

## [2] セルトラリン

### 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：セルトラリン

(別の呼称:(1*S*,4*S*)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン)

CAS 番号：79617-96-2

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

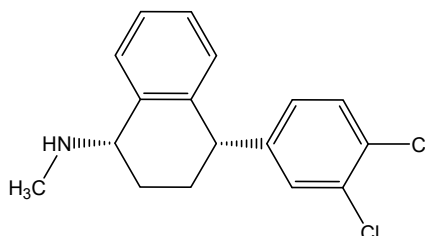
RTECS 番号：QJ0400000

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N

分子量：306.23

換算係数：1 ppm = 12.52 mg/m<sup>3</sup> (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の結晶もしくは粉末である<sup>1)</sup>。

融点	139.73°C (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)、 243~245°C (塩酸塩) <sup>3)</sup>
沸点	387.42°C (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)、 544.95°C (塩酸塩) (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)
密度	1.37 g/cm <sup>3</sup> (塩酸塩) <sup>3)</sup>
蒸気圧	1.56 × 10 <sup>-4</sup> Pa (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)、 1.11 × 10 <sup>-9</sup> Pa (塩酸塩) (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	5.29 (KOWWIN <sup>4)</sup> により計算)、 2.18 (塩酸塩) (KOWWIN <sup>4)</sup> により計算)
解離定数 (pKa)	9.48 (塩酸塩) <sup>3)</sup>
水溶性 (水溶解度)	3.8 × 10 <sup>3</sup> mg/L (25°C) (pH=5.3) (塩酸塩) <sup>1)</sup> 、 3.8 × 10 <sup>3</sup> mg/L (室温) (塩酸塩) <sup>3)</sup>

#### (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：  $98 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>5</sup>)により計算)

半減期： 0.65 ~ 6.5 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>6</sup>)と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の情報は得られなかった。

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)： 1,400 (BCFBAF<sup>7</sup>)により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：  $1.7 \times 10^5$  (KOCWIN<sup>8</sup>)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、塩酸セルトラリン (CAS 番号 79559-97-0) が承認されている。塩酸セルトラリンの生産数量から求めた本物質の生産数量の推移を表 1.1 に示す<sup>9)</sup>。

表 1.1 生産数量の推移<sup>a), b), c)</sup>

年	2015	2016	2017	2018	2019
生産数量(t)	7.4	6.1	5.2	5.0	6.5

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（100mg/錠、50mg/錠、25mg/錠）<sup>9)</sup>を用いて事務局が計算した値。

## ② 用途

塩酸セルトラリンの主な用途は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤である<sup>10)</sup>。適応症は、うつ病・うつ状態、パニック障害、外傷後ストレス障害である<sup>10)</sup>。

## (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 Model<sup>1)</sup>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	3.9	0.0	0.0
土壌	99.7	0.0	99.7	99.5
底質	0.3	96.1	0.3	0.5

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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	<b>0.00049</b>	0.00083	<0.00044	<b>0.0036</b>	0.00044	6/12	全国	2016	2)
公共用水域・海水 μg/L	<b>&lt;0.00044</b>	<0.00044	<0.00044	<b>0.00044</b>	0.00044	1/4	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									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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) 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 0.0036 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.00044 µg/L となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00049 µg/L 程度(2016)	0.0036 µg/L 程度(2016)
海 水	概ね 0.00044 µg/L 未満(2016)	概ね 0.00044 µg/L(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	セルトラリン 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		○	<b>4.6</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC <sub>10</sub> GRO	4	B	B	1)-107936	
	○		<b>12.1</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	1)-107936	
		○	31	<i>Skeletonema marinoi</i>	珪藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	4	B	B	2)-2021072	塩酸塩
	○		38	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	2	B	B	1)-109393	塩酸塩
		○	45	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-119228	塩酸塩
		○	48	<i>Desmodesmus quadricauda</i>	緑藻類	IC <sub>10</sub> GRO	4	B	B	1)-107936	
	○		60	<i>Skeletonema marinoi</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	4	B	B	2)-2021072	塩酸塩
	○		125	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)-119228	塩酸塩
	○		317	<i>Desmodesmus quadricauda</i>	緑藻類	IC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	1)-107936	
甲殻類等		○	<b>4.8</b>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP (F0世代)	14	B	B	1)-168099	塩酸塩
		○	9	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7~8	B	B	1)-80408	塩酸塩
		○	59.7 <sup>*1</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP (F0世代)	35	B	B	2)-2021073	塩酸塩
	○		<b>120</b>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-80408	塩酸塩
	○		126	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-168099	塩酸塩
	○		433	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-168118	

