される化学物質の同時曝露による生態リスク評価を試行した。

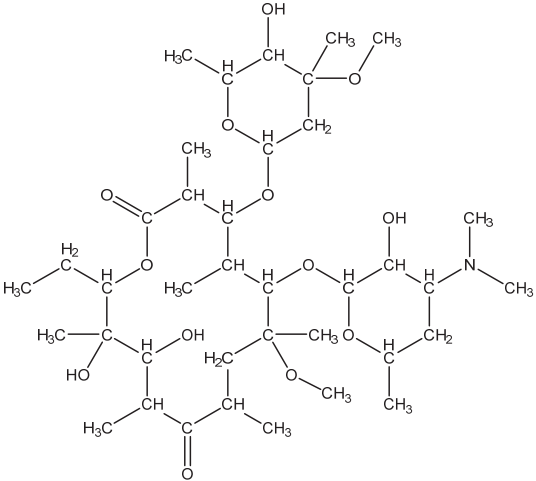
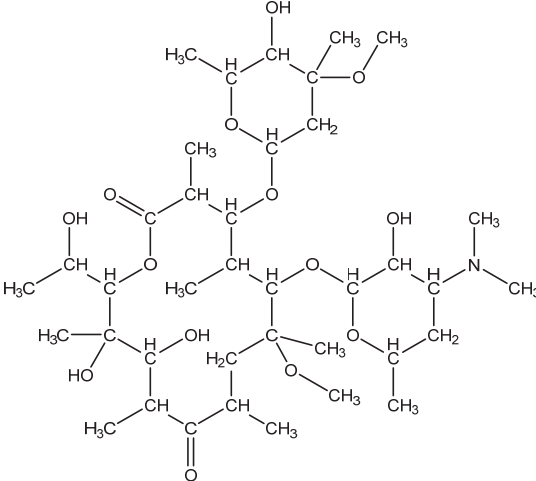
対象化学物質は、マクロライド系抗生物質のクラリスロマイシンとその主要代謝物である 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンとした。これらの物質は、環境省の化学物質環境実態調査において、多くの地点で同時に同程度の濃度で検出されており、構造面などから類似の作用機構を有することを想定した。クラリスロマイシンの生態リスク初期評価は、「詳細な評価を行う候補」（『化学物質の環境リスク評価』第 16 巻参照）とされ、代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの生態リスク初期評価も、「詳細な評価を行う候補」（『化学物質の環境リスク評価』第 23 巻参照）とされている。

複数の化学物質に同時に曝露された場合のリスク評価については、段階的な評価手順の考え方が提案されている¹⁾。生態有害性に関する段階的な評価手順は、作用機構に関係なくすべての化学物質を 1 つのグループに分類する Tier 0 から段階的に作用機構に関する情報を精緻化して取り入れる考え方が示されている²⁾。

本試行では、同時曝露による生態リスク評価のスクリーニング評価と位置づけることとした。その際、クラリスロマイシンと代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの生態リスク初期評価の予測無影響濃度（PNEC）を再検討した。曝露評価には、クラリスロマイシンとその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを同時に測定している水質調査結果を用いた。同時曝露による生態リスク評価の判定は、評価対象化学物質の各調査地点の水質濃度を PNEC で除して求めたハザード比 HQ（=各調査地点の水質濃度÷PNEC）を合算したハザードインデックス HI（=ΣHQ）により行うこととした。

2. 評価対象物質の概要

(1) 分子式・分子量・構造式

<p>物質名：クラリスロマイシン CAS 番号：81103-11-9 分子式：C₃₈H₆₉NO₁₃ 分子量：747.95 構造式：</p> 	<p>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 分子式：C₃₈H₆₉NO₁₄ 分子量：763.95 構造式：</p> 
---	---

14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、クラリスロマイシンの14位水酸化体である。

(2) 物理化学的性状

物質名	クラリスロマイシン	14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン
性状	白色の結晶性粉末 ³⁾	白色の結晶性固体 ⁴⁾
融点	217～220°C (分解) ⁵⁾ 、222～225°C ⁵⁾ 、220～227°C ³⁾	349.84°C (MPBVPWIN ⁶⁾ により推定)
沸点	842.47°C (MPBVPWIN ⁶⁾ により推定)	875.18°C (MPBVPWIN ⁶⁾ により推定)
密度		
蒸気圧	3.1×10 ⁻²³ Pa (25°C) (MPBVPWIN ⁶⁾ により推定)	4.86×10 ⁻²⁶ Pa (25°C) (MPBVPWIN ⁶⁾ により推定)
log Kow	0.69 (室温、pH=4.0、りん酸緩衝液) ⁷⁾ 、 0.86 (室温、pH=6.0、りん酸緩衝液) ⁷⁾ 、 1.24 (室温、pH=6.5、りん酸緩衝液) ⁷⁾ 、 1.68 (室温、pH=8.0、りん酸緩衝液) ⁷⁾ 、 0.86 (pH=6) ⁸⁾	1.64 (KOWWIN ⁹⁾ にて推定)
pKa	8.48 ⁸⁾	pKa1=8.5 ± 0.4、pKa2=12.5 ± 0.8 (Percepta ¹⁰⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶解度	0.342 mg/L(25°C) (WSKOWWIN ¹¹⁾ により推定)	5.314 mg/L(25°C) (WSKOWWIN ¹¹⁾ により推定)

