

ベンラファキシシ (CAS no. 93413-69-5)

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

ベンラファキシシ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、抗エストロゲン様作用、アロマターゼ活性化によるエストロゲン産生亢進作用、アンドロゲン様作用、アンドロゲン産生亢進作用、脳における甲状腺ホルモン代謝への影響、コルチゾールへの影響、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、ミネラルコルチコイド受容体及びグルココルチコイド受容体への作用、副腎髄質—生殖腺(アドレナリン—ライディッシュ細胞)への作用、抗グルココルチコイド作用、神経系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エピネフリン作用の抑制作用、エストロゲン合成能への影響を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Melnyk-Lamont ら(2014)によって、ベンラファキシシ(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 0.2、1 µg/L(設定濃度)に7日間(給餌なし)ばく露した未成熟(体重 89±6g を2週間馴養)ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、0.2µg/L 以上のばく露区で後脑中 3,4-ジヒドロキシフェノキシ酢酸/ドーパミン濃度比の低値、1 µg/L のばく露区で中脑中 5-ヒドロキシインドール酢酸/セロトニン濃度比の低値、中脑中セロトニン濃度、中脑中ノルアドレナリン濃度の高値が認められた。なお、脳(下垂体、視床下部、視索前野、終脳、視蓋、後脳、小脳の各部位)中ドーパミン濃度には影響は認められなかった。

また、ベンラファキシシ(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 1 µg/L(設定濃度)に7日間(給餌なし)ばく露した未成熟(体重 89±6g を2週間馴養)ニジマス(*O. mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、海馬中 *CRF* (corticotropin-releasing factor) mRNA 相対発現量、中脑中 *GLUT2* (glucose transporter type 2) mRNA 相対発現量、後脑中 *POMCB* (pro-opiomelanocortin B) mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ベンラファキシシ(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 1 µg/L(設定濃度)に7日間(給餌なし)+3日間(摂餌試験)ばく露した未成熟(体重 89±6g を2週間馴養)ニジマス(*O. mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、日毎摂餌量の低値、subordinate 群の血漿中コルチゾール濃度の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、dominant 群の血漿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、ベンラファキシシ(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 1 µg/L(設定濃度)に7日間(給餌なし)ばく露した未成熟(体重 89±6g を2週間馴養)ニジマス(*O. mykiss*)への影響(ばく露期間終了48時間後に10分間の敵対行動(Agonistic behavior)試験)が検討されているが、subordinate 群及び dominant 群の攻撃行動回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：神経系への作用、視床下部—下垂体—副腎軸への作用

- Parrott と Metcalfe (2017)によって、ベンラファキシン(塩酸塩、SynFine Research、99.9%) 1.00 ± 0.04 、 9.26 ± 1.9 、 $75.2 \pm 19.5 \mu\text{g/L}$ (測定濃度)(設定濃度 0.88、8.8、 $88 \mu\text{g/L}$ に相当)に受精後から 162~163 日齢までばく露したファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、 $1.00 \mu\text{g/L}$ のばく露区で雌産卵管(ovipositor)面積の低値、雄生殖突起(genital papillae)面積の高値、 $9.29 \mu\text{g/L}$ のばく露区で雌肥満度の高値が認められた。なお、生存率、雌雄体重、雌雄体長、雌雄生殖腺体指数、雌雄肝臓体指数、雌雄ヘマトクリット値、雄肥満度、雄二次性徴指数(tubercle index 及び male index)には影響は認められなかった。

また、交配試験において、77~99 日齢から 125 日齢にかけての産卵において、 $75.2 \mu\text{g/L}$ のばく露区で総産卵数(雌魚一個体当)の高値が認められた。なお、産卵数(産卵一回当)、産卵回数、未受精卵率、卵死亡率、孵化までの所要日数、孵化率、卵稚仔死亡率、卵稚仔奇形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：抗エストロゲン様作用又はアンドロゲン様作用

