

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価
の実施結果について(令和2年度及び令和3年度実施分)(案)

I. 令和2年度及び令和3年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

令和2年度に信頼性評価を実施する対象として選定した 11 物質群(表1参照)のうち、表2に記載された6物質群について令和2年度及び令和3年度に信頼性評価を実施した。

表1 令和2年度に信頼性評価の対象とする11物質

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**
報告済		
1,7,7-トリメチル 3-[4-(メチルフェニル)メチレン]ピジクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン (別名: 4-メチルベンジリデン=カンファー)	日焼け止め剤、化粧品 ⁶⁾	3.(7)
クロトリマゾール	医薬品(抗真菌剤)、動物用医薬品(抗生物質製剤) ⁴⁾	3.(1)
ペルメトリン*	農薬(殺虫剤)	3.(1)
今回報告		
エチレンチオウレア(別名:2-イミダゾリジンチオン)*	加硫促進剤 ¹⁾	3.(5)
チオシアン酸及びその塩類	ナトリウム塩としてアクリル繊維の溶剤、染料、除草剤、医薬。アンモニウム塩として合成樹脂、過酸化水素安定剤、染色助剤、写真、肥料、除草剤 ⁵⁾	3.(1)
クロミプラミン	医薬品(うつ病・うつ状態治療剤、遺尿症治療剤、情動脱力発作治療剤) ³⁾	3.(1)
ヒドロクロロチアジド	医薬品(降圧利尿剤) ³⁾	3.(1)
ベザフィブラート	医薬品(高脂血症治療剤) ³⁾	3.(1)
サリチル酸及びその塩類(サリチル酸ナトリウムとして)	アゾ染料、防腐剤、香料、角質溶剤 ⁵⁾ 、医薬品(鎮痛消炎剤、神経痛・腰痛治療剤、疼痛治療剤、寄生性皮膚疾患	3.(1)

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**
	剤) ³⁾ 、動物用医薬品(神経系用薬、外用剤、動物用シャンプー) ⁴⁾	
実施中		
カルバマゼピン	医薬品(向精神作用性てんかん治療剤、躁状態治療剤) ³⁾	3.(1)
カフェイン	食品添加物(コーヒー飲料、コーヒー含有飲料) ²⁾ 、医薬品(強心剤、中枢興奮・鎮痛剤(片頭痛)等) ³⁾ 、動物用医薬品(神経系用薬、循環・呼吸器官用薬) ⁴⁾	3.(1)

*化管法第一種指定化学物質

- 1) 環境省、PRTR インフォメーション広場、対象化学物質情報
(https://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)
- 2) 製品評価技術基盤機構、NITE 化学物質総合情報提供システム
(https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop)
- 3) 医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報
(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)
- 4) 農林水産省動物医薬品検査所、動物用医薬品等データベース
(<https://www.vm.nval.go.jp/>)
- 5) 化学工業日報社、17120 の化学商品 (2020) 及びバックナンバー
- 6) SVHC SUPPORT DOCUMENT – 3-BENZYLIDINE CAMPHOR
(https://echa.europa.eu/documents/10162/21833221/svhc_support_document_msc_opinion_3-bc_20160608_en.pdf)

**選定根拠となった調査区分の記号

- 3.(1) 化学物質環境実態調査
- 3.(5) 化管法第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質
- 3.(7) 専門家から提案された物質

表2 令和2年度及び令和3年度に信頼性評価を実施した6物質群

	物質名	選定年度	信頼性評価の実施年度
1	エチレンチオウレア (別名: 2-イミダゾリジンチオン)	令和2年度	令和2年度
2	チオシアン酸及びその塩類	令和2年度	令和2年度
3	クロミプラミン	令和2年度	令和3年度
4	ヒドロクロロチアジド	令和2年度	令和3年度
5	ベザフィブラート	令和2年度	令和3年度
6	サリチル酸及びその塩類(サリチル酸ナトリウムとして)	令和2年度	令和3年度

II. 令和2年度及び令和3年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

令和2年度及び令和3年度に信頼性評価を実施した6物質群について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質群ごとに表3に示した。

1. 信頼性評価の実施

令和2年度及び令和3年度に実施した6物質群の化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議(令和2年度第4回:令和3年1月29日開催、第5回:同3月4日開催、令和3年度第1回:同6月14日開催、第2回:同8月23日開催、非公開)において評価を実施し、信頼性評価のまとめと今後の対応案について検討を行った。(信頼性評価の結果は別添参照)

2. 令和2年度及び令和3年度に実施した6物質群の信頼性評価のまとめ

(1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る5物質群

- *エチレンチオウレア:動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺濾胞上皮細胞でのホルモン合成系への作用、甲状腺でのホルモン合成系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、甲状腺ホルモン合成抑制作用(甲状腺ペルオキシダーゼ活性抑制作用)を示すこと、疫学的調査の報告において、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。
- *チオシアネート(チオシアン酸及びその塩類):動物試験の報告において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン合成能への作用、ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用を示すこと、ヒトへの投与試験において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、疫学的調査において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、抗副甲状腺ホルモン様作用を示すことが示唆された。
- *クロミプラミン:動物試験の報告において、視床下部—下垂体—副腎軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への影響、神経内分泌系の作用を修飾する作用を示すことが示唆された。
- *ヒドロクロチアジド:ヒトへの投与試験の報告において、副甲状腺系への作用、副甲状腺ホルモン産生抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において脾臓組織(ランゲルハンス島)への影響を示すことが示唆された。
- *ベザフィブラート:動物試験の報告において、コレステロール生合成抑制作用、ステロイド合成系への作用、脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、脂肪肝減少作用、グルコース代謝活性増強作用、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 PPAR α

標的遺伝子への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、インスリン抵抗性改善作用、膵β細胞機能改善作用、炎症反応阻害作用、高トリグリセリド血症改善作用、血漿中インスリン濃度低下作用を示すこと、試験管内試験の報告において、11βHSD1 活性阻害作用(グルココルチコイド作用阻害)、アディポネクチン生成促進作用、インスリン分泌促進、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 PPAR γ 経路を介する作用を示すことが示唆された。

*サリチル酸：ヒトへの投与試験の報告において、インスリンクリアランス低下作用、グルカゴン分泌抑制作用、副腎髄質への作用、視床下部-下垂体-副腎軸への作用を示すことが示唆された。

(2)現時点では試験対象物質としない物質群

*今回は得られなかった。

表3 信頼性評価結果を基にした物質ごとの確認すべき作用
(第1段階試験管内試験の実施対象候補)

	名称	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
1	エチレンチオウレア	○	○	○	○	○	○	—
2	チオシアン酸	—	—	○	○	○	○	—
3	クロミプラミン	○	○	○	○	—	○	—
4	ヒドロクロロチアジド	—	—	—	—	—	—	—
5	ベザフィブラート	—	—	—	—	—	—	—
6	サリチル酸	—	—	—	—	—	—	—
合計	15 試験	2	2	3	3	2	3	0

○：既存知見から示唆された作用

—：試験管内試験を実施しない作用

注) ヒドロクロロチアジド、ベザフィブラート及びサリチル酸については、内分泌系への影響が認められる報告が得られているが、EXTEND2016 において評価対象とする影響ではないため、第1段階試験管内試験の実施対象候補とはしない。

I. エチレンチオウレア

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エチレンチオウレアの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、発達影響、甲状腺影響、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、芳香族炭化水素受容体への作用、甲状腺ペルオキシダーゼへの作用の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

①Opitz ら(2006a)によって、エチレンチオウレア(Sigma) 1,000、2,500、10,000、25,000、50,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 51 (受精後 14 日齢幼生)から stage 58 (前肢出現に相当、対照区中央値 24 日齢)まで最長 90 日間(50,000 $\mu\text{g/L}$ では全個体未達のため stage 54 に相当する 28 又は 90 日齢にて測定実施)ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、2,500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で甲状腺組織における異常所見(抹消コロイドの部分的空胞化、濾胞の膨満化等)頻度の高値、10,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で甲状腺上皮厚の低値(25,000、50,000 $\mu\text{g/L}$ 区では高値)、25,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で前肢出現率(累積)、到達 NF stage (20 日後)の低値、前肢出現までの所要日数、全長(前肢出現日)、下垂体中 TSH α (甲状腺刺激ホルモン α サブユニット) mRNA 相対発現量、下垂体中 TSH β (甲状腺刺激ホルモン β サブユニット) mRNA 相対発現量の高値、50,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中 TR β A(甲状腺ホルモン受容体 β A) mRNA 相対発現量の有意な低値が認められた。なお、全長(20 日後)には影響は認められなかった。(13364)(評価結果の略号: Δ OP、以下同じ)

想定される作用メカニズム: 抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

②Thienpont ら(2011)によって、エチレンチオウレア(Sigma-Aldrich) 10~10,000 μM (=1,020~1,020,000 $\mu\text{g/L}$)(設定濃度)に受精 48 時間後卵稚仔から 3 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、100 μM (=10,200 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で甲状腺濾胞内サイロキシン濃度(IT4C: intrafollicular T4-content)の低値が認められ、この影響は濃度依存적であり IC₅₀ 値は 135 μM (=13,800 $\mu\text{g/L}$)であった。(13657)(Δ OP)

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

③Opitz ら(2005)によって、エチレンチオウレア(Sigma) 5,000、10,000、25,000、50,000、100,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 48-50 から 28 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、25,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で到達発達ステージの低値、尾長の高値が認められた。なお、死亡率、全長(ばく露 14 日後)には影響は認められなかった。(5500)(Δ OP)

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、抗甲状腺ホルモン様作用

④Lorenz ら(2009)によって、エチレンチオウレア 50,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 51 (受精後 14 日齢幼生)から 21 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、到達 NF stage、下垂体中 TR β (甲状腺ホルモン受容体 β) mRNA 相対発現量、下垂体中 PRL (プロラクチン) mRNA 相対発現量の低値、下垂体中 TSH β (甲状腺刺激ホルモン β サブユニット) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、下垂体中 CRF(副腎皮質刺激ホルモン放出因子) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15465)(\times)

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

- ⑤Opitzら(2009)によって、エチレンチオウレア(Sigma) 50,000 μ g/L(設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 51 (受精後 14 日齢幼生)から 12 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、到達 NF stage、後脚長、甲状腺中 *tie-2*(endothelium-specific receptor tyrosine kinase 2) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *dio-3*(iodothyronine type III deiodinase) mRNA 相対発現量の低値、下垂体中 *tshb-A* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *slc5a5* (solute carrier transporter 5a5) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *tpo*(thyroid peroxidase) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *tshr*(thyroid-stimulating hormone receptor) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *eif4a1* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *hsoa5* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *sar1a* (sar1a protein) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *rnp24*(coated vesicle membrane protein rnp24) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *mcm2* (minichromosome maintenance protein 2) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *pcna* (proliferating cell nuclear antigen) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *gstp1* (glutathione S-transferase, pi) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *tg*(thyroglobulin predicted) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *dio-2*(iodothyronine type II deiodinase) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *dio-3*iodothyronine (type III deiodinase) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *deha11* (iodotyrosine dehydrogenase) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *ctsb* (cathepsin B) mRNA 相対発現量の高値、組織的検査における変化(甲状腺の肥大化、甲状腺濾胞の形成早期化及び肥大化)が認められた。なお、全長、甲状腺中 *dio-1*(iodothyronine type I deiodinase) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *vegfa* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *gadd153*(transcription factor gadd153) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ばく露 8 日目においては、脳中 *thrb*(thyroid hormone receptor β) mRNA 相対発現量、脳中 *bteb1-A* (basic transcription element-binding protein 1) mRNA 相対発現量、脳中 *mcm2* (minichromosome maintenance protein 2) mRNA 相対発現量、脳中 *pcna* (proliferating cell nuclear antigen) mRNA 相対発現量、脳中 *kif2c* (kinesin family member 2C) mRNA 相対発現量の低値、脳中 *dapl 1* (death-associated protein-like 1) mRNA 相対発現量の高値が認められた。(7642)(Δ OP)

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

- ⑥Opitzら(2006b)によって、エチレンチオウレア(Sigma) 50,000 μ g/L(設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 48 から 12 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、到達 NF stage の低値、下垂体中 *TSHB* (甲状腺刺激ホルモン β サブユニット) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *NIS*(NaI シンポータ蛋白質) mRNA 相対発現量の高値、組織的検査における変化(甲状腺の肥大化、甲状腺濾胞の肥大化)が認められた。なお、甲状腺中 *Pax8* (甲状腺特異的転写因子の一種) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Nkx2-1* (甲状腺特異的転写因子の一種) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(7659)(Δ OP)

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 (2)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Saillenfaitら(1991)によって、エチレンチオウレア(Janssen Chimica, 98%) 15、25、35mg/kg/day を妊娠 6 日目から 20 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目に開腹)が検討されて

いる。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔柔組織奇形発生率(脳室拡張)の高値、35mg/kg/day のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、胎仔柔組織奇形発生率(水尿管症、尿管肥大)発生率、胎仔外観奇形発生率(頭蓋髄膜瘤又は出血、重篤な後肢湾曲、短又は屈曲尾)、胎仔骨格異常発生率(椎体のダンベル型変形又は欠損)が認められた。なお、母動物増加体重、母動物補正増加体重(妊娠子宮重量を含めない)、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹死亡着床数、同腹胚吸収部位数、胎仔雄性比には影響は認められなかった。(5385)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

(3)甲状腺影響

①Porreca ら(2016)によって、エチレンチオウレア(Sigma-Aldrich) 0.1、1、10mg/kg/day (飲水中濃度 0.59、5.9、59ppm に相当)を母動物に対し交配7日前から離乳まで、以後は仔動物に対し360日齢まで飲水投与したCD1マウスへの影響(360日齢仔動物、遺伝子群は主に造血系関連)が検討されている。その結果として、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺中 *Fz5* mRNA 相対発現量、脾臓中 *Zfp36l2* mRNA 相対発現量の低値、1 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中遊離サイロキシン濃度、甲状腺中 *Tg* (サイログロブリン) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Bcl2* (抗アポトーシス因子) mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Zfp36l2* mRNA 相対発現量の低値、10mg/kg/day のばく露群で甲状腺中 *Hmga1* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Egr1* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Ergic1* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Zfp524* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、甲状腺中 *Ifit3* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Gnao1* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *Runx2* mRNA 相対発現量、脾臓中 *Egr1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

なお血液学的パラメータについては、0.1mg/kg/day のばく露群で測定しており、末梢血ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、白血濃度、単球濃度の低値が認められた。(15462)(△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺濾胞上皮細胞でのホルモン合成系への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、併せて実施しているラット甲状腺濾胞上皮細胞 PCC13 を用いた *in vitro* クラスター解析(ETU 0.0006、0.006、0.06 μ M を7日間ばく露による mRNA 相対発現量測定)によって甲状腺細胞(増殖及び生存)及び造血細胞(分化)関連遺伝子群及び反応経路への影響が示唆される点に注意を要すると判断された。

②Maranghi ら(2013)によって、エチレンチオウレア (Sigma-Aldrich、98%) 0.1、0.3、1 mg/kg/day を母動物に妊娠7日目から20日目まで及び出産後1日目から22日目まで経口投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、出産後23日目母動物において、0.1、0.3mg/kg/day のばく露群で哺育期間中増加体重の低値、妊娠期間中増加体重、早産(妊娠22日目前)発生率、哺育期間中摂餌量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、0.1mg/kg/day のばく露群で甲状腺相対重量の高値、0.3mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺組織病理学的検査における濾胞上皮厚の高値、1 mg/kg/day のばく露群で甲状腺組織病理学的検査におけるコロイド面積の低値、甲状腺組織病理学的検査における濾胞上皮細胞の空胞化率、甲状腺組織病理学的検査における濾胞腔径の減少率の高値が認められた。なお、妊娠期間中摂餌量、同腹産仔数、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、出産後1日目母動物について試験において、0.1、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、0.1mg/kg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

また、哺乳仔において、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で切歯萌出完成日の低値(早期化)、0.1、0.3mg/kg/day のばく露群で耳介展開完成日、眼瞼開裂完成日の低値(早期化)が認められた。

また、23 日齢雄仔動物において、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺組織病理学的検査における濾胞密度の低値、0.1mg/kg/day のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、体重、甲状腺絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度、甲状腺組織病理学的検査における濾胞上皮厚には影響は認められなかった。

また、42 日齢雄仔動物において、0.1、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、体重、摂餌量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、60 日齢雄仔動物について試験において、0.1、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中ジヒドロテストステロン濃度の低値が認められた。なお、体重、摂餌量、甲状腺絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、血清中サイロキシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中テストステロン濃度、甲状腺組織病理学的検査における濾胞密度、甲状腺組織病理学的検査における濾胞上皮厚には影響は認められなかった。

また、23 日齢雌仔動物において、0.1mg/kg/day のばく露群で卵巣相対重量の高値、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、体重、甲状腺絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血清中ト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、甲状腺組織病理学的検査における濾胞密度、甲状腺組織病理学的検査における濾胞上皮厚には影響は認められなかった。なお、23~42 日齢雌雄仔動物において、雄仔動物包皮分離日、雌仔動物膈開口日には影響は認められなかった。

また、42 日齢雌仔動物において、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、体重、摂餌量、血清中ト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には影響は認められなかった。

また、75 日齢雌仔動物において、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で発情周期回数の高値、発情周期長さの高値、0.1、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の高値、0.1mg/kg/day のばく露群で甲状腺組織病理学的検査における濾胞上皮厚の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、0.3mg/kg/day 以上のばく露群で発情周期に占める発情後期日数の高値、0.3mg/kg/day のばく露群で発情周期に占める発情期日数の低値(1mg/kg/day 群では高値)、血清中エストラジオール濃度の低値(1mg/kg/day 群では高値)、0.3mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、1 mg/kg/day のばく露群で発情周期に占める発情間期日数の低値が認められた。なお、体重、摂餌量、甲状腺絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、甲状腺組織病理学的検査における濾胞密度には影響は認められなかった。(15464)(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺でのホルモン合成系への作用

③Kurttio ら(1986)によって、エチレンチオウレア(Fluka、98%以上) 10.6、17.6、23.4mg/kg/day (飲水中濃度 100、200、300ppm に相当)を 28 日間飲水投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、10.6mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、

血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。(5392)(○●P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- ④Laisi ら(1985)によって、エチレンチオウレア(Fluka) 100、200、500、1,000mg/kg を単回腹腔内投与した雄 Wistar ラット(購入時体重 180~250g、投与 30 分後に 4℃、30 分間の低温ストレス処置)への影響(投与 60 分後)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

また、エチレンチオウレア(Fluka) 500、1,000、2,000mg/kg を単回腹腔内投与した雄 Wistar ラット(購入時体重 180~250g、投与 30 分後に 4℃、30 分間の低温ストレス処置)への影響(投与 60 分後)が検討されている。その結果として、2,000mg/kg のばく露群で血清中サイロキシン濃度の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。

