

バルプロ酸 (CAS no. 99-66-1)

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

バルプロ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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、雌ラットに対する抗エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、エストロゲン受容体 α 発現促進作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アンドロゲンとの複合作用、抗プロゲステロン作用、前立腺がん細胞における細胞増殖抑制作用及びアポトーシス促進作用、前立腺がん細胞への影響(エストロゲン受容体への影響は間接的と考えられた事例も含む)、ステロイド産生影響、ラット莢膜/間質細胞でのステロイド合成への間接的な影響、メラトニン受容体への影響を示すこと、ヒトへの投与試験において、成長ホルモンへの影響、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、メラトニン分泌調節機能の低下、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、インスリン抵抗性促進、テストステロン合成系への影響、プロラクチン分泌抑制、ステロイド合成系への影響、アンドロゲン作用、アンドロステンジオン濃度上昇作用、黄体形成ホルモン分泌阻害作用を示すことが示唆された。

なお、本物質は、カルボン酸(CAS 99-66-1)、Na 塩(CAS 1069-66-5)又はその混合物として、錠剤からシロップまで多様な形態で入手可能であり、Depakin®、Depakine®、Divalproex (バルプロ酸の別名) sodium、Epilim®、Epival®、P4543 (Sigma-Aldrich 製品番号)、Valpakine®等と呼称される場合はNa 塩であるかNa 塩を含有する場合が多かった。

(1) 生殖影響

- Taubøll ら(1999)によって、バルプロ酸(Na 塩混合物と思われる、Desitin Pharma) 50、200mg/kg/day を約 80 日齢から 90 日間経口投与経口投与した雌 Wistar ラットへの影響(最終投与 4 時間後)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清中テストステロン濃度の低値、卵巢絶対重量、卵巢中卵胞囊胞数の高値、200mg/kg/day のばく露群で卵巢中卵胞囊胞数の高値が認められた。なお、体重、同腹黄体数、同腹卵胞数、血清中遊離テストステロン濃度、血清中 17β -エストラジオール濃度、血清中プロゲステロ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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Ibrahim ら(2019)によって、バルプロ酸(Na 塩、local pharmacy) 200mg/kg/day を 21 週齢から 90 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、同腹卵胞数、同腹卵胞状卵胞数、同腹黄体数、卵巢中形質転換増殖因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$: transforming growth factor $\beta 1$) 蛋白質相対発現量、卵巢中増殖細胞核抗原(PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen)蛋白質相対発現量、血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、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低値、同腹閉鎖卵胞数、血清中テストステロン濃度の

高値が認められた。

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先の記載が不明瞭な点(local pharmacy)に注意を要すると判断された。

(2) 脳神経及び行動影響

- Douma ら(2014)によって、バルプロ酸(Na 塩、Sigma-Aldrich) 60、120、240mg/kg/day を 9～16 週齢にて単回腹腔投与した野生型 C57BL/6J マウスへの影響(投与終了 30 分後に聴覚驚愕反応試験)が検討されている。その結果として、240mg/kg/day のばく露群で驚愕強度の低値、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められた。なお、プレパルス阻害(PPI: prepulse inhibition)率には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸(Na 塩、Sigma-Aldrich) 60、120、240mg/kg/day を 9～16 週齢にて単回腹腔投与した遺伝子組み換え C57BL/6J マウス(コルチコトリピン放出因子を過剰発現した双極性障害モデル)への影響(投与終了 30 分後に聴覚驚愕反応試験)が検討されている。その結果として、120、240mg/kg/day のばく露群血清中コルチコステロン濃度の高値、240mg/kg/day のばく露群で PPI 率の低値が認められた。なお、驚愕強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：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

(3) エストロゲン作用

- Stempin ら(2013)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 1、10、100、500、1,000、2,000、3,000 μ M(=144、1,440、14,400、72,100、144,000、288,000、433,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎仔腎細胞 HEC293 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポータージーンアッセイ(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。その結果として、1,000 μ M(=144,000 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 1、10、100、500、1,000、2,000、3,000 μ M(=144、1,440、14,400、72,100、144,000、288,000、433,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎仔腎細胞 HEC293 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(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。その結果として、2,000 μ M(=288,000 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 1、10、100、500、1,000、2,000、3,000 μ M(=144、1,440、14,400、72,100、144,000、288,000、433,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト胎仔腎細胞 HEC293 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポータージーンアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポータージーンアッセイ(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。その結果として、1 μ M(=144 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、エストロゲン受容体アンタゴニストである ICI 182,780 0.1 μ M 共存下では、ルシフェラーゼ発現誘導はほぼ完全に抑制された。

また、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 1、10、100、500、1,000、2,000、3,000 μ M(=144、1,440、14,400、72,100、144,000、288,000、433,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト胎仔腎細胞 HEC293 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(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。その結果として、1 μM (=144 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、エストロゲン受容体アンタゴニストである ICI 162,780 0.1 μM 共存下では、ルシフェラーゼ発現誘導はほぼ完全に抑制された。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、バルプロ酸の受容体結合以外のメカニズムの存在を示唆している点に注意を要すると判断された。