- Vera-Chang ら(2019)によって、ベンラファキシン(Sigma、98%) $5 \mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 0 日目(0 dpf)から 6 dpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*) F₀ への影響 (6 ヶ月齢雄 F₄ について測定) が検討されている。その結果として、全身中コルチゾール濃度(障害物としての網を用いたストレス条件下)の低値が認められた。なお、全身中コルチゾール濃度(非ストレス条件下)には影響は認められなかった。

また、ベンラファキシン(Sigma、98%) $5 \mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 0 日目(0 dpf)から 6 dpf までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*) F₀ への影響 (6 ヶ月齢雌 F₄ について測定) が検討されているが、全身中コルチゾール濃度(障害物としての網を用いたストレス条件下)、全身中コルチゾール濃度(非ストレス条件下)には影響は認められなかった。

また、ベンラファキシン(Sigma、98%) $5 \mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 0 日目(0 dpf)から 6 dpf までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*) F₀ への影響(6 ヶ月齢 F₄ 交配試験)が検討されているが、産卵率、受精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：コルチゾールへの影響

(2) 生殖影響

- de Santi ら(2022)によって、ベンラファキシン(PharmaNostra) 30mg/kg/day を 35 日間経口投与した雄 Holtzman ラット(入手時 90 日齢)への影響(mRNA 相対発現量はアドレナリン作動性シグナル伝達経路関連遺伝子を対象)が検討されている。その結果として、精細管断面積、精細管上皮断面積、精細管内腔断面積の低値、血清中テストステロン濃度、血清中エストロゲン濃度、精細管中 UCHL1 (Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1)蛋白質発現量、精巣中 UCHL1 蛋白質発現量、精巣中ライディッヒ細胞核面積、精巣間質細胞における Ki-67 蛋白質発現率、精巣中 StAR 蛋白質相対発現量、精巣中アロマターゼ蛋白質発現量、精巣中 EGF 蛋白質相対発現量、精巣中 *Ndr2* mRNA 相対発現量、精巣中 *Nur77* mRNA 相対発現量、精巣中 *Adra1a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、精巣中亜硝酸濃度、精巣中過酸化脂質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：アンドロゲン様作用、副腎髄質—生殖腺(アドレナリン—ライディッヒ細胞)への作用

- de Santi ら(2021)によって、ベンラファキシン(PharmaNostra) 30mg/kg/day を 35 日間経口投与した雄 Holtzman ラット(入手時 90 日齢)への影響(mRNA 相対発現量はアドレナリン作動性シグナル伝達経路関連遺伝子を対象)が検討されている。その結果として、正常形態精子率、前進運

動精子率、ミトコンドリア活性、右精巣上体尾中精子濃度、精細管当セルトリ細胞数の低値、精巣内液中テストステロン濃度、精巣中エストロゲン濃度、頭部奇形精子率、尾部奇形精子率、非前進運動精子率、右精巣中 step 19 精子細胞濃度、セルトリ細胞のアポトーシス率、精細管の精子保有率、精細管中 Connexin 43 mRNA 相対発現量、精細管中アロマターゼ蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、総運動精子率には影響は認められなかった。

また、投与後 30 日間の非投与期間後(回復試験)において、前進運動精子率、ミトコンドリア活性、精細管当セルトリ細胞数の低値、非前進運動精子率、セルトリ細胞のアポトーシス率の高値が認められた。なお、精巣内液中テストステロン濃度、精巣中エストロゲン濃度、正常形態精子率、総運動精子率、頭部奇形精子率、尾部奇形精子率、右精巣中 step 19 精子細胞濃度、右精巣上体尾中精子濃度、精細管の精子保有率、精細管中 Connexin 43 mRNA 相対発現量、精細管中アロマターゼ蛋白質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：アロマターゼ活性化によるエストロゲン産生亢進作用