また、エチレンチオウレア(Fluka) 100、300、500mg/kg を単回腹腔内投与した雄 Wistar ラット(購入時体重 180~250g、投与 30 分後に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン 100ng/rat を単回腹腔内投与処置)への影響(投与 60 分後)が検討されているが、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15469)(△●P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、毒性

- ⑤Nebbia ら(1996)によって、エチレンチオウレア(Fluka、98%) 5、50、500ppb (餌中濃度)を 5 日間混餌投与した雄 Wistar ラット(試験開始前体重 80~90g)への影響が検討されている。その結果として、5、50ppb のばく露群で血清中遊離サイロキシン濃度の低値、5 ppb のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、血清中総サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中コレステロール濃度、血中グルコース濃度には影響は認められなかった。(15468)(△●P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

※参考 (4)甲状腺ホルモン作用(今回評価対象としなかった文献)

- ①Ghisari ら(2015)によって、エチレンチオウレア(Sigma-Aldrich、99%) 0.0001~50μM(=0.0102~5,110μg/L)の濃度に 6 日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 (甲状腺ホルモン受容体を発現)による細胞増殖試験(T-screen assay)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(13650)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考 (5)抗甲状腺ホルモン作用(今回評価対象としなかった文献)

- ①Ghisari ら(2015)によって、エチレンチオウレア(Sigma-Aldrich、99%) 0.0001~50μM(=0.0102~5,110μg/L)の濃度に 6 日間ばく露(トリヨードサイロニン 0.5nM 共存下)したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 (甲状腺ホルモン受容体を発現)による細胞増殖試験(T-screen assay)が検討されているが、細胞増殖誘導の阻害は認められなかった。(13650)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考 (6)芳香族炭化水素受容体への作用(今回評価対象としなかった文献)

- ①Ghisari ら(2015)によって、エチレンチオウレア(Sigma-Aldrich、99%) 0.0001~100μM(=0.0102

～10,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度に4時間ばく露したマウス肝臓がん細胞 Hepa1.12cR (芳香族炭化水素受容体を発現)によるレポーターアッセイ(芳香族炭化水素受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

また、エチレンチオウレア(Sigma-Aldrich、99%) 0.0001～100 μM (=0.0102～10,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度に4時間ばく露(2,3,7,8-テトラクロロジベンゾジオキシン 60pM 共存下)したマウス肝臓がん細胞 Hepa1.12cR (芳香族炭化水素受容体を発現)によるレポーターアッセイ(芳香族炭化水素受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(13650)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

(7)甲状腺ペルオキシダーゼへの作用

①Paul ら(2014)によって、エチレンチオウレア(TCD) 0.00005～253 μM (=0.0051～25,800 $\mu\text{g/L}$)の濃度でラット甲状腺由来マイクロソーム(68～72日齢雄 LE ラット由来)による甲状腺ペルオキシダーゼ比活性(グアイアコールを基質とする)への作用が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.034 μM (=3.47 $\mu\text{g/L}$)の濃度で酵素活性阻害が認められた。(10812)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：甲状腺ペルオキシダーゼ活性抑制作用

②Price ら(2020)によって、エチレンチオウレア(Sigma-Aldrich) 0.5～10 μM (=51.0～10,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度でラット Wistar ラット気管及び甲状腺由来マイクロソーム(68～72日齢雄 LE ラット由来)による甲状腺ペルオキシダーゼ比活性(L-チロシンから 3-ヨード-L-チロシンへの変換)への作用が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.791 μM (=80.8 $\mu\text{g/L}$)の濃度で酵素活性阻害が認められた。(15459)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成抑制作用(甲状腺ペルオキシダーゼ活性抑制作用)

(8)疫学的調査

①Medda ら(2017)によって、エチレンチオウレアについて、イタリア Chianti 地方(よう素欠乏地帯とされているワイン用ブドウ栽培地域)及び Bolzano Province(よう素欠乏地帯とされていないワイン用ブドウ栽培地域)にて、職業ばく露群(マンゼブ使用農場作業従事者、男性177名、年齢45.3±10.5歳、血中エチレンチオウレア濃度幾何平均値12.2、95%信頼区間10.2～14.6 $\mu\text{g/L}$)及び非職業ばく露群(男性74名、年齢44.4±8.0歳、血中エチレンチオウレア濃度幾何平均値8.2、95%信頼区間6.7～10.0 $\mu\text{g/L}$)を対象に、エチレンチオウレアばく露とよう素影響状態及び甲状腺影響との関連性について検討されている。その結果として、職業ばく露群では、多変数線形又はロジスティック回帰分析による非職業ばく露群との比較において、血清中総サイロキシン濃度の低値、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、血清中総トリヨードサイロニン濃度、甲状腺体積、甲状腺結節発生率、単発性甲状腺結節発生率、尿中よう素濃度、血清中総甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中サイログロブリン濃度には有意差は認められなかった。

また、イタリア Chianti 地方(よう素欠乏地帯とされているワイン用ブドウ栽培地域)にて、職業ばく露群(マンゼブ使用農場作業従事者、男性29名、年齢43.0±15.7歳、血中 ETU 濃度幾何平均値6.4、95%信頼区間3.6～11.6 $\mu\text{g/L}$)及び非職業ばく露群(男性34名、血中エチレンチオウレア濃

度幾何平均値 5.8、95%信頼区間 4.4~7.5 $\mu\text{g/L}$)を対象に、エチレンチオウレアばく露とよう素影響状態及び甲状腺影響との関連性について検討されている。その結果として、職業ばく露群では、多変数線形又はロジスティック回帰分析による非職業ばく露群との比較において、甲状腺体積、血清中総サイロキシン濃度、血清中サイログロブリン濃度の低値が認められた。なお、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中総トリヨードサイロニン濃度、甲状腺結節発生率、単発性甲状腺結節発生率、尿中よう素濃度、血清中総甲状腺刺激ホルモン濃度には有意差は認められなかった。

また、イタリア **Bolzano Province**(よう素欠乏地帯とされていないワイン用ブドウ栽培地域)にて、職業ばく露群(マンゼブ使用農場作業従事者、男性 177 名、年齢 45.3 \pm 10.5 歳、血中エチレンチオウレア濃度幾何平均値 12.2、95%信頼区間 10.2~14.6 $\mu\text{g/L}$)及び非職業ばく露群(男性 74 名、血中エチレンチオウレア濃度幾何平均値 8.2、95%信頼区間 6.7~10.0 $\mu\text{g/L}$)を対象に、エチレンチオウレアばく露とよう素影響状態及び甲状腺影響との関連性について検討されている。その結果として、職業ばく露群では、多変数線形又はロジスティック回帰分析による非職業ばく露群との比較において、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中総トリヨードサイロニン濃度、甲状腺体積、甲状腺結節発生率、単発性甲状腺結節発生率、尿中よう素濃度、血清中総甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中サイログロブリン濃度には有意差は認められなかった。(15460)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：甲状腺傷害作用

- ②Steenland ら(1997)によって、エチレンチオウレアについて、メキシコ中部 Cuernavaca 市近郊にて、ばく露群(噴霧作業従事者男性 49 名、平均年齢 26.2 \pm 1.6 歳、尿中エチレンチオウレア平均濃度 58 \pm 26ppb)及び非ばく露群(男性 31 名、平均年齢 22.0 \pm 1.2 歳、尿中エチレンチオウレア平均濃度 10ppb 未満)を対象に、エチレンビス(ジチオカーバメート)系農薬を経由したエチレンチオウレアばく露と甲状腺ホルモン濃度及び細胞遺伝学的変化との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、全血染色体異常試験における姉妹染色分体交換数及び転座総数の高値が認められた。なお、血清中サイロキシン濃度については有意差が認められなかった。(13669)(Δ ○P)

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

なお、本調査結果の解釈にあたっては、ばく露作業者が実際に噴霧していたのは、エチレンビス(ジチオカーバメート)系農薬だけではなく、クロルピリホス、メタミドホス等も含まれている点に注意を要すると判断された。

※参考 疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

- ③Panganiban ら(2004)によって、エチレンチオウレアについて、フィリピンにて、1999 年 10 月 11~13 日及び 2000 年 12 月 7~8 日にかけて、直接ばく露群(農薬使用歴 20 年のバナナ・プランテ、血中エチレンチオウレア濃度 4.45 \pm 0.55ppb、尿中エチレンチオウレア濃度 378.34 \pm 50.11ppb)、間接ばく露群(同農園において直接ばく露作業には従事しない作業員、男性 20 名、女性 11 名、年齢 37.8 \pm 1.31 歳、血中エチレンチオウレア濃度 2.55 \pm 0.60ppb、尿中エチレンチオウレア濃度 257.16 \pm 69.9ppb)及び非ばく露群(オーガニックファームにおける作業従事者、男性 34 名、女性 9 名、年齢 33.5 \pm 1.27 歳、血中エチレンチオウレア濃度 0.30 \pm 0.04ppb、尿中エチレンチオウレア濃度

26.31±6.39ppb)を対象に、エチレンビス(ジチオカーバメート)系農薬を経由したエチレンチオウレアばく露と甲状腺疾患との関連性について検討されているが、線形回帰分析によるばく露群と非ばく露群との比較において、血中甲状腺刺激ホルモン濃度、尿中よう素濃度(クレアチニン重量当)には有意差は認められなかった。

なお、フィッシャーの正確確率検定によるばく露群は非ばく露群との比較において、超音波診断による甲状腺異常知見発生率には有意差は認められなかった。

なお、Pearson の相関検定において血中及び尿中エチレンチオウレア濃度と血中甲状腺刺激ホルモン濃度とに相関性は認められなかった。(15467)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺濾胞上皮細胞でのホルモン合成系への作用、甲状腺でのホルモン合成系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、甲状腺ホルモン合成抑制作用(甲状腺ペルオキシダーゼ活性抑制作用)を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表1に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：エチレンチオウレア

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Opitz ら(2006a)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	②Thienpont ら(2011)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、抗甲状腺ホルモン様作用	③Opitz ら(2005)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	④Lorenz ら(2009)	×	—	×
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	⑤Opitz ら(2009)	△	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	⑥Opitz ら(2006b)	△	○P	○
(2)発達影響		①Saillenfait ら(1991) 評価未実施			
(3)甲状腺影響	甲状腺濾胞上皮細胞でのホルモン合成系への作用	①Porreca ら(2016)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺でのホルモン合成系への作用	②Maranghi ら(2013)	○	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	③Kurttio ら(1986)	○	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、毒性	④Laisi ら(1985)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	⑤Nebbia ら(1996)	△	○P	○
(4)甲状腺ホルモン作用		①Ghisari ら(2015) 評価未実施			
(5)抗甲状腺ホルモン作用		①Ghisari ら(2015) 評価未実施			
(6)芳香族炭化水素受容体への作用		①Ghisari ら(2015) 評価未実施			
(7)甲状腺ペルオキシダーゼへの作用	甲状腺ペルオキシダーゼ活性抑制作用	①Paul ら(2014)	△	○P	○
	甲状腺ホルモン合成抑制作用(甲状腺ペルオキシダーゼ活性抑制作用)	②Price ら(2020)	△	○P	○
(8)疫学的調査	甲状腺傷害作用	①Medda ら(2017)	△	?	—
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	②Steenland K ら(1997)	△	○P	○
		③Panganiban ら(2004) 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺濾胞上皮細胞でのホルモン合成系への作用、甲状腺でのホルモン合成系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、甲状腺ホルモン合成抑制作用(甲状腺ペルオキシダーゼ活性抑制作用)を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
- 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
- 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13364: Opitz R, Hartmann S, Blank T, Braunbeck T, Lutz I and Kloas W (2006a) Evaluation of histological and molecular endpoints for enhanced detection of thyroid system disruption in *Xenopus laevis* tadpoles. *Toxicological Sciences*, 90 (2), 337-348.
- 13657: Thienpont B, Tingaud-Sequeira A, Prats E, Barata C, Babin PJ and Raldúa D (2011) Zebrafish eleutheroembryos provide a suitable vertebrate model for screening chemicals that impair thyroid hormone synthesis. *Environmental Science & Technology*, 45 (17), 7525-7532.
- 5500: Opitz R, Braunbeck T, Bögi C, Pickford DB, Nentwig G, Oehlmann J, Tooi O, Lutz I and Kloas W (2005) Description and initial evaluation of a *Xenopus* metamorphosis assay for detection of thyroid system-disrupting activities of environmental compounds. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (3), 653-664.
- 15465: Lorenz C, Opitz R, Lutz I and Kloas W (2009) Teratogenic effects of chronic treatment with corticosterone on tadpoles of *Xenopus laevis*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1163, 454-456.
- 7642: Opitz R, Schmidt F, Braunbeck T, Wuertz S and Kloas W (2009) Perchlorate and ethylenethiourea induce different histological and molecular alterations in a non-mammalian vertebrate model of thyroid goitrogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 298 (1-2), 101-114.
- 7659: Opitz R, Trubiroha A, Lorenz C, Lutz I, Hartmann S, Blank T, Braunbeck T and Kloas W (2006b) Expression of sodium-iodide symporter mRNA in the thyroid gland of *Xenopus laevis* tadpoles: developmental expression, effects of antithyroidal compounds, and regulation by TSH. *Journal of Endocrinology*, 190 (1), 157-170.
- 5385: Saillenfait AM, Sabate JP, Langonne I and de Ceaurriz J (1991) Difference in the developmental toxicity of ethylenethiourea and three *N,N'*-substituted thiourea derivatives in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17 (2), 399-408.
- 15462: Porreca I, D'Angelo F, De Franceschi L, Mattè A, Ceccarelli M, Iolascon A, Zamò A, Russo F, Ravo M, Tarallo R, Scarfò M, Weisz A, De Felice M, Mallardo M and Ambrosino C (2016) Pesticide toxicogenomics across scales: *in vitro* transcriptome predicts mechanisms and outcomes of exposure *in vivo*. *Scientific Reports*, 6, 38131.
- 15464: Maranghi F, De Angelis S, Tassinari R, Chiarotti F, Lorenzetti S, Moracci G, Marcoccia D, Gilardi E, Di Virgilio A, Eusepi A, Mantovani A and Olivieri A (2013) Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 261-271.
- 5392: Kurttio P, Savolainen K, Tuominen R, Kosma VM, Naukkarinen A, Männistö P and Collan Y (1986) Ethylenethiourea and nabam induced alterations of function and morphology of thyroid gland in rats. *Archives of Toxicology. Supplement. Archiv für Toxikologie. Supplement*, 9, 339-344.
- 15469: Laisi A, Tuominen R, Männistö P, Savolainen K and Mattila J (1985) The effect of maneb, zineb, and ethylenethiourea on the humoral activity of the pituitary-thyroid axis in rat. *Archives of Toxicology. Supplement. Archiv für Toxikologie. Supplement*, 8, 253-258.
- 15468: Nebbia C and Fink-Gremmels J (1996) Acute effects of low doses of zineb and ethylenethiourea on thyroid function in the male rat. *Bulletin of Environmental Contamination*

and Toxicology, 56 (5), 847-852.

- 13650: Ghisari M, Long M, Tabbo A and Bonfeld-Jørgensen EC (2015) Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 284 (3), 292-303.
- 10812: Paul KB, Hedge JM, Rotroff DM, Hornung MW, Crofton KM and Simmons SO (2014) Development of a thyroperoxidase inhibition assay for high-throughput screening. *Chemical Research in Toxicology*, 27 (3), 387-399.
- 15459: Price RJ, Burch R, Chatham LR, Higgins LG, Currie RA and Lake BG (2020) An assay for screening xenobiotics for inhibition of rat thyroid gland peroxidase activity. *Xenobiotica*, 50 (3), 318-322.
- 15460: Medda E, Santini F, De Angelis S, Franzellin F, Fiumalbi C, Perico A, Gilardi E, Mechi MT, Marsili A, Citroni A, Leandri A, Mantovani A, Vitti P and Olivieri A (2017) Iodine nutritional status and thyroid effects of exposure to ethylenebis(dithiocarbamates). *Environmental Research*, 154, 152-159.
- 13669: Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J and Cruz V (1997) Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environmental Health Perspectives*, 105 (10), 1126-1130.
- 15467: Panganiban L, Cortes-Maramba N, Dioquino C, Suplido ML, Ho H, Francisco-Rivera A and Manglicmot-Yabes A (2004) Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environmental Health Perspectives*, 112 (1), 42-45.

II. チオシアネート（チオシアン酸及びその塩類）

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

チオシアネートの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、甲状腺影響、アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用、甲状腺濾胞への影響、ペルオキシダーゼへの作用、ヒトへの投与試験、疫学的調査の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Thienpont ら(2011)によって、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma-Aldrich) 0.1～500 μ M(=0.972～48,600 μ g/L) (設定濃度)に受精 48 時間後卵稚仔から3日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、2.5 μ M(=245 μ g/L)以上のばく露区で甲状腺濾胞内サイロキシン濃度(IT4C: intrafollicular T4-content)の低値が認められ、この影響は濃度依存的であり IC₅₀ 値は 3.7 μ M(=360 μ g/L)であった。(13657)(評価結果の略号: Δ OP、以下同じ)

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

②Brix ら(2010)によって、チオシアネート(ナトリウム塩として、Sigma) 5,810 μ g/L(=100 μ M)までの設定濃度に3日齢から7日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響が検討されている。その結果として、IC₂₅ 値 482 μ g/L(=8.3 μ M)の濃度で総産仔数の低値が認められた。(15291)(Δ ?)