(3) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

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生産数量及び輸入品数量の推移を表 2.1 に示す¹²⁾。

表 2.1 製造・輸入数量の推移^{a), b), c)}

年度	2014	2015	2016	2017	2018
生産数量 (t)	167.8	105.0	97.8	91.8	63.7
輸入品数量 (t)	2.5	2.4	2.5	2.5	4.2
年度	2019	2020	2021	2022	2023
生産数量 (t)	77.0	58.1	27.8	48.9	37.0
輸入品数量 (t)	1.1	- ^{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・輸入品数量と、医薬品規格情報が得られた錠剤(50mg/錠、200mg/錠)¹²⁾、シロップ(100mg/g)¹²⁾を用いて事務局が算定した値。

d) 実績がない。

なお、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンについては、工業的な製造・使用は知られておらず、環境中から検出される 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンはクラリスロマイシンの代謝によるものと考えられる。

② 用途

クラリスロマイシンは 14 員環マクロライド系抗生物質¹³⁾であり、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンはクラリスロマイシンの経口投与後の代謝物¹⁴⁾の一つである。尿中のクラリスロマイシンと 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、ほぼ同量存在する報告がある¹⁴⁾。

クラリスロマイシンの適応菌種は、インフルエンザ菌、百日咳菌、レジオネラ属などであり、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⁾。

(4) クラリスロマイシンの代謝

ヒトにクラリスロマイシンを経口投与した際の尿中代謝物から、クラリスロマイシンの代謝経路は図 2.1 のように推定されている^{14),29)}。投与後 24 時間までの尿中の代謝物組成は図 2.2 の通りであり、主要な代謝物は、14-(*R*)-ヒドロキシクラリスロマイシンであった¹⁶⁾。

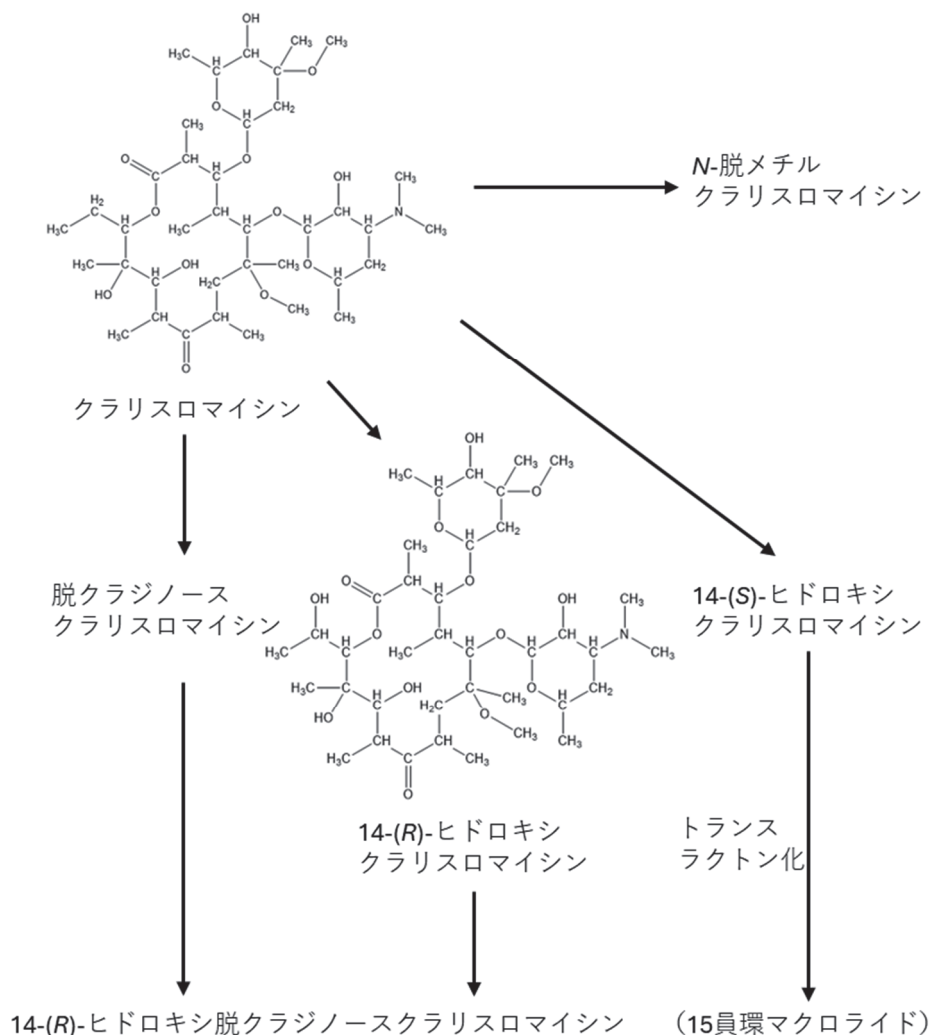


図 2.1 ヒトにおける推定代謝経路 (文献 14、29 に基づき作図)