- Saleem ら(2020)によって、ベンラファキシン(塩酸塩、CCL Pharmaceuticals) 40、150mg/kg/day を 70 日間経口投与した雄ラット(入手時体重 200~250g)への影響が検討されている。その結果として、40mg/kg/day 以上のばく露群で正常形態精子率、血中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、体重、血中テストステロン濃度の高値、40mg/kg/day のばく露群で不動精子率、右精巣絶対重量、血中黄体形成ホルモン濃度の低値、150mg/kg/day のばく露群で前進運動精子率の高値が認められた。なお、左精巣絶対重量、精巣上体尾中精子数、運動精子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：アンドロゲン産生亢進作用

- Eid ら(2019)によって、ベンラファキシン(塩酸塩、CCL Pharmaceuticals) 50mg/kg/day を 21 日間経口投与した成熟雄 SD ラット(加熱殺菌した結核菌である Freund's complete adjuvant 皮下投与による関節炎誘導処置済)への影響が検討されている。その結果として、形態異常精子率、精細管数(画像中密度)、精巣中 AST (aspartate transaminase)比活性、精巣中 ALT (alanine transaminase)比活性、精巣中ミエロペルオキシダーゼ比活性、精巣中 TNF- α (tumor necrosis factor-alpha)蛋白質発現量、精巣中 NK- κ B (nuclear factor kappa B)蛋白質発現率(画像面積)、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中窒素酸化物濃度、精巣中カスパーゼ発現率(画像面積)、精巣中 p53 蛋白質相対発現量、精巣中 Bax (Bcl-2 associated x protein)蛋白質相対発現量、精巣中 cleaved PARP (poly(ADP-ribose) polymerase 蛋白質相対発現量、精巣中 cleaved カスパーゼ 3 蛋白質相対発現量、精巣中 AMPK (AMP-activated protein)りん酸化率、肢(paw)直径の低値、生殖腺体指数、精巣上体尾中精子数、運動精子率、精細管直径、精細管上肥厚、精巣中 ACP (acid phosphatase)比活性、精巣中 ALP (alkaline phosphatase)比活性、血清中テストステロン濃度、精巣中 3 β -HSD (hydroxy steroid dehydrogenase) mRNA 相対発現量、精巣中 17 β -HSD mRNA 相対発現量、精巣中 StAR (steroidogenic acute regulatory protein) mRNA 相対発現量、精巣中 IL-10 (interleukin-10)蛋白質発現量、精巣中還元型グルタチオン濃度、精巣中 ERK1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1/2)りん酸化率、精巣中 AKT (protein kinase B)りん酸化率、精巣中 m-TOR (mammalian target of rapamycin)りん酸化率、精巣中 PI3K (phosphoinositide 3 kinase)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：アンドロゲン産生亢進作用

(3) 脳神経系への影響

- Yau ら(2001)によって、ベンラファキシン(Wyeth Ayerst Research) 10mg/kg/day を最長 9 日間(日

毎 9:00～9:30 にかけて)経口投与した雄 LH ラットへの影響が検討されている。その結果として、海馬(CA3 野)中 *GR* (グルコルチコイド受容体) mRNA 相対発現量、海馬(歯状回、CA1 野、CA2 野、CA3 野、CA4 野)中 *MR* (ミネラルコルチコイド受容体) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、水迷路空間学習試験における逃避行動潜時(投与 2、3、4 日後)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—副腎皮質軸への作用、ミネラルコルチコイド受容体及びグルコルチコイド受容体への作用

- Labaka ら(2021)によって、ベンラファキシン(Sigma-Aldrich) 20mg/kg/day を 9 週齢から 3 週間(日毎 9:00～10:00)腹腔内投与した雌 CD1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、海馬中 *GR* (グルコルチコイド受容体) / *MR* (ミネラルコルチコイド受容体) mRNA 相対発現量比の低値、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、蔗糖嗜好性試験におけるシュークロース摂取量、蔗糖嗜好性試験におけるシュークロース嗜好率、血漿中コルチコステロン濃度、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-1 β* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-6* mRNA 相対発現量、海馬中 *TNF- α* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-10* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-1 β* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、海馬中 *IL-6* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、海馬中 *TNF- α* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、海馬中トリプトファン濃度、海馬中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度、海馬中ノルアドレナリン濃度、海馬中 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリシドール濃度、海馬中キヌレニン/トリプトファン濃度比、視床下部中 *GR* mRNA 相対発現量、視床下部中 *MR* mRNA 相対発現量、視床下部中 *GR* / *MR* mRNA 相対発現量比、線条体中 *IL-1 β* mRNA 相対発現量、線条体中 *IL-6* mRNA 相対発現量、線条体中 *TNF- α* mRNA 相対発現量、線条体中 *IL-10* mRNA 相対発現量、線条体中 *IL-1 β* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、線条体中 *IL-6* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、線条体中 *TNF- α* / *IL-10* mRNA 相対発現量比には影響は認められなかった。

