

# パロキセチン (CAS no. 61869-08-7)

## 文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
-	○	-	○	○	○	-	○

○：既存知見から示唆された作用

-：既存知見から示唆されなかった作用

\*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

パロキセチンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、アロマターゼ活性阻害作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生促進作用、テストステロン産生阻害作用、アロマターゼ活性阻害作用を示すこと、疫学的調査において、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

### (1) 生殖影響

- Zha ら(2017)によって、パロキセチン(塩酸塩 1/2 水和物と思われる、Ark Pharma) 10mg/kg/day を3週齢から12週間飲水投与した雌 C57BL/6 マウスへの影響が検討されている。その結果として、血漿中 17β-エストラジオール濃度、卵巣中 *Cyp19a1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *Cyp19a1* 蛋白質相対発現量、褐色脂肪組織中油滴数の低値、体重、生殖腺中脂肪組織重量、鼠径部中脂肪組織重量、後腹膜中脂肪組織重量、生殖腺白色脂肪組織中脂肪細胞粒径、グルコース耐性試験(夜間 16 時間絶食後グルコース 2 g/kg を腹腔内投与から 120 分間)における血中グルコース濃度及び曲線下面積(AUC)、インスリン耐性試験(6 時間絶食後インスリン 0.75 ユニット g/kg を腹腔内投与から 120 分間)における血中グルコース濃度及び曲線下面積(AUC)の高値が認められた。なお、体重当たり摂餌量、体重当たり飲水量、褐色脂肪組織重量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性阻害

### (2) 行動影響

- Scharf ら(2013)によって、パロキセチン(塩酸塩 1/2 水和物と思われる、Seroxat®、GlaxoSmithKline) 20mg/kg/day を28日齢から4週間飲水投与した雄 CD1 マウス(投与開始から5週間の social stress paradigm 処置)への影響(投与終了から1週間後)が検討されている。その結果として、血漿中コルチコステロン濃度、副腎相対重量の低値、回復期間中体重増加率の高値が認められた。なお、胸腺相対重量、海馬 CA1 部位中グルココルチコイド受容体 *GR* mRNA 相対発現量、海馬 CA1 部位中ミネラルコルチコイド受容体 *MR* mRNA 相対発現量、視床下部室傍核中グルココルチコイド受容体 *GR* mRNA 相対発現量、視床下部室傍核中副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン *CRH* mRNA 相対発現量、視床下部室傍核中アルギニンバソプレッシン *AVP* mRNA 相対発現量、オープンフィールド試験における移動距離、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験における社会性行動時間率、高架式十字迷路試験における無動時間率には影響は認められなかった。

また、パロキセチン(塩酸塩 1/2 水和物と思われる、Seroxat<sup>®</sup>、GlaxoSmithKline) 20mg/kg/day を 28 日齢から 4 週間飲水投与した雄 CD1 マウス(投与開始から 7 週間の social stress paradigm 処置)への影響(投与終了から 3 週間+12 ヶ月後)が検討されている。その結果として、体重増加率の低値が認められた。なお、血漿中コルチコステロン濃度、副腎相対重量、海馬 CA1 部位中グルココルチコイド受容体 *GR* mRNA 相対発現量、海馬(CA1、CA2、CA3 部位)中ミネラルコルチコイド受容体 *MR* mRNA 相対発現量、視床下部室傍核中グルココルチコイド受容体 *GR* mRNA 相対発現量、視床下部室傍核中副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン *CRH* mRNA 相対発現量、視床下部室傍核中アルギニンバソプレッシン *AVP* mRNA 相対発現量、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験における社会性行動時間率、高架式十字迷路試験における無動時間率には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—副腎皮質軸への作用