(4) エストロゲン受容体発現促進作用

- Graziani ら(2003)によって、バルプロ酸(Sigma) 120、250、500、1,000、2,000 μM (=17,300、36,100、72,100、144,000、288,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露(17 β -エストラジオール 10nM 共存下)したヒト子宮内膜がん細胞 IK による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、250 μM (=36,100 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma) 500 μM (=72,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露(17 β -エストラジオール 0.1、1、10nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、250 μM (=36,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma) 500、1,000 μM (=72,100、144,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 IK による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、500 μM (=72,100 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でエストロゲン受容体 ER α mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma) 500 μM (=72,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 IK によるエストロゲン受容体蛋白質相対発現量が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン依存性細胞増殖促進作用、エストロゲン受容体 α 発現促進作用

(5) アンドロゲン作用

- Stempin ら(2013)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 2,000、4,000 μM (=28,800、57,700 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 16 時間ばく露したヒト胎仔腎細胞 HEC293 (ヒトアンドロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(アンド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。その結果として、2,000 μM (=28,800 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

(6) 抗アンドロゲン作用

- Death ら(2005)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 100 μM (=14,400 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(テストステロン 5nM 共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポータージーンアッセイ(アンド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 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、 β -ガラクトシダーゼ発現誘導の抑制が認められた。
- Stempin ら(2013)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 1、10、100、1,000、2,000、4,000 μM (=144、1,440、14,400、144,000、288,000、577,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 16 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下)したヒト胎仔腎細胞 HEC293 (ヒトアンドロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(アンド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。その結果として、1,000 μM (=144,000 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の抑制が認められた。なお、アンドロゲン受容体アンタゴニスト

であるフルタミド 0.3 μ M 共存下では、ルシフェラーゼ発現誘導はほぼ完全に抑制された。

(7) アンドロゲンとの複合作用

- Death ら(2005)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 10、100、200 μ M(=144014,400、28,800 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(ジヒドロテストステロン 400nM 共存下)したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポータージーンアッセイ(核内因子 NF κ B 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。その結果として、200 μ M(=28,800 μ g/L)以上の濃度区で、NF κ B の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：アンドロゲンとの複合作用

(8) 抗プロゲステロン作用

- Death ら(2005)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 100 μ M(=14,400 μ g/L)の濃度に4時間ばく露(プロゲステロン 1.6nM 共存下)した酵母(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポータージーンアッセイ(プロゲステロン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、 β -ガラクトシダーゼ発現誘導の抑制が認められた。

(9) ヒト前立腺細胞への影響

- Tran ら(2017)によって、バルプロ酸(Sigma、P4543-10G) 100,000 μ M(=14,400,000 μ g/L)までの濃度に72時間ばく露したヒト前立腺上皮細胞 PrEC(正常細胞)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 2,400 μ M(=346,000 μ g/L)の濃度で、細胞増殖率の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma、P4543-10G) 1,000、2,500 μ M(=144,000、360,000 μ g/L)の濃度に72時間ばく露したヒト前立腺上皮細胞 PrEC(正常細胞)への影響が検討されている。その結果として、2,500 μ M(=360,000 μ g/L)以上の濃度区で、アポトーシス率の高値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma、P4543-10G) 100,000 μ M(=14,400,000 μ g/L)までの濃度に72時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP (アンドロゲン受容体 AR 及び非ヒストン蛋白質の一種 p53 を発現)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 2,700 μ M(=389,000 μ g/L)の濃度で、細胞増殖率の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma、P4543-10G) 1,000、2,500 μ M(=144,000、360,000 μ g/L)の濃度に72時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP (AR 及び p53 を発現)への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=144,000 μ g/L)以上の濃度区で、アポトーシス率の高値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma、P4543-10G) 100,000 μ M(=14,400,000 μ g/L)までの濃度に72時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PC3 (AR も p53 も発現していない)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 6,500 μ M(=937,000 μ g/L)の濃度で、細胞増殖率の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma、P4543-10G) 1,000、2,500 μ M(=144,000、360,000 μ g/L)の濃度に72時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PC3 (AR も p53 も発現していない)への影響が検討されている。その結果として、2,500 μ M(=360,000 μ g/L)以上の濃度区で、アポトーシス率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：前立腺がん細胞における細胞増殖抑制作用及びアポトーシス促進作用

- Iacopino ら(2008)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 450、1,000、5,000、10,000、25,000 μ M(=64,900、144,000、721,000、3,610,000 μ g/L)の濃度に6日間ばく露したヒト前立腺が

ん細胞 LNCaP(アンドロゲン感受性)への影響が検討されている。その結果として、450 μ M(=64,900 μ g/L)以上の濃度区で、細胞増殖率の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 450、1,000、5,000、10,000、25,000 μ M(=64,900、144,000、721,000、3,610,000 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PC3(アンドロゲン非感受性)への影響が検討されている。その結果として、450 μ M(=64,900 μ g/L)以上の濃度区で、細胞増殖率の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 450 μ M(=64,900 μ g/L)の濃度にばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP(アンドロゲン感受性)への影響が検討されている。その結果として、細胞増殖率(ジヒドロテストステロン 0.1、1、10、100nM 共存下、6 日間)の低値、アンドロゲン受容体蛋白質相対発現量(4 日間)の高値が認められた。なお、アンドロゲン受容体蛋白質相対発現量(ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下、4 日間)、E カドヘリン蛋白質相対発現量(ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下、1 日間)には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 450 μ M(=64,900 μ g/L)の濃度にばく露したヒト前立腺がん細胞 PC3(アンドロゲン非感受性)への影響が検討されている。その結果として、アンドロゲン受容体蛋白質相対発現量(1 日間)、E カドヘリン蛋白質相対発現量(1 日間)、アンドロゲン受容体蛋白質相対発現量(ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下、1 日間)、E カドヘリン蛋白質相対発現量(ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下、1 日間)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：前立腺がん細胞への影響