また、ベンラファキシン(Sigma-Aldrich) 20mg/kg/day を 9 週齢から 7 週間の慢性的社会的不安(CSI: chronic social instability)ストレス条件下、4 週目から 3 週間(日毎 9:00～10:00)腹腔内投与した雌 CD1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、蔗糖嗜好性試験におけるシュークロース摂取量、蔗糖嗜好性試験におけるシュークロース嗜好率、海馬中 *GR* (グルコルチコイド受容体) / *MR* (ミネラルコルチコイド受容体) mRNA 相対発現量比、線条体中 *IL-6* / *IL-10* mRNA 相対発現量比の低値、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、血漿中コルチコステロン濃度、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-1 β* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-6* mRNA 相対発現量、海馬中 *TNF- α* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-10* mRNA 相対発現量、海馬中 *IL-1 β* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、海馬中 *IL-6* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、海馬中 *TNF- α* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、海馬中トリプトファン濃度、海馬中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度、海馬中ノルアドレナリン濃度、海馬中 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリシドール濃度、海馬中キヌレニン/トリプトファン濃度比、視床下部中 *GR* mRNA 相対発現量、視床下部中 *MR* mRNA 相対発現量、視床下部中 *GR* / *MR* mRNA 相対発現量比、線条体中 *IL-1 β* mRNA 相対発現量、線条体中 *IL-6* mRNA 相対発現量、線条体中 *TNF- α* mRNA 相対発現量、線条体中 *IL-10* mRNA 相対発現量、線条体中 *IL-1 β* / *IL-10* mRNA 相対発現量比、線条体中 *TNF- α* / *IL-10* mRNA 相対発現量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：抗グルコルチコイド作用

- Zhang ら(2010)によって、ベンラファキシン(Wyeth Medica) 30mg/kg/day を慢性予測不能ストレス(CUMS: chronic unpredictable mild stress)条件下 6 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。その結果として血漿中コルチコステロン濃度、蔗糖嗜好性試験におけるシュークロース嗜好率の低値、海馬(歯状回、CA1 野)中 BNDF (brain-derived neurotrophic factor)蛋白質発現量、前頭葉中 BNDF 蛋白質発現量の高値が認められた。なお、体重、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、海馬(CA3 野)中 BNDF 蛋白質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：視床下部一下垂体—副腎皮質軸への作用

- Pinna (2003)によって、ベンラファキシン(Wyeth) 30mg/kg/day を 14 日間腹腔内投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、扁桃体ミエリン分画中トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、扁桃体磨砕物中トリヨードサイロニン濃度、扁桃体核分画中トリヨードサイロニン濃度、扁桃体ミトコンドリア分画中トリヨードサイロニン濃度、扁桃体シナプトソーム分画中トリヨードサイロニン濃度、扁桃体ミクロソーム分画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：脳における甲状腺ホルモン代謝への影響

(4) ニジマス肝細胞への影響

- Ings ら(2012)によって、ベンラファキシン(Sigma) 0.0001、0.01、1 μ M(=0.0277、2.77、277 μ g/L)の濃度に 1 又は 24 時間ばく露したニジマス肝臓細胞(1 年齢未満幼若個体由来)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=277 μ g/L)の濃度区でグルコース細胞外分泌濃度(アドレナリン 1 μ M 共存下 1 時間)の低値が認められた。なお、グルコース細胞外分泌濃度(コルチゾール 100ng/mL 共存下 24 時間)には影響は認められなかった。