生物群	急性	慢性	セルトラリン 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
魚 類	○		<b>143</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-155180	
	○		191	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-155180	
	○		205	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC <sub>50</sub> MOR (pH 8.2)	4	B	B	2)-2019236	
	○		340	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-119228	塩酸塩
			1,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC MOR / HAT	~受精後 80時間	C	—	2)-2021074	
その他			8.9	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ (胚)	NOEC DVP	36 時間	B	—	2)-2021086	塩酸塩
			<10	<i>Paracentrotus lividus</i>	ヨーロッパムラサ キウニ (胚)	NOEC DVP	2	B	—	2)-2021074	
			36	<i>Lampsilis siliquoidea</i>	イシガイ科 (稚貝)	LC <sub>50</sub> MOR	28	C	—	2)-2021085	塩酸塩
	○		54	<i>Lampsilis siliquoidea</i>	イシガイ科 (グロキディア 幼生)	LC <sub>50</sub> MOR	1	C	C	2)-2021085	塩酸塩
	○		<b>60</b>	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ (胚)	EC <sub>50</sub> DVP	36 時間	B	B	2)-2021086	塩酸塩
			>268	<i>Lampsilis siliquoidea</i>	イシガイ科 (成貝)	LC <sub>50</sub> MOR	21	C	—	2)-2021085	塩酸塩
	○		453	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボワムシ属	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	2)-2021070	塩酸塩
	○		475	<i>Simulium vittatum</i>	アシマダラブユ属	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-152234	

**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

EC<sub>10</sub> (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、  
IC<sub>10</sub> (10% Inhibitory Concentration) : 10%阻害濃度、IC<sub>50</sub> (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、  
LC<sub>50</sub> (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)、DVP (Development) : 発生、HAT (Hatch) : 孵化、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)

\*1 文献に基づき算出した、実測濃度の幾何平均値。最高濃度区 (設定濃度 100 µg/L) においても繁殖阻害は見られなかった。

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

Johnson ら<sup>1)-107936</sup> は、米国 EPA の試験方法 (1994) を改良したものに従って、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、10、20、40、80、100 µg/L であった。96 時間半数阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 12.1 µg/L であった。96 時間 10%阻害濃度 (IC<sub>10</sub>) は、設定濃度に基づき 4.6 µg/L であった。

### 2) 甲殻類等

Henry ら<sup>1)-80408</sup> 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。試験にはセルトラリ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 (~1.79 mg/L) であった。48 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、平均濃度に基づき 120 µg/L (セルトラリン当たり) であった。

また、Lamichhane ら<sup>1)-168099</sup> は米国 EPA の試験方法 (EPA/821/R-02/013, 2002) 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。試験にはセルトラリ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、助剤対照区)、0.005、0.05、0.5、5、50 µg/L (公比 10、セルトラリン濃度) であった。試験用水として、EPA の試験方法 (EPA/821/R-02/012, EPA/821/R-02/013) に従った再構成硬水 (RHW、硬度 160~180mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられ、助剤として 0.001%以下のジメチルホルムアミド (DMF) が用いられた。被験物質の実測濃度 (0-24 時間後の平均値) は、<LOD (対照区、助剤対照区)、0.0063、0.056、0.47、4.8、53.4 µg/L であった。繁殖阻害 (F0 世代の累積産仔回数及び産仔数) に関する 14 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 4.8 µg/L (セルトラリン当たり) であった。

### 3) 魚類

Johnson ら<sup>1)-155180</sup> は、米国 EPA の試験方法 (EPA-821-R-02-012, 2002) に従って、24 時間未満齢のファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は、半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区の他に 7 濃度区以上であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 143 µg/L であった。

### 4) その他の生物

Di Poi ら<sup>2)-2021086</sup> はフランス規格協会 (AFNOR) の標準化手順 (XP T90-382, 2009) に従って、マガキ *Crassostrea gigas* の胚・幼生発生毒性試験を実施した。試験には、セルトラリン塩酸塩が用いられた。試験用水には、0.22 µm フィルターによる濾過滅菌海水が用いられた。胚の発生異常に関する 36 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 60 µg/L (セルトラリン当たり)

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 (セルトラリン当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 IC <sub>50</sub> (生長阻害)	12.1 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	120 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	143 µg/L
その他	<i>Crassostrea gigas</i>	36 時間 EC <sub>50</sub> (発生異常)	60 µg/L

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。

### 慢性毒性値 (セルトラリン当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 IC <sub>10</sub> (生長阻害)	4.6 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	14 日間 NOEC (F0 世代繁殖阻害)	4.8 µg/L

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]

これらの値のうち、小さい方 (藻類等の 4.6 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 0.046 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 0.046 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 0.00049 µg/L 程度、海水域では概ね 0.00044 µg/L 未満であった。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 0.0036 µg/L 程度、海水域では概ね 0.00044 µg/L 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 0.08、海水域では 0.01 であった。

