

[4] パロキセチン

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：パロキセチン

(別の呼称：(3*S*,4*R*)-3-[(2*H*-1,3-ベンゾジオキシル-5-イルオキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン)

CAS 番号：61869-08-7

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

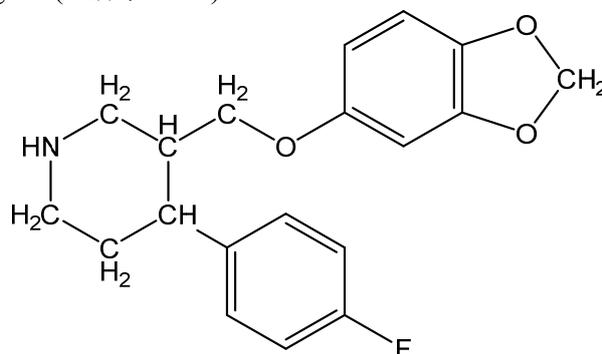
RTECS 番号：TM4569200

分子式：C₁₉H₂₀FNO₃

分子量：329.37

換算係数：1 ppm = 13.47 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質の塩酸塩水和物(CAS 番号 110429-35-1)は白色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	174.57°C (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 248.11°C (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 129~131°C (塩酸塩 1/2 水和物) ³⁾
沸点	428.18°C (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 576.02°C (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	6.39×10 ⁻⁶ Pa (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 1.56×10 ⁻¹⁰ Pa (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.74 (KOWWIN ⁴⁾ により計算)、 2.89 (塩酸塩) (KOWWIN ⁴⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	9.6(塩酸塩 1/2 水和物) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	7.46 mg/L (25°C) (WSKOWWIN ⁶⁾ により計算)、 17.14 mg/L (25°C) (塩酸塩) (WSKOWWIN ⁶⁾ により計算)、 5.4×10 ³ mg/L (塩酸塩 1/2 水和物) ³⁾ 、 1.132×10 ³ mg/L (25°C、pH=7)(塩酸塩 1/2 水和物) ⁵⁾

(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

好氣的分解

分解しないとの報告がある（塩酸塩 1/2 水和物）⁵⁾³

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $310 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁷⁾により計算）

半減期：0.21 ～ 2.1 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁸⁾と仮定し計算）

加水分解性

安定（塩酸塩 1/2 水和物）（25°C、半減期：1 年以上）⁵⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：630（BCFBAF⁹⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：92,000（KOCWIN¹⁰⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ヒト用医薬品には、パロキセチン塩酸塩水和物(CAS 番号 110429-35-1)が承認されている。パロキセチン塩酸塩水和物の生産数量・輸入品数量から求めた本物質の生産数量・輸入品数量¹¹⁾の推移を表 1.1 に示す。

表 1.1 生産数量・輸入品数量の推移^{a), b), c)}

年	2012	2013	2014	2015
生産数量(t)	7.7	2.1	8.0	2.8
輸入品数量(t)	0	0	0	0
年	2016	2017	2018	2019
生産数量(t)	2.4	4.3	35.4	1.4
輸入品数量(t)	0.05	0.24	0.29	0.29

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錠剤中の本物質の含有量（20mg/錠、10mg/錠、5mg/錠）¹¹⁾を用いて事務局が計算した値。

② 用 途

本物質の塩酸塩水和物の主な用途は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤である¹²⁾。効能は、うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害である¹²⁾。

(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	6.3	0.0	0.0
土壌	99.7	0.3	99.7	99.5
底質	0.3	93.3	0.2	0.4

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	<0.00065	<0.00065	<0.00065	0.0029	0.00065	1/12	全国	2016	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.00065	<0.00065	<0.00065	<0.00065	0.00065	0/4	全国	2016	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。

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 µg/L									
公共用水域・海水 µg/L									
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									

(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 0.0029 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.00065 µg/L 未満となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00065 µg/L 未満程度(2016)	0.0029 µg/L 程度(2016)
海 水	概ね 0.00065 µg/L 未満(2016)	概ね 0.00065 µg/L 未満(2016)

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	パロキセチン 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	○		130	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-109393	塩酸塩
甲殻類等		○	220	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼ ミジンコ	NOEC REP	7~8	B	B	1)-80408	塩酸塩
	○		580	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼ ミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-80408	塩酸塩
	○		5,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-109393	塩酸塩
魚類			—	—	—	—	—	—	—	—	
その他			2,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル (胚)	NOEC DVP	4	B	—	1)-98086	
	○		5,120	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-98086	