また、ベンラファキシン(Sigma) 0.0001、0.01、0.1、1 μ M(=0.0277、2.77、27.7、277 μ g/L)の濃度に 1 又は 24 時間ばく露したニジマス肝臓細胞(1 年齢未満幼若個体由来)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=277 μ g/L)の濃度区でグルコース細胞外分泌濃度(24 時間)の低値が認められた。なお、グルコース細胞外分泌濃度(8-ブロモ cAMP 500 μ M 共存下 1 時間)、グルコース細胞外分泌濃度(グルカゴン 0.1 又は 10 μ M 共存下 1 時間)には影響は認められなかった。

また、ベンラファキシン(Sigma) 1 μ M(=277 μ g/L)の濃度に 1 又は 24 時間ばく露したニジマス肝臓細胞(1 年齢未満幼若個体由来)への影響が検討されているが、GLUT2 (glucose transporter 2) mRNA 相対発現量(24 時間)、GLUT2 mRNA 相対発現量(アドレナリン 1 μ M 共存下 24 時間)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：エピネフリン作用の抑制作用 (1 時間ばく露の結果)

(5) ヒト胎盤絨毛がん細胞又はヒト栄養膜細胞への影響

- Hudon ら(2019)によって、ベンラファキシン(Sigma-Aldrich) 0.03、0.1、0.3、1 μ M(=8.32、27.7、83.2、277 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト栄養膜細胞(37~41 週間目の胎盤由来一次培養細胞)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=277 μ g/L)の濃度区でアロマターゼ活性の低値が認められた。

また、ベンラファキシン(Sigma-Aldrich) 0.03、0.1、0.3、1、3 μ M(=8.32、27.7、83.2、277、832 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 BeWo への影響が検討されているが、アロマターゼ活性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：エストロゲン合成の抑制作用

参考文献

- Araya AV, Rojas P, Fritsch R, Rojas R, Herrera L, Rojas G, Gatica H, Silva H and Fiedler JL (2006) Early response to venlafaxine antidepressant correlates with lower ACTH levels prior to pharmacological treatment. *Endocrine*, 30 (3), 289-298.
- Connor TJ, Kelliher P, Shen Y, Harkin A, Kelly JP and Leonard BE (2000) Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 65 (4), 591-597.
- de Santi F, Beltrame FL, Rodrigues BM, Junior M, Scaramele NF, Lopes FL, Cerri PS and Sasso-Cerri E (2021) Venlafaxine-induced damage to seminiferous epithelium, spermiation and sperm parameters in rats: A correlation with high estrogen levels. *Andrology*, 9 (1), 297-311.
- de Santi F, Beltrame FL, Rodrigues BM, Scaramele NF, Lopes FL, Cerri PS and Sasso-Cerri E (2022) Venlafaxine-induced adrenergic signaling stimulates Leydig cells steroidogenesis via Nur77 overexpression: A possible role of EGF. *Life Sciences*, 289, 120069.
- Eid AH, Gad AM, Fikry EM and Arab HH (2019) Venlafaxine and carvedilol ameliorate testicular impairment and disrupted spermatogenesis in rheumatoid arthritis by targeting AMPK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 364, 83-96.
- Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E and Kirli S (2008) Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32 (4), 955-961.
- Franklin M, Clement EM, Campling G and Cowen PJ (1998) Effect of venlafaxine on pineal melatonin and noradrenaline in the male rat. *Journal of Psychopharmacology*, 12 (4), 371-374.
- Hallam KT, Begg DP, Olver JS and Norman TR (2008) An investigation of the effect of immediate and extended release venlafaxine on nocturnal melatonin and cortisol release in healthy adult volunteers. *Human Psychopharmacology*, 23 (2), 129-137.
- Hodkovicova N, Sehonova P, Blahova J, Faldyna M, Marsalek P, Mikula P, Chloupek P, Dobsikova R, Vecerek V, Vicensova M, Vosmerova P and Svobodova Z (2020) The effect of the antidepressant venlafaxine on gene expression of biotransformation enzymes in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27 (2), 1686-1696.
- Hong X, Chen R, Zhang L, Yan L, Li J and Zha J (2022) Low doses and lifecycle exposure of waterborne antidepressants in zebrafish model: A survey on sperm traits, reproductive behaviours and transcriptome responses. *Science of the Total Environment*, 832, 155017.
- Hudon Thibeault AA, López de Los Santos Y, Doucet N, Sanderson JT and Vaillancourt C (2019) Serotonin and serotonin reuptake inhibitors alter placental aromatase. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 195, 105470.
- Ikert H and Craig PM (2020) Chronic exposure to venlafaxine and increased water temperature reversibly alters microRNA in zebrafish gonads (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology: Part D, Genomics & Proteomics*, 33, 100634.
- Ings JS, George N, Peter MC, Servos MR and Vijayan MM (2012) Venlafaxine and atenolol disrupt epinephrine-stimulated glucose production in rainbow trout hepatocytes. *Aquatic Toxicology*, 106-107, 48-55.
- Labaka A, Gómez-Lazaro E, Goñi-Balentiaga O, Pérez-Tejada J, Vegas O and Garmendia L (2021) Venlafaxine reduces the striatal il6/il10 ratio and increases hippocampal GR expression in female mice subjected to chronic social instability stress. *Stress*, 24 (5), 561-571.
- Melnyk-Lamont N, Best C, Gesto M and Vijayan MM (2014) The antidepressant venlafaxine disrupts brain monoamine levels and neuroendocrine responses to stress in rainbow trout. *Environmental Science & Technology*, 48 (22), 13434-13442.
- Minguez L, Ballandonne C, Rakotomalala C, Dubreule C, Kientz-Bouchart V and Halm-Lemeille MP (2015) Transgenerational effects of two antidepressants (sertraline and venlafaxine) on *Daphnia magna*