したがって、生態リスクの判定としては、現時点では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。

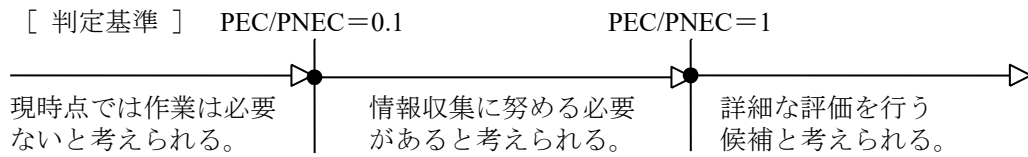


表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00049 $\mu$ g/L 程度 (2016)	0.0036 $\mu$ g/L 程度 (2016)	0.046 $\mu$ g/L	0.08
公共用水域・海水	概ね0.00044 $\mu$ g/L未満 (2016)	概ね0.00044 $\mu$ g/L (2016)		0.01

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) IPCS(1997): Poisons Information Monograph 177 Pharmaceutical.
- 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: 1577.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 6) 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.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 9) 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>, 2021.05.18 現在).
- 10) 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 (2018)：平成 29 年度版化学物質と環境（平成 28 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」
  - 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.
  - 107936 : Johnson,D.J., H. Sanderson, R.A. Brain, C.J. Wilson, and K.R. Solomon (2007): Toxicity and Hazard of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Fluoxetine, Fluvoxamine, and Sertraline to Algae. Ecotoxicol. Environ. Saf.67(1): 128-139.
  - 119228 : Minagh,E., R. Hernan, K. O'Rourke, F.M. Lyng, and M. Davoren (2009): Aquatic Ecotoxicity of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline Hydrochloride in a Battery of Freshwater Test Species. Ecotoxicol. Environ. Saf.72(2): 434-440.
  - 152234 : Overmyer,J.P., P.F. Smith, K.A. Kellock, J.W. Kwon, and K.L. Armbrust (2010): Assessment of the Toxicological Interaction of Sertraline with Cholinesterase Inhibiting Insecticides in Aquatic

- Insects Using the Black Fly, *Simulium vittatum* IS-7. Environ. Toxicol.25(1): 28-37.
- 155180 : Johnson,D.J. (2004): Risk Assessment of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Comparing Methods in Tiered Environmental Risk Assessment. Ph.D. Thesis, University of Guelph, Ontario, Canada:124 p.
- 168099 : Lamichhane,K., S.N. Garcia, D.B. Huggett, D.L. DeAngelis, and T.W. La Point (2014): Exposures to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Sertraline Hydrochloride, over Multiple Generations: Changes in Life History Traits in *Ceriodaphnia dubia*. Ecotoxicol. Environ. Saf.101:124-130.
- 168118 : Goolsby,E.W., C.M. Mason, J.T. Wojcik, A.M. Jordan, and M.C. Black (2013): Acute and Chronic Effects of Diphenhydramine and Sertraline Mixtures in *Ceriodaphnia dubia*. Environ. Toxicol. Chem.32(12): 2866-2869.
- 171489 : Chevalier,J., E. Harscoet, M. Keller, P. Pandard, J. Cachot, and M. Grote (2015): Exploration of *Daphnia* Behavioral Effect Profiles Induced by a Broad Range of Toxicants with Different Modes of Action. Environ. Toxicol. Chem.34(8): 1760-1769.
- 2) その他
- 2019236 : Alsop, D., and J.Y. Wilson (2019): Waterborne Pharmaceutical Uptake and Toxicity is Modified by pH and Dissolved Organic Carbon in Zebrafish. Aquatic Toxicology 210: 11-18.
- 2021070 : Byeon, E., J.C Park, A. Hagiwara, J. Han and J. Lee (2020): Two Antidepressants Fluoxetine and Sertraline Cause Growth Retardation and Oxidative Stress in the Marine Rotifer *Brachionus koreanus*. Aquatic Toxicology 218: 105337.
- 2021072 : Minguez, 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
- 2021073 : Minguez, L., C.Ballandonne, C. Rakotomalala, C. Dubreule, V. Kientz-Bouchart, and M.-P. Halm-Lemeille (2015): Transgenerational effects of two antidepressants (sertraline and venlafaxine) on *Daphnia magna* life history traits. Environ. Sci. Technol. 49,1148-1155.
- 2021074 : Ribeiro, S., T. Torres, R. Martins, and M.M Santos (2015): Toxicity screening of diclofenac propranolol, sertraline and simvastatin using *Danio rerio* and *Paracentrotus lividus* embryo bioassays. Ecotoxicol. Environ. Saf. 114, 67-74.
- 2021085 : Gilroy, E.A.M., P.L. Gillis, L.E. King, N.A. Bendo, J. Salerno, M. Giacomini, and S.R.D. Solla (2017): The Effects of Pharmaceuticals on a Unionid Mussel (*Lampsilis Siliquoidea*): An Examination of Acute and Chronic Endpoints of Toxicity Across Life Stages. Environmental Toxicology and Chemistry, 36(6): 1572-1583.
- 2021086 : Di Poi, C., L. Evariste, A. Serpentine, M.P. Halm-Lemeille. J.M. Lebel, and K. Costil (2014): Toxicity of Five Antidepressant Drugs on Embryo-larval Development and Metamorphosis Success in the Pacific Oyster, *Crassostrea Gigas*. Environ Sci Pollut Res, 21: 13302-13314.