

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価
の実施結果について(令和3年度実施分)(案)

I. 令和3年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

令和2年度に信頼性評価を実施する対象として選定した11物質群(表1参照)及び令和3年度に信頼性評価を実施する対象として選定した10物質群(表2参照)のうち、表3に記載された5物質群について令和3年度に信頼性評価を実施した。

表1 令和2年度に信頼性評価の対象とする11物質

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**
報告済		
1,7,7-トリメチル 3-[4-(メチルフェニル)メチレン]ピジクロ [2.2.1]ヘプタン-2-オン (別名: 4-メチルベンジリデン=カンファー)	日焼け止め剤、化粧品 ⁶⁾	3.(7)
クロトリマゾール	医薬品(抗真菌剤)、動物用医薬品(抗生物質製剤) ⁴⁾	3.(1)
ペルメトリン*	農薬(殺虫剤)	3.(1)
エチレンチオウレア (別名: 2-イミダゾリジンチオン) *	加硫促進剤 ¹⁾	3.(5)
チオシアン酸及びその塩類	ナトリウム塩としてアクリル繊維の溶剤、染料、除草剤、医薬。アンモニウム塩として合成樹脂、過酸化水素安定剤、染色助剤、写真、肥料、除草剤 ⁵⁾	3.(1)
クロミプラミン	医薬品(うつ病・うつ状態治療剤、糖尿病治療剤、情動脱力発作治療剤) ³⁾	3.(1)
ヒドロクロロチアジド	医薬品(降圧利尿剤) ³⁾	3.(1)
ベザフィブラート	医薬品(高脂血症治療剤) ³⁾	3.(1)
サリチル酸及びその塩類 (サリチル酸ナトリウムとして)	アゾ染料、防腐剤、香料、角質溶剤 ⁵⁾ 、医薬品(鎮痛消炎剤、神経痛・腰痛治療剤、疼痛治療剤、寄生性皮膚疾患剤) ³⁾ 、動物用医薬品(神経系用薬、外用剤、動物用シャンプー) ⁴⁾	3.(1)
今回報告		
カルバマゼピン	医薬品(向精神作用性てんかん治療剤、躁状態治療剤) ³⁾	3.(1)

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**
カフェイン	食品添加物(コーヒー飲料、コーヒー含有飲料) ²⁾ 、医薬品(強心剤、中枢興奮・鎮痛剤(片頭痛)等) ³⁾ 、動物用医薬品(神経系用薬、循環・呼吸器官用薬) ⁴⁾	3.(1)

*化管法第一種指定化学物質

- 1) 環境省、PRTR インフォメーション広場、対象化学物質情報
(https://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)
- 2) 製品評価技術基盤機構、NITE 化学物質総合情報提供システム
(https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop)
- 3) 医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報
(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)
- 4) 農林水産省動物医薬品検査所、動物用医薬品等データベース
(<https://www.vm.nval.go.jp/>)
- 5) 化学工業日報社、17120 の化学商品 (2020) 及びバックナンバー
- 6) SVHC SUPPORT DOCUMENT – 3-BENZYLIDINE CAMPHOR
(https://echa.europa.eu/documents/10162/21833221/svhc_support_document_msc_opinion_3-bc_20160608_en.pdf)

**選定根拠となった調査区分の記号

- 3.(1) 化学物質環境実態調査
- 3.(5) 化管法第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質
- 3.(7) 専門家から提案された物質

表2 令和3年度に信頼性評価の対象とする10物質

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**
今回報告		
ベンジルパラベン (別名: 4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル)	感熱紙用顔色剤 ¹⁾	3.(1)
イソシアヌル酸	水中塩素安定剤、シアヌル酸誘導体原料 ¹⁾	3.(1)
ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	医薬部外品添加物(化粧品保湿剤) ²⁾	3.(1)
実施中		
<i>N,N</i> -ジメチルピグアニド (別名: メトホルミン)	医薬品(血糖降下剤)(塩酸塩として) ²⁾	3.(1)
オクタメチルシクロテトラシロキサン	原料(化粧品) ¹⁾	3.(1)
デカメチルシクロペンタシロキサン	原料(シリコンオイル、化粧品) ¹⁾	3.(1)
チアベンダゾール	食品添加物(柑橘類の防カビ剤)、駆虫剤(動物用)、殺菌剤(失効農薬) ¹⁾	3.(1)
バルプロ酸	原料(医薬品) ¹⁾	3.(1)
ピリドスチグミン	医薬品(抗コリンエステラーゼ剤)(ピリドスチグミン臭化物として) ²⁾	3.(1)
マラカイトグリーン塩酸塩	顔料 ¹⁾	3.(1)

1) 化学工業日報社、17221 の化学商品 (2021) 及びバックナンバー

2) 製品評価技術基盤機構、NITE 化学物質総合情報提供システム
(https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop)

**選定根拠となった調査区分の記号

3. (1) 化学物質環境実態調査

表3 令和3年度に信頼性評価を実施した5物質群

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	カルバマゼピン	令和2年度	令和3年度
2	カフェイン	令和2年度	令和3年度
3	ベンジルパラベン(別名:4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル)	令和3年度	令和3年度
4	イソシアヌル酸	令和3年度	令和3年度
5	ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	令和3年度	令和3年度

II. 令和3年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

令和3年度に信頼性評価を実施した5物質群について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質群ごとに表4に示した。

1. 信頼性評価の実施

令和3年度に実施した5物質の化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議(第1回:令和3年6月14日開催、第2回:同8月23日開催、第3回:同10月13日開催、第4回:同12月27日開催、5回:令和4年2月22日開催、非公開)において評価を実施し、信頼性評価のまとめと今後の対応案について検討を行った。(信頼性評価の結果は別添参照)

2. 令和3年度に実施した5物質群の信頼性評価のまとめ

(1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る3物質

*カルバマゼピン:動物試験の報告において、エストロゲン作用、ステロイド産生酵素への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用、幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、抗脱皮ホルモン作用(脱皮抑制作用)を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、遊離テストステロン濃度低下作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用、ビタミンD活性化の抑制とフィードバックによる副甲状腺ホルモンの合成又は分泌の促進、セロトニン作用刺激による下垂体(プロラクチン産生細胞)への作用増強、ドーパミン作用刺激による下垂体(成長ホルモン産生細胞)への作用増強作用を示すこと、試験管内試験の報告において、トランスサイレチン結合阻害作用を示すことが示唆された。

*カフェイン:動物試験の報告において、ステロイド代謝促進作用、抗酸化作用、精巣発育不全異形成、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用、視床下部一下垂体—副腎皮質軸への作用、グルココルチコイドによるインスリン様成長因子1(IGF1)軸への影響、海馬—視床下部一下垂体—副腎皮質軸への作用、視床下部一下垂体成長ホルモン軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎皮質軸への作用、副腎髓質系への作用、インスリン感受性低下作用、膵臓への作用、副腎髓質系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、ステロイド代謝促進作用、下垂体による成長ホルモン分泌量への影響、コルチゾール産生促進、グルコース取り込み阻害、インスリン感受性阻害作用を示すことが示唆された。

*ベンジルパラベン:動物試験の報告において、エストロゲン様作用、ミジンコの産仔数の低値が認められ、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エス

トロゲン作用、エストロゲン関連受容体 γ に対するインバーシアゴニスト作用、脂肪酸アミド加水分解酵素阻害、PPAR γ に関連した脂肪細胞分化促進、グルココルチコイドによる脂肪細胞分化促進作用、グルココルチコイド受容体活性化作用を示すことが示唆された。

(2)現時点では試験対象物質としない2物質

*イソシアヌル酸：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。

*ドデカメチルシクロヘキサシロキサン：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。

表4 信頼性評価結果を基にした物質ごとの確認すべき作用
(第1段階試験管内試験の実施対象候補)

	名称	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
1	カルバマゼピン	○	○	○	○	○	○	○
2	カフェイン	○	○	○	○	○	○	—
3	ベンジルパラベン(別名:4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル)	○	○	—	—	—	—	○
合計	16 試験	3	3	2	2	2	2	2

○：既存知見から示唆された作用

—：試験管内試験を実施しない作用

I. カルバマゼピン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

カルバマゼピンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、甲状腺影響、脳脊髄への影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用又は抗甲状腺ホルモン作用、ヒトへの投与試験に関する報告がある。

(1) 生態影響

①Chen ら(2019a)によって、カルバマゼピン(Aladdin Industrial Corporation, 97%) 0.03、0.3、3、30 μ g/L (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したタイリクミジンコ(*Daphnia similis*)への影響が検討されている。その結果として、0.03 μ g/L 以上のばく露区で出産毎産仔数の低値、3 μ g/L 以上のばく露区で総産仔数、脱皮回数、出産回数の低値、30 μ g/L のばく露区で初出産時体長の低値が認められた。なお、初出産に至るまでの所要日数には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン(Aladdin Industrial Corporation, 97%) 6.25、12.5、25、50、100、200 μ g/L (設定濃度)に 24 時間未満齢から 4 日間ばく露したタイリクミジンコ(*D. similis*)への影響が検討されている。その結果として、6.25 μ g/L 以上のばく露区でキトビアーゼ比活性の低値、25 μ g/L 以上のばく露区で脱皮率の低値が認められた。(15157)(評価結果の略号：○○P)

想定される作用メカニズム：脱皮ホルモン抑制作用

②Yan ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma Chemical, 97%) 0.91 \pm 0.03、8.82 \pm 0.64、82.9 \pm 4.12 μ g/L (測定濃度。設定濃度 1、10、100 μ g/L に相当)に約 10 ヶ月齢から 28 日間ばく露した成熟雌雄チャイニーズレアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、0.91 μ g/L 以上のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、肝臓中 *ar* mRNA 相対発現量、肝臓中 *erβ1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量の高値、0.91、82.9 μ g/L のばく露区で脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量の高値、0.91 μ g/L のばく露区で生殖腺中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値、8.82 μ g/L 以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度、生殖腺中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *cyp17* mRNA 相対発現量の高値、8.82 μ g/L のばく露区で脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *hsd3β* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血漿中 17 β -エストラジオール濃度、生殖腺体指数、脳中 *gnrhrla* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhrlb* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *ar* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *era* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *erβ1* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *erβ2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *hsd3β7* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、0.91 μ g/L 以上のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度、生殖腺中 *erβ1* mRNA 相対発現量の低値、血漿中ビテロゲニン濃度、生殖腺体指数、脳中 *gnrhrla* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ar* mRNA 相対発現量、肝臓中 *erβ1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量の高値、0.91、8.82 μ g/L のばく露区で肝臓中 *era* mRNA 相対発現量の高値、0.91 μ g/L のばく露区で生殖腺中 *ar* mRNA 相対発現量の高値(82.9 μ g/L 区では低値)、0.91 μ g/L のばく露区で肝臓中 *hsd3β7* mRNA 相対発現量の高値、8.82 μ g/L 以上のばく露区で生殖腺中 *cyp17* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *star* mRNA 相対発現量の低値、8.82 μ g/L のばく露区で生殖腺中 *cyp11a*

mRNA 相対発現量の低値、82.9 μ g/L のばく露区で生殖腺中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 17 β -エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh1b* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *era* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *er β 1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15162)($\circ\circ$ P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- ③Chen ら(2019b)によって、カルバマゼピン(J&K Chemical、97%) 0.01、0.1、1、10 μ g/L(設定濃度。半止水式での測定濃度 0.010、0.11、1.02、9.41 μ g/L)に1年齢から4日間ばく露したチュウゴクモクズガニ(*Eriocheir sinensis*)への影響が検討されている。その結果として、1 μ g/L以上のばく露区で甲羅上皮中キトビナーゼ比活性、肝臓中エクジソン受容体 *ecr* mRNA 相対発現量、肝臓中甲殻類レチノイド X 受容体 *rxr* mRNA 相対発現量の低値、眼柄中甲殻類血糖上昇ホルモン *chh* mRNA 相対発現量、眼柄中脱皮阻害ホルモン *mih* mRNA 相対発現量の高値、10 μ g/Lのばく露区で甲羅上皮中キトビナーゼ比活性、ヘモリンパ中 20-ヒドロキシエクジソン濃度の低値が認められた。