- life history traits. *Environmental Science & Technology*, 49 (2), 1148-1155.
- Nowakowska E and Kus K (2005) Antidepressant and memory affecting influence of estrogen and venlafaxine in ovariectomized rats. *Arzneimittel-Forschung*, 55 (3), 153-159.
- Otczyk M, Mulik K, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Basta-Kaim A, Kubera M, Jagła G, Nowak W and Lasoń W (2008) Effect of some antidepressants on the low corticosterone concentration-induced gene transcription in LMCAT fibroblast cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59 (1), 153-162.
- Painter MM, Buerkley MA, Julius ML, Vajda AM, Norris DO, Barber LB, Furlong ET, Schultz MM and Schoenfuss HL (2009) Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (12), 2677-2684.
- Parrott JL and Metcalfe CD (2017) Assessing the effects of the antidepressant venlafaxine to fathead minnows exposed to environmentally relevant concentrations over a full life cycle. *Environmental Pollution*, 229, 403-411.
- Parrott JL and Metcalfe CD (2018) Nest-defense behaviors in fathead minnows after lifecycle exposure to the antidepressant venlafaxine. *Environmental Pollution*, 234, 223-230.
- Paslakis G, Luppá P, Gilles M, Kopf D, Hamann-Weber B, Lederbogen F and Deuschle M (2010) Venlafaxine and mirtazapine treatment lowers serum concentrations of dehydroepiandrosterone-sulfate in depressed patients remitting during the course of treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 44 (8), 556-560.
- Piacentini MF, Clinckers R, Meeusen R, Sarre S, Ebinger G and Michotte Y (2003) Effects of venlafaxine on extracellular 5-HT, dopamine and noradrenaline in the hippocampus and on peripheral hormone concentrations in the rat *in vivo*. *Life Sciences*, 73 (19), 2433-2442.
- Pinna G, Broedel O, Eravci M, Stoltenburg-Didinger G, Plueckhan H, Fuxius S, Meinhold H and Baumgartner A (2003) Thyroid hormones in the rat amygdala as common targets for antidepressant drugs, mood stabilizers and sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 54 (10), 1049-1059.
- Rahman T, Patrick C, Ma C, Nicol GE, Reynolds CF, 3rd, Mulsant BH, Hartz SM, Yingling M and Lenze EJ (2021) Prolactin and Estrogen Levels in Postmenopausal Women Receiving Aripiprazole Augmentation Treatment for Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41 (1), 31-35.
- Rivetti C, Climent E, Gómez-Canela C and Barata C (2019) Characterization of neurotransmitter profiles in *Daphnia magna* juveniles exposed to environmental concentrations of antidepressants and anxiolytic and antihypertensive drugs using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411 (22), 5867-5876.
- Rodrigues P, Cunha V, Oliva-Teles L, Ferreira M and Guimarães L (2020) Norfluoxetine and venlafaxine in zebrafish larvae: Single and combined toxicity of two pharmaceutical products relevant for risk assessment. *Journal of Hazardous Materials*, 400, 123171.
- Saleem U, Zubair S, Riaz A, Anwar F and Ahmad B (2020) Effect of Venlafaxine, Pramipexole and Valsartan on Spermatogenesis in Male Rats. *ACS Omega*, 5 (32), 20481-20490.
- Scharnholtz B, Weber-Hamann B, Lederbogen F, Schilling C, Gilles M, Onken V, Frankhauser P, Kopf D and Deuschle M (2010) Antidepressant treatment with mirtazapine, but not venlafaxine, lowers cortisol concentrations in saliva: a randomised open trial. *Psychiatry Research*, 177 (1-2), 109-113.
- Schultz MM, Painter MM, Bartell SE, Logue A, Furlong ET, Werner SL and Schoenfuss HL (2011) Selective uptake and biological consequences of environmentally relevant antidepressant pharmaceutical exposures on male fathead minnows. *Aquatic Toxicology*, 104 (1-2), 38-47.
- Solek P, Mytych J, Tabecka-Lonczynska A, Sowa-Kucma M and Koziorowski M (2021) Toxic effect of antidepressants on male reproductive system cells: evaluation of possible fertility reduction mechanism. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 72 (3), 367-379.
- Stout SC, Owens MJ and Nemeroff CB (2002) Regulation of corticotropin-releasing factor neuronal systems and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300 (3), 1085-1092.