	クラリスロマイシン	14-(<i>R</i>)-ヒドロキシクラリスロマイシン	その他の代謝物
100 mg	40.5%	45.4%	14.1%
400 mg	53.2%	35.2%	11.6%

図 2.2 クラリスロマイシン投与後 24 時間までの尿中の代謝物組成 (文献 16 に基づき作図)

好気性標準菌株に対する抗菌力 (MIC) をクラリスロマイシンと図 2.1 に示された代謝物と比較すると、主代謝物である 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、クラリスロマイシンと同等の抗菌力を示した²⁸⁾。その次に強い抗菌力を示したのは、N-脱メチルクラリスロマイシンや 14-(S)-ヒドロキシクラリスロマイシンであり、脱クラジノースクラリスロマイシンや 14-(R)-ヒドロキシ脱クラジノースクラリスロマイシンの抗菌力は低かった²⁸⁾。

また、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの抗菌力は、ブドウ球菌属等に対してはクラリスロマイシンとほぼ同等であるが、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 及びヘリコバクター・ピロリに対してはクラリスロマイシンより弱く、MAC に対する *in vitro* 抗菌活性はクラリスロマイシンの 2~32 分の 1 である¹⁴⁾。

クラリスロマイシンの臨床上的有効性には、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンが大きく寄与しているものと推定されている²⁹⁾。

3. 曝露評価

クラリスロマイシンとその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの同時曝露による生態リスク初期評価の試行は、クラリスロマイシンとその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを同時に測定している水質調査結果を用い、調査地点ごとの水質濃度と PNEC を比較して行うこととした。

(1) 水質中の存在量の概要

クラリスロマイシン及びその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを同時に調査した水質調査結果を整理した。

① 国による調査結果

国がクラリスロマイシン及びその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを同時に調査した水質調査結果を表 3.1.1、表 3.1.2 に整理した。

表 3.1.1 クラリスロマイシンの水質中の存在状況

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	μg/L	0.0051	0.025	<0.0014	0.24	0.0014	13/22	全国	2019	24)
公共用水域・海水	μg/L	0.0052	0.013	<0.0014	0.059	0.0014	6/8	全国	2019	24)

表 3.1.2 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの水質中の存在状況

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	μg/L	0.0052	0.024	<0.00062	0.23	0.00062	19/22	全国	2019	24)
公共用水域・海水	μg/L	0.0045	0.011	<0.00062	0.049	0.00062	7/8	全国	2019	24)

2 物質の検出濃度の関係を図 3.1 に示した。その結果、クラリスロマイシン及び 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、ほぼ 1 : 1 で公共用水域に存在していた。

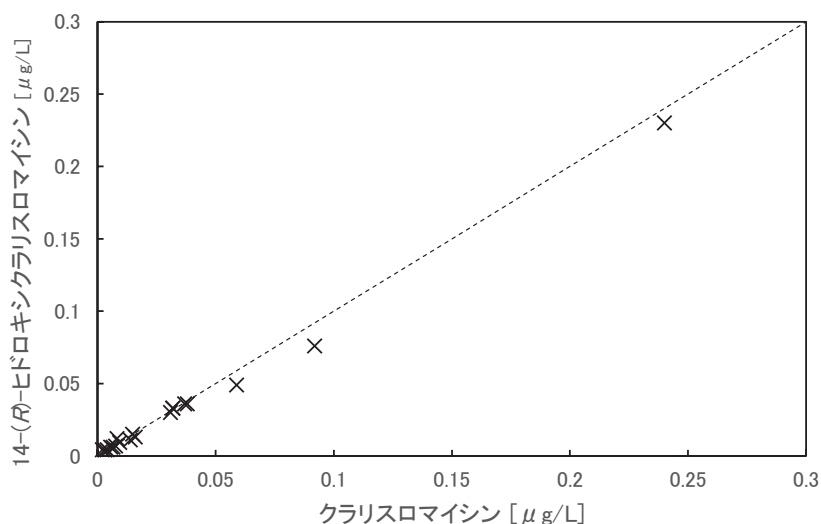


図 3.1 クラリスロマイシンと 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの検出濃度の関係

② 国以外の調査結果

クラリスロマイシン及びその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを同時に調査した国以外の水質調査結果を表 3.2.1、表 3.2.2 に整理した。これらの調査結果でも、クラリスロマイシン及び 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、ほぼ 1:1 で公共用水域に存在していた。

表 3.2.1 クラリスロマイシンの水質中の存在状況

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	μg/L	0.00080	0.0014	<0.00050	0.0047	0.00050	5/9	北海道	2022	25)
		0.010 ^{a)}	0.060 ^{a)}	<0.00083	0.38 ^{b)} (0.51 ^{c)})	0.00083	69/87	全国	2019~2021	26)
公共用水域・海水	μg/L									

注：a) 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。
 b) 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。
 c) 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。

表 3.2.2 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの水質中の存在状況

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	μg/L	0.0010	0.0020	<0.00051	0.0058	0.00051	5/9	北海道	2022	25)
		0.011 ^{a)}	0.070 ^{a)}	<0.00025	0.39 ^{b)} (0.63 ^{c)})	0.00025	80/87	全国	2019~2021	26)
公共用水域・海水	μg/L									