- Stettner ら(2007)によって、バルプロ酸(Na 塩、Sigma) 1,000、5,000、10,000 μ M(=144,000、721,000、1,440,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=144,000 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖率の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Na 塩、Sigma) 5,000 μ M(=721,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=144,000 μ g/L)以上の濃度区でエストロゲン受容体 ER α mRNA 相対発現量の低値、エストロゲン受容体 ER β mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 ER β 蛋白質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：前立腺がん細胞への影響(エストロゲン受容体への影響は間接的影響と考えられた)

(10) ステロイド産生影響

- Kühn-Velten ら(1990)によって、バルプロ酸(Na 塩、Sigma) 100、200、400 μ M(=14,400、28,800、57,700 μ g/L)の濃度に 2 時間ばく露したラットライディッシュ細胞(10~12 週齢雄 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、200 μ M(=28,800 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生速度(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 1 mg/L 共存下)の低値、P450XVII とプロゲステロンとの乖離定数 Ks の高値が認められた。なお、テストステロン産生速度(基底状態)、テストステロン産生速度(ジブチリル cAMP 10 μ g/L 共存下)、テストステロン産生速度(25-ヒドロキシコレステロール 25 μ M 共存下)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：ステロイド産生へのかなり弱い影響

- Fisseha ら(2010)によって、バルプロ酸(Sigma) 100,000、250,000、500,000 μ g/L の濃度に 36 時間ばく露したラット莢膜/間質細胞(25 日齢雌 SD ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、250,000 μ g/L 以上の濃度区でアンドロステンジオン産生量(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 100ng/mL 及び HDL50 μ g/mL 共存下)の低値が認められた。なお、ヒト絨毛性ゴナドトロピン及び HDL 非共存下でのアンドロステンジオン産生量には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸(Sigma) 250,000 μ g/L の濃度に 36 時間ばく露したラット莢膜/間質細胞(25 日齢雌 SD ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、アンドロステンジオン産生量(8-ブロモ-cAMP 1 mM 共存下)の低値が認められた。なお、8-ブロモ-cAMP 非共存下でのアンドロステンジオン産生量(同上、共存なし)には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸(Sigma) 500,000 μ g/L の濃度にヒト絨毛性ゴナドトロピン 100ng/mL 共存下 36 時間ばく露したラット莢膜/間質細胞(25 日齢雌 SD ラット由来)への影響(遺伝子はアンドロゲン生合成関連酵素)が検討されている。その結果として、17 β -ヒドロキシプロゲステロン産生量、アンドロステンジオン産生量、*CYP17A1* mRNA 相対発現量、17 β -HSD mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Sigma) 500,000 μ g/L の濃度に 36 時間ばく露したラット莢膜/間質細胞(25 日齢雌 SD ラット由来)への影響(遺伝子はアンドロゲン生合成関連酵素)が検討されている。その結果として、*CYP17A1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、アンドロステンジオン産生量、17 β -ヒドロキシプロゲステロン産生量、17 β -HSD 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：ラット莢膜/間質細胞でのステロイド合成への間接的な影響

(11) メラトニン関連影響

- Jawed ら(2007)によって、バルプロ酸(Na 塩、Sigma-Aldrich) 100、500、1,000、3,000、5,000 μ M(=14,400、72,100、144,000、433,000、721,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCFA への影響が検討されている。その結果として、500、1,000 μ M(=72,100、144,000 μ g/L)の濃度区でメラトニン受容体 MT₁ 蛋白質(50kD)相対発現量の高値が認められた。なお、メラトニン受容体 MT₁ 蛋白質(37kD)相対発現量、*MT₁* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸(Na 塩、Sigma-Aldrich) 500、1,000、5,000 μ M(=72,100、144,000、721,000 μ g/L)の濃度に 96 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCFA への影響が検討されている。その結果として、500 μ M(=72,100 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖率の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Na 塩、Sigma-Aldrich) 500、1,000 μ M(=72,100、144,000 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCFA への影響が検討されている。その結果として、500 μ M(=72,100 μ g/L)以上の濃度区で *MT₁* 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：メラトニン受容体への影響

- Castro ら(2005)によって、バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 100、500、1,000、3,000、5,000 μ M(=14,400、72,100、144,000、433,000、721,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したラット神経膠腫細胞 C6 への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=144,000 μ g/L)以上の濃度区でメラトニン受容体 MT₁ 蛋白質相対発現量の高値、3,000 μ M(=433,000 μ g/L)以上の濃度区で *MT₁* mRNA、ヒストンデアセチラーゼ *HDAC* mRNA 相対発現量の高値、5,000 μ M(=721,000 μ g/L)の濃度区で脳由来神経栄養因子 *BDNF* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、グリア細胞株由来神経栄養因子 *GDNF* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

バルプロ酸(Sigma-Aldrich) 100、500、1,000、3,000、5,000 μ M(=14,400、72,100、144,000、433,000、721,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したラット神経膠腫細胞 C6 への影響が検討されている。その結果として、500 μ M(=72,100 μ g/L)以上の濃度区で *BDNF* mRNA 相対発現量の高値、1,000 μ M(=144,000 μ g/L) 以上の濃度区で *GDNF* mRNA 相対発現量の高値、5,000 μ M(=721,000 μ g/L)の濃度区で *MT₁* mRNA 相対発現量、*HDAC* 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：メラトニン受容体への影響