想定される作用メカニズム: 生殖毒性

(2)甲状腺影響

①Abdelhafez ら(2014)によって、チオシアネート(カリウム塩として) 25mg/rat/day を妊娠4日目から20日目まで経口投与したWistar ラットへの影響(1ヶ月齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、甲状腺濾胞細胞の高さ、濾胞傍細胞数(画像面積当)の高値が認められた。なお、血清中総トリヨードサイロニン濃度(有意差に至らない高値傾向はあり)、血清中総サイロキシン濃度(有意差に至らない高値傾向はあり)、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(有意差に至らない高値傾向はあり)、副甲状腺主細胞面積(画像面積当)には影響は認められなかった。(15282)(\times -)

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がないこと、また、試験動物重量換算での投与量が示されていない点に注意を要すると判断された。

(3)アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用

①Omukai ら(1983)によって、チオシアネート(カリウム塩として、ナカライテスク又は和光純薬) 500,000 μ M(=29,000,000 μ g/L)の濃度でアンドロゲン受容体(雄 DS マウスに移植した Shionogi carcinoma 115 由来)による標識ジヒドロテストステロン 20nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、結合阻害が認められた。(15315)(Δ OP)

(4)甲状腺濾胞への影響

①Fukayama ら(1992)によって、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 0.5、1 μ M(=29.0、

58.1 $\mu\text{g/L}$ の濃度に8時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、1 μM (=58.1 $\mu\text{g/L}$)の濃度で甲状腺蛋白質へのよう素の結合率の低値が認められた。

また、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 10、50、100、200 μM (=581、2,900、5,810、11,600 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、10 μM (=581 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でよう素取り込み率(甲状腺刺激ホルモン 50 又は 250mU/L 共存下)の低値が認められ、反応速度論的解析から競合阻害であることが示された。

また、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 10、200 μM (=581、11,600 $\mu\text{g/L}$)の濃度に0.5時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、10 μM (=581 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でよう素排出率の低値が認められた。

また、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 50 μM (=2,900 $\mu\text{g/L}$)の濃度に6時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、甲状腺ホルモン産生能の低値が認められた。

なお、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 200 μM (=11,600 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されているが、cAMP 産生能、 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ 比活性には影響は認められなかった。(15305)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成能への作用

(5)ペルオキシダーゼへの作用

①Virion ら(1980)によって、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haën) 0.5 から 5,000 μM (=29.0~290,000 $\mu\text{g/L}$)までの濃度でラクトペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、0.5 μM (=29 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でカップリング反応(サイログロブリン \rightarrow サイロキシンへの変換)の酵素活性促進、6 μM (=350 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でチロシンよう素化反応(*N*-アセチルチロシンアミドを基質とする)の酵素活性阻害、80 μM (=4,600 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でよう素酸化反応(元素体からアニオンへの変換)の酵素活性阻害が認められた。

また、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haën) 1,000 μM (=29.0~290,000 $\mu\text{g/L}$)までの濃度でブタ甲状腺ペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、1 μM (=58 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でカップリング反応(サイログロブリン \rightarrow サイロキシンへの変換)の酵素活性促進、10 μM (=580 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でチロシンよう素化反応(*N*-アセチルチロシンアミドを基質とする)の酵素活性阻害、60 μM (=3,500 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でよう素酸化反応(元素体からアニオンへの変換)の酵素活性阻害が認められた。

また、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haën) (1,000 μM (=290,000 $\mu\text{g/L}$)までの濃度でと思われる)のセイヨウワサビペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、100 μM (=5,800 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でチロシンよう素化反応(*N*-アセチルチロシンアミドを基質とする)の酵素活性阻害、1,600 μM (=93,000 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でよう素酸化反応(元素体からアニオンへの変換)の酵素活性阻害が認められた。なお、カップリング反応(サイログロブリン \rightarrow サイロキシンへの変換)の酵素活性には影響は認められなかった。(15319)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用

②Michot ら(1980)によって、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haën) 25~1,000 μM (=1,450~58,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度でブタ甲状腺ペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、 K_m 値 58,100 μM (=100 $\mu\text{g/L}$)の濃度及び酵素反応速度最大値到達濃度

29,000 μ M(=500 μ g/L)でチロシン酸化反応(*N*-アセチルチロシンアミド \rightarrow 3,3'-ビス-(*N*-アセチルチロシンアミド)への変換)の酵素活性促進が認められた。

なお、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haën) 25~1,000 μ M(=1,450~58,100 μ g/L)の濃度でセイヨウワサビペルオキシダーゼへの作用が検討されているが、チロシン酸化反応(*N*-アセチルチロシンアミド \rightarrow 3,3'-ビス-(*N*-アセチルチロシンアミド)への変換)の酵素活性には影響は認められなかった。

なお、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haën) 25~1,000 μ M(=1,450~58,100 μ g/L)の濃度でラクトペルオキシダーゼへの作用が検討されているが、チロシン酸化反応(*N*-アセチルチロシンアミド \rightarrow 3,3'-ビス-(*N*-アセチルチロシンアミド)への変換)の酵素活性には影響は認められなかった。(15318)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用

(6)ヒトへの投与試験

- ①Banerjeeら(1997)によって、チオシアネートについて、インド Calcutta 市にて、ばく露群(女性 35 名、チオシアネート添加牛乳 250mL/day を 5 年間以上摂取、血清中チオシアネート濃度 230.0 \pm 10.5 μ M)及び非ばく露群(女性 35 名、生牛乳を摂取、年齢及び食生活等をばく露群に対応、血清中チオシアネート濃度 90.8 \pm 9 μ M)を対象に、尿中チオシアネート濃度と甲状腺ホルモン恒常性との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では対照群との比較において血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度には有意差は認められなかった。(15300)(\bigcirc OP)

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

- ②Dahlbergら(1985)によって、チオシアネートについて、スーダン西部 Darfur 地域(食物経路による素摂取量が少なく甲状腺腫発生率が 85%とされる地域)にて甲状腺疾患のない健常学童(男性 31 名、女性 24 名、年齢 13~17 歳、甲状腺腫ステージ I 及び 2 以外は甲状腺機能正常)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されている。

その結果として、チオシアネート濃度 3.6mg/L に相当する添加牛乳 250mL を 4 週間摂取した群(19 名、摂取前後の血清中チオシアネート濃度 1.8 \pm 0.2 \rightarrow 1.8 \pm 0.1mg/L)及びチオシアネート濃度 19mg/L に相当する添加牛乳 250mL を 4 週間摂取した群(18 名、血清中チオシアネート濃度 1.7 \pm 0.1 \rightarrow 3.5 \pm 0.3mg/L)の各群において、摂取前との比較において血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度の低値、尿中よう素排泄量の高値が認められた。なお、血清中遊離トリヨードサイロニン係数、血清中遊離サイロキシン係数には有意差は認められなかった。

また、チオシアネート濃度 19mg/L に相当する添加牛乳 250mL を 4 週間(しかも摂取開始時により素 400mg を単回)摂取した群(18 名、血清中チオシアネート濃度 1.8 \pm 0.2 \rightarrow 3.4 \pm 0.5mg/L)において、摂取前との比較において血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、尿中よう素排泄量の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン係数、血清中遊離サイロキシン係数には有意差は認められなかった。(15309)(\bigcirc OP)

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 ヒトへの投与試験(今回評価対象としなかった文献)

- ③Dahlberg ら(1984)によって、チオシアネートについて、スウェーデン Uppsala 市にて、甲状腺疾患のない健常者 37 名(女性 28 名、男性 9 名、年齢 16 歳から 54 歳)を対象に、ばく露群(日毎摂取量チオシアネート 8 mg/day に相当する添加牛乳を最長 12 週間摂取、血清中チオシアネート濃度は非喫煙者で 7.0 ± 0.3 、喫煙者で $8.9 \pm 1.3 \text{mg/L}$)を及び対照群(添加牛乳摂取 0 週間、血清中チオシアネート濃度は非喫煙者で 4.0 ± 0.4 、喫煙者で $8.4 \pm 1.8 \text{mg/L}$)を設定し、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されているが、ばく露群と対照群との比較において血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン/トリヨードサイロニン比、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には有意差は認められなかった。(15311)
- 評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

(7)疫学的調査

- ①Zhu ら(2019)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2001 年から 2014 年にかけて、一般市民(16,265 名、年齢 20~85 歳、男性 7,949 名、女性 8,316 名、尿中クレアチニン補正チオシアネート平均濃度 $2.38 \pm 0.03 \text{mg/g}$ 、一般肥満発生率 35.6%、腹部肥満発生率 55.9%)を対象に、チオシアネートばく露と肥満との関連性について検討されている。その結果として、尿中チオシアネート濃度の四分位群間比較において一般肥満発症率(オッズ比)、腹部肥満発症率(オッズ比)に正の相関性が認められた。(15270)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

- ②McMullen ら(2017)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2009 年から 2012 年にかけて、一般市民(3,151 名、年齢 12~80 歳、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度幾何平均値 1.04 及び 95%信頼区間 $0.562 \sim 2.12 \text{mg/g}$)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺ナトリウム依存性ヨウ素輸送体(NIS: sodium-iodide symporter)阻害影響との関連性について検討されている。その結果として、多変量線形回帰分析によって、12~21 歳の男性の尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた(男性の他の年齢群、女性のすべての年齢群では有意な相関性は認められなかった)。なお、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度との負の相関性は有意差には至らなかった。(15274)(○○P)

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

- ③Suh ら(2014)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2001 年から 2002 年及び 2007 年から 2008 年にかけて、妊娠女性及び非妊娠女性を対象に、チオシアネートばく露と血清中遊離サイロキシン濃度との関連性について検討されている。その結果として、メタ分析によって、非妊娠女性(尿中よう素濃度 $100 \mu\text{g/L}$ 未満)において尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに正の相関性が認められた。なお、非妊娠女性(尿中よう素濃度 $100 \mu\text{g/L}$ 以上)及び妊娠女性(尿中よう素濃度 $100 \mu\text{g/L}$ 以上)においては尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに相関性は認められなかった。

なお、2001 年から 2002 年にかけて、多変量線形回帰分析によっては、非妊娠女性 307 名及び 564 名(尿中よう素濃度 $100 \mu\text{g/L}$ 未満及び $100 \mu\text{g/L}$ 以上)、妊娠女性 48 及び 92 名(尿中よう素濃度 $150 \mu\text{g/L}$ 未満及び $100 \mu\text{g/L}$ 以上)においては尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに相関性は認められなかった。

離サイロキシン濃度とに相関性は認められなかった。(15283)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

- ④Ko ら(2014)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2005年から2006年にかけて、一般市民(4,275名、20歳以上、男性2,058名、女性2,207名、尿中チオシアネート濃度幾何平均値1,129及び95%信頼区間1,029～1,239ng/mL)を対象に、チオシアネートばく露と副甲状腺ホルモンとの関連性について検討されている。その結果として、多変量線形回帰分析によって、男性及び女性の尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度の四分位群間比較において血清中副甲状腺ホルモン濃度加重平均値に負の相関性が認められた。

また、ロジスティック回帰分析によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度の四分位群間比較において副甲状腺機能亢進症(血清中副甲状腺ホルモン濃度70pg/mL以上)発症率(オッズ比)に負の相関性が認められた。なお、この相関性は、一次副甲状腺機能亢進症(アルブミン補正血清中カルシウム濃度9.5mg/dL以上)及び二次副甲状腺機能亢進症(同未満)のいずれにおいても認められたため、カルシウムの非介在が示唆された。(15285)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗副甲状腺ホルモン様作用

- ⑤Bruce ら(2013)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2001年から2002年にかけて、一般市民(1,641名、12歳以上、月齢幾何平均435.2及び95%信頼区間422.7～447.8ヵ月、尿中チオシアネート濃度幾何平均値1.52及び95%信頼区間1.44～1.60mg/L)を対象に、チオシアネートばく露と血清中甲状腺影響エンドポイントとの関連性について検討されている。その結果として、多変量線形回帰分析によって、男性女性混合群において尿中チオシアネート濃度と血清中総サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中よう素濃度が中央値以上の男性女性混合群において尿中チオシアネート濃度と血清中総サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中よう素濃度が中央値以上の男性群において尿中チオシアネート濃度と血清中総サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中よう素濃度が中央値未満の男性群において尿中チオシアネート濃度と血清中遊離トリヨードサイロニン濃度とに負の相関性が認められた。(15288)(○○P)

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

- ⑥Zhang ら(2018)によって、チオシアネートについて、中国北京市にて、2017年6月から9月にかけて、症例群(甲状腺乳頭がん患者116名、尿中チオシアネート濃度中央値468.8ng/mL)及び対照群(116名、年齢及び性別が症例群に対応、尿中チオシアネート濃度中央値850.2ng/mL)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺乳頭がん発症との関連性について検討されている。その結果として、逐次重回帰分析によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と甲状腺乳頭がん発症リスク(オッズ比)とに負の相関性が認められた。(15272)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑦Bivolarska ら(2016)によって、チオシアネートについて、ブルガリア南部 Plovdiv 州 Plovdiv 市にて、妊娠女性(219名、平均年齢27.6±5.7歳、60.1%が尿中よう素濃度150µg/L未満のよう素欠乏状態、100%がよう素強化食塩を使用しているが錠剤の摂取者はなし、尿中チオシアネート濃度は正規分布であり幾何平均値3.69±1.99mg/L、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度は非正規分布であり中央値3.57及び95%信頼区間4.68～6.55mg/g)を対象に、チオシアネートばく露とよう素状態との関連性について検討されている。その結果として、スピアマンの順位相関検定によって、

尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性、尿中よう素濃度とに負の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。

また、第2三半期において尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。また、第3三半期において尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。

また、ロジスティック回帰分析によって、尿中チオシアネート高濃度群(>3.57mg/g)では、基準値未満の血清中遊離サイロキシン濃度、基準値未満の尿中よう素濃度、基準値以上の血清中甲状腺刺激ホルモン濃度が発生するオッズ比の高値が認められた。(15275)(○●P)

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

- ⑧Charatcharoenwittaya ら(2014)によって、チオシアネートについて、タイにて、妊娠女性(200名、年齢18~40歳、平均年齢28.6±6.1歳、平均妊娠期間9.6±2.7歳、妊娠期間14週以内の第1三半期、尿中チオシアネート平均濃度624.9±435.9µg/L、尿中チオシアネート濃度中央値510.5及び95%信頼区間68~3.525mg/L)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されている。その結果として、スピアマンの順位相関検定によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。なお、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離トリヨードサイロニン濃度との負の相関性は有意差に至らなかった。

なお、多変量回帰分析によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度との正の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度との負の相関性、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度との負の相関性は有意差に至らなかった。(15281)(○●P)

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

- ⑨Pearce ら(2012)によって、チオシアネートについて、ギリシア Athens 市にて、2008年から2010年にかけて、妊娠女性(134名、年齢18~40歳、平均年齢29.8±4.8歳、平均妊娠期間10.9±2.3週間の第1三半期、尿中チオシアネート平均濃度440±318µg/L、中央値413µg/L)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されている。その結果として、Spearman 順位相関分析によって、尿中チオシアネート濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性が認められた(ただし、尿中よう素濃度100µg/L未満に限定すると相関性は認められなかった)。なお、尿中チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度とに相関性は認められなかった。

なお、多変数回帰分析によって、尿中チオシアネート濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度とに相関性は認められなかった。(15290)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑩Barrère ら(2000)によって、チオシアネートについて、フランスにて、健常者(2,987名、45~60歳男性1,274名、35~60歳女性1,713名)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺体積との関連性について検討されている。その結果として、多変量線形回帰分析によって、男性及び女性群において尿中チオシアネート濃度と甲状腺体積とに正の相関性が認められた。(15298)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

⑪Knight ら(2018)によって、チオシアネートについて、イングランド南西部にて、妊娠女性(308名、平均年齢 31±5 歳、採血及び採尿時の妊娠期間中央値 37.0 及び 95%信頼区間 36.1~37.6 週間、尿中チオシアネート濃度中央値 436 及び 95%信頼区間 302~683µg/L)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されているが、回帰分析によって、尿中チオシアネート濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度とに相関性は認められなかった。(15273)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

⑫Horton ら(2015)によって、チオシアネートについて、米国 New York 市にて、2009 年から 2010 年にかけて、健常妊娠女性(284 名、年齢 16~35 歳、平均年齢 29±6.3 歳、採血及び採尿時の平均妊娠期間 12.2±2.8 週間、尿中クレアチニン補正チオシアネート平均濃度 1,006.46±65.29µg/g)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されているが、重回帰分析によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度とには相関性は認められなかった。(15278)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

⑬Eguchi ら(2014)によって、チオシアネートについて、ベトナム北部の Bui Dau 村(E-Waste リサイクル地域)及び Doung Quang 村(田園地域)にて、2010 年から 2011 年にかけて、131 名(男性 50 名、女性 81 名、年齢 10~64 歳、二地域併せての血清中チオシアネート濃度中央値は 2,020ng/mL となり地域間有意差なし)を対象に、チオシアネートばく露と血清中甲状腺ホルモン及びヨウ素濃度との関連性について検討されているが、逐次重回帰分析によって、血清中チオシアネート濃度と血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中総ト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とには相関性は認められなかった。(15280)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

⑭Leung ら(2012)によって、チオシアネートについて、米国 Massachusetts 州 Boston 市にて、2008 年から 2011 年にかけて、乳児とその母親(64 組、母乳哺育に限定、母親平均年齢 28.7±7.9 歳、乳児平均月齢 1.6±0.5 ヶ月、チオシアネート濃度中央値は母乳中 46.5、母親尿中 373.5、乳児尿中 193µg/L)を対象に、チオシアネートばく露と乳児甲状腺機能との関連性について検討されているが、多変数線形回帰分析において、チオシアネートばく露(母乳中濃度、母親尿中濃度、乳児尿中濃度)と乳児血清中甲状腺関連ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン)濃度とには相関性は認められなかった。(7616)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

⑮Pearce ら(2010)によって、チオシアネートについて、英国 Wales 地方 Cardiff 市にて、2002 年から 2006 年にかけて、妊娠女性(単一児妊娠、16 週未満第 1 三半期、甲状腺機能正常 480 名、尿中チオシアネート濃度中央値 470.5µg/L)又は同(甲状腺機能低下 374 名)を対象に、妊娠期間中チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されているが、多重線形回帰分析によって、尿中チオシアネート濃度と血清中甲状腺関連ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン)濃度とに相関性は認められなかった。

また、イタリア Turin 市にて、2002 年から 2006 年にかけて、妊娠女性(単一児妊娠、16 週未満第 1 三半期、*甲状腺機能正常 527 名、尿中チオシアネート濃度中央値 372.5µg/L)又は同(甲状腺機能低下 261 名)を対象に、妊娠期間中チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討

されているが、多重線形回帰分析によって、尿中チオシアネート濃度と血清中甲状腺関連ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン)濃度とに相関性は認められなかった。(7632)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

- ⑩Bravermanら(2005)によって、チオシアネートについて、米国 Utah 州 Cedar City にて、2004年1月から4月にかけて、ばく露群(過塩素酸アンモニウム工場作業従事者 29名、従事歴 1.7年以上、*血清中チオシアネート平均濃度は作業ばく露中で 7,638.6±2440.9µg/L、作業ばく露前で 3,304.0±2,666.1µg/L)及び対照群(同地域の非ばく露ボランティア 12名、ばく露群と年齢及び身長及び体重に有意差なし、血清中チオシアネート平均濃度は 3,487.8±3699.4µg/L で対照群と有意差なし)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されているが、ばく露群(作業ばく露前)では、対照群との比較において、尿中ヨウ素/クレアチニン比の有意な低値が認められる以外、血清中ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン、トリヨードサイロニン)濃度、血清中遊離サイロキシン係数、血清中サイログロブリン濃度、甲状腺体積には有意差は認められなかった。なお、ばく露群(作業ばく露中)と対照群との比較において血清中ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン、トリヨードサイロニン)濃度、血清中遊離サイロキシン係数、血清中サイログロブリン濃度、甲状腺体積、尿中ヨウ素/クレアチニン比には有意差は認められなかった。(7676)
- 評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン合成能への作用、ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用を示すこと、ヒトへの投与試験において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、疫学的調査において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、抗副甲状腺ホルモン様作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表2に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：チオシアネート

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Thienpontら(2011)	△	○P	○
	生殖毒性	②Brixら(2010)	△	?	—
(2)甲状腺影響	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Abdelhafezら(2014)	×	—	×