- 注：a) 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。
b) 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。
c) 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. 化学物質の同時曝露を考慮した生態リスクの初期評価

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

クラリスロマイシン及びその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン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 4.1.1 及び表 4.1.2 のとおりとなった。

① クラリスロマイシン

表 4.1.1 クラリスロマイシンの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	○		0.152	<i>Skeletonema marinoi</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	22)
	○		2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	D	C	17)
		○	2.45	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	23)
		○	2.6	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	A	A	20)
		○	3.1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	D	C	21)
		○	5.2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	4	D	C	19)
	○		6.9	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	23)
	○		11	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	D	C	21)
	○		12	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	D	C	19)
	○		12.1	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	20)
	○		230	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	22)
甲殻類等		○	3.1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	21)
	○		>2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	20)

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.
		○	>2,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	20)
		○	4,620	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミ ジンコ	NOEC REP	8	C	C	23)
		○	>10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	21)
		○	>10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	19)
魚類			68,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッ シュ (胚)	NOEC HAT / MOR	9	A	—	23)
		○	>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	18)
		○	>1,000,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッ シュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	17)
その他		○	>10,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	19)
		○	12,200	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	EC ₅₀ POP	2	D	C	17)
		○	35,460	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	LC ₅₀ MOR	1	B	B	17)

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

AUG (Area Under Growth Curve)：生長曲線下の面積より求める方法 (面積法)

RATE：生長速度より求める方法 (速度法)

Yield：試験終了時のバイオマスから開始時のバイオマスを差し引いた収量に基づき算出する方法

② 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン

表 4.1.2 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの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		○	2.7	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B	B	20)
		○	20	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	D	C	20)
	○		27.2	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B	B	20)
	○		46.3	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	D	C	20)
甲殻類 等		○	≥850	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	20)
	○		>2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	20)
魚類			>2,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ(胚)	LC ₅₀ MOR	2	B	—	20)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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)

クラリスロマイシン(表 4.1.1)及びその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン(表 4.1.2)の水生生物に対する毒性値を見ると、3生物群(藻類等、甲殻类等、魚類)の中で、藻類等の感受性が最も高いことが示唆された。また、藻類等の中でも抗生物質の作用対象であると考えられる藍藻類(シアノバクテリア)に対する毒性は、両物質ともに同程度であることが推測された。

(2) 同時曝露による生態リスク評価の方法

クラリスロマイシンと主な代謝物である 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、2. (1) に示されているように、構造的には非常に類似している。また、両物質には薬理活性があること²⁰⁾、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは *in vitro* においてクラリスロマイシンと同程度、ないしはやや弱い抗菌活性を示すことが知られている^{14),28),29)}。さらに、表 4.1.1 及び表 4.1.2 に示されているように、両物質に対しては 3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の中で藻類等の感受性が最も高いこと、藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の毒性値も同程度であることが明らかである。このようなことから、クラリスロマイシンと 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、構造類似物質として作用機構も類似している可能性が示唆される。

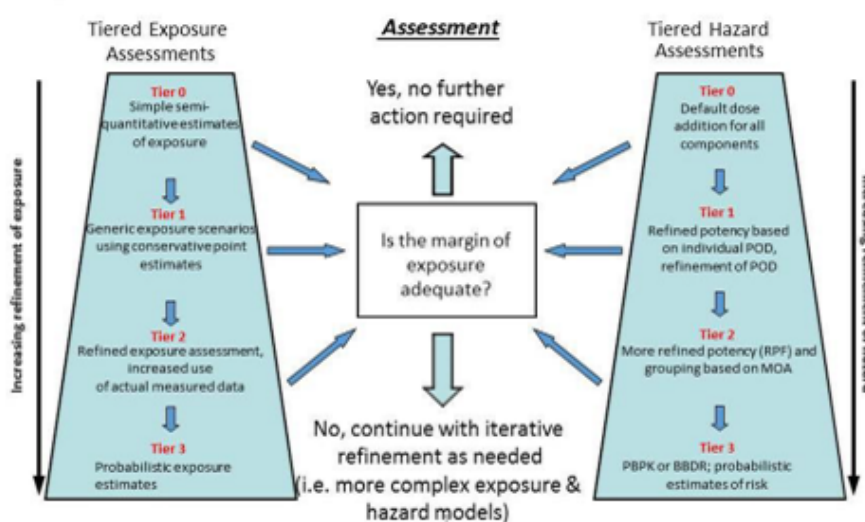
複数の化学物質による複合曝露のリスク評価については、図 4.2.1 に示すような段階的な評価手順の考え方が提案されている^{1),2)}。このような考え方を参照し、初期評価としての本試行では、まず両物質について各調査地点の水質濃度を PNEC で除してハザード比 (HQ) を求めた。

$$\text{ハザード比 (HQ)} = \text{各調査地点の水質濃度 (曝露量)} \div \text{予測無影響濃度 (PNEC)}$$

さらに、2 つの物質が同様の作用機構に基づく有害性を有した場合、両者の複合的な作用は相加的なものになるという仮定に基づき、両者のハザード比 (HQ) を合算してハザードインデックス (HI) を求めることとした²⁷⁾。

$$\text{ハザードインデックス (HI)} = \sum \text{HQ}$$

Figure 1. A conceptual representation of the WHO/IPCS framework for assessing risk from combined exposure to multiple chemicals



