

メフェナム酸 (CAS no. 61-68-7)

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

メフェナム酸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、魚類のホルモン代謝系への影響、ミジンコの繁殖への影響、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、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、試験管内試験の報告において、細胞内カルシウムイオン濃度への影響、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆された。

(1)生態影響

● Collard ら(2013)によって、メフェナム酸 1、10、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 14 日間ばく露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、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中 *era* mRNA 相対発現量の低値、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣中 *hmgra* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 β hsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 β hsd* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 0.1、1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精卵から 32 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 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長、体重(乾燥重量)の低値、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率の低値が認められた。なお、肥満度、孵化までの所要時間、孵化率、全身中ビテロゲニン濃度には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 63、125、250、500、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 7 日間ばく露したタマミジンコ(*Moina macrocopa*)への影響が検討されている。その結果として、125 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で出産毎産仔数の低値、250 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、母動物生存率、初出産に至るまでの所要日数、増殖速度には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 0.01、0.1、1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で総産仔数、出産毎産仔数の低値が認められた。なお、母動物生存率、母動物体長、初出産に至るまでの所要日数、増殖速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：魚類のホルモン代謝系への影響、ミジンコの繁殖への影響

(2)生殖影響

- Sanfilippo ら(1983)によって、メフェナム酸 15mg/kg を発情間期に単回筋肉内投与した雌 SD ラット(入手時 90 日齢)への影響(投与 24 時間後)が検討されている。その結果として、子宮中エストロゲン受容体濃度(サイトゾル蛋白質重量当)の高値(発情周期の乱れを伴う)が認められた。

また、メフェナム酸 15mg/kg を発情前期に単回筋肉内投与した雌 SD ラット(入手時 90 日齢)への影響(投与 6 時間後)が検討されているが、子宮中エストロゲン受容体濃度(サイトゾル蛋白質重量当)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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(3)甲状腺影響

- Koizumi ら(1984)によって、メフェナム酸 25mg/rat を単回皮下投与した雄 Wistar ラット(甲状腺摘出处置後、投与開始までサイロキシン 16 μ g/kg/day を 14 日間腹腔内投与、)への影響(サイロキシン最終投与 5 時間後に単回皮下投与してから 3 時間後)が検討されている。その結果として、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の低値、下垂体中トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、血漿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。

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—甲状腺副腎軸への作用

注：本文献では、ヒトボランティア試験も実施しており、視床下部—下垂体—甲状腺副腎軸への作用を示唆する結果が得られている。しかし、インフォームドコンセントに関する記載がない等、不備が散見されるため、ヒトボランティア試験に関する記載部分については信頼性評価対象外とした。

(4)抗甲状腺ホルモン作用

- Munro ら(1989)によって、メフェナム酸 0.1～1 μ M(=24.1～241 μ g/L)の濃度でヒトトランスサイレチンによる標識サイロキシン 0.1～0.33nM に対する結合阻害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(サイロキシンの K_a 値 0.042 μ M の 26.5%)。

また、メフェナム酸 1～10 μ M(=241～2,410 μ g/L)の濃度でヒト血清中サイロキシン結合グロブリンによる標識サイロキシン 0.001nM に対する結合阻害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(サイロキシンの K_a 値 0.30 μ M の 0.0027%)。

- Karami-Tehrani ら(2001)によって、メフェナム酸 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1 μ M(=0.00241、0.0241、0.241、2.41、24.1 μ g/L)の濃度でヒト血清による標識サイロキシン 30pM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=24.1 μ g/L)以上の濃度で標識結合率の低値(有意差検定なし)が認められた。
- Topliss ら(1989)によって、メフェナム酸 0.1、1、10、50 μ M(=24.1、241、2,410、12,100 μ g/L)の濃度でラット肝臓がん細胞 H4 による標識トリヨードサイロニンに対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 45 μ M(=10,900 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。
- Topliss ら(1988)によって、メフェナム酸 5、50、500 μ M(=1,210、12,100、121,000 μ g/L)の濃度でラット肝臓細胞核分画による標識トリヨードサイロニン 10nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、500 μ M(=121,000 μ g/L)の濃度で標識結合率の低値が認められ

た。

(5)細胞内カルシウムイオン濃度への影響

- Klose ら(2011)によって、メフェナム酸(濃度の記載不明瞭)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したヒト胎児腎臓細胞 Flip-in T-Rex293 (HEK293 から作成)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 6.6 μ M(=1,600 μ g/L)の濃度で TRP (Transient receptor potential) M3 発現下での細胞内カルシウムイオン濃度の低値が認められた。なお、TRPC6、TRPM2 又は TRPV4 発現下での細胞内カルシウムイオン濃度には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 30 μ M(=7,200 μ g/L)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したヒト胎児腎臓細胞 HEK293 への影響が検討されている。その結果として、細胞内カルシウムイオン濃度、外向き電流、内向き電流の抑制が認められた。