また、カルバマゼピン(J&K Chemical、97%) 0.01、0.1、1、10 μ g/L(設定濃度。半止水式での測定濃度 0.010、0.11、1.02、9.41 μ g/L)に1年齢から40日間ばく露したチュウゴクモクズガニ(*E. sinensis*)への影響が検討されている。その結果として、1 μ g/L以上のばく露区で脱皮個体の体重増加率の低値、10 μ g/Lのばく露区で脱皮個体の甲羅長増加率の低値、脱皮完了日の高値(遅延)が認められた。なお、脱皮率には影響は認められなかった。(15152)($\circ\circ$ P)

想定される作用メカニズム：抗脱皮ホルモン作用(脱皮抑制作用)

- ④Tian ら(2019)によって、カルバマゼピン(Aladdin Reagent Company、98%) 1、500、5,000、10,000、20,000 μ g/L(設定濃度。半止水式での測定濃度 1.00、500、5,000、10,000、20,000 μ g/L)に6~24時間齢から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 μ g/L以上のばく露区で総産仔数、内的増加率の低値、1、5,000、10,000、20,000 μ g/Lのばく露区で総産仔数の低値、500、20,000 μ g/Lのばく露区で初産での産仔数の低値、500 μ g/L以上のばく露区で体長の低値、20,000 μ g/Lのばく露区で初産に至るまでの所要日数の高値(遅延)が認められた。(15153)($\Delta\circ$ P)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑤Qiang ら(2016)によって、カルバマゼピン(Shanghai Vita Reagent、99%) 1、2、5 μ g/L(設定濃度)に受精後4時間(4hpf)から受精後96時間(96hpf)までばく露したゼブラフィッシュ(学名の記載なし)への影響(mRNAは神経関連遺伝子を対象)が検討されている。その結果として、1 μ g/L以上のばく露区で卵嚢面積の低値、1、5 μ g/Lのばく露区で全身中 *ngn1* mRNA 相対発現量の高値、2 μ g/L以上のばく露区で体長、鰓(浮袋)出現率の高値、5 μ g/Lのばく露区で全身中 *gfap* mRNA 相対発現量、全身中 *huC* mRNA 相対発現量、全身中 *neuroD* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、カルバマゼピン(Shanghai Vita Reagent、99%) 1、2、5 μ g/L(設定濃度)に4hpfから72hpfまでばく露したゼブラフィッシュへの影響が検討されている。その結果として、1 μ g/L以上のばく露区で体長の高値、2 μ g/Lのばく露区で卵嚢面積の低値が認められた。

また、カルバマゼピン(Shanghai Vita Reagent、99%) 1、2、5 μ g/L(設定濃度)に4hpfから82hpfまでばく露したゼブラフィッシュへの影響が検討されている。その結果として、1、2 μ g/Lのばく露区で休息率(82hpf)の低値、2 μ g/L以上のばく露区で接触刺激反応率(59hpf)の高値、2 μ g/Lのばく露区で運動率(62hpf)の高値、5 μ g/Lのばく露区で自発運動量(27hpf)、光刺激反応率(81hpf)の高値が

認められた。(15169)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ゼブラフィッシュのウキブクロの出現率（膨潤）と甲状腺ホルモン作用との関連性について国際的議論がされ始めている点に注意を要すると判断された。

⑥Frazら(2019)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10 μ g/L(設定濃度)に 42 日間ばく露(F₀にのみ)した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(多世代試験及び非ばく露雌雄との交配試験)が検討されている。その結果として、F₀ (ばく露後 17 日間交配、ばく露開始 43 日後に行動試験、62 日後に精子試験、67 日後に剖検)において、総産卵数、交配成功率、雄求愛行動頻度(Nudge、Lateral、Quiver)、雄求愛行動総時間、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度、精子頭部直径の低値、精子頭部長、精子胴部長、精子尾部長の高値が認められた。なお、雄威嚇行動継続時間、雌全身中 17 β -エストラジオール濃度、胚死亡率、精巢体積(milt volume)、精子運動速度(Curvilinear velocity)、精子運動速度(Angular path velocity)には影響は認められなかった。

また、F₁~F₄において(反復ばく露せずに 7.5 ヶ月齢で行動試験、8 ヶ月齢で精子試験、9 ヶ月齢で剖検)、総産卵数(F₁)、雄求愛行動頻度(F₁ の Nudge、F₁ の Lead、F₁ の Lateral、F₁ の Quiver、F₄ の Chase)、雄威嚇行動継続時間(F₁、F₃ の Parallel Swim、F₂、F₃、F₄ の Headbutt)、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度(F₁)、精子胴部長(F₁、F₂)の低値、精子頭部直径(F₁、F₂、F₃)の低値(F₄ では高値)、精子頭部長(F₁、F₃)の低値(F₂、F₄ では高値)、精子尾部長(F₁)の低値(F₄ では高値)、雄求愛行動頻度(F₂、F₃、F₄ の Lead)、雄威嚇行動継続時間(F₁ の Freeze)の高値が認められた。なお、精子運動速度(Angular path velocity)、精子運動速度(Curvilinear velocity)、運動精子率、精巢体積(milt volume)には影響は認められなかった。

また、雄 F₀ (ばく露後 17 日間非ばく露雌と交配、ばく露開始 43 日後に行動試験、62 日後に精子試験、67 日後に剖検)において、雄求愛行動頻度(Chase、Nudge)、雄求愛行動総時間の低値が認められた。なお、総産卵数、胚死亡率、交配成功率、雄威嚇行動継続時間には影響は認められなかった。また、F₁~F₄において(反復ばく露せずに 7.5 ヶ月齢で行動試験、8 ヶ月齢で精子試験、9 ヶ月齢で剖検)、総産卵数(F₂、F₃)、精子運動速度(Angular path velocity)(F₁、F₂、F₃)、精子運動速度(Curvilinear velocity)(F₁、F₂、F₃)、運動精子率(F₁、F₂、F₃)、雄求愛行動頻度(F₁、F₃、F₄ の Chase、F₃ の Nudge、F₁ の Lead、F₁ の Lateral)、雄威嚇行動継続時間(F₁、F₂、F₃ の Headbutt、F₂ の Freeze、F₂、F₃ の Parallel Swim)、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度(F₁、F₂)の低値、精子頭部直径(F₁、F₂、F₃)、精子頭部長(F₁、F₃)、精子胴部長(F₁、F₂)の低値(F₄ では高値)、精子尾部長(F₁、F₂)の低値(F₃、F₄ では高値)、雄求愛行動頻度(F₂、F₃ の Lead)の高値が認められた。なお、精巢体積(milt volume)には影響は認められなかった。

また、雌 F₀ (ばく露後 17 日間非ばく露雄と交配、ばく露開始 43 日後に行動試験、62 日後に精子試験、67 日後に剖検)において、雄求愛行動頻度(Chase、Nudge)、雄求愛行動総時間の低値が認められた。なお、総産卵数、胚死亡率、交配成功率、雄威嚇行動継続時間には影響は認められなかった。また、F₁~F₄において(反復ばく露せずに 7.5 ヶ月齢で行動試験、8 ヶ月齢で精子試験、9 ヶ月齢で剖検)、精子尾部長(F₄)の高値が認められた。なお、総産卵数、精子運動速度(Angular path velocity)、精子運動速度(Curvilinear velocity)、運動精子率、雄求愛行動頻度、雄威嚇行動継続時間、精巢体積(milt volume)、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度には影響は認められなかった。(15154)(Δ ○P)
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、F₁~F₄の剖検時体重に変動が認められる点に注意を要すると判断された。また、有意差検定の詳細な手法について不明な点が残る点に注意を要すると判断された。

- ⑦Fraz ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10 μ g/L(設定濃度。半止水式での測定値 11.2 μ g/L)に 67 日間ばく露した成熟雌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、(雌雄混合と思われる)血漿中 11-ケトテストステロン濃度、(雄と思われる)精巢中 11-ケトテストステロン濃度、(雌雄混合と思われる)全身中 11-ケトテストステロン濃度の低値が認められた。なお、雌雄体重には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10 μ g/L(設定濃度。半止水式での測定値 11.2 μ g/L)に 42 日間ばく露した成熟雌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、総産卵数、精巢組織 11-ケトテストステロン産生能(基底状態)、精巢組織 11-ケトテストステロン産生能(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性)、精巢組織 11-ケトテストステロン産生能(25-ヒドロキシコレステロール誘導性)、精巢組織 11-ケトテストステロン産生能(プレグネロン誘導性)の低値が認められた。(15158)(Δ ○P)

想定される作用メカニズム：ステロイド産生酵素への影響

- ⑧Hammill ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10 μ g/L(設定濃度)に 42 日間ばく露(F₀のみ)した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(経世代試験及び非ばく露雌雄との交配試験)が検討されている。その結果として、雄 F₀ (ばく露後 18 日間非ばく露雌と交配)において、F₁ 性分化度(45 pdf)の高値(早期化)、F₁ 雄性比(60 pdf)の高値が認められた。なお、雌 F₀ (ばく露後 18 日間非ばく露雄と交配)又は雌雄 F₀ (ばく露後 18 日間雌雄交配)においては、F₁ 性分化度(45、60pdf)、F₁ 雄性比(60 pdf)には影響は認められなかった。(15163)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑨da Silva Santos ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10、10,000 μ g/L(設定濃度)に最長 63 日間ばく露した成熟雌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、10 μ g/L 以上のばく露区で卵生存率(総産卵数換算)、肝臓中カタラーゼ(CAT)比活性、鰓中 CAT 比活性の低値、摂食行動所要時間、頭部中アセチルコリンエステラーゼ(AChE)比活性、鰓中グルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST)比活性の高値、10,000 μ g/L のばく露区で腸中 GST 比活性、筋肉中ラクトースデヒドロゲナーゼ(LDH)比活性、鰓中 LDH 比活性の低値、卵胞成熟度(発達ステージ存在率)、肝臓中 LDH 比活性、筋肉中 AChE 比活性の高値が認められた。なお、総産卵数、内的増加率、摂食行動開始潜時、肝臓中 GST 比活性には影響は認められなかった。(15160)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑩Oropesa ら(2016)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich、98%) 10、100、200 μ g/L (設定濃度。半止水式における測定濃度 10.17、94.09、183.08 μ g/L)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、10 μ g/L 以上のばく露区で雄性比、奇形率(特に触角)の高値、200 μ g/L のばく露区で脱皮回数、総産仔数の低値が認められた。なお、体長、総出産回数、初出産に至るまでの所要日数には影響は認められなかった。(15170)(○●P)

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、10 μ g/L 以上のばく露区での雄性比の高値は濃度依存性ではなく、ばく露区平均で雄性率 12 \pm 1.7%である点に注意を要すると判断された。

⑫Lamichhane ら(2013)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich、99%) 17.5、35、70、140、280 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度。半止水式において換水前測定濃度中央値 13.6、40.0、140.0、196.7、264.6 $\mu\text{g/L}$ 、換水後測定濃度中央値 6.7、16.0、26.7、78.0、99.7 $\mu\text{g/L}$)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響(経世代試験)が検討されている。その結果として、F₀において、140 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、初出産に至るまでの所要日数、体長、新生仔体長、新生仔体重(乾燥)には影響は認められなかった。