Note: POD=Point of Departure; RPF=Relative Potency Factor; the Margin of Exposure of a substance is the ratio between an effect level and the predicted exposure.
Source: Adapted from Meek et al., 2011

図 4.2.1 WHO/IPCS の複数化学物質の複合曝露によるリスク評価のための概念図（文献 2 より）

複数物質（ここでは、クラリスロマイシン及び 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン）の同

時曝露による生態リスクの判定について、ハザードインデックス (HI) によるリスク判定の分類を表 4.2.1 に示した。

表 4.2.1 生態リスク判定の分類

判定の分類	
$1 \leq HI$	詳細な評価を行う候補と考えられる。
$0.1 \leq HI < 1$	情報収集に努める必要があると考えられる。
$HI < 0.1$	現時点では作業は必要ないと考えられる。
(情報が不十分な場合)	現時点ではリスクの判定はできない。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

予測無影響濃度 (PNEC) は、急性毒性又は慢性毒性の最小値から PNEC を導出した場合と、同一生物種の急性毒性又は慢性毒性の最小値から PNEC を導出した場合について設定した。

① 急性毒性又は慢性毒性の最小値から PNEC を導出した場合

クラリスロマイシンと 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、表 4.1.1 及び表 4.1.2 で示した最小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。

4. (2) で述べたようなハザード比 (HQ) を合計したハザードインデックス (HI) による評価を行う際、PNEC の導出に用いられる毒性値が同程度である、つまりそれぞれの物質に対する毒性が同程度であるならば、アセスメント係数も揃えてそれぞれの PNEC を導出し、適切な HQ を求める必要がある。表 4.1.1 及び表 4.1.2 より、クラリスロマイシン及び 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンに対しては、3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) の中で、藻類等の感受性が最も高いことが示唆されている。したがって、クラリスロマイシンと 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの PNEC 導出において、それぞれの藻類等の最小毒性値に適用するアセスメント係数は、より小さいクラリスロマイシンのものに揃えることとした。

1) クラリスロマイシン

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長障害)	6.9 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳障害)	2,000 µg/L 超
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	10,000 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た最も小さい値 (藻類等の 6.9 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 0.069 µg/L が得られた。3 生

物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の中で、藻類等の感受性が最も高いことが推測された。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	2.45 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	3.1 µg/L

魚類では採用できる値は得られなかったが、胚を用いた亜慢性毒性試験からのふ化阻害又は致死に関する 9 日間 NOEC は 68,000 µg/L であった。また、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性値より、藻類等の感受性が最も高いことが推測されることから、慢性毒性値においても魚類の毒性値が藻類等のものよりも小さくなることはない と推定し、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 10 を用いることとした。

2 つの毒性値のうち、小さい方（藻類等の 2.45 µg/L）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 0.24 µg/L が得られた。

クラリスロマイシンの PNEC としては、藻類等の急性毒性値より得られた 0.069 µg/L を採用する。

2) 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン

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

魚類について信頼できる知見は得られていないが、1) のクラリスロマイシンと同様に、藻類等の感受性が最も高いと考えて、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 100 とする。

2 つの毒性値のうち、小さい方（藻類等の 27.2 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.27 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

魚類について信頼できる知見は得られていないが、1) のクラリスロマイシンと同様に、藻類等の感受性が最も高いと考えて、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 10 とする。

2 つの毒性値のうち、小さい方の値（藻類等の 2.7 µg/L）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 0.27 µg/L が得られた。

14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの PNEC としては藻類等の急性毒性値又は慢性毒性値から得られた 0.27 µg/L を採用する。

② 同一生物種の急性毒性又は慢性毒性 of 最小値から PNEC を導出した場合

クラリスロマイシン及び 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンに対しては、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の中で藻類等の感受性が最も高く、抗生物質の作用対象であると考えられる藍藻類 *Anabaena flos-aquae* に対する毒性値も同程度であった（表 4.1.1 及び表 4.1.2 より）。藍藻類 *Anabaena flos-aquae* に対する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。

1) クラリスロマイシン

急性毒性値

藻類等	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 EC ₅₀ （生長阻害）	12.1 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	2,000 µg/L 超
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	10,000 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た最も小さい値（藻類等の 12.1 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 0.12 µg/L が得られた。3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の中で、藻類等の感受性が最も高いことが推測された。

慢性毒性値

藻類等	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 EC ₁₀ （生長阻害）	2.6 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	3.1 µg/L

魚類では採用できる値は得られなかったが、胚を用いた亜慢性毒性試験からのふ化阻害又は致死に関する 9 日間 NOEC は 68,000 µg/L であった。また、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性値より、藻類等の感受性が最も高いことが推測されることから、慢性毒性値においても魚類の毒性値が藻類等のものよりも小さくなることはないかと推定し、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 10 を用いることとした。

2 つの毒性値のうち、小さい方（藻類等の 2.6 µg/L）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 0.26 µg/L が得られた。