(12) ヒトへの投与試験

- Shiah ら(1998)によって、カナダ British Columbia 州にて、バルプロ酸(酸及び Na 塩の 1:1 混合物、Divalproex sodium) 1,000mg/day (朝夕に 500mg)を 7 日間投与し、更に最終投与日の 8:30 にバクロフェン(GABA_B 受容体アゴニスト) 20mg を投与し 10:00(一晩絶食、バルプロ酸最終投与後 12 時間に相当)から 180 分間測定した健常男性 10 名(年齢 25.9±5.8 歳、体重 79.0±14.5kg)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(10:00~13:00 曲線下面積)、血漿中成長ホルモン濃度(最大変動値)の低値が認められた。なお、血漿中成長ホルモン濃度(基底値)、血漿中成長ホルモン濃度(極大値)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：成長ホルモンへの影響

- Prabhakar ら(2007)によって、インドにて、バルプロ酸 724±150.8mg/day (開始時)から 736±211.9mg/day (終了時)を 1 年間投与した女性てんかん患者 25 名(年齢 18.3±3.7 歳、初単剤治療)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、体重、ボディマス指数、血清中テストステロン濃度、肥満発生率、月経周期異常発生率、男性型多毛症発症率の高値が認められた。なお、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS: polycystic ovary syndrome)発症率、血清中ジヒドロステロン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン/卵胞刺激ホルモン濃度比には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 724±150.8mg/day(開始時)から 736±211.9mg/day (2 年目開始時)を 2 年間投与した女性てんかん患者 11 名(上記 25 名中)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、体重、ボディマス指数、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、肥満発生率、月経周期異常発生率、男性型多毛症発症率、PCOS 発症率、血清中ジヒドロステロン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン/卵胞刺激ホルモン濃度比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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、採血時刻が記載されていない点に注意を要すると判断された。

- Nag ら(1997)によって、インドにて、バルプロ酸 887.5±186.7mg /day を 1 年間投与した男性てんかん患者 25 名(年齢 26.9±7.8 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、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

なお、バルプロ酸 887.5±186.7mg /day を 1 年間投与した男性てんかん患者 25 名(年齢 26.9±7.8 歳)への影響が検討されているが、健常男性 20 名(年齢 27.8±9.2 歳)との比較において、血清中テストステロン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモ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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、採血時刻が記載されていない点に注意を要すると判

断された。

- Hallam ら(2005)によって、オーストラリアにて、バルプロ酸(Na 塩)400mg/day(日毎二分割) 5日間投与した健常者 12 名(男性 5 名、女性 7 名、年齢 22.9 ± 5.6 歳)への影響(20:00~02:30 にかけて試験)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、メラトニン分泌抑制率(24:00~01:00 にかけて眼に 200 ルクス光を照射)の低値が認められた。なお、薄明下メラトニン分泌開始時刻(DLMO: dim light melatonin onset)、メラトニン分泌量(20:00~02:30 曲線下面積)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：メラトニン分泌調節機能の低下

- Kafadar ら(2015)によって、トルコにて、バルプロ酸 20~30mg/kg/day(日毎二分割)を 12 ヶ月間投与したてんかん患者 40 名(男性 26 名、女性 14 名、年齢 9.7 ± 4.16 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には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 20~30mg/kg/day(日毎二分割)を 6 ヶ月間投与したてんかん患者 40 名(男性 26 名、女性 14 名、年齢 9.7 ± 4.16 歳)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、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、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には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 20~30mg/kg/day(日毎二分割)を 12 ヶ月間投与したてんかん患者 40 名(男性 26 名、女性 14 名、年齢 9.7 ± 4.16 歳)への影響が検討されている。その結果として、同病院にて痙攣以外の症状による患者 36 名(男性 20 名、女性 16 名、年齢 10.1 ± 3.17 歳)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が認められた。なお、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には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 20~30mg/kg/day(日毎二分割)を 6 ヶ月間投与したてんかん患者 40 名(男性 26 名、女性 14 名、年齢 9.7 ± 4.16 歳)への影響が検討されているが、同病院にて痙攣以外の症状による患者 36 名(男性 20 名、女性 16 名、年齢 10.1 ± 3.17 歳)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—甲状腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、採血時刻が記載されていない点に注意を要すると判断された。また、試験実施機関が明確でない、ホルモン濃度に単位がない、採血時間の記載がない等の点にも注意を要すると判断された。

- Doneray ら(2012)によって、トルコにて、バルプロ酸 20mg/kg/day(日毎二分割)を 6 ヶ月間投与したてんかん患者 28 名(男性 20 名、女性 8 名、平均月齢 98.33 ± 44.69 月)への影響(8:00~10:00 絶食血)が検討されている。その結果として、全身症状以外の理由による患者との比較において、血清中サイロキシン濃度、血清中銅濃度の低値、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、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中サイログロブリン濃度、血清中セレン濃度、血清中亜鉛濃度には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 20mg/kg/day(日毎二分割)を 6 ヶ月間投与したてんかん患者 41 名(年齢 2~15 歳)への影響(8:00~10:00 絶食血)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、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中サイログロブリン濃度、血清中セレン濃度、血清中亜鉛濃度、血清中銅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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Tan ら(2005)によって、トルコにて、バルプロ酸 $15\sim 40\text{mg/kg/day}$ を6ヶ月～9年間投与した女性てんかん患者14名(年齢 9.4 ± 1.8 歳)への影響が検討されている。その結果として、健常女性15名(年齢 8.9 ± 1.6 歳)との比較において、血漿中遊離テストステロン濃度、血漿中アンドロステンジオン濃度、血漿中プロラクチン濃度の低値、血漿中性ホルモン結合グロブリン濃度、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)の高値が認められた。なお、血漿中高密度リポ蛋白質濃度、血漿中低密度リポ蛋白質濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中デヒドロエピアンドロステロン濃度、ボディマス指数、左右卵巣体積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：インスリン抵抗性促進、テストステロン合成系への影響、プロラクチン分泌抑制