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(3)アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用		①Omukai ら(1983)	△	○P	○
(4)甲状腺濾胞への影響	甲状腺ホルモン合成能への作用	①Fukayama ら(1992)	△	○P	○
(5)ペルオキシダーゼへの作用	ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用	①Virion ら(1980)	△	○P	○
	ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用	②Michot ら(1980)	△	○P	○
(6)ヒトへの投与試験	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Banerjee ら(1997)	○	○P	○
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	②Dahlberg ら(1985)	○	○P	○
		③Dahlberg ら(1984) 評価未実施			
(7)疫学的調査	不明	①Zhu ら(2019)	○	?	—
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	②McMullen ら(2017)	○	○P	○
	不明	③Suh ら(2014)	○	?	—
	抗副甲状腺ホルモン様作用	④Ko ら(2014)	○	○P	○
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	⑤Bruce ら(2013)	○	○P	○
	不明	⑥Zhang ら(2018)	○	?	—
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	⑦Bivolarska ら(2016)	○	○P	○
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	⑧Charatcharoenwitthaya ら(2014)	○	○P	○
	不明	⑨Pearce ら(2012)	△	?	—
	不明	⑩Barrère ら(2000)	△	?	—
		⑪Knight ら(2018) 評価未実施			
		⑫Horton ら(2015) 評価未実施			
		⑬Eguchi ら(2014) 評価未実施			
		⑭Leung ら(2012) 評価未実施			
		⑮Pearce ら(2010) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	⑩Bravermanら(2005) 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン合成能への作用、ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用を示すこと、ヒトへの投与試験において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、疫学的調査において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、抗副甲状腺ホルモン様作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13657: Thienpont B, Tingaud-Sequeira A, Prats E, Barata C, Babin PJ and Raldúa D (2011) Zebrafish eleutheroembryos provide a suitable vertebrate model for screening chemicals that impair thyroid hormone synthesis. *Environmental Science & Technology*, 45 (17), 7525-7532.
- 15291: Brix KV, Gerdes R and Grosell M (2010) Thiocyanate, calcium and sulfate as causes of toxicity to *Ceriodaphnia dubia* in a hard rock mining effluent. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73 (7), 1646-1652.
- 15282: Abdelhafez AM, Eltony SA, Abdelhameed SY and Elgayar SA (2014) Effect of maternal nicotine/thiocyanate exposure during gestational period upon pituitary, thyroid and parathyroid function/morphology of 1-month-old rat offspring. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37 (5), 455-465.
- 15315: Omukai Y, Nohno T, Ikeda M, Watanabe S, Senoo T, Saito T and Hosokawa K (1983) Effects of thiocyanate on cytosol androgen receptor from Shionogi carcinoma 115. *Journal of Steroid Biochemistry*, 19 (2), 1055-1059.
- 15305: Fukayama H, Nasu M, Murakami S and Sugawara M (1992) Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: Only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinologica*, 127 (6), 520-525.
- 15319: Virion A, Deme D, Pommier J and Nunez J (1980) Opposite effects of thiocyanate on tyrosine iodination and thyroid hormone synthesis. *European Journal of Biochemistry*, 112 (1), 1-7.
- 15318: Michot JL, Osty J and Nunez J (1980) Regulatory effects of iodide and thiocyanate on tyrosine oxidation catalyzed by thyroid peroxidase. *European Journal of Biochemistry*, 107 (2), 297-301.
- 15300: Banerjee KK, Marimuthu P, Bhattacharyya P and Chatterjee M (1997) Effect of thiocyanate ingestion through milk on thyroid hormone homeostasis in women. *British Journal of Nutrition*, 78 (5), 679-681.

- 15309: Dahlberg PA, Bergmark A, Eltom M, Björck L and Claesson O (1985) Effect of thiocyanate levels in milk on thyroid function in iodine deficient subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 41 (5), 1010-1014.
- 15311: Dahlberg PA, Bergmark A, Björck L, Bruce A, Hambraeus L and Claesson O (1984) Intake of thiocyanate by way of milk and its possible effect on thyroid function. *American Journal of Clinical Nutrition*, 39 (3), 416-420.
- 15270: Zhu F, Huang M, Jiao J, Zhuang P, Mao L and Zhang Y (2019) Environmental exposure to perchlorate, nitrate, and thiocyanate in relation to obesity: A population-based study. *Environment International*, 133 (Pt B), 105191.
- 15274: McMullen J, Ghassabian A, Kohn B and Trasande L (2017) Identifying Subpopulations Vulnerable to the Thyroid-Blocking Effects of Perchlorate and Thiocyanate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102 (7), 2637-2645.
- 15283: Suh M, Abraham L, Hixon JG and Proctor DM (2014) The effects of perchlorate, nitrate, and thiocyanate on free thyroxine for potentially sensitive subpopulations of the 2001-2002 and 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 24 (6), 579-587.
- 15285: Ko WC, Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Yang PS, Hsu YC and Cheng SP (2014) Negative association between serum parathyroid hormone levels and urinary perchlorate, nitrate, and thiocyanate concentrations in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *PloS One*, 9 (12), e115245.
- 15288: Bruce GM, Corey LM, Mandel JH and Pleus RC (2013) Urinary nitrate, thiocyanate, and perchlorate and serum thyroid endpoints based on NHANES 2001 to 2002. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 55 (1), 52-58.
- 15272: Zhang L, Fang C, Liu L, Liu X, Fan S, Li J, Zhao Y, Ni S, Liu S and Wu Y (2018) A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer. *Environment International*, 120, 388-393.
- 15275: Bivolarska A, Gatseva P, Nikolova J, Argirova M and Atanasova V (2016) Effect of Thiocyanate on Iodine Status of Pregnant Women. *Biological Trace Element Research*, 172 (1), 101-107.
- 15281: Charatcharoenwittaya N, Ongphiphadhanakul B, Pearce EN, Somprasit C, Chanthasenanont A, He X, Chailurkit L and Braverman LE (2014) The association between perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant Thai women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99 (7), 2365-2371.
- 15290: Pearce EN, Alexiou M, Koukkou E, Braverman LE, He X, Ilias I, Alevizaki M and Markou KB (2012) Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women from Greece. *Clinical Endocrinology*, 77 (3), 471-474.
- 15298: Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P and Herberg S (2000) Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical Endocrinology*, 52 (3), 273-278.
- 15273: Knight BA, Shields BM, He X, Pearce EN, Braverman LE, Sturley R and Vaidya B (2018) Effect of perchlorate and thiocyanate exposure on thyroid function of pregnant women from South-West England: a cohort study. *Thyroid Research*, 11, 9.
- 15278: Horton MK, Blount BC, Valentin-Blasini L, Wapner R, Whyatt R, Gennings C and Factor-Litvak P (2015) CO-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women. *Environmental Research*, 143 (Pt A), 1-9.
- 15280: Eguchi A, Kunisue T, Wu Q, Trang PT, Viet PH, Kannan K and Tanabe S (2014) Occurrence of perchlorate and thiocyanate in human serum from e-waste recycling and reference sites in Vietnam: association with thyroid hormone and iodide levels. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 67 (1), 29-41.
- 7616: Leung AM, Braverman LE, He X, Schuller KE, Roussilhes A, Jahreis KA and Pearce EN (2012) Environmental perchlorate and thiocyanate exposures and infant serum thyroid function.

Thyroid, 22 (9), 938-943.

7632: Pearce EN, Lazarus JH, Smyth PP, He X, Dall'amico D, Parkes AB, Burns R, Smith DF, Maina A, Bestwick JP, Jooman M, Leung AM and Braverman LE (2010) Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (7), 3207-3215.

7676: Braverman LE, He X, Pino S, Cross M, Magnani B, Lamm SH, Kruse MB, Engel A, Crump KS and Gibbs JP (2005) The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (2), 700-706.

Ⅲ. クロミプラミン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

クロミプラミンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、副腎影響、皮膚上皮への影響の有無、ヒトへの投与試験に関する報告がある。

(1)生殖影響

②Molina-Jiménez ら(2019)によって、クロミプラミン(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 30mg/kg/day を8日齢から21日齢まで皮下投与(15mg/kg/day を9:00 及び 18:00 の日毎2回)した雄 Wistar ラットへの影響(離乳を経て3ヶ月齢)が検討されている。その結果として、性的誘因動機付試験(sexual incentive motivation test)における性的誘引行動時間、性的誘因動機付試験における嗜好性スコアの低値、雄性行動試験におけるマウント行動潜時、雄性行動試験における挿入行動潜時、海馬隔核中エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量、海馬隔核中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、雄性行動試験における射精行動潜時、雄性行動試験における不応期(refractory period)、雄性行動試験におけるマウント回数、雄性行動試験における挿入回数、雄性行動試験における射精行動頻度、雄性行動試験における挿入率、性的誘因動機付試験における社会的誘引行動時間、海馬側坐核中エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量、海馬側坐核中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15360)(評価結果の略号：△OP、以下同じ)

想定される作用メカニズム：エストロゲン受容体発現への作用

※参考 (1)生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

①Limón-Morales ら(2019)によって、クロミプラミン 30mg/kg/day を8日齢から21日齢まで皮下投与(15mg/kg/day を9:00 及び 18:00 の日毎2回)した雄 Wistar ラットへの影響(離乳を経て、90日齢にて強制遊泳試験、100日齢にて雄性行動試験、110日齢にて剖検)が検討されている。その結果として、強制遊泳試験における遊泳時間、雄性行動試験における挿入頻度、海馬中エストロゲン受容体 ESR1 mRNA 相対発現量(CA1 領域中のみ)、海馬中エストロゲン受容体 ESR2 mRNA 相対発現量(CA2 領域中のみ)、縫線核中エストロゲン受容体 ESR2 mRNA 相対発現量の低値、強制遊泳試験における停止時間、雄性行動試験におけるマウント行動潜時、雄性行動試験における挿入行動潜時、雄性行動試験における射精行動潜時、視床下部中エストロゲン受容体 ESR1 mRNA 相対発現量、視床下部中エストロゲン受容体 ESR2 mRNA 相対発現量、扁桃体中基底外側部及び内側部中エストロゲン受容体 ESR1 mRNA 相対発現量、扁桃体中基底外側部及び内側部中エストロゲン受容体 ESR2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、強制遊泳試験におけるよじ登り行動時間、雄性行動試験におけるマウント回数、雄性行動試験における挿入回数、雄性行動試験における挿入率、雄性行動試験における不応期(refractory period)、縫線核中エストロゲン受容体 ESR1 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15359)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

評価未実施の理由：試薬の入手先及び純度の記載がない報告のため。

(2)副腎影響

①Prathiba ら(1998)によって、クロミプラミン(塩酸塩、Torrents Labs) 30mg/kg/day を5日齢から21日齢まで皮下投与(15mg/kg/day を8:00 及び 18:00 の日毎2回)した雄 Wistar ラットへの影響(離乳を経て3ヶ月齢)が検討されている。その結果として、血清中コルチコステロン濃度(規定状態)、血清中コルチコステロン濃度(デキサメタゾン 0.1mg/kg 皮下投与 1時間後)の高値が認められた。

また、クロミプラミン(塩酸塩、Torrents Labs) 30mg/kg/day を5日齢から21日齢まで皮下投与(15mg/kg/day を8:00 及び 18:00 の日毎2回)した雄 Wistar ラットへの影響(離乳を経て3ヶ月齢及び4日間のレム断眠処置24時間後)が検討されているが、血清中コルチコステロン濃度(規定状態)、血清中コルチコステロン濃度(デキサメタゾン 0.1mg/kg 皮下投与 1時間後)には影響は認められなかった。(15374)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一副腎軸への作用

②van der Hart ら(2005)によって、クロミプラミン(Sigma) 50mg/kg/day を21日間経口投与したナイーブ型(7日間の社会的経験型個体に対する従属による心理社会的ストレス条件馴養処置)成熟雄コモンツパイ(*Tupaia belangeri*)(昼行性哺乳動物の一種)への影響が検討されている。その結果として、副腎相対重量、精巣相対重量、精巣上体相対重量、尿中ノルアドレナリン濃度の高値が認められた。

なお、尿中コルチゾール濃度、自発運動率、マーキング行動率には影響は認められなかった。

(15368)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用

③Fuchs ら(1996)によって、クロミプラミン(Ciba-Geigy) 50mg/kg/day を30日間経口投与したナイーブ型(10日間の社会的経験型個体に対する従属による心理社会的ストレス条件馴養処置)成熟雄コモンツパイ(*Tupaia belangeri*)(昼行性哺乳動物の一種)への影響が検討されている。その結果として、尿中ノルアドレナリン濃度の低値が認められた。

なお、尿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、クロミプラミン(Ciba-Geigy) 50mg/kg/day を30日間経口投与したナイーブ型(10日間の非ストレス条件馴養処置)成熟雄コモンツパイ(*Tupaia belangeri*)(昼行性哺乳動物の一種)への影響が検討されている。その結果として、尿中コルチゾール濃度の低値、尿中ノルアドレナリン濃度の高値が認められた。(15378)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用

※参考 (3)皮膚上皮への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Alves ら(2002)によって、クロミプラミン(Ciba-Geigy) 12.5~150 μ M(=3,940~47,200 μ g/L)の濃度でアカガエル属の一種(*Rana perezii*)由来の皮膚上皮への影響が検討されている。その結果として、Na⁺チャネル親和定数 18.1 μ M(=5,700 μ g/L)の濃度で短絡電流(I_{sc}: short-circuit current)の高値、30 μ M(=9,450 μ g/L)以上の濃度区でアピカルバリア間部分抵抗(FR_o: fractional resistance across the apical barrier)、分子間ポテンシャル(V_i: intracellular potential)の低値、総コンダクタンス(G_t: total conductance)の高値が認められた。(15370)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

(4)ヒトへの投与試験

①McCracken と Hanna (2005)によって、米国にて、クロミプラミン 2.67mg/day を4週間経口投与した強迫性障害患者 16名(男性 12名、女性 4名、平均年齢 13.6歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血漿中総トリヨードサイロニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

なお、血漿中総サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、健常者 13名(男性 7名、女性 6名、平均年齢 13.1歳)との比較において、血漿中総サイロキシン濃度(投与開始前及び投与開始後)、血漿中総トリヨードサイロニン濃度(投与開始前)、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度(投与開始前及び投与開始後)の高値が認められた。(15367)(〇〇P)

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

②Mathew ら(2001)によって、米国 New York 州にて、クロミプラミン(Anafranil, Ciba Geigy) 25～250mg/day を14日間経静脈投与(正午 12:00、25mg 2日→50mg 1日→75mg 1日→100mg 1日→125mg 1日→150mg 1日→175mg 1日→200mg 1日→250mg 5日に増量)した強迫性障害患者 44名(男性 25名、女性 19名、平均年齢 33±9.7歳)への影響が検討されている。その結果として、この内、病状重篤の指標(CGI: Clinical Global Impressions)において改善が認められた群(responders) 11名では、投与開始前との比較において、血漿中プロラクチン濃度の高値が認められた。

なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中成長ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、この内、CGI において改善が認められなかった群(non-responders) 30名では、投与開始前との比較において、血漿中プロラクチン濃度の高値が認められた。

なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中成長ホルモン濃度には影響は認められなかった。

(15371)(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

③Jarrett ら(1991)によって、米国 Philadelphia 州にて、クロミプラミン(Ciba Geigy) 12.5mg を単回経静脈投与(就床前、21:00～22:00と思われる)した健常者 5名(男性 3名、女性 2名、年齢 24～36歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血漿中成長ホルモン濃度(投与2時間後)、血漿中プロラクチン濃度(投与1、2、3、4時間後)、血漿中コルチゾール濃度(投与1、2、3時間後)の高値が認められた。

また、クロミプラミン(Ciba Geigy) 12.5mg を単回経静脈投与(21:00～22:00と思われる)した大うつ病外来患者 8名(男性 3名、女性 5名、年齢 39～55歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血漿中成長ホルモン濃度(投与2、3時間後)、血漿中プロラクチン濃度(投与1、2時間後)、血漿中コルチゾール濃度(投与1、2、3時間後)の高値が認められた。(15384)(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への影響

④Golden ら(1989)によって、米国にて、クロミプラミン(Anafranil, Ciba-Geigy) 10、20mg を単回経静脈投与した健常者 10名(男性 4名、女性 6名、年齢 24～62歳、平均年齢 37.3歳)への影響が検討されている。その結果として、プラセボ投与群との比較(二重盲検プラセボ対照試験)において、10mg 以上の投与群で血漿中プロラクチン上昇濃度、血漿中コルチゾール上昇濃度の高値、20mg の投与群で血漿中副腎皮質刺激ホルモン上昇濃度の高値が認められた。

なお、血漿中成長ホルモン上昇濃度、血漿中メラトニン上昇濃度、血漿中ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)上昇濃度、拡張期血圧、弛緩期血圧には影響は認められなかった。(15391)(○○P)
想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎皮質軸への影響

- ⑤Shapira ら(1992)によって、イスラエルにて、クロミプラミン 203.1±11.04mg (175~250mg)を4週間投与した大うつ病患者9名(男性4名、女性5名、平均年齢 48.8±2.79 歳)への影響(12時間絶食後フェンフルアミン 60mg 投与後)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較(48時間隔での二重盲検試験)において、血漿中プロラクチン濃度、血漿中プロラクチン上昇濃度の高値が認められた。

なお、血漿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、クロミプラミン 203.1±11.04mg (175~250mg)を4週間投与した大うつ病患者9名(男性4名、女性5名、平均年齢 48.8±2.79 歳)への影響(プラセボ投与後)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較(48時間隔での二重盲検試験)において、血漿中プロラクチン濃度、血漿中プロラクチン上昇濃度、血漿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。(15382)(×—)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、投与経路の記載がない点に注意を要すると判断された。
想定される作用メカニズム：不明

- ⑥Filip ら(1989)によって、ハンガリーにて、クロミプラミン(Hydiphen, GERMED) 10mg を単回経静脈投与した健常者14名(男性8名、女性6名、19~24歳の健常学生志願者、いずれも兄弟または姉妹の組)への影響(投与後30~180分における曲線化面積)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群(同年齢の健常男性16名)との比較(デシプラミン 25mg 単回筋肉内投与とのランダム化単盲検交差試験)において、血漿中コルチゾール濃度(男性のみ)の低値が認められた。

なお、血漿中プロラクチン濃度、血漿中成長ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15392)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—副腎軸への作用

- ⑦Anderson と Cowen (1986)によって、英国にて、クロミプラミン(Anafranil カプセル) 20mg を単回経口投与(朝 8:00)した健常男性6名(年齢 27~35 歳)への影響(投与後 30 分間)が検討されているが、プラセボ投与群との比較(4~6週間隔での盲検試験)において、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。

なお、服用2時間後にL-トリプトファン 50mg/kg を15分かけて経静脈投与後には、プラセボ投与群との比較(4~6週間隔での盲検試験)において、血漿中成長ホルモン濃度(経口投与 90~150分後)、血漿中プロラクチン濃度(経口投与 75~150分後)の高値が認められた。(15396)(△○N)

想定される作用メカニズム：影響は認められなかった。L-トリプトファンから合成されるセロトニンの吸収阻害によるセロトニン作用の増強

- ⑧Geenen ら(1985)によって、ベルギーにて、クロミプラミン 50~150mg/day (夕刻に2時間所要)を最長5週間経静脈投与した単極性障害女性患者10名(平均年齢 50.6±5.3 歳)への影響(最終投与後一晩絶食後、翌朝 8:30 にインスリンを投与後 60 分間試験)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中ニューロフィジン I 増加分泌量、血清中ニューロフィジン I 濃度(極大値)の低値が認められた。

なお、血清中ニューロフィジン I 濃度(定常値)、血清中ニューロフィジン II 濃度(定常値)、血清

中ニューロフィジン II 濃度(極大値)、血清中ニューロフィジン II 増加分泌量、血中グルコース濃度(定常値)、血中グルコース濃度(最低値)には影響は認められなかった。(15397)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

⑨Langer ら(1981)によって、オーストリアにて、クロミプラミン 50~150mg/day (夕刻に 2 時間所要)を最長 5 週間経口投与(投与開始 1、2、3、4 ヶ月後に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンを経静脈投与)した単極性障害女性患者 24 名(平均年齢 46.3±9.8 歳)中 19 名への影響(一晩絶食後、翌朝 8:30 に測定)が検討されている。その結果として、投与開始前(ジアゼピン 20~40mg/day を 1 週間服用)との比較において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(2 ヶ月以降)、血清中プロラクチン濃度(1 ヶ月以降)の高値が認められた。

なお、血清中成長ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、クロミプラミン 50~150mg/day (夕刻に 2 時間所要)を最長 5 週間経口投与(投与開始 1、2、3、4 ヶ月後にインスリンを経静脈投与)した単極性障害女性患者 24 名(平均年齢 46.3±9.8 歳)中 19 名への影響(一晩絶食後、翌朝 8:30 に測定)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中成長ホルモン濃度(3 ヶ月以降)の有意な低値が認められた。

なお、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチゾール濃度、血中グルコース濃度には影響は認められなかった。(15398)(△?)