また、F₁(上記 F₀の3回目出産由来)において、140 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数、新生仔体重(乾燥)の低値が認められた。なお、初出産に至るまでの所要日数、体長、新生仔体長には影響は認められなかった。

また、F₂(上記 F₁の3回目出産由来)において、280 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で総産仔数、体長、新生仔体重(乾燥)の低値、初出産に至るまでの所要日数の高値(遅延)が認められた。なお、新生仔体長には影響は認められなかった。(15180)(○○P)

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用の可能性、脱皮ホルモン様作用の可能性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験方法上の限界から信頼性が F₀及び F₁に限定されると判断された。

⑬Lüring ら(2006)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 0.1、1、10、100、200 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 4 時間未満齢から 14 日間ばく露したミジンコ(*Daphnia pulex*)への影響が検討されている。その結果として、200 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長、日毎体長増加率(1～5日齢)の低値が認められた。なお、日毎体長増加率(6～14日齢)、初出産時体長、生存率、刺状突起(spine)長、総産仔数、新生仔体長(1、2、3回目出産)、新生仔体重(1、2、3回目出産)、初出産に至るまでの所要日数、内的増加率には影響は認められなかった。(15202)(△○P)

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用の可能性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な検定に関する記載、試験生物株の経代に関する記載等が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

⑭Calcagno ら(2016)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich、98%) 10、50、200 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 14 日間ばく露したカダヤシ目の一種(*Jenynsia multidentata*)雌成熟魚への影響(ばく露終了後に 15 分間の急性拘束ストレス(acute restraint stress)処理、更に明暗嗜好試験 dark/light preference test)を実施)が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で全身中コルチゾールの低値、10、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で平均遊泳速度の低値、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で底部滞在時間の低値が認められた。なお、明所滞在時間、行動停止持続時間には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich、98%) 10、50、200 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 14 日間ばく露したカダヤシ目の一種(*J. multidentata*)雌成熟魚への影響(ばく露終了後に 15 分間の急性拘束ストレス(acute restraint stress)処理、更に更に群化試験(shoaling test)を実施)が検討されているが、全身中コルチゾール濃度、群近傍滞在時間には影響は認められなかった。(15172)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。

⑮Melvin ら(2014)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Gosner Stage 26

幼生から 21 日間ばく露したチャスジヌマチガエル(Australian striped marsh frog) (*Limnodynastes peronii*)への影響が検討されているが、到達 Gosner Stage、吻端-総排泄口長(SVL)には影響は認められなかった。(13954)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。影響が認められなかった報告のため。

(2) 甲状腺影響

①Ahmed と El-Gareib (2017)によって、カルバマゼピン(Sigma) 25、50mg/kg/day を全妊娠期間において腹腔内投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、母動物において、25mg/kg/day 以上のばく露群で体重、摂餌量、同腹生存胎仔数、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。胎仔において、25mg/kg/day 以上のばく露群で、体重、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、血清中成長ホルモン濃度、血清中 $INF\gamma$ 濃度、血清中プロスタグランジン PGE2 濃度、血清中インターロイキン濃度(IL-2、IL-4)の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中 $TGF\beta$ 濃度、血清中 $TNF\alpha$ 濃度、血清中インターロイキン濃度(IL-1 β 、IL-17)の高値が、小脳の病理組織学的変化(濃度依存的重篤化)が認められた。(15168)(×一)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な検定に関する記載が一部不明瞭な点に注意を要すると判断された。また、母動物及び胎仔の体重の低値が認められる試験用量である点に注意を要すると判断された。また、本試験結果の解釈にあたっては、報告内容全体の信憑性に注意を要すると判断された。

②Baumgartner ら(1997)によって、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 3,000ppm (餌中濃度)を 14 日間混餌投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、午前 4:00 において、体重増加率、脳(海馬)中 5-デオジナーゼーIII 比活性、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の低値、脳(中脳、視床下部)中 5'-デオジナーゼーII 比活性の高値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。午後 8:00 において、体重増加率、脳(中脳、周縁系前脳、中隔)中 5-デオジナーゼーIII 比活性、血清中サイロキシン濃度の低値、脳(前頭葉、頭頂後頭葉皮質、海馬、中脳、線条体、視床下部、周縁系前脳、中隔、小脳)中 5'-デオジナーゼーII 比活性の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 4,000ppm (餌中濃度)を 7 日間混餌投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、午前 4:00 において、体重増加率の低値が認められた。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には影響は認められなかった。午後 8:00 において、体重増加率、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 40mg/kg を単回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、投与 24 時間後(午後 10:00)において、脳(頭頂後頭葉皮質、視床下部)中 5'-デオジナーゼーII 比活性の低値が認められた。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には影響は認められなかった。投与 12 時間後(午前 10:00)においては、脳中 5'-デオジナーゼーII 比活性、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に

は影響は認められなかった。(15216)(△○P)

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、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、体重増加率の低値(有意差検定なし)が認められる試験用量である点に注意を要すると判断された。

- ③Baumgartner ら(1994)によって、カルバマゼピン 3,000ppm (餌中濃度)を 14 日間混餌投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、午前 4:00 において、海馬中 5'-デオジナーゼ III 比活性の低値が認められた。なお、海馬中 5'-デオジナーゼ II 比活性には影響は認められなかった。午後 8:00 において、海馬中 5'-デオジナーゼ II 比活性の高値が認められた。なお、海馬中 5'-デオジナーゼ III 比活性には影響は認められなかった。(15223)(△○P)

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、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用

(3)脳脊髄への影響

- ①Wolf ら(1993)によって、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 8、12 μ g/mL (脳脊髄液中濃度)に 2 時間灌流ばく露した成熟雌 Wistar ラット(2ヶ月齢で卵巣摘出处置)への影響が検討されている。その結果として、8 μ g/mL 以上のばく露群で、血漿中黄体形成ホルモン濃度、視索前野中 γ -アミノ酪酸濃度の低値が認められた。(15225)(△○P)

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

(4)エストロゲン作用

- ①Cavanagh ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 21 μ M(=4540 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MELN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(15167)(△○N)

(5)抗エストロゲン作用

- ①Cavanagh ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 21 μ M(=4540 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 310pM 共存下)したヒト乳がん細胞 MELN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(15167)(△○N)

(6)アンドロゲン作用

- ①Cavanagh ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 21 μ M(=4540 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 MELN(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(15167)(△○N)

(7) 抗アンドロゲン作用

- ①Cavanagh ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 21 μ M(=4540 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 940pM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 MELN(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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(15167)(Δ ○N)

(8) トランスサイレチン結合阻害作用

- ①Cavanagh ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 0.001~1,000 μ M(=0.236~236,000 μ g/L)の濃度で対サイロキシントランスサイレチン拮抗的蛍光置換法(T4-TTR competitive fluorescence displacement method)によるトランスサイレチンに対する結合阻害が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 116 μ M(=27,400 μ g/L)の濃度で、結合阻害が認められた。(15167)(Δ ○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、野生型ラット肝がん細胞 H4IIE によるレポータージーンアッセイ(芳香族炭化水素受容体応答遺伝子発現系をもつ遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)も実施している点に注意を要すると判断された。ただし、ルシフェラーゼ発現誘導は認められておらず、試験条件の記載が不明瞭であった。

(9) ヒトへの投与試験

- ①Löfgren ら(2006)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 530mg/day を 10.5 年間投与した女性てんかん患者 16 名(平均年齢 32 歳、血清中カルバマゼピン濃度 28.7 \pm 5.1 μ g/mL)への影響が検討されている。その結果として、健常女性 36 名(病院職員、平均年齢 30 歳)との比較において、血清中テストステロン濃度、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度 \times 100)、血清中プロゲステロン濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中エストラジオール濃度には影響は認められなかった。(15203)(Δ ○P)

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

- ②Vainionpää ら(2004)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 489mg/day を 4.1 年間投与した女性てんかん患者 19 名(平均年齢 12.7 歳)への影響が検討されている。その結果として、健常女性 54 名(同地域の生徒)との比較において、血清中サイロキシニン濃度、血清中遊離サイロキシニン濃度の低値が認められた。なお、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

なお、上記投与後から 5.0 \pm 1.1 年断薬した女性てんかん患者 10 名(平均年齢 17.5 \pm 1.8 歳)では、健常女性 54 名(同地域の生徒、平均年齢 17.4 \pm 3.4 歳)との比較において、血清中遊離サイロキシニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15205)(Δ ○P)

想定される作用メカニズム：サイロキシニン濃度低下作用

- ③Isojärvi ら(2001)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 641 \pm 183mg/day を 8.8 \pm 6.6 年間投与したてんかん男性患者 40 名(平均年齢 34.5 歳、血清中カルバマゼピン濃度 6.5 \pm 2.2mg/L)への影響が

検討されている。その結果として、健常男性 25 名(平均年齢 35.9 歳)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の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15207)(△○P)

想定される作用メカニズム：サイロキシン濃度低下作用

- ④Isojärvi ら(1995)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 490±122 mg/day(5年間平均)を 9.7 年間投与した男性てんかん患者 14 名(平均年齢 31.9 歳)への影響が検討されている。その結果として、健常男性 18 名(平均年齢 33.1 歳)との比較において、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)の低値、血清中性ホルモン結合グロブリ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には影響は認められなかった。

また、投与 1 年後と投与前との比較において、遊離テストステロン係数の低値、血清中性ホルモン結合グロブリ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には影響は認められなかった。

また、投与 5 年後と投与前との比較において、遊離テストステロン係数の低値、血清中性ホルモン結合グロブリ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には影響は認められなかった。(15218)(△○P)

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

- ⑥Isojärvi ら(1991)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 508mg/day を 12 ヶ月間投与した男性てんかん患者 21 名(平均年齢 31.2 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、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中エストラジオール濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリ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、血清中遊離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。(15230)(△○P)

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、血清性ホルモン結合グロブリン濃度の上昇による遊離テストステロン係数の低下

- ⑦Isojärvi (1990)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 560±52mg/day を 2 ヶ月間投与した女性てんかん患者 10 名(平均年齢 25.7 歳、血清中カルバマゼピン平均濃度 31.5±9.7μM)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、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、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、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 500±105mg/day を 12 ヶ月間投与した女性てんかん患者 10 名(平均年齢 25.7 歳、血清中カルバマゼピン平均濃度 29.6±6.3μM)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、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸

抱合体濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、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、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 546±97mg/day を 5.3 年間投与した女性てんかん患者 13 名(平均年齢 32.7 歳、血清中カルバマゼピン平均濃度 24.4±5.8µM)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、FAI、血清中プロゲステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中エストラジオール濃度、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、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、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。(15233)(△○P)

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

- ⑮ Verrotti ら(2009)によって、イタリアにて、カルバマゼピン 26.6±8.7mg/kg/day を 12 ヶ月間投与したてんかん患者 18 名(男性 8 名、女性 10 名、平均年齢 7.3±3.1 歳、7.4±1.8µg/mL)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、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン投与後基底値、投与 1 時間後、投与後極大値)、血清中甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度、血清中サイログロブリン抗体濃度には影響は認められなかった。なお、投与期間 3、6 ヶ月後の段階においても、同様の結果が認められた。

また、同上投与群と非投与群 32 名(同地域のてんかん以外の小児科入院患者、男性 15 名、女性 17 名、平均年齢 7.5±2.5 歳)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の低値が認められた。なお、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、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン投与後基底値、投与 1 時間後、投与後極大値)、血清中甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度、血清中サイログロブリン抗体濃度には影響は認められなかった。なお、投与期間 3、6 ヶ月後の段階においても、同様の結果が認められた。(15193)(△○P)