クラリスロマイシンの PNEC としては、藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の急性毒性値より得られた 0.12 µg/L を採用する。

2) 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン

14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの PNEC としては、① 急性毒性及び慢性毒性それぞれの PNEC のうち小さい方の値を PNEC として採用した場合と同じく、藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の急性毒性値又は慢性毒性値から得られた 0.27 µg/L を採用する。

(4) 同時曝露による生態リスクの判定

クラリスロマイシン及び 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの同時曝露による生態リスクは、水質調査地点ごとに求めた HQ（水質濃度÷PNEC）の合計値 HI により判定した。

① 急性毒性又は慢性毒性の最小値から PNEC を導出した場合

3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の中で最も感受性が高い藻類等の中で、信頼性のある最小毒性値に基づく PNEC は、クラリスロマイシンでは緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* の急性毒性値より導出した 0.069 µg/L、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンでは藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の急性毒性値又は慢性毒性値より導出した 0.27 µg/L である。

これらの PNEC を用いて、国による水質調査結果²⁴⁾により水質調査地点ごとの HQ（水質濃度÷PNEC）を求めたところ、その合計値である HI の最大値は 4.3 となった（図 4.2.2）。「詳細な評価を行う候補」となる HI が 1 以上の地点数は、クラリスロマイシンの HQ が 1 以上の地点数より 1 地点増え、3 地点となった。また、物質ごとの HQ では「現時点では作用の必要はない (HI<0.1)」とされていた地点が、HQ の合算により「情報収集に努める必要がある (0.1 ≤ HI<1)」となった例もあった（表 4.2.2）。つまり 2 物質の同時曝露を考慮したリスク評価により、個別にリスク評価を行った場合には確認できなかった、生態リスクが懸念される地点の存在が明らかとなった。

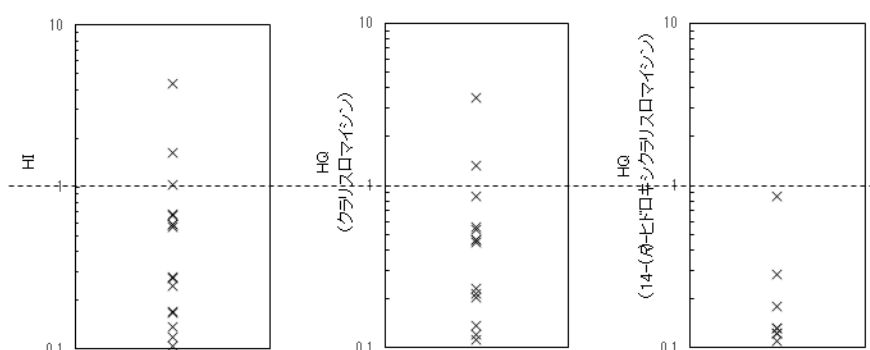


図 4.2.2 国による水質調査結果による HI と HQ（その 1）

表 4.2.2 国による水質調査結果による判定分類別地点数 (n = 30)（その 1）

HI		HQ (クラリスロマイシン)		HQ (14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン)	
1 ≤ HI	3	1 ≤ HQ	2	1 ≤ HQ	0
0.1 ≤ HI < 1	13	0.1 ≤ HQ < 1	12	0.1 ≤ HQ < 1	8
HI < 0.1	14	HQ < 0.1	16	HQ < 0.1	22

また、国以外の水質調査結果^{25), 26)}でも、水質調査地点が明らかにされている水質調査結果を対象に、判定分類別地点数を求めた（表 4.2.3）。その結果、HI が 1 以上の地点数は、HQ が 1 以上の地点数よりも 1 地点増えた。こちらも 2 物質の同時曝露を考慮したリスク評価により、物質ごとにリスク評価を行った場合には確認できなかった、生態リスクが懸念される地

点の存在が明らかとなった。

表 4.2.3 国以外の水質調査結果による判定分類別地点数 (n = 38) (その1)
(水質調査地点名が明らかなもの)

HI		HQ (クラリスロマイシン)		HQ (14-(R)-ヒドロキシクラリス ロマイシン)	
$1 \leq HI$	17	$1 \leq HQ$	16	$1 \leq HQ$	5
$0.1 \leq HI < 1$	3	$0.1 \leq HQ < 1$	4	$0.1 \leq HQ < 1$	12
$HI < 0.1$	18	$HQ < 0.1$	18	$HQ < 0.1$	21

② 同一生物種の急性毒性又は慢性毒性の最小値から PNEC を導出した場合

3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) の中で最も感受性が高い藻類等の中で、抗生物質の作用対象であると考えられる藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の毒性値に基づく PNEC は、クラリスロマイシンでは急性毒性値より導出した $0.12 \mu\text{g/L}$ 、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンでは、急性毒性値又は慢性毒性値より導出した $0.27 \mu\text{g/L}$ である。