想定される作用メカニズム：神経内分泌系の作用を修飾

なお、本試験結果の解釈にあたっては、投与開始前にジアゼピン 20~40mg/day を 1 週間服用している点に注意を要すると判断された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体一副腎軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への影響、神経内分泌系の作用を修飾する作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 3 に示した。

表3 信頼性評価のまとめ

物質名：クロミプラミン

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生殖影響		①Limón-Morales ら(2019)			
	エストロゲン受容体発現への作用	②Molina-Jiménez ら(2019)	△	?	—
(2)副腎影響	視床下部一下垂体一副腎軸への作用	①Prathiba ら(1998)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用	②van der Hart MG ら(2005)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用	③Fuchs E ら(1996)	△	○P	○
(3)皮膚上皮への影響		①Alves ら(2002) 評価未実施			
(4)ヒトへの投与試験	視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用	①McCracken と Hanna (2005)	○	○P	○
	視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用	②Mathew ら(2001)	○	○P	○
	視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への影響	③Jarrett ら(1991)	○	○P	○
	視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への影響	④Golden ら(1989)	○	○P	○
	不明	⑤Shapira ら(1992)	×	—	×
	視床下部一下垂体一副腎軸への作用	⑥Filip ら(1989)	△	○P	○
	L-トリプトファンから合成されるセロトニンの吸収阻害によるセロトニン作用の増強	⑦Anderson と Cowen (1986)	△	○N	×
		⑧Geenen ら(1985)	△	?	—
	神経内分泌系の作用を修飾	⑨Langer ら(1981)	△	?	—
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部一下垂体一副腎軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への影響、神経内分泌系の作用を修飾する作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠とし

て認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 15359: Limón-Morales O, Arteaga-Silva M, Rojas-Castañeda JC, Molina-Jiménez T, Guadarrama-Cruz GV, Cerbón M and Bonilla-Jaime H (2019) Neonatal treatment with clomipramine modifies the expression of estrogen receptors in brain areas of male adult rats. *Brain Research*, 1724, 146443.
- 15360: Molina-Jiménez T, Jiménez-Tlapa M, Brianza-Padilla M, Zepeda RC, Hernández-González M and Bonilla-Jaime H (2019) The neonatal treatment with clomipramine decreases sexual motivation and increases estrogen receptors expression in the septum of male rats: Effects of the apomorphine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 180, 83-91.
- 15374: Prathiba J, Kumar KB and Karanth KS (1998) Hyperactivity of hypothalamic pituitary axis in neonatal clomipramine model of depression. *Journal of Neural Transmission*, 105 (10-12), 1335-1339.
- 15368: van der Hart MG, de Biurrun G, Czéh B, Rupniak NM, den Boer JA and Fuchs E (2005) Chronic psychosocial stress in tree shrews: effect of the substance P (NK1 receptor) antagonist L-760735 and clomipramine on endocrine and behavioral parameters. *Psychopharmacology*, 181 (2), 207-216.
- 15378: Fuchs E, Kramer M, Hermes B, Netter P and Hiemke C (1996) Psychosocial stress in tree shrews: clomipramine counteracts behavioral and endocrine changes. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54 (1), 219-228.
- 15370: Alves PE, Graça IC and Moura TE (2002) Clomipramine induces the opening of Na⁺ channels in the frog skin epithelium. *Pharmacology and Toxicology*, 90 (3), 161-168.
- 15367: McCracken JT and Hanna GL (2005) Elevated thyroid indices in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: effects of clomipramine treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15 (4), 581-587.
- 15371: Mathew SJ, Coplan JD, Perko KA, Goetz RR, de la Neuz M, Hollander E, Liebowitz MR and Fallon BA (2001) Neuroendocrine predictors of response to intravenous clomipramine therapy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 14 (4), 199-208.
- 15384: Jarrett DB, Pollock B, Miewald JM and Kupfer DJ (1991) Acute effect of intravenous clomipramine upon sleep-related hormone secretion in depressed outpatients and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, 29 (1), 3-14.
- 15391: Golden RN, Hsiao J, Lane E, Hicks R, Rogers S and Potter WZ (1989) The effects of intravenous clomipramine on neurohormones in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68 (3), 632-637.
- 15382: Shapira B, Yagmur MJ, Gropp C, Newman M and Lerer B (1992) Effect of clomipramine and lithium on fenfluramine-induced hormone release in major depression. *Biological Psychiatry*, 31 (10), 975-983.
- 15392: Filip V, Alda M, David I, Topinka J, Kristofiková Z, Dvůráková J, Sztaniszláv D, Olajos S and Albrecht V (1989) Neuroendocrine response to clomipramine and desipramine--the evidence of partial determination by heredity and sex. *Neuropsychobiology*, 21 (3), 111-116.
- 15396: Anderson IM and Cowen PJ (1986) Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan. *Psychopharmacology*, 89 (1), 131-133.
- 15397: Geenen V, Langer G, Koinig G, Schönbeck G, Anseau M, von Frenckell R, Smits S and Legros JJ (1985) Release of human neurophysin I during insulin-induced hypoglycemia in depressed patients is abolished after recovery with clomipramine treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 10 (1), 61-69.
- 15398: Langer G, Karobath M, Sieghart W, Aschauer H, Placheta P and Spona J (1981) Effects of antidepressant treatment with clomipramine on hormonal responses to thyrotropin-releasing hormone and insulin-induced hypoglycemia: implications for the "monoamine-hypothesis". *Pharmacopsychiatria*, 14 (3), 100-106.

IV. ヒドロクロロチアジド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ヒドロクロロチアジドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、カルシウム調節影響、膵島組織への影響、ヒトへの投与試験に関する報告がある。

(1)カルシウム調節影響

①Rizzoli ら(1981)によって、ヒドロクロロチアジド(Ciba) 17.8mg/kg/day (30 μ mole/kg/day を日毎2回)を9日間皮下投与(併せてビタミン D3 13pmole/kg/day を日毎2回腹腔内投与)した雄 Wistar ラット(試験開始 44~48 時間前に甲状腺及び副甲状腺摘出处置)への影響(クリアランス試験として最終投与1時間後に標識イヌリンを静脈注射し 30、60、90、120 分後)が検討されている。その結果として、イヌリンクリアランス(30 分後)、カルシウム尿中排泄速度(30、90 分後)の低値、ナトリウム尿中排泄率(30、60、90 分後)の高値が認められた。

なお、尿排泄量、血漿中カルシウム濃度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド(Ciba) 17.8mg/kg/day (30 μ mol/kg/day を日毎2回)を51日齢から14日間皮下投与(併せてビタミン D3 13pmol/kg/day を日毎2回腹腔内投与)した雌 Wistar ラット(試験開始 40~48 時間前に甲状腺及び副甲状腺摘出处置)への影響(クリアランス試験として 11、12、13 日目に標識カルシウムを静脈注射し 72 時間後まで)が検討されている。その結果として、カルシウム尿中排泄速度の低値が認められた。

なお、血漿中カルシウム濃度、カルシウム骨沈着速度、骨カルシウム溶出速度、カルシウム正味腸管吸収速度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド(Ciba) 17.8mg/kg/day (30 μ mol/kg/day を日毎2回)を51日齢から14日間皮下投与(併せてのビタミン D3 投与なし)した雌 Wistar ラット(試験開始 40~48 時間前に甲状腺及び副甲状腺摘出处置)への影響(クリアランス試験として 11、12、13 日目に標識カルシウムを静脈注射してから 72 時間後まで)が検討されている。その結果として、カルシウム尿中排泄速度の低値が認められた。

なお、血漿中カルシウム濃度、カルシウム骨沈着速度、骨カルシウム溶出速度、カルシウム正味腸管吸収速度には影響は認められなかった。(15455)(評価結果の略号: Δ ?、以下同じ)

想定される作用メカニズム: ビタミン D により誘導された高カルシウム血症に起因する尿カルシウム排泄の抑制

※カルシウム調節影響(今回評価対象としなかった文献)

②Broulik と Pacovský (1991)によって、ヒドロクロロチアジド(Spofa) 2mg/mouse/day (最終体重平均値 34.80g 換算では約 57mg/kg/day となる)を10日間混餌投与した雄 Velaz Prague H マウスへの影響(採血3時間前に生理食塩水を単回経静脈投与)が検討されている。その結果として、血漿中カルシウム濃度の低値が認められた。

なお、体重、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ比活性、血漿中リン酸濃度、血漿中クレアチニン濃度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド(Spofa) 2 mg/mouse/day (最終体重平均値 35.20g 換算では約 57mg/kg/day となる)を10日間混餌投与した雄 Velaz Prague H マウスへの影響(採血3時間前に副

甲状腺ホルモン 0.9 μ g/30g を単回経静脈投与)が検討されている。その結果として、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ比活性の低値が認められた。

なお、体重、血漿中カルシウム、血漿中リン酸濃度、血漿中クレアチニン濃度には影響は認められなかった。(15443)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

(2) 膵島組織への影響

①Sandström (1993)によって、ヒドロクロロチアジド(Sigma) 0.1、1、10 μ M(=29.8、298、2,980 μ g/L)の濃度に10分間ばく露(グルコース 10mM 共存下)したランゲルハンス島組織(8ヶ月齢マウス膵臓由来)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=298 μ g/L)以上の濃度区でカルシウムイオン吸収速度の低値が認められた。

また、ヒドロクロロチアジド(Sigma) 0.1、1、10、100、1,000 μ M(=29.8、298、2,980、29,800、298,000 μ g/L)の濃度に60分間ばく露(グルコース 10mM 共存下)したランゲルハンス島組織(8ヶ月齢マウス膵臓由来)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=298 μ g/L)の濃度区でインスリン分泌速度の低値(1,000 μ M 区では高値)が認められた。(15440)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ランゲルハンス島への影響

(3) ヒトへの投与試験

①Vasco ら(2017)によって、ブラジル São Paulo 州にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を2週間経口投与した男性無尿症患者 10名(血清中副甲状腺ホルモン濃度 300pg/mL 以上)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中総カルシウム濃度の高値が認められた。

なお、血清中副甲状腺ホルモン濃度、血清中アルカリ性ホスファターゼ活性、血清中マグネシウム濃度、血清中リン濃度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を2週間経口投与した男性無尿症患者 9名(血清中副甲状腺ホルモン濃度 300pg/mL 未満)への影響が検討されているが、投与開始前との比較において、血清中総カルシウム濃度、血清中副甲状腺ホルモン濃度、血清中アルカリ性ホスファターゼ活性、血清中マグネシウム濃度、血清中リン濃度には影響は認められなかった。(15430)(評価結果の略号： Δ OP、以下同じ)

想定される作用メカニズム：副甲状腺系への作用

②Tsvetov ら(2017)によって、イスラエルにて、2010年から2015年にかけて、ヒドロクロロチアジド 12.5~50mg/day を3.2 \pm 2.3年間(中央値)経口投与した原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT: primary hyperparathyroidism)患者 72名(男性 14名、女性 58名、平均年齢 68 \pm 9歳、ビタミン D3 を服用)への影響が検討されている。その結果として、投与後の投与前との比較において、カルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値、血清中ビタミン D3 濃度、血清中クレアチニン濃度の高値が認められた。

なお、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中リン濃度には影響は認められなかった。

また、上記患者 72名中 21名(ヒドロクロロチアジド投与量 12.5mg/day)に限定した結果として、カルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値が認められた。

なお、血清中クレアチニン濃度、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

また、上記患者 72 名中 37 名(ヒドロクロロチアジド投与量 25mg/day)に限定した結果の検討では、カルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値、血清中クレアチニン濃度の高値が認められた。

なお、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中りん濃度には影響は認められなかった。

また、上記患者 72 名中 14 名(ヒドロクロロチアジド投与量 50mg/day)に限定した結果として、カルシウム尿中排泄速度、血清中副甲状腺ホルモン濃度の低値が認められた。

なお、血清中クレアチニン濃度、血清中カルシウム濃度(平均値及び最大値)、血清中りん濃度には影響は認められなかった。(15431)(△○P)

想定される作用メカニズム：副甲状腺ホルモン産生抑制作用

- ③Mizunashi ら(1994)によって、日本にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を単回(朝 9:00)経口投与した偽性副甲状腺機能低下症患者 8 名(男性 6 名、女性 2 名、平均年齢 36±18 歳)への影響(投与 2、4 時間後)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中副甲状腺ホルモン濃度(2、4 時間後)の低値、血清中カルシウム濃度(4 時間後)、尿中ナトリウム濃度(2、4 時間後)の高値が認められた。

なお、尿中カルシウム濃度、尿細管リン再吸収率、腎排泄(nephrogenous) cAMP 濃度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を単回(午前 9:00)経口投与した特発性副甲状腺機能低下症患者 11 名(男性 7 名、女性 4 名、平均年齢 44±14 歳)への影響(投与 2、4 時間後)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、尿中カルシウム濃度(2 時間後)、尿中ナトリウム濃度(2、4 時間後)の高値、腎排泄(nephrogenous) cAMP 濃度(4 時間後)の高値(2 時間後は低値)が認められた。

なお、血清中カルシウム濃度、尿細管リン再吸収率には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を単回(朝 9:00)経口投与した原発性副甲状腺機能亢進症患者 12 名(男性 3 名、女性 9 名、平均年齢 55±13 歳)への影響(投与 2、4 時間後)が検討されている。その結果として、血清中カルシウム濃度(2、4 時間後)、尿中ナトリウム濃度(2、4 時間後)、腎排泄(nephrogenous) cAMP 濃度(4 時間後)の高値が認められた。

なお、血清中副甲状腺ホルモン濃度、尿中カルシウム濃度、尿細管リン再吸収率には影響は認められなかった。(15438)(△○P)

想定される作用メカニズム：副甲状腺ホルモン産生抑制作用

- ⑤Dornhorst ら(1985)によって、米国 Ohio 州にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day(50mg 錠を日毎 2 回)を 3 週間経口投与した II 型糖尿病併発高血圧症男性患者 15 名(年齢 55~67 歳、糖尿病発症平均期間 6.8 年、高血圧発症平均期間 6.8 年)への影響が検討されている。その結果として、休薬 1 週間後との比較において、血清中カリウム濃度の低値、血清中グルコース濃度(絶食時)が認められた。

なお、グリコシル化ヘモグロビン(HbA1c)率(高値だが有意差に至らず)、尿中 C-ペプチド濃度(インスリン分解物、尿中クレアチニン濃度補正)には影響は認められなかった。(15450)(△×)

想定される作用メカニズム：インスリン分泌量には無関係な肝臓糖代謝亢進

※参考 ヒトへの投与試験(今回評価対象としなかった文献)

④Giles ら(1992)によって、米国 Louisiana 州にて、ヒドロクロロチアジド 50mg/day(日毎単回)を 24 週間経口投与した高血圧症患者 15 名(男性 13 名、女性 2 名、年齢 52~80 歳、平均年齢 62.5 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較(最初の 8 週間はランダム化二重盲検並行比較試験、以後は単盲検試験)において、血中カルシトシン濃度の低値、血中カルシウム濃度、骨密度(23 週間後)の高値が認められた。

なお、血中副甲状腺ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、ヒドロクロロチアジド 50mg/day(日毎単回)を 52 週間経口投与した高血圧症患者 15 名(男性 13 名、女性 2 名、年齢 52~80 歳、平均年齢 62.5 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較(最初の 8 週間はランダム化二重盲検並行比較試験、以後は単盲検試験)において、血中カルシウム濃度、骨密度の高値が認められた。

なお、血中副甲状腺ホルモン濃度、血中カルシトシン濃度には影響は認められなかった。(15441) 評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

⑥van den Berg ら(1982)によって、米国 Minnesota 州にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day(50mg 錠を日毎 2 回)を 30 日間経口投与した突発性高カルシウム尿症(IH: idiopathic hypercalciuria)男性患者 10 名への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、尿中カルシウム排泄速度の低値が認められた。

なお、尿中 cAMP 排泄速度、血漿中副甲状腺ホルモン濃度、クレアチニンクリアランス、ナトリウム尿中排泄速度、りん尿中排泄速度、血漿中カルシウム濃度、血漿中りん濃度には影響は認められなかった。(15453)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

⑦Boyden ら(1980)によって、米国 Arizona 州にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day を 3 ヶ月間経口投与した男性高血圧症患者 14 名(平均年齢 47.9±12.5 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、拡張期血圧の低値が認められた。

なお、収縮期血圧、血清中テストステロン濃度、血清中ジヒドロテストステロン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15458)

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため。

⑧Eldridge ら(1984)によって、米国 North Carolina 州にて、ヒドロクロロチアジド 100mg/day(50mg 錠を日毎 2 回)を 24 ヶ月間経口投与した本態性高血圧症患者 45 名(男性 20 名、女性 25 名、年齢 28~75 歳、平均年齢 53 歳)への影響が検討されている。