また、メフェナム酸 30 μ M(=7,200 μ g/L)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したラット膵臓 β 細胞 INS-IE への影響が検討されている。その結果として、細胞内カルシウムイオン濃度、グルコース誘導性インスリン分泌の抑制が認められた。なお、グルコース誘導性インスリン分泌の抑制はプログネノロン硫酸非共存下でも認められた。

また、メフェナム酸 30 μ M(=7,200 μ g/L)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したラット膵島細胞(初代培養)への影響が検討されている。その結果として、細胞内カルシウムイオン濃度の抑制が認められた。

想定される作用メカニズム：抗プログネノロン硫酸作用、インスリン分泌抑制作用

(6)ステロイド代謝酵素への影響

- Knights ら(2009)によって、メフェナム酸 0.05～5 μ M(=12.1～1,210 μ g/L)の濃度でヒト UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 2B7 による 18 β -グルクロニル化活性(アルドステロン 300 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.1 μ M(=24.1 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05～5 μ M(=12.1～1,210 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームによる 18 β -グルクロニル化活性(アルドステロン 500 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.3 μ M(=72.4 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05～5 μ M(=12.1～1,210 μ g/L)の濃度でヒト腎臓皮質ミクロソームによる 18 β -グルクロニル化活性(アルドステロン 300 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 1.0 μ M(=241 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイド代謝、アルドステロン抱合阻害

- Mano ら(2008)によって、メフェナム酸 0.05～20 μ M(=12.1～4,830 μ g/L)の濃度でラット肝臓ミクロソームによる 3 β -グルクロニル化活性(17 β -エストラジオール 20 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 20 μ M(=4,830 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05～20 μ M(=12.1～4,830 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームによる 3 β -グルクロニル化活性(17 β -エストラジオール 10 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 42 μ M(=10,100 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05～20 μ M(=12.1～4,830 μ g/L)の濃度でイヌ肝臓ミクロソームによる 3 β -グルクロニル化活性(17 β -エストラジオール 20 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 75 μ M(=18,100 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイド代謝、エストラジオール抱合阻害

参考文献

- Collard HR, Ji K, Lee S, Liu X, Kang S, Kho Y, Ahn B, Ryu J, Lee J and Choi K (2013) Toxicity and endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) and two freshwater invertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) after chronic exposure to mefenamic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 94, 80-86.
- Sanfilippo JS, Teichman J, Melvin JR, Osyamkpe CO and Wittliff JL (1983) Influence of certain prostaglandin synthetase inhibitors on cytoplasmic estrogen receptors in the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 145 (1), 100-104.
- Koizumi Y, Sato A, Yamada T and Inada M (1984) Effect of mefenamic acid on plasma protein-thyroid hormone interaction, monodeiodination of thyroxine, urinary excretion of tri-iodothyronine and thyrotropin regulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 11 (3), 291-299.
- Munro SL, Lim CF, Hall JG, Barlow JW, Craik DJ, Topliss DJ and Stockigt JR (1989) Drug competition for thyroxine binding to transthyretin (prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68 (6), 1141-1147.
- Karami-Tehrani F, Salami S and Mokarram P (2001) Competition of tamoxifen with thyroxine for TBG binding: ligand binding assay and computational data. *Clinical Biochemistry*, 34 (8), 603-606.
- Topliss DJ, Kolliniatis E, Barlow JW, Lim CF and Stockigt JR (1989) Uptake of 3,5,3'-triiodothyronine by cultured rat hepatoma cells is inhibitable by nonbile acid cholephils, diphenylhydantoin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Endocrinology*, 124 (2), 980-986.
- Topliss DJ, Hamblin PS, Kolliniatis E, Lim CF and Stockigt JR (1988) Furosemide, fenclofenac, diclofenac, mefenamic acid and meclofenamic acid inhibit specific T3 binding in isolated rat hepatic nuclei. *Journal of Endocrinological Investigation*, 11 (5), 355-360.
- Klose C, Straub I, Riehle M, Ranta F, Krautwurst D, Ullrich S, Meyerhof W and Harteneck C (2011) Fenamates as TRP channel blockers: mefenamic acid selectively blocks TRPM3. *British Journal of Pharmacology*, 162 (8), 1757-1769.
- Yokota H, Eguchi S, Hasegawa S, Okada K, Yamamoto F, Sunagawa A, Tanaka M, Yamamoto R and Nakano E (2016) Assessment of *in vitro* antioviulatory activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and comparison with *in vivo* reproductive toxicities of medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology*, 31 (12), 1710-1719.
- Knights KM, Winner LK, Elliot DJ, Bowalgaha K and Miners JO (2009) Aldosterone glucuronidation by human liver and kidney microsomes and recombinant UDP-glucuronosyltransferases: inhibition by NSAIDs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68 (3), 402-412.

Karjalainen MJ, Neuvonen PJ and Backman JT (2008) *In vitro* inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of *in vivo* interactions. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 103 (2), 157-165.

Mano Y, Usui T and Kamimura H (2008) Species differences in inhibition potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs against estradiol 3beta-glucuronidation between rats, dogs, and humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97 (7), 2805-2810.

(平成 29 年度第 2 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1-1 より抜粋)