なお、本試験結果の解釈にあたっては、採血時刻が記載されていない点に注意を要すると判断された。

- Mikkonen ら(2004)によって、フィンランドにて、バルプロ酸 $16.0\pm 3.9\text{mg/kg/day}$ を 3.5 ± 3.0 年間投与した男性てんかん患者25名のうち前思春期8名(平均年齢 8.9 ± 1.8 歳)への影響(8:00～10:00 絶食血)が検討されている。その結果として、健常男性23名(平均年齢 9.7 ± 1.4 歳)との比較において、血清中アンドロステンジオン濃度、精巣体積の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中インヒビン B 濃度には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 $16.0\pm 3.9\text{mg/kg/day}$ を 3.5 ± 3.0 年間投与した男性てんかん患者25名のうち思春期12名(平均年齢 14.3 ± 1.7 歳)への影響(8:00～10:00 絶食血)が検討されている。その結果として、33名(平均年齢 13.6 ± 2.3 歳)との比較において、血清中アンドロステンジオン濃度の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中インヒビン B 濃度、精巣体積には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 $16.0\pm 3.9\text{mg/kg/day}$ を 3.5 ± 3.0 年間投与した男性てんかん患者25名のうち後思春期5名(平均年齢 18.3 ± 1.3 歳)への影響(8:00～10:00 絶食血)が検討されている。その結果として、14名(平均年齢 19.8 ± 0.9 歳)との比較において、血清中アンドロステンジオン濃度の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中インヒビン B 濃度、精巣体積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：ステロイド合成系への影響

- Vainionpää ら(1999)によって、フィンランドにて、バルプロ酸 $17.2\pm 4.4\text{mg/kg/day}$ を平均2.3(範囲0.8～9.3)年間投与した女性てんかん患者16名(前思春期、平均年齢 9.5 ± 0.9 歳)への影響(8:00

絶食血)が検討されている。その結果として、健常女性 20 名(平均年齢 9.2 ± 0.9 歳)との比較において、血清中テストステロン濃度、遊離アンドロゲン指数の高値が認められた。なお、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、血清中エストラジオールホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

このばく露群の内、特にアンドロゲン過剰症の 6 名については、血清中インスリン濃度、血清中インスリン様成長因子 IGF-1 濃度、血清中インスリン様成長因子結合蛋白質 IGFBP-1 濃度、血清中インスリン様成長因子結合蛋白質 IGFBP-3 濃度、ボディマス指数には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 $15.9 \pm 3.7 \text{mg/kg/day}$ を平均 3.6 (範囲 0.9~10.3)年間投与した女性てんかん患者 11 名(思春期、平均年齢 12.3 ± 1.4 歳)への影響(8:00 絶食血)が検討されている。その結果として、健常女性 13 名(平均年齢 11.8 ± 1.3 歳)との比較において、血清中テストステロン濃度、遊離アンドロゲン指数の高値が認められた。なお、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、血清中エストラジオールホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

このばく露群の内、特にアンドロゲン過剰症の 3 名については、血清中インスリン様成長因子 IGF-1 濃度の高値が認められた。なお、血清中インスリン濃度、血清中インスリン様成長因子結合蛋白質 IGFBP-1 濃度、血清中インスリン様成長因子結合蛋白質 IGFBP-3 濃度、ボディマス指数には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸 $15.6 \pm 3.9 \text{mg/kg/day}$ を平均 3.1 (範囲 0.9~8.0)年間投与した女性てんかん患者 14 名(後思春期、平均年齢 16.0 ± 1.7 歳)への影響(8:00 絶食血)が検討されている。その結果として、健常女性 21 名(平均年齢 16.1 ± 1.2 歳)との比較において、血清中テストステロン濃度、遊離アンドロゲン指数の高値が認められた。なお、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、血清中エストラジオールホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

このばく露群の内、特にアンドロゲン過剰症の 8 名については、血清中インスリン様成長因子結合蛋白質 IGFBP-3 濃度の低値が認められた。なお、血清中インスリン様成長因子 IGF-1 濃度、血清中インスリン濃度、血清中インスリン様成長因子結合蛋白質 IGFBP-1 濃度、ボディマス指数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：アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、ステロイド合成系への影響

- Rauchenzauner ら(2010)によって、オーストリアにて、バルプロ酸 $14.7 \pm 7.3 \text{mg/kg/day}$ を 6 ヶ月間投与した特発性てんかん患者 10 名(男性 7 名、女性 3 名、平均年齢 8.8 ± 2.2 歳、初単剤治療)への影響(9:00~10:00 絶食血)が検討されている。その結果として、健常者 10 名(男性 7 名、女性 3 名、平均年齢 8.4 ± 2.2 歳、何らかの理由で採血した軽症外来患者)との比較において、血中アンドロステンジオン濃度の高値が認められた。なお、血中テストステロン濃度、血中遊離テストステロン濃度、血中黄体形成ホルモン濃度、血中卵胞刺激ホルモン濃度、血中黄体形成ホルモン/卵胞刺激ホルモン濃度比、血中プロラクチン濃度、血中エストラジオール濃度、血中 17-ヒドロキシprogesterone濃度、血中デヒドロエピアンドロステロン濃度、血中 5α -ジヒドロテストステロン濃度、血中性ホルモン結合グロブ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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、ステロイド合成系への影響、アンドロステノゲン濃度上昇作用

