

[2] クロミプラミン

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：クロミプラミン

(別の呼称：3-クロロ-5-[3'-(ジメチルアミノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ
[b,f]アゼピン)

CAS 番号：303-49-1

化審法官報公示整理番号：9-372

化管法政令番号：

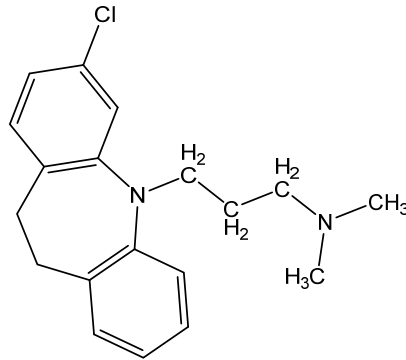
RTECS 番号：HN9050000

分子式：C₁₉H₂₃ClN₂

分子量：314.85

換算係数：1 ppm = 12.88 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質の塩酸塩は白色～微黄色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	189～190°C ²⁾ 、 189～190°C (塩酸塩) ³⁾ 、191.5～192°C (塩酸塩) ³⁾
沸点	160～170°C (40 Pa) ^{2), 3)}
密度	
蒸気圧	2.0×10 ⁻⁵ Pa (25°C) (MPBVPWIN ⁴⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	5.19 ^{2), 5)} 、2.80 (pH=7.0) ⁵⁾ 、3.24～3.58 (pH=7.4) ⁵⁾
解離定数 (pKa)	8.98 (推定値) ⁶⁾
水溶性 (水溶解度)	0.29 mg/L (25°C) (WSKOWWIN ⁷⁾ により計算)、 2.5×10 ⁵ mg/L (塩酸塩) ⁸⁾

(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
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： $290 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾ により計算)

半減期：0.22 ～ 2.2 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾ と仮定し計算)

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、7 日後の残存率は 91% (初期濃度： $2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$ 、pH=7)¹¹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：1,200 (BCFBAF¹²⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：18,000 (KOCWIN¹³⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質のヒト用医薬品としての生産量等の情報は得られなかった。

動物用医薬品としての本物質の塩酸塩は神経系用薬のうち「その他の神経系用薬」に分類されている^{14),15)}。動物用医薬品の「その他の神経系用薬」の販売高の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 動物用医薬品の「その他の神経系用薬」の販売高の推移

年	2011	2012	2013	2014	2015
販売高 (千円)	18,276	42,040	58,918	75,401	187,686
年	2016	2017	2018	2019	2020
販売高 (千円)	270,511	297,088	354,615	405,835	450,845

② 用途

クロミプラミン塩酸塩 (CAS 番号 17321-77-6) の主な用途は、ヒト用医薬品 (三環系抗うつ剤、遺尿症治療剤、情動脱力発作治療剤)¹⁶⁾、動物用医薬品 (神経系用薬)¹⁴⁾ である。ヒト用医薬品としての効能・効果は、精神科領域におけるうつ病・うつ状態、遺尿症、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作である¹⁶⁾。動物用医薬品としての効能・効果は、犬の分離不安 (飼い主のいない間の破壊、吠えの行動並びに不適切な場所での排便、排尿行動) 治療の補助である¹⁴⁾。

(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	0.1	24.1	0.1	0.1
土壌	99.7	4.9	99.7	99.5
底質	0.2	71.1	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	0.000032	0.00015	<0.000020	0.0015	0.000020	8/15	全国	2018	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.000020	<0.000020	<0.000020	<0.000020	0.000020	0/1	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 $0.0015 \mu\text{g/L}$ 程度となり、同海水域では $0.000020 \mu\text{g/L}$ 未満の報告があった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$0.000032 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018)	$0.0015 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018)
海 水	$0.000020 \mu\text{g/L}$ 未満の報告がある (2018)	$0.000020 \mu\text{g/L}$ 未満の報告がある (2018)

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、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（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	クロミプラミン 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		○	1.8	<i>Skeletonema marinoi</i>	珪藻類	IC ₁₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)- 2022088	塩酸塩
	○		3.0	<i>Skeletonema marinoi</i>	珪藻類	IC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)- 2022088	塩酸塩
		○	130	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	D	C	1)- 2021072	塩酸塩
	○		410	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	1)- 2021072	塩酸塩
甲殻類 等	○		2,460	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)- 2021072	塩酸塩
	○		>89,600	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)- 2021072	塩酸塩
魚類		○	9	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ (胚)	NOEC GRO	30	B	B	1)- 2022087	塩酸塩
その他	○		140	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ (胚)	EC ₅₀ DVP	36 時間	B	B	1)- 2021072	塩酸塩
	○		2,640	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)- 2021072	塩酸塩

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 : 試験はある程度信頼できる、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 : 毒性値はある程度採用できる、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、

IC₁₀ (10% Inhibitory Concentration) : 10%阻害濃度、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、

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

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

Minguez ら¹⁾⁻²⁰²²⁰⁸⁸は、ISO の試験方法 (NF EN ISO 10253, 2006) に従って、珪藻類 *Skeletonema marinoi* の生長阻害試験を実施した。被験物質としてクロミプラミン塩酸塩が用いられた。試験培地には f / 2 培地が用いられた。速度法による 72 時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は、設定濃度に基づき 3.0 µg/L (クロミプラミン当たり) であった。また、速度法による 72 時間 10%阻害濃度 (IC₁₀) は、設定濃度に基づき 1.8 µg/L (クロミプラミン当たり) であった。