### (3) 副腎皮質がん細胞への影響

- Jacobsen ら(2015)によって、パロキセチン(塩酸塩 1/2 水和物と思われる、TRC) 0.1、1、3.14、10 $\mu$ M(=32.9、329、1,030、3,290 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu$ M(=329 $\mu$ g/L)以上の濃度区で 17 $\beta$ -エストラジオール産生量、プロゲステロン産生量の高値、10 $\mu$ M(=3,290 $\mu$ g/L)の濃度区でテストステロン産生量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生促進作用、テストステロン産生阻害作用

### (4) アロマターゼ活性阻害作用

- Jacobsen ら(2015)によって、パロキセチン(塩酸塩 1/2 水和物と思われる、TRC) 1 ~1,000 $\mu$ M(=329 ~329,000 $\mu$ g/L)の濃度でヒトアロマターゼ(CYP19)への影響が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 (GC-MS 法による) 68.5 $\mu$ M(=22,600 $\mu$ g/L) 又は IC<sub>50</sub> 値 (蛍光法による) 142 $\mu$ M(=46,800 $\mu$ g/L)の濃度でアロマターゼ活性への阻害が認められた。

### (5) 疫学的調査

- Tanrikut ら(2010)によって、米国 New York 州にて、パロキセチン 10~30mg/day を 5 週間投与した健常男性(35 名、平均年齢 33.9 $\pm$ 11.1 歳)への影響(投与開始から 2、4、9 週間後の投与前との比較)が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度(4 週間後)、血清中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度(4 週間後)の低値、勃起機能不全重篤度(BSFI: Brief Sexual Function Inventory 問診)(4 週間後)、射精機能不全重篤度(BSFI: Brief Sexual Function Inventory 問診)(4 週間後)、精子中 DNA 断片化率(TUNEL スコア)(4 週間後)、精子中 DNA 断片化重篤度(TUNEL が 30%を超える男性率)(4 週間後)の高値が認められた。なお、精液容積(1、4、9 週間後)、精子濃度(1、4、9 週間後)、運動精子率(1、4、9 週間後)、正常形態精子率(1、4、9 週間後)、血清中卵巣刺激ホルモン濃度(4 週間後)、血清中黄体形成ホルモン濃度(4 週間後)、血清中プロラクチン濃度(4 週間後)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

- König ら(2000)によって、ドイツにて、パロキセチン(Seroxat<sup>®</sup>) 20mg/day を 28 日間投与したうつ病患者(男性 10 名、女性 15 名、平均年齢 41 $\pm$ 12.58 歳)への影響(投与前との比較)が検討されている。その結果として、血清中サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、血清中ヨリヨ

ードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(基底状態)、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン処置後)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

