

ベザフィブラート (CAS no. 41859-67-0)

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

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、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。

(1)生態影響

● Velasco-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。

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±100、33,000±2,300、70,000±2,00ppm 及び水中測定濃度 8.8±2.4、80±18、201±81µg/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

- Nakano 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*CPT1* 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。

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

- Franko 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。

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

- Chikahisa 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 *Clps* (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。

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

(3)前駆脂肪細胞への影響

- Nakano 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)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。

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

- Yoshikawa 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。

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

- Hara 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。

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)ヒトへの投与試験

- Tenenbaum 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。

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

- Jonkers 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。

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

- Kim 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 \pm 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。

想定される作用メカニズム：インスリン抵抗性改善

- Zambrana 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 α 2-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。

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

参考文献

- 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.
- 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.
- 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 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in murine adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 292 (4), E1213-1222.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kim JJ, Tsujino T, Fujioka Y, Saito K and Yokoyama M (2003) Bezafibrate improves hypertension and insulin sensitivity in humans. *Hypertension Research*, 26 (4), 307-313.
- 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.
- 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.
- 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.

Zambrana JL, Velasco F, Castro P, Concha M, Vallés F, Montilla P, Jiménez-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.

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.

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.

(令和3年度第1回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-2より抜粋)