2) 甲殻類等

Minguez ら¹⁾⁻²⁰²¹⁰⁷²は、ISO の試験方法 (NF EN ISO 6341, 1996) に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。被験物質としてクロミプラミン塩酸塩が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 2,460 µg/L (クロミプラミン当たり) であった。

3) 魚類

Sehonova ら¹⁾⁻²⁰²²⁰⁸⁷は、OECD テストガイドライン No.210 (2013) に従って、コイ *Cyprinus carpio* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は半止水式 (1 日 2 回換水) で行われ、被験物質としてクロミプラミン塩酸塩が用いられた。設定試験濃度は 0 (対照区)、10、100、500 µg/L であった。被験物質の実測濃度は、試験中も設定濃度の 80%を下回ることはなかった。成長阻害 (全長及び体重) に関する 30 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 9 µg/L (クロミプラミン当たり) であった。なお、最小影響濃度 (LOEC) と NOEC の比は 10 であった。

4) その他の生物

Minguez ら¹⁾⁻²⁰²¹⁰⁷²は、フランス規格協会 (AFNOR) の試験方法 (AFNOR XP-T-90-382, 2009) に従って、マガキ *Crassostrea gigas* の胚の急性毒性試験を実施した。被験物質としてクロミプラミン塩酸塩が用いられた。発生阻害に関する 36 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 140 µg/L (クロミプラミン当たり) であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験により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 (クロミプラミン当たり)

藻類等	<i>Skeletonema marinoi</i>	72 時間 IC ₅₀ (生長阻害)	3.0 µg/L
-----	----------------------------	-------------------------------	----------

甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	2,460 µg/L
魚 類	<i>Cyprinus carpio</i>		9 µg/L 超
その他	<i>Crassostrea gigas</i>	36 時間 EC ₅₀ (発生阻害)	140 µg/L

魚類では採用できる値は得られなかったが、コイに対する急性毒性値は慢性毒性値超であることが示唆された。したがって、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の信頼できる知見が揃っている場合のアセスメント係数 100 を適用する。

上記の毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（藻類等の 3.0 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 0.030 µg/L が得られた。

慢性毒性値（クロミプラミン当たり）

藻類等	<i>Skeletonema marinoi</i>	72 時間 IC ₁₀ (生長阻害)	1.8 µg/L
魚 類	<i>Cyprinus carpio</i>	30 日間 NOEC (成長阻害)	9 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等及び魚類）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 1.8 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 0.018 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 0.018 µg/L を採用する。

(3) 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 0.000032 µg/L 程度であり、海水域では 0.000020 µg/L 未満の報告があった。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 0.0015 µg/L 程度であり、海水域では 0.000020 µg/L 未満の報告があった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.08、海水域では 0.001 未満であった。

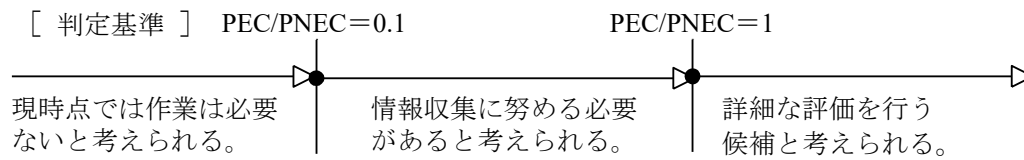
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

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	0.000032 µg/L 程度 (2018)	0.0015 µg/L 程度 (2018)	0.018 µg/L	0.08
公共用水域・海水	0.000020 µg/L 未満の報告がある (2018)	0.000020 µg/L 未満の報告がある (2018)		< 0.001

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】**

本物質の製造輸入量や環境中への排出量は得られていないが、現時点ではさらなる情報収集を行う必要性は低いと考えられる。したがって、総合的な判定としても、現時点では作業の必要はないと考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十八改正日本薬局方(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>, 2022.05.27 現在).
- 2) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 302.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:427.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 5) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 163.
- 6) SPARC;pKa/property server. Ver 4. Aug,2007. Available from, as of Apr 24, 2009:<https://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/> [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7746>, 2022.05.27 現在)].
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 8) アルフレッサファーマ株式会社(2019) : 医薬品インタビューフォーム アナフラニール®錠 10mg・アナフラニール®錠 25mg (第 11 版).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) 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.
- 11) 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).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 公益社団法人 日本動物用医薬品協会(2020) : 動物用医薬品医療機器要覧 2020 年版.
- 15) 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>, 2022.05.27 現在).
- 16) 日本医薬情報センター(2022) : 日本の医薬品 構造式集 2022.

(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 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」以外

- 2021072 : Minguéz, L., C. Di Poi, E. Farcy, C. Ballandonne, A. Benchouala, C. Bojic, C. Cossu-Leguille, K. Costil, A. Serpentine, J.M. Lebel, and M.P. Halm-Lemeille (2014): Comparison of the Sensitivity of Seven Marine and Freshwater Bioassays as Regards Antidepressant Toxicity Assessment. *Ecotoxicology*, 23: 1744-1754.
- 2022087 : Sehonova, P., L. Plhalova, J. Blahova, V. Doubkova, P. Marsalek, M. Prokes, F. Tichy, M. Skladana, E. Fiorino, P. Mikula, V. Vecerek, C. Faggio, and Z. Svobodova (2017): Effects of Selected Tricyclic Antidepressants on Early-life Stages of Common Carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere* 185 : 1072-1080.
- 2022088 : Minguéz, L., R. Bureau, and M.-P. Halm-Lemeille (2018): Joint Effects of Nine Antidepressants on *Raphidocelis subcapitata* and *Skeletonema marinoi*: A Matter of Amine Functional Groups. *Aquatic Toxicology* 196: 117-123.