想定される作用メカニズム：サイロキシン濃度低下作用

- ⑯ Verrotti ら(2001)によって、イタリアにて、カルバマゼピン(投与量の記載なし)を 2.7±0.6 年間投与したてんかん患者 12 名(男性 7 名、女性 5 名、平均年齢 8.3±2.5 歳、血清中カルバマゼピン濃度 7.2±1.8µg/mL)への影響が検討されている。その結果として、健常者 40 名(男性 18 名、女性 22 名、平均年齢 8.6±2.7 歳)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の低値が認められた。なお、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、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン投与後基底値、極大値、Δ 値)には影響は認められなかった。(15210)(△○P)

想定される作用メカニズム：サイロキシン濃度低下作用

- ⑰ Verrotti ら(2000)によって、イタリアにて、カルバマゼピン(投与量の記載なし)を日毎 2 回 2 年間以上投与した男性てんかん患者 40 名(平均年齢 16.8±1.8 歳)中カルバマゼピン単独投与の 20 名(血清中カルバマゼピン平均濃度 7.0±1.9µg/mL)への影響が検討されている。その結果として、健常男性 50

名(年齢 15.2~18.3 歳)との比較において、血清中遊離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の低値、血清中性ホルモン結合グロブリ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、血清中アンドロステンジオン濃度、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、血清中プロラクチン濃度、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には影響は認められなかった。なお、上記投与群において投薬中断4ヵ月後には、これらの影響は認められなかった。(15211)(△○P)

想定される作用メカニズム：遊離テストステロン濃度低下作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

⑳ Simko と Horacek (2007)によって、チェコにて、カルバマゼピン 150~450mg/day を最長7週間投与(2週間目から投与量を 150→450mg/day に増加)投与した甲状腺機能が正常なてんかん等患者 19 名(男性 1 名、女性 18 名、年齢中央値 47 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、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度の低値、血清中遊離/総サイロキシン率の高値、が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 150~450mg/day を最長7週間投与(150mg/day から開始し4日目に 300mg/day、8日目に目標値の 450mg/day に増量)投与した甲状腺機能低下のためサイロキシン補充療法を受けている女性てんかん等患者 10 名(年齢中央値 42 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、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離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/総サイロキシン率には影響は認められなかった。(15197)(△○P)

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、サイロキシン濃度低下作用

㉑ Attilakos ら(2007)によって、ギリシャにて、カルバマゼピン 15.4~20mg/kg/day を6ヵ月間投与したてんかん患者 18 名(男性 11 名、女性 7 名、平均年齢 8.86±3.39 歳、血清中カルバマゼピン濃度 5.95±1.47µg/mL)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キシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 B 濃度、血清中リポ蛋白質濃度、血清中γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度が認められた。なお、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 A-I 濃度には影響は認められなかった。

また、同上 12ヵ月間投与(血清中カルバマゼピン濃度 6.4±2.19µg/mL)においては、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キシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 A-I 濃度、血清中アポリポ蛋白 B 濃度、血清中リポ蛋白質濃度、血清中γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。

また、同上 24ヵ月間投与(血清中カルバマゼピン濃度 7.38±1.46µg/mL)においては、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キシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 A-I 濃度、血清中アポリポ蛋白 B 濃度、血清中リポ蛋白質濃度、血清中γ-

グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。なお、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度には影響は認められなかった。(15198)(△○P)

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、サイロキシン濃度低下作用

- ②②Elphick ら(1990)によって、英国にて、カルバマゼピン(Tegretol, Ciba-Geigy) 200~700mg/day を10日間投与(この間1日目の200mg/dayから最終日の8日目の700mg/dayに増量)した健常男性7名(年齢24~36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、血漿中プロラクチン濃度極大値(トリプトファン誘導性)の高値が認められた。なお、血漿中プロラクチン濃度極小値(アポモルフィン誘導性)、血漿中プロラクチン濃度極大値(プロチレチン誘導性)には影響は認められなかった。(15232)(△×)

想定される作用メカニズム：セロトニン作用刺激による下垂体(プロラクチン産生細胞)への作用増強、ドーパミン作用刺激による下垂体(成長ホルモン産生細胞)への作用増強

なお、本試験結果の解釈にあたっては、内分泌かく乱作用との関連性が認められないものの、内分泌関連作用の増強効果が認められている点に注意を要すると判断された。

- ②③Dana-Haeri ら(1984)によって、英国にて、カルバマゼピン 400~1,600mg/day を1年間以上したてんかん患者13名(男性6名、女性7名、年齢21~42歳、血清中カルバマゼピン濃度7~9.5µg/mL)への影響(黄体形成ホルモン放出ホルモン100µg及び甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン100µg投与20、60、120分後)が検討されている。その結果として、健常者14名(男性8名、女性6名、年齢20~25歳)との比較において、女性において、血清中プロラクチン濃度中央値(120分後)、血清中黄体形成ホルモン濃度中央値(120分後)、血清中黄体形成ホルモン濃度曲線化面積(AUC)の高値が認められた。血清中卵胞刺激ホルモン濃度中央値には影響は認められなかった。

また、男性においては、血清中プロラクチン濃度中央値、血清中黄体形成ホルモン濃度中央値、血清中黄体形成ホルモン濃度AUC、血清中卵胞刺激ホルモン濃度中央値には影響は認められなかった。(15253)(△○P)

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

- ②④Connell ら(1984a)によって、英国にて、カルバマゼピン(Tegretol, Geigy) 400 mg/day を21日間(日毎22:00に単回)投与した健常男性6名(白人、年齢22~38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(7日後)、血清中アンドロステンジオン濃度(7、14日後)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度(7、14、21日後)、テストステロン遊離率(血清中テストステロン/性ホルモン結合グロブリン濃度比)(7、14日後)の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度(7、14日後)の高値、が認められた。なお、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。(15251)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- ②⑤Connell ら(1984b)によって、英国にて、カルバマゼピン(Tegretol, Geigy) 400 mg/day を14日間投与した健常男性10名(白人、年齢22~38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が認められた。なお、血清中リバーストリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン/トリヨードサイロニン濃度比、血清中サイロキシン結合グロブリン濃度には影響は認められなかった。(15254)(○○P)

想定される作用メカニズム：サイロキシン濃度低下作用

②⑥Bongu ら(1999)によって、米国 Arizona 州にて、カルバマゼピン(Tegretol) 600mg/day (日毎3等分割)を平均3～4か月間経口投与した男性てんかん患者7名(平均年齢 47±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、血清中遊離サイロキシン係数の低値、血清中トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、血清中リバーstriヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)の高値が認められた。なお、血清中リバーstri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係数、血清中よう素吸収率には影響は認められなかった。(15212)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用

②⑦Marangell ら(1994)によって、米国 Maryland 州にて、カルバマゼピン 956 (範囲 600～1,600) mg/day を37 (範囲 23～69)日間投与した大感情障害患者9名(DSM-III-R クライテリアによる major affective disorder に該当する男性5名、女性4名、平均年齢36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、脳脊髄液(CSF: cerebrospinal fluid)中甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン濃度の高値が認められた。(15221)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

③⑩Joffe ら(1985)によって、米国 Maryland 州にて、カルバマゼピン 400～1,600mg/day を投与(投与期間の記載なし)投与した大感情障害患者11名(DSM-III-R クライテリアによる major affective disorder に該当する男性8名、女性3名、平均年齢 39±3.9 歳、カルバマゼピン血漿中濃度 7～12μg/mL)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、脳脊髄液(CSF: cerebrospinal fluid)中遊離サイロキシン濃度、CSF 中サイロキシン濃度、CSF 中ソマトスタチン濃度の低値が認められた。なお、CSF 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。(15249)(△?)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験方法の詳細記載がない点に注意を要すると判断された。

③⑫Nishiyama ら(2019)によって、日本にて、カルバマゼピン 6.5±2.3mg/kg(日毎と思われる)を 7.0±2.5 週間投与したてんかん患者8名(男性3名、女性5名、平均年齢 8.8±3.7 歳、血清中カルバマゼピン濃度 5.1±2.2μg/mL)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、血清中遊離サイロキシン濃度の低値、血清中γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ濃度、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度、血清中尿酸濃度、血清中グルコース濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 8.5±4.2 mg/kg(日毎と思われる)を 32.3±3.2 週間投与したてんかん患者8名(男性3名、女性5名、平均年齢 8.8±3.7 歳、血清中カルバマゼピン濃度 7.1±4.1μg/mL)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、血清中遊離サイロキシン濃度の低値、血清中血清中γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。また、トリグリセリド濃度と遊離サイロキシン濃度の間に負の相関性が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中総コレステロール濃度、高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

濃度、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度、血清中尿酸濃度、血清中グルコース濃度には影響は認められなかった。(15155)(△○P)

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、サイロキシン濃度低下作用

- ③③Goldberg-Stern ら(2015)によって、イスラエルにて、カルバマゼピン 13.4±6.17mg/kg/day を 6.13±1.17 年間投与した男性てんかん患者 13 名(平均年齢 9.8±4.2 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、血清中遊離サイロキシン濃度の低値の高値が認められた。なお、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、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濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中インスリン様増殖因子(IGF-1)濃度、血清中グルコース濃度、血清中インスリン濃度、血清中コレステロール濃度の異常高値発生率、血清中トリグリセリド濃度の異常高値発生率、血清中低密度リポ蛋白質濃度の異常高値発生率、血清中高密度リポ蛋白質濃度の異常高値発生率、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)、定量的インスリン感受性チェック係数(QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index)には影響は認められなかった。(15175)(△○P)

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、サイロキシン濃度低下作用、なお、本試験結果の解釈にあたっては、投与後の血清中黄体形成ホルモン濃度値の一部が誤記載と思われる点に注意を要すると判断された。

- ③④Kafadar ら(2015)によって、トルコにて、カルバマゼピン 20~30mg/kg/day (日毎 2 分割)を最長 12 ヶ月間投与したてんかん患者 33 名(男性 22 名、女性 11 名、年齢 10.3±3.70 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(年齢と性別に対照群との有意差なし)との比較において、投与期間 6 ヶ月後、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が認められた。なお、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、投与期間 12 ヶ月後、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の低値が認められた。なお、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15176)(△○P)

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、サイロキシン濃度低下作用

- ③⑥Misra ら(2010)によって、インドにて、カルバマゼピン 10mg/kg/day (平均投与量 12.73±4.35mg/kg/day、平均血清中濃度 7.56±1.81µg/mL)を 6 カ月間投与したてんかん患者 32 名(男性 18 名、女性 14 名、年齢 2~12 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 25-ヒドロキシビタミン D 濃度、血清中カルシウム濃度、血清中りん酸濃度の低値、血清中副甲状腺ホルモン濃度、血清中アルカリ性ホスファターゼ濃度、血清中アラニントランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。なお、血清中アルブミン濃度には影響は認められなかった。(15190)(△○P)

想定される作用メカニズム：ビタミン D 活性化の抑制とフィードバックによる副甲状腺ホルモンの合成又は分泌の促進

なお、本試験結果の解釈にあたっては、被験者の 27 名に脳囊虫症あり、22 名がステロイドを 5 日間及びアルベンダゾールを 28 日間内服している点に注意を要すると判断された。

※参考 ヒトへの投与試験(今回評価対象としなかった文献)

⑤Isojärvi ら(1993)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 509±104mg/day を 4.9±2.9 年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 23.6±3.4 歳、血清中カルバマゼピン濃度 24.2±5.0μM)への影響が検討されている。その結果として、健常者 19 名(男性 9 名、女性 10 名、平均年齢 25.1±3.3 歳)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が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、全駆出時間、左心室駆出時間には影響は認められなかった。(15226)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

⑧Isojärvi ら(1989a)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 521mg/day を 2 ヶ月間投与したてんかん患者 40 名(男性 22 名、女性 18 名、平均年齢 31.9 歳、血清中カルバマゼピン平均濃度 28.4μM)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、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中サイログロブリン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)の高値が認められた。なお、血清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。