- Attilakos ら(2009)によって、ギリシャにて、バルプロ酸 16.4~36.5mg/kg/day を最長 24 ヶ月間投与したてんかん患者 30 名(男性 15 名、女性 15 名、平均年齢 9.03±3.69 歳)への影響(8:00~9:00 絶食血)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、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

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

- Popovic ら(1996)によって、旧ユーゴスラビア Belgrade 市にて、バルプロ酸(Apilepsin Krba tbl) 300、600、1,200mg を単回投与した女性 60 名(年齢 50~60 歳)中 10 名(閉経後、ホルモン補充療法の実施なし)への影響(8:30 から 24 時間断続的に採血)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において、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Apilepsin Krba tbl) 1,200mg を単回投与した女性 30 名(年齢 25~40 歳、正常月経周期)中 10 名への影響(8:30 から 24 時間断続的に採血)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において、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

また、バルプロ酸(Apilepsin Krba tbl) 1,200mg を単回投与した女性 60 名(年齢 50~60 歳)中 10 名(閉経後、エストロゲンによるホルモン補充療法中)への影響(8:30 から 24 時間断続的に採血)が検討されているが、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。

また、バルプロ酸(Apilepsin Krba tbl) 1,200mg を 20 日間投与した女性 60 名(年齢 50~60 歳)中 10 名(閉経後、エストロゲンによるホルモン補充療法の実施なし)への影響(8:30 から 24 時間断続的に採血)が検討されているが、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス数、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス強度、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス間隔には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸(Apilepsin Krba tbl) 1,200mg を 20 日間投与した女性 30 名(年齢 25~40 歳、正常月経周期)中 10 名への影響(8:30 から 24 時間断続的に採血)が検討されているが、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス数、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス強度、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス間隔には影響は認められなかった。

また、バルプロ酸(Apilepsin Krba tbl) 1,200mg を 20 日間投与した女性 60 名(年齢 50~60 歳)中 10 名(閉経後、エストロゲンによるホルモン補充療法中)への影響(8:30 から 24 時間断続的に採血)が検討されているが、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス数、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス強度、血清中黄体形成ホルモン分泌パルス間隔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、黄体形成ホルモン分泌阻害

参考文献

- Abraham RR, Dornhorst A, Wynn V, Altaher AR, Campbell EA, Beckford U, Watts SM, Nicholson SA, Gillham B, Thody A and *et al.* (1985) Corticotrophin, cortisol, prolactin and growth hormone responses to insulin-induced hypoglycaemia in normal subjects given sodium valproate. *Clinical Endocrinology*, 22 (5), 639-644.
- Attilakos A, Katsarou E, Prassouli A, Mastroyianni S, Voudris K, Fotinou A and Garoufi A (2009) Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: a prospective study. *Clinical Neuropharmacology*, 32 (1), 32-34.
- Baronio D, Puttonen HAJ, Sundvik M, Semenova S, Lehtonen E and Panula P (2018) Embryonic exposure to valproic acid affects the histaminergic system and the social behaviour of adult zebrafish (*Danio rerio*). *British Journal of Pharmacology*, 175 (5), 797-809.
- Bouwmeester MC, Ruiter S, Lommelaars T, Sippel J, Hodemaekers HM, van den Brandhof EJ, Pennings JL, Kamstra JH, Jelinek J, Issa JP, Legler J and van der Ven LT (2016) Zebrafish embryos as a screen for DNA methylation modifications after compound exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 291, 84-96.
- Cansu A, Ekinci O, Serdaroglu A, Gürgen SG, Ekinci O, Erdogan D, Coskun ZK and Tunc L (2011) Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on testicular development in rats. *Seizure*, 20 (3), 203-207.
- Cansu A, Giray SG, Serdaroglu A, Erdogan D, Coskun ZK, Korucuoglu U and Biri AA (2008) Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on ovarian folliculogenesis in rats. *Epilepsia*, 49 (7), 1192-1201.
- Castro LM, Gallant M and Niles LP (2005) Novel targets for valproic acid: Up-regulation of melatonin receptors and neurotrophic factors in C6 glioma cells. *Journal of Neurochemistry*, 95 (5), 1227-1236.
- Cho SH, Chai JH, Chang SY and Kim SA (2020) Acute valproate exposure induces sex-specific changes in steroid hormone metabolism in the cerebral cortex of juvenile mice. *Neurochemical Research*, 45 (9), 2044-2051.
- Death AK, McGrath KC and Handelsman DJ (2005) Valproate is an anti-androgen and anti-progestin. *Steroids*, 70 (14), 946-953.
- Delva NJ, Brooks DL, Franklin M, al-Said K, Hawken ER, Merali Z, Lawson JS and Ravindran AV (2002) Effects of short-term administration of valproate on serotonin-1A and dopamine receptor function in healthy human subjects. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27 (6), 429-437.
- Doneray H, Kara IS, Karakoc A, Tan H and Orbak Z (2012) Serum thyroid hormone profile and trace elements in children receiving valproic acid therapy: a longitudinal and controlled study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26 (4), 243-247.
- Douma TN, Millan MJ, Verdouw PM, Oosting RS, Olivier B and Groenink L (2014) Valproate improves prepulse inhibition deficits induced by corticotropin-releasing factor independent of GABA(A) and GABA(B) receptor activation. *Neuropharmacology*, 79, 66-74.
- Fisseha S, Towns R, Harada M, Peegel H and Menon KM (2010) Inhibitory effect of valproic acid on ovarian androgen biosynthesis in rat theca-interstitial cells. *Endocrine*, 37 (1), 187-193.
- Graziani G, Tentori L, Portarena I, Vergati M and Navarra P (2003) Valproic acid increases the stimulatory effect of estrogens on proliferation of human endometrial adenocarcinoma cells. *Endocrinology*, 144 (7), 2822-2828.
- Hallam KT, Olver JS and Norman TR (2005) Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 30 (7), 1400-1404.
- Hamza AA and Amin A (2007) *Apium graveolens* modulates sodium valproate-induced reproductive toxicity in rats. *Journal of Experimental Zoology. Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 307 (4), 199-206.
- Iacopino F, Urbano R, Graziani G, Muzi A, Navarra P and Sica G (2008) Valproic acid activity in androgen-sensitive and -insensitive human prostate cancer cells. *International Journal of Oncology*, 32 (6),

