

アミオダロン (CAS no. 1951-25-3)

文献信頼性評価結果

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

○：既存知見から示唆された作用

-：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

アミオダロンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、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、甲状腺ホルモン合成への影響、サイロキシンからトリヨードサイロニンへの変換障害による甲状腺機能低下作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用を示すこと、疫学的調査において、抗アンドロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

(1)生態影響

- Raldúa と Babin (2009)によって、アミオダロン(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 1 µg/L(=635nM)(遊離アミン体換算設定濃度)に受精後 48 時間から孵化後 120 時間までばく露したゼブラフィッシュ (*Danio rerio*)受精卵への影響が検討されている。その結果として、甲状腺濾胞におけるサイロキシン濃度の低値(サイロキシン免疫蛍光染色による)が認められた。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成への影響

(2)甲状腺影響

- Wiersinga と Broenink (1991)によって、アミオダロン(Sanofi、塩酸塩と思われる) 50、100、150mg/kg/day(遊離アミン体換算と思われる)を2週間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中サイロキシン濃度の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中トリヨードサイロニン濃度の低値、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中コレステロール濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：サイロキシンからトリヨードサイロニンへの変換障害による甲状腺機能低下

- Hudig F ら(1997)によって、アミオダロン(Sanofi、塩酸塩と思われる) 100mg/kg/day(遊離アミン体換算と思われる)を14日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血漿及び肝臓中トリヨードサイロニン濃度、血漿中トリグリセリド濃度、肝臓中 LDL 受容体 mRNA 相対発現量の低値、肝臓絶対重量、血漿中サイロキシン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中 LDL コレステロール濃度、血漿中 HDL コレステロール濃度の高値が認められた。

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

(3)抗エストロゲン作用

- Ezechiasz ら(2016)によって、アミオダロン(塩酸塩、Sigma-Aldrich、98%) 0.15~31 μ M(=97~2,000 μ g/L)(遊離アミン体換算)の濃度に2日間ばく露(17 β -エストラジオール 9.18pM 共存下)したヒト乳がん細胞 T47D への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 10.59 μ M(=18,700 μ g/L)の濃度でエストロゲン誘導性サイトカイン CXCL12 分泌量の濃度依存的低値が認められた。

また、アミオダロン(塩酸塩、Sigma-Aldrich、98%) 1.41 μ M(=910 μ g/L)(遊離アミン体換算)の濃度に2.5時間ばく露(17 β -エストラジオール 416 μ g/L 共存下)した酵母(エストロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン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。

(4)抗甲状腺ホルモン作用

- Li ら(2014)によって、アミオダロン(塩酸塩、Shanghai Pharmaceutical) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0645、0.645、6.45、64.5、645、6,450 μ g/L)(遊離アミン体換算)の濃度に一昼夜ばく露(トリヨードサイロニン 0.25 μ M 共存下)した酵母(ヒト甲状腺ホルモン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン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 β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、RIC₂₀ (20% relative inhibitory concentration)値 0.0078 μ M(=5.0 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。
- Kimura-Kuroda ら(2002)によって、アミオダロン(Sigma、塩酸塩と思われる) 0.1 μ M(=64.5 μ g/L)(遊離アミン体換算)の濃度に20日間ばく露(サイロキシシン 50nM 共存下)した小脳培養細胞(BALB/C マウス由来)への影響が検討されている。その結果として、プリキンエ細胞樹状突起面積の低値が認められた。

(5)疫学的調査

- Vorperian ら(1997)によって、アミオダロンについて、うっ血性心不全又は心筋梗塞後症候群の男性患者を対象に1991年から1995年にかけて公表された4研究(二重盲検プラセボ投与対照群を設定)のメタアナリシスが報告されている。その結果として、投与群(738名、日毎平均52~330mg/dayを24~45ヶ月間継続)と非投与群(727名)とのPeto-modified Mantel-Haenszel法によるオッズ比比較において、甲状腺有害影響発症率、神経有害影響発症率、皮膚有害影響発症率、眼有害影響発症率、徐脈有害影響発症率の高値が認められた。なお、肝臓有害影響発症率、胃腸有害影響発症率、肺有害影響発症率には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：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