また、カルバマゼピン 542mg/day を 12 ヶ月間投与したてんかん患者 40 名(男性 22 名、女性 18 名、平均年齢 31.9 歳、血清中カルバマゼピン平均濃度 26.6μM)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、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中サイログロブリン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 544mg/day を 4.2 年間投与したてんかん患者 33 名(男性 20 名、女性 13 名、平均年齢 34.9 歳、血清中カルバマゼピン平均濃度 26.2μM)への影響が検討されている。その結果として、健常者 34 名(男性 19 名、女性 15 名、平均年齢 33.9 歳)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の低値が認められた。なお、血清中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、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15234)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

⑨Isojärvi ら(1989b)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 543mg/day を 3.0 年間投与した男性てんかん患者 24 名(平均年齢 35.2 歳、血清中カルバマゼピン濃度 17.8~41.1μM)への影響が検討されている。その結果として、非投与男性てんかん患者 20 名(平均年齢 31.4 歳)との比較において、血清中プロラクチン濃度の低値が認められた。なお、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。

また、カルバマゼピン 543mg/day を 4.6 年間投与した女性てんかん患者 16 名(平均年齢 30.2 歳、血清中カルバマゼピン濃度 17.8~41.1μM)への影響が検討されている。その結果として、非投与女性てんかん患者 9 名(平均年齢 26.0 歳)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。なお、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。(15235)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑩Isojärvi ら(1989c)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 508mg/day を2ヵ月間投与した男性てんかん患者 21 名(平均年齢 31.2 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、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、血清中エストラジオール濃度、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。(15236)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑪Isojärvi ら(1988)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 539mg/day を3.1年間投与した男性てんかん患者 23 名(平均年齢 36.0 歳、血清中カルバマゼピン濃度 18.7~38.5 μ M)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、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリ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、血清中遊離テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度、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。

また、同上投与群と健常男性 19 名(平均年齢 35.0 歳)との比較において、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリ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、血清中遊離テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度、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。(15238)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑫Liewendahl ら(1985)によって、フィンランドにて、カルバマゼピンを長期間投与したてんかん患者 26 名(男性 11 名、女性 15 名、年齢 18~50 歳、カルバマゼピン投与量及び期間の記載なし、血清中カルバマゼピン平均濃度 32.6 \pm 6.4 μ M)への影響が検討されている。その結果として、健常者 33 名との比較において、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度、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、血清中サイロキシシン結合グロブリン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、血清中サイロキシシン結合プレグロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中アルブリン濃度には影響は認められなかった。(15246)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑬Strandjord ら(1981)によって、ノルウエーにて、カルバマゼピン 300~1,100mg/day を8~84ヵ月間投与したてんかん患者 42 名(男性 20 名、女性 22 名、年齢 10~68 歳)への影響が検討されている。その結果として、非投与てんかん患者 40 名(男性 9 名、女性 31 名、年齢 17~58 歳)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、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 300～600mg/day を 1～5 ヶ月間投与したてんかん患者 12 名(男性 7 名、女性 5 名、年齢 10～57 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、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中サイロキシン結合グロブリン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15261)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑭Aanderud ら(1981)によって、ノルウエーにて、カルバマゼピン 200→300→400mg/day を 1→2→3 ヶ月間投与(投与期間中増量)した甲状腺機能低下症のため 4～27 ヶ月間のサイロキシン補充療法を受けているてんかん患者 9 名(男性 1 名、女性 8 名、年齢 22～56 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、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン結合グロブリン濃度の低値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15262)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑮de Luca ら(1986)によって、イタリアにて、カルバマゼピン 20mg/day を 2 ヶ月間投与した先天性甲状腺機能低下症患者 5 名(L-サイロキシン補充療法中、男性 3 名、女性 2 名、年齢 4.5～11.9 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、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中リバース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。なお、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、血清中サイロキシン結合グロブリン濃度には影響は認められなかった。(15245)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑯Eiris-Puñal ら(1999)によって、スペインにて、カルバマゼピン 600mg(範囲 250～2,100mg、日毎総量と思われる)を 36 ヶ月間(範囲 13～113 ヶ月間)投与したてんかん患者 61 名(男女人数の記載なし、平均年齢 11.2±2.5 歳、血清中カルバマゼピン濃度 5.9±1.3µg/mL)への影響が検討されている。その結果として、健常者 148 名(男性 73 名、女性 75 名、平均年齢 10.6 歳)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、血清中サイロキシン結合グロブリン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。(15213)

評価未実施の理由：投与量に幅がある等、記載が不明瞭のため。

- ⑰Herman ら(1991)によって、米国 Maryland 州にて、カルバマゼピン 400～1,400 mg/day を 3～11 週間投与した大感情障害患者 11 名(DSM-III-R クライテリアによる major affective disorder に該当する男性 5 名、女性 6 名、平均年齢 36±10.7 歳、カルバマゼピン血中濃度 3.2～10.6µg/mL)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が認められた。なお、体重、基礎代謝速度(RMR: Resting metabolic rate)、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15229)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値が統計学的な有意差水準 $p < 0.05$ に達していない点に注意を要すると判断された。

- ②⑨ Joffe ら(1984)によって、米国 Maryland 州にて、カルバマゼピン $952.8 \pm 350 \text{mg/day}$ を 3～4 週間投与(200～40 から $800 \sim 1,600 \text{mg/day}$ に漸増)した大うつ病患者 6 名(DSM-III-R クライテリアによる major depressive disorder に該当する男性 3 名、女性 3 名、平均年齢 36 ± 6.8 歳、カルバマゼピン血漿中濃度 $8.75 \pm 1.60 \mu\text{g/mL}$)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、血中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度の低値が認められた。(15257)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ③① Roy-Byrne ら(1984)によって、米国 Maryland 州にて、カルバマゼピン 200～400 を $600 \sim 1,600 \text{mg/day}$ に漸増し最長 4 週間投与した大感情障害患者 50 名(DSM-III-R クライテリアによる major depressive disorder に該当する男性 18 名、女性 32 名、平均年齢 40.86 ± 3.4 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、血中サイロキシン濃度、血中遊離サイロキシン濃度、血中トリヨードサイロニン濃度の低値、血中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、血中サイログロブリン濃度には影響は認められなかった。