その結果として、このうち 15 名について、休薬 1 週間後との比較(二重盲検試験)において、血清中成長ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中インスリン濃度、血清中グルカゴン濃度には影響は認められなかった。(15451)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、ヒトへの投与試験の報告において、ヒトへの投与試験の報告において、副甲状腺系への作用、副甲状腺ホルモン産生抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において脾臓組織(ランゲルハンス島)への影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表4に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：ヒドロクロチアジド

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)カルシウム調節影響	ビタミンDにより誘導された高カルシウム血症に起因する尿カルシウム排泄の抑制	①Rizzoli ら(1981)	△	?	—
		②Broulik と Pacovský (1991) 評価未実施			
(2)膵島組織への影響	ランゲルハンス島への影響	③Sandström (1993)	△	○P	○
(3)ヒトへの投与試験	副甲状腺系への作用	①Vasco ら(2017)	△	○P	○
	副甲状腺ホルモン産生抑制作用	②Tsvetov ら(2017)	△	○P	○
	副甲状腺ホルモン産生抑制作用	③Mizunashi ら(1994)	△	○P	○
		④Giles ら(1992) 評価未実施			
	インスリン分泌量には無関係な肝臓糖代謝亢進	⑤Dornhorst ら(1985)	△	×	×
		⑥Van Den Berg ら(1982) 評価未実施			
		⑦Boyden ら(1980) 評価未実施			
	⑧Eldridge ら(1984) 評価未実施				
信頼性評価のまとめと今後の対応案	ヒトへの投与試験の報告において、副甲状腺系への作用、副甲状腺ホルモン産生抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において脾臓組織(ランゲルハンス島)への影響を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行

わない

- 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
- 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 15455: Rizzoli R, Hugi K, Fleisch H and Bonjour JP (1981) Effect of hydrochlorothiazide on 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced changes in calcium metabolism in experimental hypoparathyroidism in rats. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 60 (1), 101-107.
- 15443: Broulik PD and Pacovský V (1991) Hydrochlorothiazide inhibits parathormone-stimulated increase in plasma tartrate-resistant acid phosphatase in mice. *Calcified Tissue International*, 49 (1), 51-52.
- 15440: Sandström PE (1993) Inhibition by hydrochlorothiazide of insulin release and calcium influx in mouse pancreatic beta-cells. *British Journal of Pharmacology*, 110 (4), 1359-1362.
- 15430: Vasco RFV, Reis ET, Moyses RMA and Elias RM (2017) Thiazide increases serum calcium in anuric patients: the role of parathyroid hormone. *Arch Osteoporos*, 12 (1), 31.
- 15431: Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, Benbassat C, Masri-Iraqi H, Gorshtein A, Herzberg D, Shochat T, Shraga-Slutsky I and Diker-Cohen T (2017) Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102 (4), 1270-1276.
- 15438: Mizunashi K, Furukawa Y, Abe K, and Yoshinaga K (1994) The modulatory effect of endogenous parathyroid hormone on the action of hydrochlorothiazide in pseudohypoparathyroidism type I. *Calcified Tissue International*, 54 (6), 473-476.
- 15441: Giles TD, Sander GE, Roffidal LE, Quiroz AC and Mazzu AL (1992) Comparative effects of nitrendipine and hydrochlorothiazide on calciotropic hormones and bone density in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 5 (12 Pt 1), 875-879.
- 15450: Dornhorst A, Powell SH and Pensky J (1985) Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics without alteration of insulin secretion. *Lancet*, 1 (8421), 123-126.
- 15453: van den Berg CJ, Tucker RM and Dousa TP (1982) Idiopathic hypercalciuria: hydrochlorothiazide decrease urinary calcium without altered renal response to parathyroid hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55 (1), 23-26.
- 15458: Boyden TW, Nugent CA, Ogihara T and Maeda T (1980) Reserpine, hydrochlorothiazide and pituitary-gonadal hormones in hypertensive patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 17 (5), 329-332.
- 15451: Eldridge JC, Strandhoy J and Buckalew VM, Jr. (1984) Endocrinologic effects of antihypertensive therapy with guanabenz or hydrochlorothiazide. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 6 Suppl 5, S776-780.

V. ベザフィブラート

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ベザフィブラートの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、代謝影響、前駆脂肪細胞への影響、膵島組織への影響、卵巣濾胞への影響、肝がん細胞への影響、ヒトへの投与試験に関する報告がある。

(1)生態影響

①Velasco-Santamaría ら(2011)によって、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000、50,000、100,000ppm (餌中設定濃度)に 21 日間混餌投与(体重2%相当を日毎二回)した成熟雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、5,000ppm 以上のばく露区で血漿中コレステロール濃度の低値、100,000ppm のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、*pparb* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、精細管内腔における生殖細胞合胞体発生率、精細管内腔における精母細胞含有囊胞数の高値が認められた。

なお、体重、体長、肥満度、生殖腺体指数、肝臓体指数、*pparg* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*had3b* mRNA 相対発現量、*had17b3* mRNA 相対発現量、*had11b2* mRNA 相対発現量、*cyp19a1a* mRNA 相対発現量、*cyp11b* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000、50,000、100,000ppm (餌中設定濃度)に 2 日間混餌投与(体重2%相当を日毎二回)した成熟雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、5,000ppm 以上のばく露区で *pparg* mRNA 相対発現量の低値、5,000、100,000ppm のばく露区で *pparb* mRNA 相対発現量の低値、100,000ppm のばく露区で生殖腺体指数の低値が認められた。

なお、体重、体長、肥満度、肝臓体指数、血漿中コレステロール濃度、血漿中 11-ケトテストステロン濃度、*star* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*cyp11b* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*cyp19a1a* mRNA 相対発現量、*had3b* mRNA 相対発現量、*had17b3* mRNA 相対発現量、*had11b2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000、50,000、100,000ppm (餌中設定濃度)に 7 日間混餌投与(体重2%相当を日毎二回)した成熟雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、50,000ppm 以上のばく露区で血漿中コレステロール濃度の低値が認められた。

なお、体重、体長、肥満度、生殖腺体指数、肝臓体指数、血漿中 11-ケトテストステロン濃度、*pparb* mRNA 相対発現量、*pparg* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*cyp11b* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*cyp19a1a* mRNA 相対発現量、*had3b* mRNA 相対発現量、*had11b2* mRNA 相対発現量、*had17b3* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15404)(評価結果の略号：△OP、以下同じ)

想定される作用メカニズム：コレステロール生合成抑制、ステロイド合成系への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、5,000、50,000、100,000ppm (餌中設定濃度)の各ばく露条件において、餌中測定濃度 $1,700 \pm 100$ 、 $33,000 \pm 2,300$ 、 $70,000 \pm 2,000$ ppm 及び水中測定濃度 8.8 ± 2.4 、 80 ± 18 、 $201 \pm 81 \mu\text{g/L}$ であったとの記載がある点に注意を要すると判断された。

(2)代謝影響

②Nakano ら(2007)によって、ベザフィブラート(中外製薬) 100、300mg/kg/day を6週齢から最長8週齢まで経口投与(日毎 10:00 までに単回)した雄 db/db マウス(肥満系統)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中トリグリセリド濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、肝臓中総コレステロール濃度、経口グルコース負荷試験(OGTT)における血漿中グルコース濃度 0~1 時間曲線化面積(AUC)、肝臓中 *11β-HSD1* mRNA 相対発現量の低値、肝臓絶対重量、血漿中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度、肝臓中 *ACO* mRNA 相対発現量の高値、300mg/kg/day のばく露群で肝臓中トリグリセリド濃度、血漿中グルコース濃度、経静脈インスリン負荷試験(IVITT)における血漿中グルコース濃度 0-1 時間 AUC、骨格筋中 *11β-HSD1* mRNA 相対発現量、腸間膜中 *11β-HSD1* mRNA 相対発現量の低値、血漿中アディポネクチン濃度(6週間後)、肝臓中 *UCP2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、体重、平均摂餌量、腸間膜脂質重量、血漿中低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール濃度、血漿中インスリン濃度、血漿中レプチン濃度、肝臓中 *CPT 1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *UCP3* mRNA 相対発現量、皮下脂肪中 *11β-HSD1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15408)(△○P)

想定される作用メカニズム：脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用

⑤Franko ら(2017)によって、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を5週間混餌投与した雄 TallyHo マウス LD 系統(II 型糖尿病後期発症型)への影響が検討されている。その結果として、体重、体脂肪率の低値、体徐脂肪率、呼吸交換比上昇率の高値が認められた。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を6~7週間混餌投与した雄 TallyHo マウス LD 系統(II 型糖尿病後期発症型)への影響(正常血糖高インスリンクランプ(euglycemic hyperinsulinemic clamp)試験)が検討されている。その結果として、グルコース注入率(GINFR: glucose infusion rate)、内因性グルコース産生量(EGP: endogenous glucose production)、全身グルコース取り込み量(whole body glucose uptake)の高値が認められた。

なお、血中グルコース濃度には影響は認められなかった。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を7週間混餌投与した雄 TallyHo マウス LD 系統(II 型糖尿病後期発症型)への影響(グルコース耐性試験)が検討されている。その結果として、インスリン抵抗指数(HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance)、血中グルコース濃度曲線下面積(AUC)の低値が認められた。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を8週間混餌投与した雄 TallyHo マウス LD 系統(II 型糖尿病後期発症型)への影響が検討されている。その結果として、血漿中遊離型脂肪酸濃度、血漿中トリグリセリド濃度、肝臓中トリグリセリド濃度、血中グルコース濃度、血漿中グルコース濃度、尿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度、膵臓中膵島数、肝臓中ミトコンドリア数(画像面積当)、肝臓中クエン酸合成酵素 mRNA 相対発現量、肝臓中クエン酸合成酵素蛋白質相対発現量の高値が認められた。

なお、膵島中インスリン発現部位(画像面積率)、膵臓中インスリン発現部位(画像面積率)には影響は認められなかった。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を5週間混餌投与した雄 TallyHo マウス ED 系統(II 型糖尿病早期発症型)への影響が検討されている。その結果として、呼吸交換比上昇率、体重の高値が認められた。

なお、体脂肪率、体徐脂肪率には影響は認められなかった。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を7週間混餌投与した雄 TallyHo マウス ED 系統(II 型糖尿病早期発症型)への影響(グルコース耐性試験)が検討されている。その結果として、HOMA-IR の低値、血中グルコース濃度 AUC の低値が認められた。

また、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を8週間混餌投与した雄 TallyHo マウス ED 系統(II 型糖尿病早期発症型)への影響が検討されている。その結果として、血漿中遊離型脂肪酸濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血中グルコース濃度、血漿中グルコース濃度の低値、膵臓中膵島数、膵島中インスリン発現部位(画像面積率)、膵臓中インスリン発現部位(画像面積率)、肝臓中ミトコンドリア数(画像面積当)、肝臓中クエン酸合成酵素 mRNA 相対発現量、肝臓中クエン酸合成酵素蛋白質相対発現量の高値が認められた。

なお、肝臓中トリグリセリド濃度、血漿中インスリン濃度には影響は認められなかった。

(15402)(△○P)

想定される作用メカニズム：脂肪肝減少作用、インスリン抵抗性改善作用、グルコース代謝活性増強

⑥Chikahisa ら(2008)によって、ベザフィブラート(Sigma-Aldrich) 5,000ppm (餌中濃度)を8週齢から2週間混餌投与した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。

その結果として、体温(ZT0-5、ZT18-23)、血漿中 β -ヒドロキシブチル酸濃度(ZT10、ZT22)、視床下部中 *Pomc1* (睡眠調節又はエネルギー代謝関連遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT10)の低値、ノンレム睡眠中脳波図におけるデルタパワー(睡眠の深さの指標となるデルタ波量)、血漿中アセト酸濃度(ZT10、ZT22)、肝臓中 *Fgf21* (PPAR α 誘導性遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT10、ZT22)、肝臓中 *Ctpps* (PPAR α 誘導性遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT10、ZT22)、肝臓中 *Hmgcs2* (PPAR α 誘導性遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT10、ZT22)、肝臓中 *Pnliprop2* (PPAR α 誘導性遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT22)、肝臓中 *Cpt1a* (PPAR α 誘導性遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT22)、視床下部中 *Npy* (睡眠調節又はエネルギー代謝関連遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT10、ZT22)の高値が認められた。

なお、覚醒時間、ノンレム睡眠継続時間、レム睡眠継続時間、血漿中総ケトン体濃度(ZT10、ZT22)、視床下部中 *Adora2a* (睡眠調節又はエネルギー代謝関連遺伝子) mRNA 相対発現量(ZT10、ZT22)には影響は認められなかった。(15407)(△○P)

想定される作用メカニズム：ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 PPAR α 標的遺伝子への作用

※代謝影響(今回評価対象としなかった文献)

①Matsui ら(1997)によって、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 10mg/kg/day を2週間経口投与した雄 SD ラット(入手時体重 180g、投与期間中は高フルクトース及び高ラード餌で飼育)への影響(12時間絶食後)が検討されている。その結果として、収縮期血圧、血漿中トリグリセリド濃度、骨格筋中トリグリセリド濃度、血漿中超低密度リポ蛋白質(VLDL)濃度、血漿中低密度リポ蛋白質(LDL)濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中グルコール濃度(定常状態)、骨格筋トリグリセリド及びりん脂質に占める飽和脂肪酸率、骨格筋トリグリセリド及びりん脂質に占める単価不飽和脂肪酸率の低値、骨格筋トリグリセリドに占める多価不飽和脂肪酸率の高値が認められた。

なお、体重、心拍数、心臓重量、血漿中総コレステロール濃度、骨格筋中総コレステロール濃度、血漿中エステル化コレステロール濃度、血漿中遊離コレステロール濃度、血漿中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度、血漿中りん脂質濃度、血漿中インスリン濃度(定常状態)、骨格筋りん

脂質に占める多価不飽和脂肪率には影響は認められなかった。(15426)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ③Jia ら(2004)によって、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 1,500ppm (餌中濃度)を 12 週齢から最長 28 週齢まで混餌投与(12 週齢では 105mg/kg/day、28 週齢では 70mg/kg/day 相当)した OLET (Otuka Long Evans Tokushima Fatty)ラット(II 型糖尿病発症型、雌雄の記載なし)への影響(一晩絶食後)が検討されている。

その結果として、血清中トリグリセリド濃度、血清中遊離脂肪酸濃度、血清中グルコース濃度(絶食時 16、20 週齢)、血清中インスリン濃度(絶食時 16、20 週齢)、経静脈グルコース負荷試験(IVGTT)における血清中グルコース濃度曲線下面積(AUC)(16、20、24 週齢)、IVGTT における血清中インスリン濃度 AUC (16、20、24 週齢)、インスリン抵抗指数(HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance) (16、20 週齢)、膵島サイズ(画像面積)の低値が認められた。

なお、体重、摂餌量、体重当脂肪組織重量、膵臓中インスリン濃度には影響は認められなかった。

また、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 1,500ppm(餌中濃度) を 12 週齢から最長 28 週齢まで混餌投与(12 週齢では 110mg/kg/day、28 週齢では 66mg/kg/day 相当)した LETO (Long Evans Tokushima)ラット(標準型、雌雄の記載なし)への影響(一晩絶食後)が検討されている。その結果として、血清中遊離脂肪酸濃度の低値が認められた。

なお、体重、摂餌量、血清中トリグリセリド濃度、体重当脂肪組織重量、膵臓中インスリン濃度、血清中グルコース濃度(絶食時)、血清中インスリン濃度(絶食時)、IVGTT における血清中グルコース濃度 AUC、IVGTT における血清中インスリン濃度 AUC、HOMA-IR、膵島サイズ(画像面積)には影響は認められなかった。(15412)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ④Jia と Otsuki (2003)によって、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 1,500ppm (餌中濃度)を 12 週齢から 30 週齢まで混餌投与した OLET (Otuka Long Evans Tokushima Fatty)ラット(II 型糖尿病発症型、雌雄の記載なし)への影響(一晩絶食後)が検討されている。その結果として、血清中トリグリセリド濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中脂肪酸濃度の低値、膵臓絶対・相対重量、膵臓中蛋白質濃度、膵臓中 DNA 濃度、膵臓中蛋白質/DNA 重量比、膵臓中アミラーゼ総活性、膵臓中リパーゼ総・比活性、膵臓中トリプシン総活性の高値、膵臓の組織病理学的検査における異常所見(空砲変性、管状複合体(tubular complex)の出現頻度減少、膵臓の免疫組織化学的検査における炎症性サイトカイン類(TMf- α 、IN-1 β 、IN-6、 α -SMA)の発現消失が認められた。

なお、体重、血清中グルコース濃度、血清中インスリン濃度、膵臓中アミラーゼ比活性、膵臓中トリプシン比活性には影響は認められなかった。(15415)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

(3)前駆脂肪細胞への影響

- ①Nakano ら(2007)によって、ベザフィブラート(中外製薬) 1、3、10、30、100、300 μ M(=361、1,090、3,610、10,900、36,100、109,000 μ g/L)の濃度に最長 48 時間ばく露(脂肪細胞への分化に向けた前培養 8 日後から)した前駆脂肪細胞 3T3-L1 への影響が検討されている。その結果として、

30 μ M(=10,900 μ g/L)以上の濃度区でアディポネクチン mRNA 相対発現量(24 時間後)の高値、100 μ M(=36,200 μ g/L)以上の濃度区で 11 β -HSD1 mRNA 相対発現量(48 時間後)の低値が認められた。

また、ベザフィブラート(中外製薬) 1 100、300 μ M(=36,100、109,000 μ g/L)の濃度に最長 48 時間ばく露(脂肪細胞への分化に向けた前培養 8 日後から)した前駆脂肪細胞 3T3-L1 への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=36,200 μ g/L)以上の濃度区で 11 β -HSD1 蛋白質相対発現量(48 時間後)の低値、アディポネクチン蛋白相対発現量(24 時間後)の高値が認められた。(15408)(Δ OP) 想定される作用メカニズム：11 β -HSD1 活性阻害(グルココルチコイド作用阻害)、アディポネクチン生成促進

(4)膵島組織への影響

①Yoshikawa ら(2001)によって、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 3、30、300、3,000 μ M(=1,090、10,900、109,000、1,090,000 μ g/L)の濃度に 1 時間ばく露したラット膵島組織(体重 150~250g 雌 Wistar ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、300 μ M(=109,000 μ g/L)の濃度区でインスリン分泌速度の高値が認められた。

また、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 3,000 μ M(=1,090,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したラット膵島組織(体重 150~250g 雌 Wistar ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、グルコーストランスポーター GLUT-2 mRNA 相対発現量、プレプロインスリン mRNA 相対発現量、膵臓十二指腸ホメオボックス-1 (PDX-1: pancreatic duodenal homeobox-1) mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 3,000 μ M(=1,090,000 μ g/L)の濃度に 8 時間ばく露したラット膵島組織(体重 150~250g 雌 Wistar ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 PPAR α mRNA 相対発現量、アシル CoA オキシダーゼ mRNA 相対発現量、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 mRNA 相対発現量、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ E1 α mRNA 相対発現量、ピルビン酸カルボキシラーゼ mRNA 相対発現量の高値が認められた。(15417)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：インスリン分泌促進