- Tang Y, Fan Z, Yang M, Zhang S, Li M, Fang Y, Li J and Feng X (2022) Low concentrations of the antidepressant venlafaxine affect courtship behaviour and alter serotonin and dopamine systems in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 244, 106082.
- Tang Y, Mi P, Li M, Zhang S, Li J and Feng X (2021) Environmental level of the antidepressant venlafaxine induces behavioral disorders through cortisol in zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Neurotoxicology and Teratology*, 83, 106942.
- Tang YQ, Li ZR, Zhang SZ, Mi P, Chen DY and Feng XZ (2019) Venlafaxine plus melatonin ameliorate reserpine-induced depression-like behavior in zebrafish. *Neurotoxicology and Teratology*, 76, 106835.
- Vera-Chang MN, Moon TW and Trudeau VL (2019) Ancestral Fluoxetine Exposure Sensitizes Zebrafish to Venlafaxine-Induced Reductions in Cortisol and Spawning. *Endocrinology*, 160 (9), 2137-2142.
- Yau JL, Noble J, Hibberd C and Seckl JR (2001) Short-term administration of fluoxetine and venlafaxine decreases corticosteroid receptor mRNA expression in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 306 (3), 161-164.
- Zhang X, Li X, Li M, Ren J, Yun K, An Y, Lin L and Zhang H (2015) Venlafaxine increases cell proliferation and regulates DISC1, PDE4B and NMDA receptor 2B expression in the hippocampus in chronic mild stress mice. *European Journal of Pharmacology*, 755, 58-65.
- Zhang Y, Gu F, Chen J and Dong W (2010) Chronic antidepressant administration alleviates frontal and hippocampal BDNF deficits in CUMS rat. *Brain Research*, 1366, 141-148.

(令和6年度第1回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)