また、同上カルバマゼピン投与による顕著な治療効果が認められなかった患者(カルバマゼピン non-responder) 22 名と同上カルバマゼピン投与による顕著な治療効果が認められた患者(カルバマゼピン responder) 28 名との比較において、血中サイロキシン濃度、血中遊離サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、血中トリヨードサイロニン濃度、血中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15250)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ③⑤ Caksen ら(2003)によって、トルコにて、カルバマゼピン(投与量の記載なし)を 3.12 ± 1.09 年間投与したてんかん患者 18 名(男性 8 名、女性 10 名、年齢 11.26 ± 3.59 歳、血清中カルバマゼピン濃度 $5.69 \pm 2.12 \mu\text{g/mL}$)への影響が検討されている。その結果として、健常者 16 名(男性 7 名、女性 9 名、年齢 11.16 ± 3.13 歳)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の低値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中副甲状腺ホルモン濃度、血清中カルシウム濃度、血清中りん酸濃度、血清中アルカリ性ホスファターゼ濃度、血清中オステオカルシン濃度には影響は認められなかった。(15206)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン作用、ステロイド産生酵素への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用、幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、抗脱皮ホルモン作用（脱皮抑制作用）を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、遊離テストステロン濃度低下作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用、ビタミンD活性化の抑制とフィードバックによる副甲状腺ホルモンの合成又は分泌の促進、セロトニン作用刺激による下垂体(プロラクチン産生細胞)への作用増強、ドーパミン作用刺激による下垂体(成長ホルモン産生細胞)への作用増強作用を示すこと、試験管内試験の報告において、トランスサイレチン結合阻害作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表1に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：カルバマゼピン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	脱皮ホルモン抑制作用	①Chen ら(2019a)	○	○P	○
	エストロゲン作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	②Yan ら(2018)	○	○P	○
	抗脱皮ホルモン作用（脱皮抑制作用）	③Chen ら(2019b)	○	○P	○
	不明	④Tian ら(2019)	△	?	—
	不明	⑤Qiang ら(2016)	○	?	—
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑥Fraz ら(2019)	△	○P	○
	ステロイド産生酵素への影響	⑦Fraz ら(2018)	○	○P	○
	不明	⑧Hammill ら(2018)	△	?	—
	毒性	⑨da Silva Santos ら(2018)	△	?	—
	幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用	⑩Oropesa ら(2016)	○	○P	○
		⑪Calcagno ら(2016) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
	幼若ホルモン様作用の可能性、脱皮ホルモン様作用の可能性の可能性	⑫Lamichhane ら(2013)	○	○P	○
	幼若ホルモン様作用	⑬Lüring ら(2006)	△	○P	○
		⑭Melvin ら(2014) 評価未実施			
(2)甲状腺影響		①Ahmed と El-Gareib (2017)	×	—	×
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用	②Baumgartner ら(1997)	△	○P	○
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用	③Baumgartner ら(1994)	△	○P	○
(3)脳脊髄への影響	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	①Wolf ら(1993)	△	○P	○
(4)エストロゲン作用		①Cavanagh ら(2018)	△	○N	×
(5)抗エストロゲン作用		①Cavanagh ら(2018)	△	○N	×
(6)アンドロゲン作用		①Cavanagh ら(2018)	△	○N	×
(7)抗アンドロゲン作用		①Cavanagh ら(2018)	△	○N	×
(8)トランスサイレチン結合阻害作用		①Cavanagh ら(2018)	△	○P	○
(9)ヒトへの投与試験	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	①Löfgren ら(2006)	△	○P	○
	サイロキシシン濃度低下作用	②Vainionpää ら(2004)	△	○P	○
	サイロキシシン濃度低下作用	③Isojärvi ら(2001)	△	○P	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	④Isojärvi ら(1995)	△	○P	○
		⑤Isojärvi ら(1993) 評価未実施			
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、血清性ホルモン結合グロブリン濃度の上昇による遊離テストステロン係数の低下	⑥Isojärvi ら(1991)	△	○P	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	⑦Isojärvi (1990)	△	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	⑧Isojärvi ら(1989a) 評価未実施			
	⑨Isojärvi ら(1989b) 評価未実施			
	⑩Isojärvi ら(1989c) 評価未実施			
	⑪Isojärvi ら(1988) 評価未実施			
	⑫Liewendahl ら(1985) 評価未実施			
	⑬Strandjord ら(1981) 評価未実施			
	⑭Aanderud ら(1981) 評価未実施			
サイロキシン濃度低下作用	⑮Verrotti ら(2009)	△	○P	○
サイロキシン濃度低下作用	⑯Verrotti ら(2001)	△	○P	○
遊離テストステロン濃度低下作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑰Verrotti ら(2000)	△	○P	○
	⑱de Luca ら(1986) 評価未実施			
	⑲Eiris-Puñal ら(1999) 評価未実施			
視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用	⑳Simko と Horacek (2007)	△	○P	○
視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用	㉑Attilakos ら(2007)	△	○P	○
セロトニン作用刺激による下垂体(プロラクチン産生細胞)への作用増強、ドーパミン作用刺激による下垂体(成長ホルモン産生細胞)への作用増強	㉒Elphick ら(1990)	△	×	×
視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	㉓Dana-Haeri ら(1984)	△	○P	○
抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	㉔Connell ら(1984a)	○	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
	サイロキシシン濃度低下作用	㉔Connell ら(1984b)	○	○P	○
	視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用	㉕Bongu ら(1999)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用	㉖Marangell ら(1994)	△	○P	○
		㉗Herman ら(1991) 評価未実施			
		㉘Joffe ら(1984) 評価未実施			
	視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用	㉙Joffe ら(1985)	△	?	—
		㉚Roy-Byrne ら(1984) 評価未実施			
	視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用	㉛Nishiyama ら(2019)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用	㉜Goldberg-Stern ら(2015)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用	㉝Kafadar ら(2015)	△	○P	○
		㉞Caksen ら(2003) 評価未実施			
	ビタミンD活性化の抑制とフィードバックによる副甲状腺ホルモンの合成又は分泌の促進	㉟Misra ら(2010)	△	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン作用、ステロイド産生酵素への影響、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用、幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、抗脱皮ホルモン作用（脱皮抑制作用）を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、遊離テストステロン濃度低下作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用、ビタミンD活性化の抑制とフィードバックによる副甲状腺ホルモンの合成又は分泌の促進、セロトニン作用刺激による下垂体(プロラクチン産生細胞)への作用増強、ドーパミン作用刺激による下垂体(成長ホルモン産生細胞)への作用増強作用を示すこと、試験管内試験の報告において、トランスサイレチン結合阻害作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 15157: Chen H, Gu X, Zeng Q and Mao Z (2019) Acute and chronic toxicity of carbamazepine on the release of chitinase, molting, and reproduction in *Daphnia similis*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 16 (2).
- 15162: Yan S, Wang M, Zha J, Zhu L, Li W, Luo Q, Sun J and Wang Z (2018) Environmentally Relevant concentrations of carbamazepine caused endocrine-disrupting effects on nontarget organisms, chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*). Environmental Science & Technology, 52 (2), 886-894.
- 15152: Chen H, Gu X, Zeng Q, Mao Z, Liang X and Martyniuk CJ (2019) Carbamazepine disrupts molting hormone signaling and inhibits molting and growth of *Eriocheir sinensis* at environmentally relevant concentrations. Aquatic Toxicology, 208, 138-145.
- 15153: Tian Y, Xia X, Wang J, Zhu L, Wang J, Zhang F and Ahmad Z (2019) Chronic toxicological effects of carbamazepine on *Daphnia magna* straus: Effects on reproduction traits, body length, and intrinsic growth. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 103 (5), 723-728.
- 15169: Qiang L, Cheng J, Yi J, Rotchell JM, Zhu X and Zhou J (2016) Environmental concentration of carbamazepine accelerates fish embryonic development and disturbs larvae behavior. Ecotoxicology, 25 (7), 1426-1437.
- 15154: Fraz S, Lee AH, Pollard S, Srinivasan K, Vermani A, David E and Wilson JY (2019) Paternal exposure to carbamazepine impacts zbrafish offspring reproduction over multiple generations. Environmental Science & Technology, 53 (21), 12734-12743.
- 5158: Fraz S, Lee AH and Wilson JY (2018) Gemfibrozil and carbamazepine decrease steroid production in zebrafish testes (*Danio rerio*). Aquatic Toxicology, 198, 1-9.
- 15163: Hammill KM, Fraz S, Lee AH and Wilson JY (2018) The effects of parental carbamazepine and gemfibrozil exposure on sexual differentiation in zebrafish (*Danio rerio*). Environmental Toxicology and Chemistry, 37 (6), 1696-1706.
- 15160: da Silva Santos N, Oliveira R, Lisboa CA, Mona EPJ, Sousa-Moura D, Camargo NS, Perillo V, Oliveira M, Grisolia CK and Domingues I (2018) Chronic effects of carbamazepine on zebrafish: Behavioral, reproductive and biochemical endpoints. Ecotoxicology and Environmental Safety, 164, 297-304.
- 15170: Oropesa AL, Floro AM and Palma P (2016) Assessment of the effects of the carbamazepine on the endogenous endocrine system of *Daphnia magna*. Environmental Science and Pollution Research International, 23 (17), 17311-17321.
- 15172: Calcagno E, Durando P, Valdés ME, Franchioni L and de los Ángeles Bistoni M (2016) Effects of carbamazepine on cortisol levels and behavioral responses to stress in the fish *Jenynsia multidentata*. Physiology and Behavior, 158, 68-75.
- 15180: Lamichhane K, Garcia SN, Huggett DB, DeAngelis DL and la Point TW (2013) Chronic effects of carbamazepine on life-history strategies of *Ceriodaphnia dubia* in three successive generations. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 64 (3), 427-438.
- 15202: Lüring M, Sargant E and Roessink I (2006) Life-history consequences for *Daphnia pulex* exposed to pharmaceutical carbamazepine. Environmental Toxicology, 21 (2), 172-180.
- 13954: Melvin SD, Cameron MC and Lanctôt CM (2014) Individual and mixture toxicity of pharmaceuticals naproxen, carbamazepine, and sulfamethoxazole to Australian striped marsh frog tadpoles (*Limnodynastes peronii*). Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A, 77 (6), 337-345.
- 15168: Ahmed RG and El-Gareib AW (2017) Maternal carbamazepine alters fetal neuroendocrine-cytokines axis. Toxicology, 382, 59-66.
- 15216: Baumgartner A, Pinna G, Hiedra L, Gaio U, Hassenius C, Campos-Barros A, Eravci M, Prengel H, Thoma R and Meinhold H (1997) Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. Neuropsychopharmacology, 16 (1), 25-41.
- 15223: Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hassenius C, Flechner A and Meinhold H (1994) Carbamazepine affects triiodothyronine production and metabolism in rat hippocampus. Life Sciences, 54 (23), P1401-407.
- 15225: Wolf R, Strehle F and Emrich HM (1993) Carbamazepine effects on preoptic GABA release and pituitary luteinizing hormone secretion in rats. Epilepsia, 34 (6), 1110-1116.
- 15167: Cavanagh JE, Trought K, Mitchell C, Northcott G and Tremblay LA (2018) Assessment of endocrine disruption and oxidative potential of bisphenol-A, triclosan, nonylphenol, diethylhexyl phthalate, galaxolide, and carbamazepine, common contaminants of municipal biosolids. Toxicology in Vitro, 48, 342-349.

- 15203: Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A and Isojärvi JI (2006) Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia*, 47 (9), 1441-1446.
- 15205: Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV and Isojärvi JI (2004) Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*, 45 (3), 197-203.
- 15207: Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J and Myllylä VV (2001) Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia*, 42 (7), 930-934.
- 15218: Isojärvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O and Myllylä VV (1995) Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia*, 36 (4), 366-370.
- 15226: Isojärvi JI, Airaksinen KE, Repo M, Pakarinen AJ, Salmela P and Myllylä VV (1993) Carbamazepine, serum thyroid hormones and myocardial function in epileptic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56 (6), 710-712.
- 15230: Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1991) A prospective study of serum sex hormones during carbamazepine therapy. *Epilepsy Research*, 9 (2), 139-144.
- 15233: Isojärvi JI (1990) Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia*, 31 (4), 438-445.
- 15234: Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1989a) Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Archives of Neurology*, 46 (11), 1175-1178.
- 15235: Isojärvi JI, Myllylä VV and Pakarinen AJ (1989b) Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia*, 30 (1), 50-56.
- 15236: Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1989c) Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*, 30 (4), 446-452.
- 15238: Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1988) Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia*, 29 (6), 781-786.
- 15246: Liewendahl K, Tikanoja S, Helenius T and Majuri H (1985) Free thyroxine and free triiodothyronine as measured by equilibrium dialysis and analog radioimmunoassay in serum of patients taking phenytoin and carbamazepine. *Clinical Chemistry*, 31 (12), 1993-1996.
- 15261: Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL and Johannessen SI (1981) Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 63 (2), 111-121.
- 15262: Aanderud S, Myking OL and Strandjord RE (1981) The influence of carbamazepine on thyroid hormones and thyroxine binding globulin in hypothyroid patients substituted with thyroxine. *Clinical Endocrinology*, 15 (3), 247-252.
- 15193: 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.
- 15210: Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G and Chiarelli F (2001) Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatric Neurology*, 25 (1), 43-46.
- 15211: 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.
- 15245: de Luca F, Arrigo T, Pandullo E, Siracusano MF, Benvenga S and Trimarchi F (1986) Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. *European Journal of Pediatrics*, 145 (1-2), 77-79.
- 15213: Eiris-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I and Castro-Gago M (1999) Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia*, 40 (12), 1761-1766.
- 15197: Simko J and Horacek J (2007) Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116 (5), 317-321.
- 15198: Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, Gavalakis N, Prassouli A and Katsarou E (2007) Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *European Journal of Paediatric Neurology*, 11 (6), 358-361.
- 15232: Elphick M, Yang JD and Cowen PJ (1990) Effects of carbamazepine on dopamine- and serotonin-mediated neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, 47 (2), 135-140.
- 15253: Dana-Haeri J, Oxley J and Richens A (1984) Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. *Clinical*

- Endocrinology, 20 (2), 163-168.
- 15251: Connell JM, Rapeport WG, Beastall GH and Brodie MJ (1984a) Changes in circulating androgens during short term carbamazepine therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 17 (3), 347-351.
- 15254: Connell JM, Rapeport WG, Gordon S and Brodie MJ (1984b) Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 26 (4), 453-456.
- 15212: Bongu D, Sachdev J and Kabadi UM (1999) Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrine Practice*, 5 (5), 239-244.
- 15221: Marangell LB, George MS, Bisette G, Pazzaglia P, Huggins T and Post RM (1994) Carbamazepine increases cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone levels in affectively ill patients. *Archives of General Psychiatry*, 51 (8), 625-628.
- 15229: Herman R, Obarzanek E, Mikalauskas KM, Post RM and Jimerson DC (1991) The effects of carbamazepine on resting metabolic rate and thyroid function in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 29 (8), 779-788.
- 15257: Joffe RT, Post RM and Eil C (1984) Carbamazepine does not interact with thyroid hormone receptors in human fibroblasts. *Neuropharmacology*, 23 (11), 1301-1303.
- 15249: Joffe RT, Rubinow DR, Post RM and Uhde TW (1985) Relationship between cerebrospinal fluid somatostatin and peripheral thyroid hormones with carbamazepine treatment. *Neuropsychobiology*, 14 (3), 115-117.
- 15250: Roy-Byrne PP, Joffe RT, Uhde TW and Post RM (1984) Carbamazepine and thyroid function in affectively ill patients. Clinical and theoretical implications. *Archives of General Psychiatry*, 41 (12), 1150-1153.
- 15155: Nishiyama M, Takami Y, Ishida Y, Tomioka K, Tanaka T, Nagase H, Nakagawa T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Nozu K, Nishimura N and Iijima K (2019) Lipid and thyroid hormone levels in children with epilepsy treated with levetiracetam or carbamazepine: A prospective observational study. *Epilepsy & Behavior*, 90, 15-19.
- 15175: Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z and de Vries L (2015) Endocrine Effects of Valproate versus Carbamazepine in Males with Epilepsy: A Prospective Study. *Hormone Research in Paediatrics*, 83 (5), 332-339.
- 15176: 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.
- 15206: Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Atas B, Tuncer O and Odabas D (2003) Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy. *International Journal of Neuroscience*, 113 (9), 1213-1217.
- 15190: Misra A, Aggarwal A, Singh O and Sharma S (2010) Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatric Neurology*, 43 (5), 320-324.