(5)卵巣濾胞組織への影響

①Hara ら(2011)によって、ベザフィブラート(Sigma) 200 μ M(=72,400 μ g/L)の濃度に 12 日間ばく露(卵胞刺激ホルモン 100mIU/mL 及び腫瘍壊疽因子 α 2、5 又は 10ng/mL 共存下)した卵巣濾胞組織(成熟雌 ICR マウス由来)への影響が検討されている。その結果として、生存率、洞様空洞(antral-like cavity)形成率、培養液中 17 β -エストラジオール濃度の高値が認められた。

なお、直径には影響は認められなかった。

また、ベザフィブラート(Sigma) 200 μ M(=72,400 μ g/L)の濃度に 12 日間ばく露(卵胞刺激ホルモン 100mIU/mL 及び腫瘍壊疽因子 α 2、5 又は 10ng/mL 共存下)した卵巣濾胞組織(成熟雌 ICR マウス由来)への影響(12 日間のベザフィブラートばく露後、更に人絨毛性ゴナドトロピン 5 IU/mL 16 時間処理後)が検討されている。その結果として、排卵率の高値が認められた。

なお、排卵濾胞の洞様空洞(antral-like cavity)形成率、卵丘卵母細胞複合体(COC: cumulus oocyte complex)の核胞崩壊(GVBD: germinal vesicle breakdown)率には影響は認められなかった。

なお、上記の通り認められた有意な影響のすべては、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor)アンタゴニスト GW9662 10nM の共存条件によって打ち消された。(15405)(△○P)

想定される作用メカニズム：ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 PPAR γ 経路を介する作用

※(6)肝がん細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Suzuki ら(2001)によって、ベザフィブラート(キッセイ薬品工業) 100 μ M(=36,100 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(オレイン酸 100 μ M 及びインスリン 10nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 への影響が検討されている。その結果として、プラスミノゲンアクチベーター1 (PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1)蛋白質相対発現量、*PAI-1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。(15418)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

(7)ヒトへの投与試験

①Hiuge ら(2007)によって、イスラエルにて(BIP: Bezafibrate Infraction Prevention Study)、ベザフィブラート投与(関連文献から、日毎単回 400mg/day の2年間経口投与と推測される)した代謝症候群(MS: metabolic syndrome)患者 146 名(平均年齢 59.7 \pm 6.6 歳)への影響が検討されている。その結果として、プラセボ投与群 146 名(平均年齢 59.3 \pm 6.5 歳)との比較(前向きランダム化二重盲検プラセボ対照試験)において、投与前後における血漿中アディポネクチン濃度上昇率の高値(対照群では有意差なしであるのに対し、投与群では有意な高値)が認められた。(15409)(×ー)

想定される作用メカニズム：不明

②Tenenbaum ら(2007)によって、イスラエルにて(BIP: Bezafibrate Infraction Prevention Study)、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を2年間経口投与した心筋梗塞(MI: myocardial infarction)患者 168 名(平均年齢 61.4 \pm 6.6 歳)への影響が検討されている。その結果として、プラセボ投与群 183 名(平均年齢 60.7 \pm 6.4 歳)との比較(前向きランダム化二重盲検プラセボ対照試験)において、投与前後における絶食時血中インスリン濃度の投与前後における変化率、恒常性モデル評価(HOMA: homeostasis model assessment)におけるインスリン抵抗性(IR: insulin resistance)指数の投与前後における変化率の低値(対照群では有意な高値であるのに対し、投与群では有意差なし)、HOMA における β 細胞機能(BCF: beta-cell function)指数の投与前後における変化率の高値(対照群では有意な低値であるのに対し、投与群では有意差なし)が認められた。(15410)(△○P)

想定される作用メカニズム：インスリン抵抗性改善、 β 細胞機能改善

③Jonkers ら(2002)によって、オランダにて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を6週間経口投与した高トリグリセリド血症患者 18 名(男性 16 名、女性 2 名、平均年齢 48.5 \pm 8.8 歳)への影響(投与期間終了後の絶食時静脈血)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群との比較(ランダム化二重盲検交差試験)において、血清中インスリン濃度、経静脈グルコース負荷試験(IVGTT)におけるインスリン抵抗指数(HOMA: homeostasis model assessment)、血清中総コレステロール濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中超低密度リポ蛋白質(VLDL)コレステロール濃度、血清中腫瘍壊死因子 TNF- α 産生濃度、血清中インターロイキン IL-6 産生濃度、血清中 C-反応性蛋白質濃度、血清中フィブリノゲン濃度の低値、血清中低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール濃度、血清

中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度の高値が認められた。なお、血中グルコース濃度には影響は認められなかった。(15416)(△○P)

想定される作用メカニズム：炎症反応阻害、高トリグリセリド血症改善

- ⑦Kimら(2003)によって、日本にて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を3ヶ月間経口投与した高脂血症男性患者 12名(平均年齢 49.5±2.9歳)への影響(投与期間終了後、一晚12時間の絶食時静脈血)が検討されている。その結果として、投与前との比較において、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中アポリポ蛋白質 B濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度、恒常性モデル評価(HOMA: homeostasis model assessment)によるインスリン抵抗性(IR: insulin resistance)、赤血球膜中飽和脂肪酸濃度の低値、血漿中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度、血漿中アポリポ蛋白質 A2濃度、赤血球膜中不飽和脂肪酸濃度の高値が認められた。

なお、血漿中総コレステロール濃度、血漿中低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール濃度、血漿中アポリポ蛋白質 A1濃度、血漿中リン脂質濃度、HOMAにおけるβ細胞機能(BCF: beta-cell function)、赤血球膜中一価不飽和脂肪酸濃度、赤血球膜中多価不飽和脂肪酸濃度には影響は認められなかった。(15413)(△○P)

想定される作用メカニズム：インスリン抵抗性改善

- ⑩Zambranaら(1997)によって、スペインにて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を8週間経口投与した心臓移植患者 21名(男性 18名、女性 3名、平均年齢 51±2歳)への影響(投与期間終了後、一晚12時間の絶食時静脈血)が検討されている。その結果として、投与前との比較(Lavastatin 20mg/dayを8週間投与との前向き交差試験)において、血漿中インスリン濃度、血漿中総コレステロール濃度、血漿中低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中フィブリノゲン濃度、血漿中プラズミノゲン活性化因子阻害因子(PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1)濃度の低値が認められた。

なお、血漿中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度、血中グルコース濃度、血漿中組織プラズミノゲン活性化因子(tissue plasminogen activator)濃度、血漿中プラズミノゲン濃度、血漿中α2-アンチプラズミノゲン濃度には影響は認められなかった。(15424)(△○P)

想定される作用メカニズム：血漿中インスリン濃度低下作用

※参考 ヒトへの投与試験(今回評価対象としなかった文献)

- ③Tenenbaumら(2004)によって、イスラエルにて(BIP: Bezafibrate Infraction Prevention Study)、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を2年間経口投与した心筋梗塞(MI: myocardial infraction)患者 156名(平均年齢 61.5±5.9歳)への影響が検討されている。その結果として、フォローアップ期間として1998年5月までの4.7~7.6(平均 6.2±0.8)年間の前後におけるプラセボ投与群 147名(平均年齢 60.7±7.0歳)との比較(前向きランダム化二重盲検プラセボ対照試験)において、絶食時血中グルコース濃度、血清中高密度リポ蛋白質(HDL)トリグリセリド濃度、糖尿病累積発症率の低値、血清中HDLコレステロール濃度の高値が認められた。なお、体格指数(BMI: body mass index)には影響は認められなかった。(15411)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ④Nodeら(2009)によって、イスラエルにて(BIP: Bezafibrate Infraction Prevention Study)、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を2年間経口投与した冠動脈疾患(CHD: coronary heart

disease)患者 58 名(平均年齢 61.1±5.9 歳)への影響が検討されているが、プラセボ投与群 50 名(平均年齢 59.3±6.2 歳)との比較(前向きランダム化二重盲検プラセボ対照試験)において、血清中 proB 型利尿ペプチド (ProBNP: pro-B type natriuretic peptide)濃度には影響は認められなかった。

(15406)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

- ⑤Jonkers ら(2003)によって、オランダにて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を 6 週間経口投与した高トリグリセリド血症患者 18 名(男性 16 名、女性 2 名、平均年齢 48.5±8.8 歳)への影響(投与期間終了後の絶食時静脈血)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群との比較(ランダム化二重盲検交差試験)において、血清中総コレステロール濃度、血清中総トリグリセリド濃度、血清中超低密度リポ蛋白質(VLDL)コレステロール濃度、血清中 VLDL トリグリセリド濃度、血清中インスリン濃度、経静脈グルコース負荷試験(IVGTT)における甲状腺モデル評価(HOMA: homeostasis model assessment)によるインスリン抵抗指数、血清中遊離脂肪酸濃度、血清中コレステロールエステル転送 (CET: cholesteryl ester transfer)比活性、血清中 CET 活性、血清中リン脂質転送蛋白質(PLTP: phospholipid transfer protein)活性の低値、血清中低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度の高値が認められた。

なお、血中グルコース濃度、血清中 PLTP 濃度、血清中肝臓リパーゼ活性には影響は認められなかった。(15414)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑧Taniguchi ら(2001)によって、日本にて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を 3 ヶ月間経口投与した II 型糖尿病患者 30 名(男性 21 名、女性 9 名、年齢 42~75 歳、平均年齢 61.6±1.4 歳)への影響(投与期間終了後、一晚 12 時間の絶食時静脈血)が検討されている。その結果として、投与前との比較において、血漿中トリグリセリド濃度、絶食時血漿中グルコース濃度、絶食時血漿中インスリン濃度、恒常性モデル評価(HOMA: homeostasis model assessment)によるインスリン抵抗性(IR: insulin resistance)指数の低値、血漿中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度の高値が認められた。

なお、ボディマス指数、血漿中コレステロール濃度、グリコヘモグロビン HbA1c 率、HOMA における β 細胞機能(BCF: beta-cell function)指数には影響は認められなかった。(15419)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑨Nagai ら(2000)によって、日本にて、ベザフィブラート 400mg/day(キッセイ薬品工業、日毎単回)を 48 ヶ月間経口投与した II 型糖尿病男性患者 37 名(年齢 60.6±2.1 歳、高コレステロール血症を併発)への影響(投与期間終了後、一晚 12 時間の絶食時静脈血)が検討されている。その結果として、投与前との比較において、血中トリグリセリド濃度、血中総コレステロール濃度、血漿中アポリポ蛋白質 B100 コレステロール濃度、血漿中アポリポ蛋白質 B100 濃度の低値、血漿中アポリポ蛋白質 AI 濃度の高値が認められた。

なお、絶食時血中グルコース濃度、グリコヘモグロビン HbA1c 率、ボディマス指数、絶食時インスリン抵抗性指数(FIRI: fasting insulin resistance index)、血漿中アポリポ蛋白質 AI コレステロール濃度、収縮期血圧、弛緩期血圧、尿中クレアチニン濃度、尿中アルブミン排泄濃度には影響は認められなかった。(15421)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑩Ogawa ら(2000)によって、日本にて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を 16 週間経口投与した II 型糖尿病患者 174 名(男性 71 名、女性 103 名、年齢 61.7±4.1 歳)への影響が検討されている。その結果として、非投与群として II 型糖尿病患者 168 名(男性 69 名、女性 99 名、年齢 61.4±4.4 歳)との比較において、血清中トリグリセリド濃度、血清中総コレステロール濃度、絶食時血清中グルコース濃度、グリコヘモグロビン HbA1c 率の低値、血清中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度の高値が認められた。

また、日本にて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎単回)を 8 週間経口投与した II 型糖尿病患者 10 名(男性 4 名、女性 6 名、年齢 61.4±3.7 歳)への影響(投与期間終了から一晚 12 時間絶食後の食事負荷試験(MTT: meal tolerance test)が検討されている。その結果として、投与前との比較において、血漿中トリグリセリド濃度の、血漿中グルコース濃度、血漿中レプチン濃度の低値が認められた。なお、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中インスリン濃度、血漿中腫瘍壊死因子 TNF- α 濃度には影響は認められなかった。(15422)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑫Riccardi ら(1989)によって、イタリアにて、ベザフィブラート 400mg/day(日毎夕刻に単回)を 2 ヶ月間経口投与した高脂質血症患者 16 名(男性 10 名、女性 6 名、年齢 31~56 歳)への影響(投与期間終了後にグルコースを経静脈投与)が検討されている。その結果として、このうち、糖尿病併発患者 6 名では、プラセボ投与群との比較(交差二重盲検試験)において、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中超低密度リポ蛋白質(VLDL)トリグリセリド濃度、血清中 VLDL コレステロール濃度の低値が認められた。

なお、血漿中総コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度、絶食時血中グルコース濃度、絶食時血漿中インスリン濃度、経静脈グルコース負荷試験におけるグルコース消失速度には影響は認められなかった。

また、糖尿病を併発していない患者 10 名では、プラセボ投与群との比較(交差二重盲検試験)において、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中超低密度リポ蛋白質(VLDL)トリグリセリド濃度、血清中 VLDL コレステロール濃度の低値が認められた。

なお、血漿中総コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール濃度、絶食時血中グルコース濃度、絶食時血漿中インスリン濃度、経静脈グルコース負荷試験におけるグルコース消失速度には影響は認められなかった。

(15389)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑬Vessby ら(1980)によって、スウェーデンにて、ベザフィブラート 600mg/day(200mg 錠を日毎 3 回)を 2 ヶ月間経口投与した高トリグリセリド血症患者 15 名(男性 10 名、女性 5 名、年齢 43~64 歳)への影響(一晚 12~14 時間絶食時静脈血)が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中トリグリセリド濃度、血清中コレステロール濃度、血清中超低密度リポ蛋白質(VLDL)トリグリセリド濃度、血清中 VLDL コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質(LDL)トリグリセリド濃度、血清中 HDL コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白質 Apo B 濃度、血清

中アポリポ蛋白質 Apo A-I 濃度、血清中アポリポ蛋白質 Apo A-II 濃度の低値、血清中高密度リポ蛋白質(HDL)トリグリセリド濃度、ポストヘパリン血漿中リパーゼ活性、経静脈脂質負荷試験(IVFITT)における fractional removal rate(K2 値)が認められた。

なお、血清中 LDL コレステロール濃度、絶食時血中グルコース濃度、絶食時血清中インスリン濃度には影響は認められなかった。(15399)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、コレステロール生合成抑制作用、ステロイド合成系への作用、脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、脂肪肝減少作用、グルコース代謝活性増強作用、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 PPAR α 標的の遺伝子への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、インスリン抵抗性改善作用、膵 β 細胞機能改善作用、炎症反応阻害作用、高トリグリセリド血症改善作用、血漿中インスリン濃度低下作用を示すこと、試験管内試験の報告において、11 β -HSD1 活性阻害作用(グルココルチコイド作用阻害)、アディポネクチン生成促進作用、インスリン分泌促進、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 PPAR γ 経路を介する作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表5に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：ベザフィブラート

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	コレステロール生合成抑制、ステロイド合成系への作用	①Velasco-Santamaría ら(2011)	△	○P	○
(2)代謝影響		①Matsui ら(1997) 評価未実施			
	脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用	②Nakano ら(2007)	△	○P	○
		③Jia ら(2004) 評価未実施			
		④Jia と Otsuki (2003) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
	脂肪肝減少作用、インスリン抵抗性改善作用、グルコース代謝活性増強	⑤Franko ら(2017)	△	○P	○
	ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 PPAR α 標的遺伝子への作用	⑥Chikahisa ら(2008)	△	○P	○
(3)前駆脂肪細胞への影響	11 β HSD1 活性阻害(グルココルチコイド作用阻害)、アディポネクチン生成促進	①Nakano ら(2007)	△	○P	○
(4)膵島組織への影響	インスリン分泌促進	①Yoshikawa ら(2001)	△	○P	○
(5)卵巣濾胞への影響	ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 PPAR γ 経路を介する作用	①Hara ら(2011)	△	○P	○
(6)肝がん細胞への影響		①Suzuki ら(2001) 評価未実施			
(7)ヒトへの投与試験		① Hiuge ら(2007)	×	—	×
	インスリン抵抗性改善、膵 β 細胞機能改善	②Tenenbaum ら(2007)	△	○P	○
		③Tenenbaum ら(2004) 評価未実施			
		④Node ら(2009) 評価未実施			
		⑤Jonkers ら(2003) 評価未実施			
	炎症反応阻害、高トリグリセリド血症改善	⑥Jonkers ら(2002)	△	○P	○
	インスリン抵抗性改善	⑦Kim ら(2003)	△	○P	○
		⑧Taniguchi ら(2001) 評価未実施			
		⑨Nagai ら(2000) 評価未実施			
		⑩Ogawa ら(2000) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
血漿中インスリン濃度低下作用	⑪Zambrana ら(1997)	△	○P	○
	⑫Riccardi ら(1989) 評価未実施			
	⑬Vessby ら(1980) 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、コレステロール生合成抑制作用、ステロイド合成系への作用、脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、脂肪肝減少作用、グルコース代謝活性増強作用、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 PPAR α 標的遺伝子への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、インスリン抵抗性改善作用、膵 β 細胞機能改善作用、炎症反応阻害作用、高トリグリセリド血症改善作用、血漿中インスリン濃度低下作用を示すこと、試験管内試験の報告において、11 β HSD1 活性阻害作用(グルココルチコイド作用阻害)、アディポネクチン生成促進作用、インスリン分泌促進、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 PPAR γ 経路を介する作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 15404: Velasco-Santamaría YM, Korsgaard B, Madsen SS and Bjerregaard P (2011) Bezafibrate, a lipid-lowering pharmaceutical, as a potential endocrine disruptor in male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 105 (1-2), 107-118.
- 15426: Matsui H, Okumura K, Kawakami K, Hibino M, Toki Y and Ito T (1997) Improved insulin sensitivity by bezafibrate in rats: relationship to fatty acid composition of skeletal-muscle triglycerides. *Diabetes*, 46 (3), 348-353.
- 15408: Nakano S, Inada Y, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Ishii T, Arai N, Ebihara K, Hosoda K, Maruyama K, Yamazaki Y, Shibata N and Nakao K (2007) Bezafibrate regulates the expression and enzyme activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in murine adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 292 (4), E1213-1222.
- 15412: Jia D, Yamamoto M, Otani M and Otsuki M (2004) Bezafibrate on lipids and glucose metabolism in obese diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 53 (4), 405-413.
- 15415: Jia D and Otsuki M (2003) Bezafibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activator, prevents pancreatic degeneration in obese and diabetic rats. *Pancreas*, 26 (3), 286-291.
- 15402: Franko A, Neschen S, Rozman J, Rathkolb B, Aichler M, Feuchtinger A, Brachthäuser L, Neff F, Kovarova M, Wolf E, Fuchs H, Häring HU, Peter A and Hrabě de Angelis M (2017) Bezafibrate ameliorates diabetes via reduced steatosis and improved hepatic insulin sensitivity in diabetic TallyHo mice. *Molecular Metabolism*, 6 (3), 256-266.
- 15407: Chikahisa S, Tominaga K, Kawai T, Kitaoka K, Oishi K, Ishida N, Rokutan K and Séi H (2008) Bezafibrate, a peroxisome proliferator-activated receptors agonist, decreases body temperature and enhances