これらの PNEC を用いて、国による水質調査結果²⁴⁾により水質調査地点ごとの HQ (水質濃度 ÷ PNEC) を求めたところ、その合計値である HI の最大値は 2.9 となった (図 4.2.3)。「詳細な評価を行う候補」となる HI が 1 以上の地点数は、クラリスロマイシンの HQ が 1 以上の地点数より 1 地点増え、2 地点となった。また、物質ごとの HQ では「現時点では作用の必要はない ($HI < 0.1$)」とされていた地点が、HQ の合算により「情報収集に努める必要がある ($0.1 \leq HI < 1$)」となった例もあった (表 4.2.4)。つまり 2 物質の同時曝露を考慮したリスク評価により、物質ごとにリスク評価を行った場合には確認できなかった、生態リスクが懸念される地点の存在が明らかとなった。

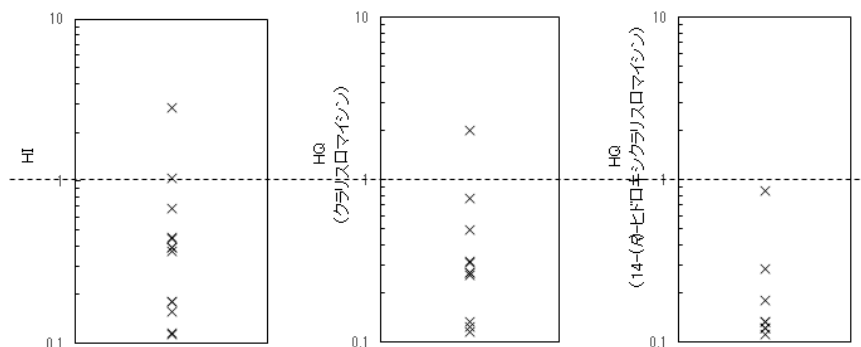


図 4.2.3 国による水質調査結果による HI と HQ (その2)

表 4.2.4 国による水質調査結果による判定分類別地点数 (n = 30) (その2)

HI		HQ (クラリスロマイシン)		HQ (14-(R)-ヒドロキシクラリス ロマイシン)	
$1 \leq HI$	2	$1 \leq HQ$	1	$1 \leq HQ$	0
$0.1 \leq HI < 1$	11	$0.1 \leq HQ < 1$	10	$0.1 \leq HQ < 1$	8
$HI < 0.1$	17	$HQ < 0.1$	19	$HQ < 0.1$	22

また、国以外の水質調査結果^{25), 26)}でも、水質調査地点が明らかにされている水質調査結果を対象に、判定分類別地点数を求めた（表 4.2.5）。その結果、HI が 1 以上の地点数は、HQ が 1 以上の地点数よりも 5 地点増えた。こちらも 2 物質の同時曝露を考慮したリスク評価により、物質ごとにリスク評価を行った場合には確認できなかった、生態リスクが懸念される地点の存在が明らかとなった。

表 4.2.5 国以外の水質調査結果による判定分類別地点数（n = 38）（その 2）
（水質調査地点名が明らかなもの）

HI		HQ (クラリスロマイシン)		HQ (14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシン)	
$1 \leq HI$	16	$1 \leq HQ$	11	$1 \leq HQ$	5
$0.1 \leq HI < 1$	3	$0.1 \leq HQ < 1$	7	$0.1 \leq HQ < 1$	12
$HI < 0.1$	19	$HQ < 0.1$	20	$HQ < 0.1$	21

5. 今後の課題

① 有害性評価

本生態リスク初期評価では、有害性情報量によって PNEC 導出のためのアセスメント係数が決まっている。しかし、今回はクラリスロマイシンとその代謝物である 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンという、構造が類似し作用機構も類似している可能性が示唆される物質について、適切なハザード比 (HQ) に基づく複合的な影響評価を行うために、アセスメント係数は、より小さいクラリスロマイシンの場合に合わせて、PNEC 導出に適用した。

クラリスロマイシンと 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンにおけるアセスメント係数の違いは、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンについて、魚類の急性及び慢性毒性値が得られなかったことによる。アセスメント係数による PNEC の導出には、得られる有害性情報の量に結果が左右されるという側面があるため、今後、両物質の複合的なリスクについて詳細な評価を行う際には、魚類の毒性値を中心に、今よりも多くの生物種に対する有害性情報を準備する必要がある。また、種の感受性分布 (Species Sensitivity Distribution, SSD) の活用等、アセスメント係数によらない評価方法の検討も考えられる。

今回、抗生物質の作用対象であると考えられる藍藻の毒性値に基づき、PNEC を導出した場合の合算評価も試みた。藍藻は、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンにおいては、藻類等における信頼できる最小値である。一方クラリスロマイシンでは、藻類等において信頼できる最小毒性値は、藍藻類のものではなく緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* のものであった。しかし、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンではこの緑藻の情報は得られていない。今後の詳細評価の際には、PNEC の導出にあたり、今回のように各評価対象物質の生物種やエンドポイントを揃えた毒性値を用いることも重要であると考えられるため、14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンについては、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* の毒性情報を収集することも必要である。

② 曝露評価

尿中のクラリスロマイシンと 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンは、ほぼ同量存在する報告がある¹⁴⁾。今回の試行に用いたクラリスロマイシン及びその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンを同時に調査した水質調査結果では、クラリスロマイシン及びその代謝物 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンはほぼ 1:1 で公共用水域に存在していた。