II. カフェイン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

カフェインの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、甲状腺影響、副腎影響、代謝影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、ライディヒ細胞への影響、下垂体組織及び細胞への影響、副腎組織への影響、脂肪細胞への影響、ヒトへの投与試験に関する報告がある。

なお、嗜好品としてのカフェイン含有飲料の摂取を扱った疫学的調査に関する報告も多数あるが、その多くにおいて交絡因子による影響や推定摂取量の計算に係わる不確実性について注意を要すると判断されたこと、更にはヒトへの投与試験に関する報告が多数あることから、本調査では対象外とした。

(1) 生態影響

① Godoi ら(2020)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、98%) 9,590 μ g/L(設定濃度)(半止水式での換水後 0→48 時間後の実測濃度 12,800→10,500 μ g/L)に 96 時間ばく露した成熟雄カラシン科魚類の一種 (*Astyanax altiparanae*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中 17 β -エストラジオール濃度の低値が認められた。なお、生存率、生殖腺体指数、肝臓体指数、精液中精子濃度、血漿中テストステロン濃度、血漿中 11-ケトテストステロン濃度、肝臓中ビテロゲニン *vtgA* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14901)(評価結果の略号：○○P)

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

② Rosa ら(2018)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 25,000、50,000、100,000、200,000 μ g/L(設定濃度)に 15 分間ばく露した成熟ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)野生型 WT 系統への影響が検討されている。その結果として、25,000 μ g/L 以上のばく露区で上層への移動頻度の低値、50,000 μ g/L 以上のばく露区で全身中コルチゾールの高値、50,000、100,000 μ g/L のばく露区で上層滞在時間の低値、上層移動潜時、底層滞在時間、静止行動頻度の高値、100,000 μ g/L のばく露区で底層への移動頻度の低値が認められた。なお、総移動距離、総移動角度、接触走性時間、静止行動持続時間、変則行動頻度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 25,000、50,000、100,000、200,000 μ g/L(設定濃度)に 15 分間ばく露した成熟ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)変異型 *leopard* 系統への影響が検討されている。その結果として、25,000 μ g/L のばく露区で静止行動持続時間の高値、50,000 μ g/L のばく露区で変則行動頻度の高値、100,00 μ g/L 以上のばく露区で上層への移動頻度の低値、上層移動潜時、全身中コルチゾール濃度の高値、200,000 μ g/L のばく露区で底層への移動頻度、総移動距離の低値が認められた。なお、総移動角度、接触走性時間、上層滞在時間、底層滞在時間、静止行動頻度には影響は認められなかった。(14925)(△○P)

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 Cruz ら(2017)によって、カフェイン(Sigma) 500 μ M(=97,000 μ g/L)(設定濃度)に受精後 7 日目から 4 時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、移動距離、中層部侵入頻度、中層部滞在時間、全身中 COX-2 mRNA 相対発現量の低値、周辺部滞在時間、全身中アデノシン受容体サブタイプ (*A₁*、*A_{2A1}*、*A_{2A2}*) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、全身中プロスタグランジン PGE₂ 濃度、全身中 TNF mRNA 相対発現量、全身中 IL-6 mRNA 相対発現

量、全身中 *IL-10* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、7日目から24時間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。移動距離、中層部侵入頻度、中層部滞在時間、全身中 *IL-10* mRNA 相対発現量、全身中 *COX-2* mRNA 相対発現量の低値、全身中 *IL-6* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、周辺部滞在時間、全身中プロスタグランジン PGE_2 濃度、全身中 *TNF* mRNA 相対発現量、全身中アデノシン受容体サブタイプ(*A1*, *A2A1*, *A2A2*, *A2B*) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14929)(×一)

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

④Rah ら(2017)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 25、125、250、500 μ M(=4,850、24,250、48,500、970,000 μ g/L) (設定濃度)に受精後72時間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(受精後3日目(3 dpf)及び5 dpfに観察)が検討されている。その結果として、48,500 μ g/L以上のばく露区で脊索奇形率(3、5 dpf)、心臓奇形率(3 dpf)の高値、970,000 μ g/Lのばく露区で体形奇形率(3、5 dpf)、体節奇形率(3 dpf)、腹鰭奇形率(3 dpf)、尾部奇形率(5 dpf)の高値が認められた。なお、胸鰭奇形率には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 25、125、250、500 μ M(=4,850、24,250、48,500、970,000 μ g/L) (設定濃度)に受精後48時間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、970,000 μ g/Lのばく露区で孵化率の高値が認められた。なお、死亡率、心拍数には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 25、125、250、500 μ M(=4,850、24,250、48,500、970,000 μ g/L) (設定濃度)に受精後72時間から受精後120時間までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、4,850 μ g/L以上のばく露区で有毛細胞数の低値、アポトーシス細胞数の高値、48,500 μ g/L以上のばく露区で孵化率の高値が認められた。なお、死亡率、心拍数には影響は認められなかった。(14935)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

⑤Abdelkader ら(2013)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 μ M(=19,400 μ g/L) (設定濃度)に受精後2時間から受精後96時間まで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、心拍数の高値が認められた。なお、孵化率には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 μ M(=19,400 μ g/L) (設定濃度)に受精後2時間から受精後72時間までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、全身中 *Bcl2* mRNA 相対発現量(アポトーシス関連遺伝子)の低値、孵化率の高値(孵化の早期化)、心拍数、全身中 *Hsp70* mRNA 相対発現量(酸化ストレス関連遺伝子)、全身中 *CyclinG1* mRNA 相対発現量(ミトコンドリア代謝関連遺伝子)、全身中 *Bax* mRNA 相対発現量(アポトーシス関連遺伝子)の高値が認められた。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 μ M(=19,400 μ g/L) (設定濃度)に受精後2時間から受精後60時間までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、孵化率の高値(孵化の早期化)が認められた。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 μ M(=19,400 μ g/L) (設定濃度)に受精後2時間から受精後48時間までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、全身中 *Bcl2* mRNA 相対発現量の低値、全身中 *CyclinG1* mRNA 相対発現量、全身中 *Bax* mRNA 相対発現量

の高値が認められた。なお、孵化率、心拍数、全身中 *Hsp70* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 μ M(=19,400 μ g/L) (設定濃度)に受精後 2 時間から受精後 24 時間までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、全身中 *CyclinG1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、全身中 *Hsp70* mRNA 相対発現量、全身中 *Bax* mRNA 相対発現量、全身中 *Bcl2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14980)
評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

- ⑥ Sakamoto ら(1993)によって、カフェイン(和光純薬) 100,000、250,000、500,000、1,000,000、2,000,000 μ g/L(設定濃度)に Nieuwkoop & Faber Stage 31~32(孵化直後に相当)から 48 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、100,000 μ g/L 以上のばく露区で奇形率の高値、1,000,000 μ g/L 以上のばく露区で生存率の低値が認められた。(15104)
評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

(2) 生殖影響

- ① Ogunwole ら(2015)によって、カフェイン(Aesar Johnson Mattew) 1.14、3.42、5.70mg/kg/day を、妊娠 1 日目から 21 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day 以上のばく露群で体重(0 日齢)の低値、AGD (0 日齢)の高値、1.14、5.70mg/kg/day のばく露群で精囊絶対重量の低値、5.70mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率の高値が認められた。なお、体重(21、70 日齢)、血清中テストステロン濃度、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、精巣上体中精液中精子密度、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量には影響は認められなかった。

また、同様に妊娠 1 日目から 7 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day 以上のばく露群で AGD (0 日齢)の高値、3.42mg/kg/day 以上のばく露群で体重(0 日齢)の低値、3.42mg/kg/day のばく露群で体重(70 日齢)の高値、5.70mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率の高値が認められた。なお、体重(21 日齢)、血清中テストステロン濃度、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、精巣上体中精液中精子密度、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Aesar Johnson Mattew) 1.14、3.42、5.70mg/kg/day を、妊娠 8 日目から 14 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、1.14mg/kg/day のばく露群で精囊絶対重量の低値、1.14、5.70mg/kg/day のばく露群で AGD (0 日齢)の高値、3.42mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、5.70mg/kg/day のばく露群で体重(0 日齢)の低値が認められた。なお、体重(21、70 日齢)、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、精巣上体中運動精子率、精巣上体中精液中精子密度、精巣上体絶対重量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Aesar Johnson Mattew) 1.14、3.42、5.70mg/kg/day を、妊娠 15 日目から 21 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day のばく露群で体重(21 日齢)、精巣上体絶対重量、精囊

絶対重量の低値、3.42mg/kg/day 以上のばく露群で体重(0日齢)の低値、3.42mg/kg/day のばく露群で AGD (0日齢)の高値、5.70mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、体重(70日齢)、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、精巣上体中運動精子率、精巣上体中精液中精子密度には影響は認められなかった。(14959)(△○P)

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、設定された試験用量が体重の低値が認められる範囲である場合もある点に注意を要すると判断された。

- ③Oluwoleら(2016)によって、カフェイン(Research Chemicals) 10、20、40mg/kg/day を12週齢以上から30日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(31日目から非ばく露雌との交配試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精液中精子濃度の低値、10、40mg/kg/day のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、10mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率の低値、20mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量の低値、40mg/kg/day のばく露群で体重、前立腺絶対重量、血清中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、腎臓絶対重量、肝臓絶対重量の高値が認められた。なお、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、精巣上体中精子生存率、精巣上体中形態異常精子率、精巣上体中精液体積、交配試験における妊孕率、交配試験における同腹仔数、交配試験における新生仔体重には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Research Chemicals) 10、20、40mg/kg/day を12週齢以上から30日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(30日間の非投与期間後、61日目から非ばく露雌との交配試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精液中精子濃度の低値、肝臓絶対重量の高値、10、40mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、20mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、20mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量の低値、40mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量の低値が認められた。なお、体重、前立腺絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣上体中精子生存率、精巣上体中形態異常精子率、精巣上体中精液体積、交配試験における妊孕率、交配試験における同腹仔数、交配試験における新生仔体重には影響は認められなかった。(14942)(△○P)

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、剖検等の測定実施日の記載が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

また、60日間の回復期間後の測定も実施しており、投与影響の部分的な回復を確認している点に注意を要すると判断された。

- ④Saroboら(2012)によって、カフェイン(Sigma) 20mg/L(飲水濃度)を5週齢以上から140日間飲水投与(2.5mg/kg/day にほぼ相当)した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、前立腺腹葉上厚の低値、血漿中テストステロン濃度、血漿中ジヒドロテストステロン濃度、前立腺腹葉絶対及び相対重量、前立腺腹葉細胞核内アンドロゲン受容体蛋白質発現量、前立腺腹葉上皮細胞増殖率(Ki-67 Index 及び PCNA 蛋白質相対発現量による)の高値、前立腺腹葉上皮及び基質での過形成(病理組織学的検査)が認められた。なお、体重、摂水量、前立腺背側葉絶対及び相対重量、前立腺背側葉上皮厚、前立腺腹葉・背葉中コラーゲン繊維体積、前立腺腹葉・背葉上皮細胞アポトーシス率(TUNEL Index 及び PAR-4 蛋白質相対発現量による)、前立腺背側葉上皮細胞増殖率、前立腺背側葉細胞

核内アンドロゲン受容体蛋白質発現量には影響は認められなかった。(14992)(△○P)

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

- ⑤Mandalら(2007)によって、カフェイン(Fluka) 20mg/kg/day を50～60日齢から最長27日間経口投与した雌 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、血清中17β-エストラジオール濃度(27日後)、血清中プロゲステロン濃度(27日後)、血清中卵胞刺激ホルモン濃度(22日後)の低値、血清中黄体形成ホルモン濃度(22、24日後)の高値が認められた。

また、カフェイン(Fluka) 20mg/kg/day を50～60日齢から最長27日間経口投与した雌 Swiss マウス(投与開始12日後に Ehrlich 腹水がん誘導処置)への影響が検討されている。その結果として、血清中黄体形成ホルモン濃度(腹水がん誘導処置10、12日後)の低値、血清中17β-エストラジオール濃度(腹水がん誘導処置10、12、15日後)、血清中プロゲステロン濃度(10、12、15日後)、血清中卵胞刺激ホルモン濃度(10、15日後)の高値が認められた。(15035)(△○P)

