

ピリドスチグミン (CAS no. 155-97-5)

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

ピリドスチグミンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、ヒトへの投与試験の報告において、成長ホルモン放出ホルモンに対する作用を介した成長ホルモン放出作用、成長ホルモン軸に対する作用をしめすことが示唆されたが、EXTEND2016 の枠組みにおいては試験対象とはしない作用（無脊椎動物の成長への作用を除く）のため、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質としない。

(1) ヒトへの投与試験

- Corsello ら(1992)によって、イタリアにて、ピリドスチグミン 60mg を 8:00 (一晩絶食後、成長ホルモン放出ホルモン経静脈投与 60 分前)に単回経口投与した健常男性 8 名(年齢 19～28 歳)への影響(盲検試験)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、血漿中成長ホルモン濃度(成長ホルモン放出ホルモン投与 60、90、120 分後及び 120 分間曲線下面積)の高値が認められた。

また、ピリドスチグミン 60mg を 8:00 (一晩絶食後、成長ホルモン放出ホルモン経静脈投与 60 分前)に単回経口投与した健常男性 8 名(年齢 57～65 歳)への影響(盲検試験)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、血漿中成長ホルモン濃度(成長ホルモン放出ホルモン投与 15、30、60、90、120 分後及び 120 分間曲線下面積)の高値が認められた。

また、ピリドスチグミン 60mg を 8:00 (一晩絶食後、成長ホルモン放出ホルモン経静脈投与 60 分前)に単回経口投与した健常女性 8 名(年齢 57～65 歳)への影響(盲検試験)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、血漿中成長ホルモン濃度(成長ホルモン放出ホルモン投与 30、60、90、120 分後及び 120 分間曲線下面積)の高値が認められた。

また、ピリドスチグミン 60mg を 8:00 (一晩絶食後、成長ホルモン放出ホルモン経静脈投与 60 分前)に単回経口投与した健常女性 8 名(年齢 18～25 歳)への影響(盲検試験)が検討されているが、プラセボ投与群との比較において、血漿中成長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：成長ホルモン放出ホルモンに対する作用を介した成長ホルモン放出作用

- Ghigo ら(1990)によって、イタリアにて、ピリドスチグミン(Mestinon[®]、Hoffmann-La Roche) 60mg を 8:00 に単回経口投与した健常男性 8 名(年齢 22～30 歳)への影響が検討されている。その結果として、生理食塩水投与群との比較(無作為化試験)において、血漿中成長ホルモン濃度(極大値及び 8:00～11:00 時間曲線下面積)の高値が認められた。

また、ピリドスチグミン(Mestinon[®]、Hoffmann-La Roche) 60mg を 22:00 に単回経口投与した

健常男性 8 名(年齢 22～30 歳)への影響が検討されているが、生理食塩水投与群との比較(無作為化試験)において、血漿中成長ホルモン濃度(極大値及び 22:00～01:00 時間曲線下面積)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:成長ホルモン放出ホルモンに対する作用を介した成長ホルモン放出作用

- Castro ら(1990)によって、ブラジル São Paulo 州にて、ピリドスチグミン 120mg を 8:00 過ぎ(一晩絶食後、成長ホルモン放出ホルモン経静脈投与 60 分前)に単回経口投与した健常者 8 名(男性 2 名、女性 6 名、年齢 18～32 歳、平均年齢 26 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(二重盲検無作為化試験)において、血清中成長ホルモン濃度(極大値)、血清中成長ホルモン濃度(成長ホルモン放出ホルモン投与後曲線下面積)高値が認められた。

また、ピリドスチグミン 120mg を 8:00 過ぎ(一晩絶食後、成長ホルモン放出ホルモン経静脈投与 60 分前)に単回経口投与した肥満者 12 名(男性 3 名、女性 9 名、年齢 17～39 歳、平均年齢 27 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(二重盲検無作為化試験)において、血清中成長ホルモン濃度(成長ホルモン放出ホルモン投与後 75～135 分)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム:成長ホルモン放出ホルモンに対する作用を介した成長ホルモン放出作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験については結果の記述のみで測定データの提示がない点に注意を要すると判断された。