- Dobs ら(1991)によって、アミオダロンについて、米国 Maryland 州(Johns Hopkins Cardiac Arrhythmia Clinic)にて抗不整脈治療を長期受診中の男性患者を対象に、血清中ホルモン濃度に及ぼす影響が検討されている。その結果として、投与群(18名、年齢68 \pm 8歳、試験時において2名が200mg/day及び16名が400mg/dayを3.5 \pm 1.6年間継続)及び非投与群(26名、年齢65 \pm 8歳)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、血清中総サイロキシシン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。なお、血清中総テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中

総エストラジオール濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用（精巣の触診結果より）、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

参考文献

- Raldúa D and Babin PJ (2009) Simple, rapid zebrafish larva bioassay for assessing the potential of chemical pollutants and drugs to disrupt thyroid gland function. *Environmental Science & Technology*, 43 (17), 6844-6850.
- Liu YW and Chan WK (2002) Thyroid hormones are important for embryonic to larval transitory phase in zebrafish. *Differentiation*, 70 (1), 36-45.
- Verstraelen S, Peers B, Maho W, Hollanders K, Remy S, Berckmans P, Covaci A and Witters H (2016) Phenotypic and biomarker evaluation of zebrafish larvae as an alternative model to predict mammalian hepatotoxicity. *Journal of Applied Toxicology*, 36 (9), 1194-1206.
- Jomaa B, Hermsen SA, Kessels MY, van den Berg JH, Peijnenburg AA, Aarts JM, Piersma AH and Rietjens IM (2014) Developmental toxicity of thyroid-active compounds in a zebrafish embryotoxicity test. *Altex*, 31 (3), 303-317.
- Özkaya AK, Dilber E, Gürgen SG, Kutlu O, Cansu A and Gedik Y (2016) Effects of chronic amiodarone treatment on rat testis. *Acta Histochemica*, 118 (3), 271-277.
- Wiersinga WM and Broenink M (1991) Amiodarone induces a dose-dependent increase of plasma cholesterol in the rat. *Hormone and Metabolic Research*, 23 (2), 94-95.
- Hudig F, Bakker O and Wiersinga WM (1997) Tri-iodothyronine prevents the amiodarone-induced decrease in the expression of the liver low-density lipoprotein receptor gene. *Journal of Endocrinology*, 152 (3), 413-421.
- Ernst MC, Sinal CJ and Pollak PT (2010) Influence of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) activity on adverse effects associated with amiodarone exposure in mice. *Pharmacological Research*, 62 (5), 408-415.
- McCarthy TC, Pollak PT, Hanniman EA and Sinal CJ (2004) Disruption of hepatic lipid homeostasis in mice after amiodarone treatment is associated with peroxisome proliferator-activated receptor-alpha target gene activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311 (3), 864-873.
- Ezechiaš M, Janochová J, Filipová A, Křesinová Z and Cajthaml T (2016) Widely used pharmaceuticals present in the environment revealed as *in vitro* antagonists for human estrogen and androgen receptors. *Chemosphere*, 152, 284-291.
- Kimura-Kuroda J, Nagata I, Negishi-Kato M, and Kuroda Y (2002) Thyroid hormone-dependent development of mouse cerebellar Purkinje cells *in vitro*. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 137 (1), 55-65.
- Li J, Ren S, Han S, and Li N (2014) A yeast bioassay for direct measurement of thyroid hormone disrupting effects in water without sample extraction, concentration, or sterilization. *Chemosphere*, 100, 139-145.
- Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, and January CT (1997) Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 30 (3), 791-798.
- Dobs AS, Sarma PS, Guarnieri T, and Griffith L (1991) Testicular dysfunction with amiodarone use. *Journal of the American College of Cardiology*, 18 (5), 1328-1332.