第 16 次取りまとめで報告したクラリスロマイシンの評価で整理したクラリスロマイシンの水質調査の結果において、今回クラリスロマイシンの最大濃度よりも高い 1.2 µg/L (同一地点で年 4 回調査した結果の最大値) の報告がある。このようにクラリスロマイシン又は 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの濃度が、今回の試行で用いた水質調査結果よりも高濃度の地点が存在する場合には、2 物質の合計による生態リスクは今回の結果よりもさらに高くなることが見込まれる。また、クラリスロマイシン又は 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの水質濃度しか得られない地点において、2 物質の同時曝露が推定できれば、物質ごとのリスク評価では確認できなかった生態リスクが懸念される地点の存在が、合算評価により明らかとなる可能性がある。今後の詳細評価では、クラリスロマイシン又は 14-(R)-ヒドロキシクラリスロマイシンの水質調査結果のみ得られた場合の 2 物質同時曝露の推定方法について、検討する必要がある。

6. 引用文献等

- 1) Meek, et al. (2011) Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 60 : S1–S14.
- 2) OECD (2018) : Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals, Series on Testing and Assessment No. 296, Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate.
- 3) 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>, 2025.7.24 現在).
- 4) 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, 2025.05.21 現在)
- 5) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 419.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 7) Nakagawa, Y., et al (1992) : Physicochemical Properties and Stability in the Acidic Solution of a New Macrolide Antibiotic, Clarithromycin, in Comparison with Erthyomycin, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 40(3),725-728.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 191.]
- 8) 河島進ら(2009) : 2009年版薬剤師のための常用医薬品情報集 廣川書店 : 50-51.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 10) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 12) 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>, 2025.07.24 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.
- 14) 大正製薬株式会社 (2023) : 医薬品インタビューフォーム クラリス®錠 200・クラリス®錠 50 小児用・クラリス®ドライシロップ 10%小児用(2023年4月改訂(第27版))
- 15) 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) .
(https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2020/shosai/2_2.pdf, 2024.05.21 現在).
- 16) 諏訪俊男、大竹盾夫、浦野英俊、児玉智子、中村方人、岩立周子、渡邊暉邦 (1988) : TE-031 の体内動態 (第9報) ヒトにおける吸収および排泄 (HPLC法) . *Chemotherapy* 36(12) : 933-940.
- 17) Isidori, M., M. Lavorgna, A. Nardelli, L. Pascarella, and A. Parrella (2005) : Toxic and Genotoxic Evaluation of Six Antibiotics on Non-target Organisms. *Sci.Total Environ.* 346(1-3):87-98. (ECOTOX Reference Number 102321)
- 18) Kim, J.W., H. Ishibashi, R. Yamauchi, N. Ichikawa, Y. Takao, M. Hirano, M. Koga, and K. Arizono (2009) : Acute Toxicity of Pharmaceutical and Personal Care Products on Freshwater Crustacean

- (*Thamnocephalus platyurus*) and Fish (*Oryzias latipes*). J. Toxicol. Sci.34(2): 227-232. (ECOTOX Reference Number 115696)
- 19) Harada, A., K. Komori, N. Nakada, K. Kitamura, and Y. Suzuki (2008) : Biological Effects of PPCPs on Aquatic Lives and Evaluation of River Waters Affected by Different Wastewater Treatment Levels. Water Sci. Technol.58(8): 1541-1546. (ECOTOX Reference Number 116097)
 - 20) 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.
 - 21) Yamashita. N, M. Yasojima, N. Nakada, K. Miyajima, K. Komori, Y. Suzuki and H. Tanaka (2006) : Effects of Antibacterial Agents, Levofloxacin and Clarithromycin, on Aquatic Organisms . Water Sci. Technol., 53(11): 65-72.
 - 22) Minguez, L., J. Pedelucq, E. Farcy, C. Ballandonne, H. Budzinski, and MP. Halm-Lemeille (2016) : Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. Environmental Science and Pollution Research 23(6):4992-5001.
 - 23) Watanabe, H., I. Tamura, R. Abe, H. Takanobu, A. Nakamura, T. Suzuki, A. Hirose, T. Nishimura, and N.Tatarazako (2016) : Chronic Toxicity of an Environmentally Relevant Mixture of Pharmaceuticals to Three Aquatic Organisms (Alga, Daphnid, and Fish). Environmental Toxicology and Chemistry 35(4):996-1006.
 - 24) 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) .
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 環境省 : 平成 24 年度化学物質複合影響評価手法検討調査報告書.
 - 28) 長手尊俊、小野武夫、杉田和彦、赤石敏、森川悦子、宮崎真奈美、竹市千恵、大村貞文 (1988) : TE-031 のヒト主要代謝物 M-5 の抗菌作用について. Chemotherapy 36 (S-3) : 156-169.
 - 29) 安達 孝 (1990): マクロライド系抗生物質クラリスロマイシンの代謝物に関する化学的研究、博士 (農学) 学位論文、農 第 395 号、(博士学位論文の要旨及び審査結果の要旨、<https://tohoku.repo.nii.ac.jp/record/74725/files/A2H020395.pdf>)