- electroencephalogram delta-oscillation during sleep in mice. *Endocrinology*, 149 (10), 5262-5271.
- 15417: Yoshikawa H, Tajiri Y, Sako Y, Hashimoto T, Umeda F and Nawata H (2001) Effects of bezafibrate on beta-cell function of rat pancreatic islets. *European Journal of Pharmacology*, 426 (3), 201-206.
- 15405: Hara S, Takahashi T, Amita M, Igarashi H, Tsutsumi S and Kurachi H (2011) Bezafibrate restores the inhibition of FSH-induced follicular development and steroidogenesis by tumor necrosis factor-alpha through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathway in an *in vitro* mouse preantral follicle culture. *Biology of Reproduction*, 85 (5), 895-906.
- 15418: Suzuki Y, Urano T, Ihara H, Nakajima T, Nagai N, Takada Y, Taminato T and Takada A (2001) Bezafibrate attenuates the overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 messenger RNA by a combination of mono-unsaturated fatty acid and insulin in hepG2 cells. *Life Sciences*, 68 (16), 1827-1837.
- 15409: Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, Tanne D, Matas Z, Hibuse T, Fujita K, Nishizawa H, Adler Y, Motro M, Kihara S, Shimomura I, Behar S and Funahashi T (2007) Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27 (3), 635-641.
- 15410: Tenenbaum H, Behar S, Boyko V, Adler Y, Fisman EZ, Tanne D, Lapidot M, Schwammenthal E, Feinberg M, Matas Z, Motro M and Tenenbaum A (2007) Long-term effect of bezafibrate on pancreatic beta-cell function and insulin resistance in patients with diabetes. *Atherosclerosis*, 194 (1), 265-271.
- 15411: Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Goldenberg I, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L and Behar S (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 109 (18), 2197-2202.
- 15406: Node K, Inoue T, Boyko V, Goldberg I, Fisman EZ, Adler Y, Schwammenthal E, Matas Z, Behar S and Tenenbaum A (2009) Long-term effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate on *N*-terminal pro-B type natriuretic peptide in patients with advanced functional capacity impairment. *Cardiovascular Diabetology*, 8, 5.
- 15414: Jonkers IJ, Smelt AH, Hattori H, Scheek LM, van Gent T, de Man FH, van der Laarse A and van Tol A (2003) Decreased PLTP mass but elevated PLTP activity linked to insulin resistance in HTG: effects of bezafibrate therapy. *Journal of Lipid Research*, 44 (8), 1462-1469.
- 15416: Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A and Smelt AH (2002) Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *American Journal of Medicine*, 112 (4), 275-280.
- 15413: Kim JI, Tsujino T, Fujioka Y, Saito K and Yokoyama M (2003) Bezafibrate improves hypertension and insulin sensitivity in humans. *Hypertension Research*, 26 (4), 307-313.
- 15419: Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Tokuyama K, Nagata I, Fukunaga A, Kishimoto H, Doi K, Yamashita Y, Matsuura T, Kitatani N, Okumura T, Nagasaka S, Nakaishi S and Nakai Y (2001) Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and insulin secretion in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 50 (4), 477-480.
- 15421: Nagai T, Tomizawa T, Nakajima K and Mori M (2000) Effect of bezafibrate or pravastatin on serum lipid levels and albuminuria in NIDDM patients. *J Atheroscler Thromb*, 7 (2), 91-96.
- 15422: Ogawa S, Takeuchi K, Sugimura K, Fukuda M, Lee R, Ito S and Sato T (2000) Bezafibrate reduces blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 49 (3), 331-334.
- 15424: Zambrana JL, Velasco F, Castro P, Concha M, Vallés F, Montilla P, Jimenéz-Perepérez JA, López-Miranda J and Pérez-Jiménez F (1997) Comparison of bezafibrate versus lovastatin for lowering plasma insulin, fibrinogen, and plasminogen activator inhibitor-1 concentrations in hyperlipemic heart transplant patients. *American Journal of Cardiology*, 80 (7), 836-840.
- 15389: Riccardi G, Genovese S, Saldalamacchia G, Patti L, Marotta G, Postiglione A, Rivellese A, Capaldo B and Mancini M (1989) Effects of bezafibrate on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in hyperlipidemic patients with and without diabetes. *Atherosclerosis*, 75 (2-3), 175-181.
- 15399: Vessby B, Lithell H, Hellsing K, Ostlund-Lindqvist AM, Gustafsson IB, Boberg J and Ledermann H (1980) Effects of bezafibrate on the serum lipoprotein lipid and apolipoprotein composition, lipoprotein triglyceride removal capacity and the fatty acid composition of the plasma lipid esters. *Atherosclerosis*, 37 (2), 257-269.

VI. サリチル酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

サリチル酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、代謝影響、甲状腺ホルモン活性化への影響、膵細胞への影響、ヒトへの投与試験に関する報告がある。

※参考 (1)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Davisら(1996)によって、サリチル酸(Aldrich、Na塩) 20、80、200mg/kg/dayを妊娠15日目から21日目まで経口投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/dayのばく露群で生存仔出産率の低値、母動物出産所要時間の高値が認められた。なお、母動物増加体重、母動物妊娠期間、同腹産仔数、同腹新生仔数、新生仔体重、新生仔性比には影響は認められなかった。(15334)

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため。

(2)代謝影響

①Philippsら(1984)によって、サリチル酸(Torigian Laboratories、Na塩) 100～300mg/kg(胎仔体重換算)を単回経静脈投与したヒツジ胎仔(母動物の妊娠期間124～141日目に相当)への影響(投与から約60分後にグルコースを経静脈投与し血漿中グルコース濃度を50mg/dL以上とした処置後)が検討されている。その結果として、200mg/kg以上のばく露群で血漿中インスリン濃度(グルコース投与30、60分後)、血漿中プロスタグランジンE濃度(グルコース投与60分後)の低値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(グルコース投与60分後まで)には影響は認められなかった。

なお、2～4日齢ヒツジ新生仔(胎仔よりもグルコースによるインスリン応答が顕著)においては、同様のグルコース処理によっても血漿中インスリン濃度の低値が認められなかった(詳細データの提示なし)。(15344)(評価結果の略号：×一、以下同じ)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験動物の入手先の記載がない点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：インスリン分泌抑制作用

②Millerら(1985)によって、サリチル酸(Torigian Laboratories、Na塩) 0.45mg/kg/minを330分間経静脈投与した雌イヌへの影響(投与開始120分後からインスリン0.275mU/kg/minを150分間経静脈投与)が検討されている。その結果として、血漿中グルコース消費速度(165分後)、血漿中グルカゴン濃度(195分後)、血漿中コルチゾール濃度(240分後)、血漿中エピネフリン濃度(180～255分後)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース産生速度、血漿中グルコース濃度、血漿中ノルエピネフリン濃度には影響は認められなかった。(15342)(×一)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験動物の入手先の記載がない点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：インスリンの肝臓グルコース生成抑制作用

(3)甲状腺ホルモン活性化への影響

①Chopraら(1980)によって、サリチル酸(Eastman Kodak、Na塩) 560、1,400、2,800μM(=Na塩換

算で 90,000、220,000、450,000 $\mu\text{g/L}$ の濃度で雄 SD ラット由来肝臓組織によるサイロキシンからトリヨードサイロニンへの変換能比活性への影響が検討(Lineweaver-Burk 解析)されている。その結果として、 K_i 値 480 μM (=77,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度で競合的阻害が認められた。

また、サリチル酸(Eastman Kodak、Na 塩) 560、1,400、2,800 μM (=Na 塩換算で 90,000、220,000、450,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度で雄 SD ラット由来肝臓組織によるサイロキシンからリバーストリヨードサイロニンへの変換能比活性への影響が検討(Lineweaver-Burk 解析)されている。その結果として、 K_i 値 4,200 μM (=670,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度で競合的阻害が認められた。

また、サリチル酸(Eastman Kodak、Na 塩) 24、48mg/day (剖検時の平均体重 146、142g 換算では 164、338mg/kg/day)を 4 日間(約 7 時間隔に日毎 2 等分割)腹腔内投与した雄 SD ラット(体重 130~170g、日齢又は週齢の記載なし、投与群及び対照群ともにサイロキシン 1.5 $\mu\text{g/day}$ を同時腹腔内投与)への影響が検討されている。その結果として、24mg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度、肝臓組織によるサイロキシンからトリヨードサイロニンへの変換能比活性の低値、48mg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度、肝臓組織によるリバーストリヨードサイロニンからジヨードサイロニンへの変換能比活性の低値、肝臓中非蛋白質チオール基濃度の高値が認められた。なお、肝臓中総チオール基濃度には影響は認められなかった。(15356)(×—)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験動物の入手先の記載がない点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

(4)膵細胞への影響

①Metz ら(1982)によって、サリチル酸(Torigian Laboratories、Na 塩) 32,000,000 μM (=Na 塩換算で 200,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 1 時間(グルコース 300mg/dL 共存下)ばく露したラット膵細胞(2~3 日齢雄 SD ラット由来の培養細胞、内分泌細胞が 50%を占め B/D/D/F 細胞の存在比 6/2/1/1)への影響が検討されている。その結果として、インスリン分泌量の高値が認められた。(15353)(×—)

想定される作用メカニズム：不明

(5)ヒトへの投与試験

①Xiao ら(2009)によって、カナダにて、サリチル酸(Stella Pharmaceutical Canada、Na 塩) 4.5g/day(日毎 3 等分割)を 1 週間経口投与した過体重(BMI25 以上)又は肥満(BMI30 以上)男性 6 名(平均年齢 48.7 \pm 3.2 歳、BMI 以外の項目は健常な白人、II 型糖尿病及びグルコース不耐性の家系を除外)への影響(投与後更に生理食塩水の経静脈投与 48 時間)が検討されている。その結果として、Hyperglycemic clamp (グルコース経静脈投与による高血糖症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリンクリアランス速度の低値、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中インスリン分泌速度、血漿中 C-ペプチド濃度には影響は認められなかった。

また、Euglycemic Hyperinsulinemic clamp (インスリン経静脈投与による高インスリン血症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、インスリン感受性指数、インスリン分泌指数、血漿中インスリンクリアランス速度の低値、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中グルコース増加速度には影響は認められなかった。

なお、絶食(グルコース投与もインスリン投与も行わない)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中 C-ペプチド濃度、血漿中トリグリセ

リド濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度には影響は認められなかった。

また、サリチル酸(Stella Pharmaceutical Canada、Na 塩) 4.5g/day(日毎3等分割)を1週間経口投与した過体重(BMI25以上)又は肥満(BMI30以上)男性6名(平均年齢48.7±3.2歳、BMI以外の項目は健常な白人、II型糖尿病及びグルコース不耐性の家系を除外)への影響(投与後更に脂肪乳剤及びヘパリン含有食塩水の経静脈投与による血漿中遊離脂肪酸濃度上昇処置48時間)が検討されている。その結果として、**Hyperglycemic clamp**(グルコース経静脈投与による高血糖症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中インスリンクリアランス速度、血漿中インスリン分泌速度、血漿中C-ペプチド濃度には影響は認められなかった。

また、**Euglycemic Hyperinsulinemic clamp**(インスリン経静脈投与による高インスリン血症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリンクリアランス速度の低値、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中グルコース増加速度、インスリン感受性指数、インスリン分泌指数には影響は認められなかった。

また、絶食(グルコース投与もインスリン投与も行わない)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中C-ペプチド濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度には影響は認められなかった。

(15325)(○○P)

想定される作用メカニズム：インスリンクリアランス低下作用

②Giuglianoら(1985)によって、イタリアにて、サリチル酸(Na 塩) 40mg/minを120分間経静脈投与したインスリン依存性糖尿病患者(IDDM: insulin-dependent diabetes)12名(男女各6名、平均年齢28±2歳)への影響(投与開始後から60分間インスリン0.15mU/kg/min経静脈投与、更に投与60分後から60分間インスリン1mU/kg/min経静脈投与)が検討されている。

その結果として、発症歴45日以内のIDDM患者(男性2名、女性3名)では、非投与(生理食塩水を120分間経静脈投与)時との比較において、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与0-120分間曲線下面積(AUC))、血漿中グルカゴン濃度(極大値)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度(減少速度)、血漿中グルコース濃度(回復速度)には影響は認められなかった。

また、発症歴1～5年間のIDDM患者(男性4名、女性3名)では、非投与(生理食塩水を120分間経静脈投与)時との比較において、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与0～120分間AUC)、血漿中グルカゴン濃度(極大値)、血漿中グルコース濃度(回復速度)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度(減少速度)には影響は認められなかった。

また、サリチル酸(Na 塩) 40mg/minを120分間経静脈投与した健常者10名(男女各5名、平均年齢27±2歳)への影響(投与60分後から60分間インスリン1mU/kg/min経静脈投与)が検討されている。その結果として、非投与(生理食塩水を120分間経静脈投与)時との比較において、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与0～120分間AUC)、血漿中グルカゴン濃度(極大値)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度(減少速度)、血漿中グルコース濃度(回復速度)には影響は認められなかった。(15343)(△○P)

想定される作用メカニズム：グルカゴン分泌抑制作用

③Brassら(1984)によって、米国にて、サリチル酸(Na 塩) 40mg/minを120分間経静脈投与したII型糖尿病患者7名(平均年齢52.8±2.2歳、理想体重率125±4.5%、平均絶食時血糖平均値

211±28mg/dL)への影響(投与開始と同時にインスリン1 U/kg/min を血糖値が 80~100mg/dL に低下するまで 45~160 分間経静脈投与)が検討されている。その結果として、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血中グルカゴン濃度の高値が認められた。なお、血中アドレナリン濃度、血中ノルアドレナリン濃度、血中膵臓ポリペプチド濃度には影響は認められなかった。(15345)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

④ Metz ら(1980)によって、米国にて、サリチル酸(Na 塩) 40mg/min を 120 分間経静脈投与した健常男性 8 名(平均年齢 34±7 歳、理想体重率 108±11%)への影響(投与開始 90 分後にインスリン 0.05 U/kg を同時経静脈投与)が検討されている。その結果として、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血漿中エピネフリン濃度(最高値)、血漿中エピネフリン濃度(インスリン投与 0~45 分間曲線下面積(AUC))、血漿中ノルエピネフリン濃度(インスリン投与 0~45 分間 AUC)、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与 0~60 分間 AUC)、血漿中遊離脂肪酸濃度(インスリン投与 0~120 分間 AUC)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度低下速度、血漿中グルコース濃度回復速度、心拍数(最高値)には影響は認められなかった。(15357)(△○P)

想定される作用メカニズム：副腎髄質への作用

⑤ Halter と Metz (1982)によって、米国にて、サリチル酸(Na 塩) 40mg/min を 120 分間経静脈投与した健常男性 6 名(平均年齢 31±5 歳、理想体重率 109±12%)への影響(投与開始 90 分後にインスリン 0.05 U/kg を同時経静脈投与)が検討されている。その結果として、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度(インスリン投与後 30、35、40、45 分後)、血漿中コルチゾール濃度(インスリン投与後 30、60 分後)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中グルコース濃度(最低値)には影響は認められなかった。(15352)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、ヒトへの投与試験の報告において、インスリンクリアランス低下作用、グルカゴン分泌抑制作用、副腎髄質への作用、視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 6 に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：サリチル酸

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)発達影響	①Davis ら(1996) 評価未実施			
(2)代謝影響	インスリン分泌抑制作用 ①Philipps ら(1984)	×	—	×
	インスリンの肝臓グルコース生成抑制作用 ②Miller ら(1985)	×	—	×
(3)甲状腺ホルモン活性化への影響	抗甲状腺ホルモン様作用 ①Chopra ら(1980)	×	—	×
(4)膵細胞への影響	①Metz ら(1982)	×	—	×
(5)ヒトへの投与試験	インスリンクリアランス低下作用 ①Xiao ら(2009)	○	○P	○
	グルカゴン分泌抑制作用 ②Giugliano ら(1985)	△	○P	○
	③Brass ら(1984)	△	?	—
	副腎髄質への作用 ④Metz ら(1980)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—副腎軸への作用 ⑤Halter と Metz (1982)	△	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	ヒトへの投与試験の報告において、インスリンクリアランス低下作用、グルカゴン分泌抑制作用、副腎髄質への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

15334: Davis DP, Daston GP, Odio MR, York RG, and Kraus AL (1996) Maternal reproductive effects of oral salicylic acid in Sprague-Dawley rats. Toxicology Letters, 84 (3), 135-141.
 15344: Philipps AF, Matty PJ, Porte PJ, and Raye JR (1984) Inhibition of glucose-induced insulin secretion by indomethacin and sodium salicylate in the fetal lamb. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 148 (4), 481-487.
 15342: Miller JD, Ganguli S, and Sperling MA (1985) Indomethacin and salicylate modulate effect of insulin on glucose kinetics in dogs. American Journal of Physiology, 248 (6 Pt 1), E648-655.
 15356: Chopra IJ, Solomon DH, Chua Teco G, and Nguyen AH (1980) Inhibition of hepatic outer ring

- monodeiodination of thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine by sodium salicylate. *Endocrinology*, 106 (6), 1728-1734.
- 15353: Metz S, Fujimoto W, and Robertson RP (1982) Modulation of insulin secretion by cyclic AMP and prostaglandin E: the effects of theophylline, sodium salicylate and tolbutamide. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 31 (10), 1014-1022.
- 15325: Xiao C, Giacca A, and Lewis GF (2009) The effect of high-dose sodium salicylate on chronically elevated plasma nonesterified fatty acid-induced insulin resistance and β -cell dysfunction in overweight and obese nondiabetic men. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 297 (5), E1205-1211.
- 15343: Giugliano D, Giannetti G, Di Pinto P, Cerciello T, Ceriello A, and D'Onofrio F (1985) Normalization by sodium salicylate of the impaired counterregulatory glucagon response to hypoglycemia in insulin-dependent diabetes. A possible role for endogenous prostaglandins. *Diabetes*, 34 (6), 521-525.
- 15345: Brass EP, Halter JB, Ensink JW, and Robertson RP (1984) Effect of sodium salicylate on hormonal responses to hypoglycaemia in type II diabetics. *Clinical Endocrinology*, 21 (6), 649-655.
- 15357: Metz S, Halter J, and Robertson RP (1980) Sodium salicylate potentiates neurohumoral responses to insulin-induced hypoglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51 (1), 93-100.
- 15352: Halter JB and Metz SA (1982) Sodium salicylate augments the plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to insulin hypoglycemia in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54 (1), 127-120.