- Iamsaard S, Sukhorum W, Arun S, Phunchago N, Uabundit N, Boonruangsri P and Namking M (2017) Valproic acid induces histologic changes and decreases androgen receptor levels of testis and epididymis in rats. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 15 (4), 217-224.
- Ibrahim IH, Aboregela AM, Gouda RHE and Eid KA (2019) Chronic valproate treatment influences folliculogenesis and reproductive hormones with possible ameliorating role for folic acid in adult albino rats. *Acta Histochemica*, 121 (7), 776-783.
- Ingram JL, Peckham SM, Tisdale B and Rodier PM (2000) Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicology and Teratology*, 22 (3), 319-324.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT and Myllylä VV (1993) Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 329 (19), 1383-1388.
- Jawed S, Kim B, Ottenhof T, Brown GM, Werstiuk ES and Niles LP (2007) Human melatonin MT1 receptor induction by valproic acid and its effects in combination with melatonin on MCF-7 breast cancer cell proliferation. *European Journal of Pharmacology*, 560 (1), 17-22.
- Kafadar İ, Kılıç BA, Arapoglu M, Yalçın K and Dalgıç N (2015) Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: a prospective study. *Journal of Child Neurology*, 30 (1), 63-68.
- Kühn-Velten WN, Herzog AG and Müller MR (1990) Acute effects of anticonvulsant drugs on gonadotropin-stimulated and precursor-supported androgen production in the rat testis. *European Journal of Pharmacology*, 181 (1-2), 151-155.
- Lado-Abeal J, Liz JL, Rey C, Febrero M and Cabezas-Cerrato J (1996) Effects of valproate-induced alteration of the GABAergic system on pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized women. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*, 135 (3), 293-298.
- Lagace DC and Nachtigal MW (2003) Valproic acid fails to induce polycystic ovary syndrome in female rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27 (4), 587-594.
- Lampen A, Siehler S, Ellerbeck U, Göttlicher M and Nau H (1999) New molecular bioassays for the estimation of the teratogenic potency of valproic acid derivatives *in vitro*: activation of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPARdelta). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 160 (3), 238-249.
- Lin YL, Bialer M, Cabrera RM, Finnell RH and Wlodarczyk BJ (2019) Teratogenicity of valproic acid and its constitutional isomer, amide derivative valnoctamide in mice. *Birth Defects Res*, 111 (14), 1013-1023.
- Martin CK, Han H, Anton SD, Greenway FL and Smith SR (2009) Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: results of a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 23 (7), 814-825.
- Menegola E, Broccia ML, Nau H, Prati M, Ricolfi R and Giavini E (1996) Teratogenic effects of sodium valproate in mice and rats at midgestation and at term. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, 16 (2), 97-108.
- Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Isojärvi JI and Vainionpää LK (2004) Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia*, 45 (7), 769-776.
- Naama AG, El-Bakry A, Rasha E and Ahmed R (2020) Maternal sodium valproate exposure alters neuroendocrine cytokines and oxido-inflammatory axes in neonatal albino rats. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*.
- Nag D, Garg RK and Banerjee A (1997) Sodium valproate monotherapy and sex hormones in men. *Neurology India*, 45 (4), 240-243.
- Narotsky MG, Francis EZ and Kavlock RJ (1994) Developmental toxicity and structure-activity relationships of aliphatic acids, including dose-response assessment of valproic acid in mice and rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 22 (2), 251-265.