## 参考文献

- Fong PP, Bury TB, Donovan EE, Lambert OJ, Palmucci JR and Adamczak SK (2017) Exposure to SSRI-type antidepressants increases righting time in the marine snail *Ilyanassa obsoleta*. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24 (1), 725-731.
- Henry TB, Kwon JW, Armbrust KL and Black MC (2004) Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (9), 2229-2233.
- Fong PP, Huminski PT and D'Urso LM (1998) Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatinum*) by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). *Journal of Experimental Zoology*, 280 (3), 260-264.
- Mos J, Mollet I, Tolboom JT, Waldinger MD and Olivier B (1999) A comparison of the effects of different serotonin reuptake blockers on sexual behaviour of the male rat. *European Neuropsychopharmacology*, 9 (1-2), 123-135.
- Zha W, Ho HTB, Hu T, Hebert MF and Wang J (2017) Serotonin transporter deficiency drives estrogen-dependent obesity and glucose intolerance. *Scientific Reports*, 7 (1), 1137.
- Gaukler SM, Ruff JS, Galland T, Kandariz KA, Underwood TK, Liu NM, Young EL, Morrison LC, Yost GS and Potts WK (2015) Low-dose paroxetine exposure causes lifetime declines in male mouse body weight, reproduction and competitive ability as measured by the novel organismal performance assay. *Neurotoxicology and Teratology*, 47, 46-53.
- Pinna G, Broedel O, Eravci M, Stoltenburg-Didinger G, Plueckhan H, Fuxius S, Meinhold H and Baumgartner A (2003) Thyroid hormones in the rat amygdala as common targets for antidepressant drugs, mood stabilizers, and sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 54 (10), 1049-1059.
- Connor TJ, Kelliher P, Shen Y, Harkin A, Kelly JP and Leonard BE (2000) Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 65 (4), 591-597.
- Nechmad A, Maayan R, Spivak B, Ramadan E, Poyurovsky M and Weizman A (2003) Brain neurosteroid changes after paroxetine administration in mice. *European Neuropsychopharmacology*, 13 (5), 327-332.
- Vorhees CV, Morford LR, Graham DL, Skelton MR and Williams MT (2011) Effects of periadolescent fluoxetine and paroxetine on elevated plus-maze, acoustic startle, and swimming immobility in rats while on and off-drug. *Behav Brain Funct*, 7, 41.
- Scharf SH, Sterlemann V, Liebl C, Muller MB and Schmidt MV (2013) Chronic social stress during adolescence: interplay of paroxetine treatment and ageing. *Neuropharmacology*, 72, 38-46.
- Pop A, Lupu DI, Cherfan J, Kiss B and Loghin F (2015) Estrogenic/antiestrogenic activity of selected selective serotonin reuptake inhibitors. *Clujul Medical*, 88 (3), 381-385.
- Peng ZW, Xue F, Wang HN, Zhang RG, Chen YC, Wang Y, Zhang LY, Fan J and Tan QR (2013) Paroxetine up-regulates neurogenesis in hippocampus-derived neural stem cell from fetal rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 375 (1-2), 105-113.
- Okugawa G, Omori K, Suzukawa J, Fujiseki Y, Kinoshita T and Inagaki C (1999) Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurones. *Journal of Neuroendocrinology*, 11 (11), 887-895.

- Jacobsen NW, Hansen CH, Nellemann C, Styrisshave B and Halling-Sorensen B (2015) Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on three sex steroids in two versions of the aromatase enzyme inhibition assay and in the H295R cell assay. *Toxicology in Vitro*, 29 (7), 1729-1735.
- Hansen CH, Larsen LW, Sørensen AM, Halling-Sørensen B and Styrisshave B (2017) The six most widely used selective serotonin reuptake inhibitors decrease androgens and increase estrogens in the H295R cell line. *Toxicology in Vitro*, 41, 1-11.
- Mørch LS, Dehlendorff C, Baandrup L, Friis S and Kjaer SK (2017) Use of antidepressants and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 141 (11), 2197-2203.
- Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor MC, Arriola L, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Nelen V, O'Mahoney M, Pierini A, Rissmann A, Tucker D, Boyle B, de Jong-van den Berg L and Dolk H (2015) Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *European Journal of Epidemiology*, 30 (11), 1187-1198.
- Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, Doyle P, Hubbard RB and Tata LJ (2014) Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121 (12), 1471-1481.
- Steingart A, Cotterchio M, Kreiger N and Sloan M (2003) Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study. *International Journal of Epidemiology*, 32 (6), 961-966.
- Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA and Schlegel PN (2010) Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertility and Sterility*, 94 (3), 1021-1026.
- Weber-Hamann B, Blum WF, Kratzsch J, Gilles M, Heuser I and Deuschle M (2009) Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in depressed patients: relationship to saliva cortisol and changes during antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*, 42 (1), 23-28.
- König F, Hauger B, von Hippel C, Wolfersdorf M and Kaschka WP (2000) Effect of paroxetine on thyroid hormone levels in severely depressed patients. *Neuropsychobiology*, 42 (3), 135-138.
- Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kuhn M, Uhr M, Haack M and Pollmacher T (2000) Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*, 23 (1), 13-19.

(令和元年度第1回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-1より抜粋)