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)、成長 (動物)、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

Christensen ら¹⁾⁻¹⁰⁹³⁹³ は ISO 8692 (2004) の試験方法を小規模にしたものに従って、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。試験にはパロキセチン塩酸塩が用いられた。速度法による 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 130 µg/L (パロキセチン当たり) であった。

2) 甲殻類等

Henry ら¹⁾⁻⁸⁰⁴⁰⁸ は米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-90/027F, 1993) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性毒性試験を実施した。試験にはパロキセチン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区の他に 5 濃度区 (~7.03 mg/L) であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、平均濃度に基づき 580 µg/L (パロキセチン当たり) であった。

また、Henry ら¹⁾⁻⁸⁰⁴⁰⁸ は米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-91/002, 1994) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験にはパロキセチ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)、0.04、0.09、0.22、0.44、0.88 mg/L (パロキセチン換算値) であった。雌 1 個体当たりの産仔数及び産仔回数に関する 7~8 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 220 µg/L (パロキセチン当たり) であった。

3) その他の生物

Richards と Cole¹⁾⁻⁹⁸⁰⁸⁶ は米国 ASTM の試験方法 (E1439-98, 2002) に準拠して、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚を用いて催奇形性試験 (FETAX) を実施した。試験は半止水式試験 (24 時間毎 90%換水) で行われ、設定試験濃度区は、対照区、助剤対照区のほかに 6 濃度区 (~60 mg/L) であった。試験用水には FETAX 溶液が用いられた。尾部屈曲に関する 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 4,100 µg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 5,120 µg/L であった。

(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

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	130 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC ₅₀	580 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	5,120 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群 (藻類等、甲殻類等) 及びその他の生物の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた小さい方の値 (藻類等の 130 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 0.13 µg/L が得られた。

慢性毒性値

甲殻類等 *Ceriodaphnia dubia* 7～8 日間 NOEC (繁殖阻害) 220 µg/L

アセスメント係数：100 [1 生物群（甲殻類等）の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値（甲殻類等の 220 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 2.2 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の急性毒性値から得られた 0.13 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

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 0.00065 µg/L 未満程度、海水域でも概ね 0.00065 µg/L 未満程度であった。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 0.0029 µg/L 程度、海水域では概ね 0.00065 µg/L 未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.02、海水域では 0.005 未満であった。

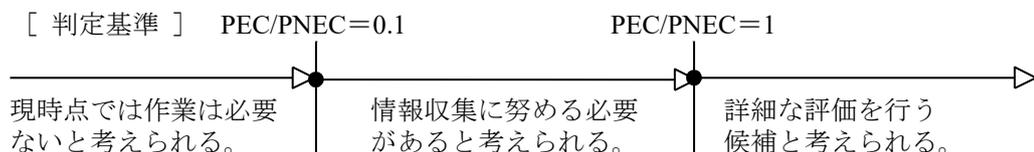
したがって、生態リスクの判定としては、現時点で作業の必要はないと考えられた。総合的な判定も同様とした。

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	0.00065 µg/L 未満程度 (2016)	0.0029 µg/L 程度 (2016)	0.13 µg/L	0.02
公共用水域・海水	概ね 0.00065 µg/L 未満 (2016)	概ね 0.00065 µg/L 未満 (2016)		<0.005

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



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(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>, 2021.05.18 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:1308-1309.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) Cunningham, V.L., D.J.C. Constable, and R.E. Hannah (2004): Environmental Risk Assessment of Paroxetine. Environmental Science & Technology. 38:3351-3359. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/5428>, 2021.05.10 現在)].
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) 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.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 11) 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/105-1c.html>, 2021.05.18 現在).
- 12) 一般財団法人 日本医薬情報センター(2019):日本の医薬品構造式集 2019.

(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 (2017) : 平成 28 年度化学物質環境実態調査.

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」
 - 80408 : Henry, T.B., J.W. Kwon, K.L. Armbrust, and M.C. Black (2004): Acute and Chronic Toxicity of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. Environ.Toxicol.Chem. 23(9):2229-2233.
 - 98086 : Richards,S.M., and S.E. Cole (2006): A Toxicity and Hazard Assessment of Fourteen Pharmaceuticals to *Xenopus laevis* Larvae. Ecotoxicology15(8): 647-656.
 - 109393 : Christensen,A.M., S. Faaborg-Andersen, F. Ingerslev, and A. Baun (2007): Mixture and Single-Substance Toxicity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Toward Algae and Crustaceans. Environ. Toxicol. Chem.26(1): 85-91.