- Arvat E, Cappa M, Casanueva FF, Dieguez C, Ghigo E, Nicolosi M, Valcavi R and Zini M (1993) Pyridostigmine potentiates growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH release in both men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76 (2), 374-377.
- Barbier L, Diserbo M, Lamproglou I, Amourette C, Peinnequin A and Fauquette W (2009) Repeated stress in combination with pyridostigmine Part II: changes in cerebral gene expression. *Behavioural Brain Research*, 197 (2), 292-300.
- Castro RC, Vieira JG, Chacra AR, Besser GM, Grossman AB and Lengyel AM (1990) Pyridostigmine enhances, but does not normalise, the GH response to GH-releasing hormone in obese subjects. *Acta Endocrinologica*, 122 (3), 385-390.
- Cordido F, Casanueva FF and Dieguez C (1989) Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68 (2), 290-293.
- Corsello SM, Tofani A, Della Casa S, Rota CA, Sciuto R, Colasanti S, Barini A and Barbarino A (1992) Effects of sex and age on pyridostigmine potentiation of growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release. *Neuroendocrinology*, 56 (2), 208-213.
- Friend K, Iranmanesh A, Login IS and Veldhuis JD (1997) Pyridostigmine treatment selectively amplifies the mass of GH secreted per burst without altering GH burst frequency, half-life, basal GH secretion or the orderliness of GH release. *European Journal of Endocrinology*, 137 (4), 377-386.
- Ghigo E, Arvat E, Mazza E, Mondardini A, Cappa M, Müller EE and Cammani F (1990) Failure of pyridostigmine to increase both basal and GHRH-induced GH secretion in the night. *Acta Endocrinologica*, 122 (1), 37-40.
- Ghigo E, Imperiale E, Mazza E, Goffi S, Procopio M, Müller EE and Camanni F (1989) Cholinergic enhancement of pyridostigmine potentiates spontaneous diurnal but not nocturnal growth hormone secretion in short children. *Neuroendocrinology*, 49 (2), 134-137.
- Giustina A, Misitano V, Voltz D, Piering A and Wehrenberg WB (1995) Adrenergic and cholinergic involvement in basal and growth hormone-releasing hormone-stimulated growth hormone secretion in glucocorticoid-treated rats. *Endocrine Research*, 21 (4), 719-732.
- Ismail I, Lewis M, Peters JR and Scanlon MF (1995) Hypothalamic mediation of reduced GH secretion in diabetic rats: evidence for reduced cholinergic inhibition of somatostatin release. *Journal of Neuroendocrinology*, 7 (4), 311-318.
- Levine BS and Parker RM (1991) Reproductive and developmental toxicity studies of pyridostigmine bromide in rats. *Toxicology*, 69 (3), 291-300.
- Loche S, Pintor C, Cappa M, Ghigo E, Puggioni R, Locatelli V and Müller EE (1989) Pyridostigmine counteracts the blunted growth hormone response to growth hormone-releasing hormone of obese children. *Acta Endocrinologica*, 120 (5), 624-628.
- Massara F, Ghigo E, Demisli K, Tangolo D, Mazza E, Locatelli V, Müller EE, Molinatti GM and Camanni F (1986) Cholinergic involvement in the growth hormone releasing hormone-induced growth hormone release: studies in normal and acromegalic subjects. *Neuroendocrinology*, 43 (6), 670-675.
- Peden-Adams MM, Dudley AC, EuDaly JG, Allen CT, Gilkeson GS and Keil DE (2004) Pyridostigmine bromide (PYR) alters immune function in B6C3F1 mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 26 (1), 1-15.
- Peñalva A, Burguera B, Casabiell X, Tresguerres JA, Dieguez C and Casanueva FF (1989) Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses the inhibitory effect of hyperglycemia on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in man: does acute hyperglycemia act through hypothalamic release of somatostatin? *Neuroendocrinology*, 49 (5), 551-554.
- Rocha R, Gonçalves F, Marques C and Nunes B (2014) Environmental effects of anticholinesterasic

therapeutic drugs on a crustacean species, *Daphnia magna*. Environmental Science and Pollution Research International, 21 (6), 4418-4429.

(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)