- Nishimura T, Sakai M and Yonezawa H (2000) Effects of valproic acid on fertility and reproductive organs in male rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 25 (2), 85-93.
- Ourique GM, Pês TS, Saccol EM, Finamor IA, Glanzner WG, Baldisserotto B, Pavanato MA, Gonçalves PB and Barreto KP (2016) Resveratrol prevents oxidative damage and loss of sperm motility induced by long-term treatment with valproic acid in Wistar rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 68 (8), 435-443.
- Perez-Pouchoulen M, Miquel M, Saft P, Brug B, Toledo R, Hernandez ME and Manzo J (2016) Prenatal exposure to sodium valproate alters androgen receptor expression in the developing cerebellum in a region and age specific manner in male and female rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 53, 46-52.
- Popovic V and Spremovic S (1995) The effect of sodium valproate on luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 18 (2), 104-108.
- Popovic V, Spremovic-Radjenovic S, Eric-Marinkovic J and Grossman A (1996) Effect of sodium valproate on luteinizing hormone secretion in pre- and postmenopausal women and its modulation by naloxone infusion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81 (7), 2520-2524.
- Prabhakar S, Sahota P, Kharbanda PS, Siali R, Jain V, Lal V and Khurana D (2007) Sodium valproate, hyperandrogenism and altered ovarian function in Indian women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*, 48 (7), 1371-1377.
- Qiu HM, Yang JX, Liu D, Fei HZ, Hu XY and Zhou QX (2014) Antidepressive effect of sodium valproate involving suppression of corticotropin-releasing factor expression and elevation of BDNF expression in rats exposed to chronic unpredicted stress. *Neuroreport*, 25 (4), 205-210.
- Rahimi R, Akhavan MM, Kamyab K and Ebrahimi SA (2018) Maternal voluntary exercise ameliorates learning deficit in rat pups exposed, in utero, to valproic acid; role of BDNF and VEGF and their receptors. *Neuropeptides*, 71, 43-53.
- Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, Tauboll E, Haberlandt E, Wildt L, Rostasy K and Luef G (2010) Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children--results from a pilot study. *Epilepsy Research*, 88 (2-3), 264-268.
- Røste LS, Taubøll E, Berner A, Isojärvi JI and Gjerstad L (2001) Valproate, but not lamotrigine, induces ovarian morphological changes in Wistar rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 52 (6), 545-552.
- Shiah IS, Yatham LN, Lam RW and Zis AP (1997) Effects of divalproex sodium on 5-HT_{1A} receptor function in healthy human males: hypothermic, hormonal and behavioral responses to ipsapirone. *Neuropsychopharmacology*, 17 (6), 382-390.
- Shiah IS, Yatham LN, Lam RW and Zis AP (1998) Divalproex sodium attenuates growth hormone response to baclofen in healthy human males. *Neuropsychopharmacology*, 18 (5), 370-376.
- Stempin S andres S, Bumke Scheer M, Rode A, Nau H, Seidel A and Lampen A (2013) Valproic acid and its derivatives enhanced estrogenic activity but not androgenic activity in a structure dependent manner. *Reproductive Toxicology*, 42, 49-57.
- Stettner M, Kaulfuss S, Burfeind P, Schweyer S, Strauss A, Ringert RH and Thelen P (2007) The relevance of estrogen receptor-beta expression to the antiproliferative effects observed with histone deacetylase inhibitors and phytoestrogens in prostate cancer treatment. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6 (10), 2626-2633.
- Sukhorum W and Iamsaard S (2017) Changes in testicular function proteins and sperm acrosome status in rats treated with valproic acid. *Reproduction, Fertility and Development*, 29 (8), 1585-1592.
- Sveberg Røste L, Taubøll E, Berner A, Berg KA, Aleksandersen M and Gjerstad L (2001) Morphological changes in the testis after long-term valproate treatment in male Wistar rats. *Seizure*, 10 (8), 559-565.
- Sveberg Røste L, Taubøll E, Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Huhtaniemi IT, Knip M and Gjerstad L (2002) Effects of chronic valproate treatment on reproductive endocrine hormones in female and male Wistar rats. *Reproductive Toxicology*, 16 (6), 767-773.
- Tan H, Orbak Z, Kantarci M, Koçak N and Karaca L (2005) Valproate-induced insulin resistance in

- prepubertal girls with epilepsy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 18 (10), 985-989.
- Taubøll E, Isojärvi JI, Harbo HF, Pakarinen AJ and Gjerstad L (1999) Long-term valproate treatment induces changes in ovarian morphology and serum sex steroid hormone levels in female Wistar rats. *Seizure*, 8 (8), 490-493.
- Torres T, Ruivo R and Santos MM (2021) Epigenetic biomarkers as tools for chemical hazard assessment: Gene expression profiling using the model *Danio rerio*. *Science of the Total Environment*, 773, 144830.
- Tran LNK, Kichenadasse G, Butler LM, Centenera MM, Morel KL, Ormsby RJ, Michael MZ, Lower KM and Sykes PJ (2017) The combination of metformin and valproic acid induces synergistic apoptosis in the presence of p53 and androgen signaling in prostate cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 16 (12), 2689-2700.
- Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, Tekay A, Myllylä VV and Isojärvi JI (1999) Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Annals of Neurology*, 45 (4), 444-450.
- Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G and Chiarelli F (2002) Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *Journal of Child Neurology*, 17 (4), 265-268.
- Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Cutarella R, Morgese G and Chiarelli F (2000) Serum sex hormone levels in young male patients with epilepsy receiving carbamazepine and valproic acid and after their withdrawal. *European Journal of Pediatrics*, 159 (11), 871-872.
- Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E and Chiarelli F (2009) Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*, 160 (1), 81-86.
- Vorhees CV (1987) Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology*, 35 (2), 195-202.
- Worley NB, Dumais KM, Yuan JC, Newman LE, Alonso AG, Gillespie TC, Hobbs NJ, Breedlove SM, Jordan CL, Bredewold R and Veenema AH (2019) Oestrogen and androgen receptor activation contribute to the masculinisation of oxytocin receptors in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 31 (8), e12760.

(令和4年度第2回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料2-3より抜粋)