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

- ⑥Peiら(2019)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 30、120mg/kg/day を妊娠9日目から20日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠20日目の雄胎仔について)が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中テストステロン濃度、精巣中ライディッヒ細胞数、精巣直径及び画像面積の低値、30mg/kg/day のばく露群で精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量の高値、120mg/kg/day のばく露群で体重、精巣中 Ki67 蛋白質発現量、血清中テストステロン濃度、精巣中 *Hsd3b* mRNA 相対発現量、精巣中 HSD3B 蛋白質発現量、精巣中 *igfl* mRNA 相対発現量、精巣中 IGF1 蛋白質発現量、精巣中 *igfl* プロモータ領域におけるヒストン3 リシン 14 アセチル化(H3K14ac)率の低値、子宮内発達不全胎仔率、血清中コルチコステロン濃度、精巣中グルココルチコイド受容体 *Gr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 120mg/kg/day を妊娠9日目から20日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(2、6、12週齢雄仔動物について)が検討されている。その結果として、精巣中テストステロン濃度(2、6、12週齢)、精巣中 *Hsd3b* mRNA 相対発現量(2、6、12週齢)、血清中テストステロン濃度(2、12週齢)、精細管直径(2、6週齢)、血清中コルチコステロン濃度(2、12週齢)、精巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量(2週齢)、精巣中 *igfl* mRNA 相対発現量(2週齢)、精巣中 H3K14ac 率(2週齢)、精巣中ライディッヒ細胞数(12週齢)、精巣上体中精子数(12週齢)、新生仔(12週齢にて交配した非ばく露雌が出産した F₂)体重の低値、精巣絶対及び相対重量(2、6週齢)の低値(12週齢での絶対重量は高値)、体重(8週齢まで)、増加体重(12週齢まで)、形態異常精子率(12週齢)の高値が認められた。なお、精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、運動精子率(12週齢)、妊孕率(12週齢にて非ばく露雌と交配)には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 120mg/kg/day を妊娠9日目から20日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(10～12週齢雄仔動物について日毎5分間2週間の氷冷水中水泳によるストレス処置後)が検討されている。その結果として、精巣中 *igfl* mRNA 相対発現量、精巣中 H3K14ac 率、血清中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、精巣中 *Hsd3b* mRNA 相対発現量の低値、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められた。なお、精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14906)(△○P)

想定される作用メカニズム：精巣発育不全異形成

- ⑦Akomolafeら(2018)によって、カフェイン(Sigma) 50mg/kg/day を7日間(入手時体重122～137gから

2週間馴養後に投与開始)経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣中コレステロール濃度、精巣中過酸化脂質濃度の低値、増加体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、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、精巣及び精巣上体中窒素酸化物濃度、精巣及び精巣上体中総チオール基濃度、精巣及び精巣上体中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣上体中カタラーゼ比活性、精巣中非蛋白質チオール基濃度、精巣中 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中グリコーゲン濃度、精巣中亜鉛濃度の高値が認められた。なお、精巣上体中過酸化脂質濃度、精巣中カタラーゼ比活性、精巣上体中非蛋白質チオール基濃度には影響は認められなかった。(14915)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ステロイド代謝亢進作用、抗酸化作用

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

②Akomolafe ら(2019)によって、カフェイン(文献番号 14915 が引用されていることから Sigma と思われる)5、25mg/kg/day を 17 週齢以上から 28 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精子形態異常率、精巣及び精巣上体中活性酸素種濃度の低値、精巣上体中精子数、精巣上体中精子生存率、精巣上体中運動精子率、血清中テストステロン濃度、精巣及び精巣上体中総チオール基濃度、精巣及び精巣上体中非蛋白質チオール基濃度、精巣中 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の高値が認められた。なお、精巣中グルタチオン-S-トランスフェラーゼ比活性、精巣及び精巣上体中過酸化脂質濃度には影響は認められなかった。(14907) 評価未実施の理由：内分泌かく乱作用による有害影響ではなく好影響に関する報告のため。

⑧Nagasawa と Sakurai (1986)によって、カフェイン(Sigma) 500mg/L(飲水中濃度)を 21 日齢(離乳後)から 63 日間飲水投与した雌 C3H/HeMei マウスへの影響が検討されている。その結果として、日毎飲水量(6、7 週齢)の高値が認められた。なお、体重、下垂体前葉絶対重量、副腎絶対重量、卵巣絶対重量、乳腺発達度、乳腺中 DNA 重量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 500mg/L(飲水中濃度)を 21 日齢(離乳後)から 63 日間飲水投与した雌 C3H/HeMei マウスへの影響(投与終了後に雄と交配し出産後 20 日目まで観察)が検討されている。その結果として、新生仔体重(20 日齢)、新生仔生存率(12、20 日齢)の低値が認められた。なお、妊娠率、妊娠期間、出産時母動物体重、新生仔死亡率、同腹産仔数、新生仔体重増加率には影響は認められなかった。(15119)

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため。

(3) 甲状腺影響

①Clozel ら(1983)によって、カフェイン(Sigma) 5、50mg/kg を 5 日齢以上に単回腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中成長ホルモン濃度(24 時間後)の高値、50mg/kg/day のばく露群で血漿中サイロキシン濃度の低値(24 時間後)及び高値(4 時間後)が認められた。

また、カフェイン(Sigma) 5、50mg/kg/day を 5 日齢以上から 10 日間腹腔内投与した雄 SD ラット

への影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中サイロキシン濃度(基底状態)、血漿中サイロキシン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)の高値、5 mg/kg/day のばく露群で血漿中成長ホルモン濃度の高値、50mg/kg/day のばく露群で血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度(基底状態)の高値が認められた。(15128)(△○P)

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

②Jamali ら(2000)によって、カフェイン 25、100mg/kg/day を3ヶ月齢から最長 17 日間経口投与した雌ハムスターへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で副甲状腺細胞中ゴルジ体体積率、細胞膜近傍の分泌顆粒数の高値、100mg/kg/day のばく露群で副甲状腺細胞中分泌顆粒体積率の低値、副甲状腺細胞中粗面小胞体体積率、副甲状腺細胞中ミトコンドリア体積率の高値が認められた。なお、体重、骨塩量、骨密度、血清中カルシウム濃度、副甲状腺細胞中巨大液胞体積率、骨中骨細胞小腔(osteocyte lacunae)数、骨中血管管口数(vascular canal entrance)数には影響は認められなかった。

また、カフェイン 25、100mg/kg/day を3ヶ月齢から最長 32 日間経口投与した雌ハムスターへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で副甲状腺細胞中ゴルジ体体積率、副甲状腺細胞中粗面小胞体体積率、細胞膜近傍の分泌顆粒数の高値、100mg/kg/day のばく露群で体重、骨塩量の低値、副甲状腺細胞中ミトコンドリア体積率の高値が認められた。なお、骨密度、血清中カルシウム濃度、副甲状腺細胞中分泌顆粒体積率、副甲状腺細胞中巨大液胞体積率、骨中骨細胞小腔(osteocyte lacunae)数、骨中血管管口数(vascular canal entrance)数、骨中血管管口/面積比には影響は認められなかった。(15076)(×—)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬又は製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された(ただし、文献番号 15077 と同様と推測される)。

③Spindel ら(1983)によって、カフェイン(Sigma) 30、50、100mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラットへの影響(投与 2 時間後)が検討されている。その結果として、50mg/kg 以上のばく露群で血清中コルチコステロン濃度の高値、100mg/kg のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(ゴマ油に溶解したエストラジオールベンゾエート 10 μ g を 10 日間皮下投与処置済)への影響(投与 2 時間後)が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモ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には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 30、50、100mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(副腎摘出处置済)への影響(投与 2 時間後)が検討されている。その結果として、100mg/kg のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中コルチコステロン濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(卵巣摘出後ゴマ油に溶解したエストラジオールベンゾエート 1 μ g を 10 日間皮下投与処置済)への影響(投与 2 時間後)が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモ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には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(卵巣摘出後ゴマ油のみを

10日間皮下投与処置済)への影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモ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には影響は認められなかった。(15127)(△○P)

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、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

④Spindelら(1980)によって、カフェイン(Sigma)5、10、20、30、50、100mg/kgを9:45に単回腹腔内投与した成熟雄SDラットへの影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、50mg/kg以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、100mg/kgのばく露群で血清中成長ホルモ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には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma)12.5、100mg/kgを9:45に単回腹腔内投与した成熟雄SDラットへの影響(投与1、2、4、6時間後)が検討されている。その結果として、100mg/kgのばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(1、2、4、6時間後)、血清中トリヨードサイロニン濃度(4、6時間後)、血清中サイロキシン濃度(4、6時間後)の低値が認められた。

また、カフェイン(Sigma)100mg/kgを9:45に単回腹腔内投与した成熟雄SDラットへの影響(投与6時間後)が検討されている。その結果として、100mg/kgのばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中成長ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(15132)(△○P)

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、視床下部—下垂体成長ホルモン軸への作用

⑤Jamaliら(2000)によって、カフェイン(キシダ化学)25、100mg/kgを3ヶ月齢に単回経口投与した雌ハムスターへの影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、100mg/kgのばく露群で血清中カルシウム濃度の低値、副甲状腺細胞中ゴルジ体体積率、副甲状腺細胞中粗面小胞体体積率の高値が認められた。なお、骨塩量、骨密度、副甲状腺細胞中分泌顆粒体積率、副甲状腺細胞中ミトコンドリア体積率、副甲状腺細胞中リソゾーム体積率、副甲状腺細胞中巨大液胞体積率には影響は認められなかった。

また、カフェイン(キシダ化学)25、100mg/kgを3ヶ月齢に単回経口投与した雌ハムスターへの影響(投与0.5時間後)が検討されているが、血清中カルシウム濃度、副甲状腺細胞中ゴルジ体体積率、副甲状腺細胞中粗面小胞体体積率、骨塩量、骨密度、副甲状腺細胞中分泌顆粒体積率、副甲状腺細胞中ミトコンドリア体積率、副甲状腺細胞中リソゾーム体積率、副甲状腺細胞中巨大液胞体積率には影響は認められなかった。(15077)(×ー)

※参考 甲状腺影響(今回評価対象としなかった文献)

⑥Ahmed RG (2019)によって、カフェイン(Sigma)120、150mg/kg/day、妊娠1日目から20日目まで腹腔内投与したWistarラットへの影響(妊娠20日目)が検討されている。その結果として、母動物において、120mg/kg/dayのばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、増加体重、摂餌量、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度の高値、甲状腺機能亢進症兆候(病理組織学的検査)が認められた。胎仔において、120mg/kg/dayのばく露群で体重、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中サイトカイン関連マーカー(成長ホルモン、レプチン、IGF-II、TGF- β 、VEGF、TMF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1)濃度、血清中甲状腺刺激ホル

モン濃度、甲状腺中 mRNA (*Caspase-3*、*Cox2*、*BAX*、*NF- κ B*、*Bcl-2*) 相対発現量の低値、血清中サイトカイン関連マーカー(アディポネクチン)濃度の高値、甲状腺機能低下症兆候(病理組織学的検査)が認められた。(14912)

評価未実施の理由：内容全体の信憑性に注意を要すると判断された報告のため。

- ⑦Bartsch ら(1996)によって、カフェイン(Caffein-Compagnie) 9.0、24.6、65.2mg/kg/day (飲水中濃度 91.3、274、822mg/L に相当)を7週齢から90日間飲水投与した雄 Syrian golden ハムスターへの影響が検討されているが、体重、日毎摂餌量、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Caffein-Compagnie) 14.7、50.8、104.8mg/kg/day (飲水中濃度 91.3、274、822mg/L に相当)を7週齢から90日間飲水投与した雌 Syrian golden ハムスターへの影響が検討されているが、体重、日毎摂餌量、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(15096)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

(4) 副腎影響

- ①O'Neill ら(2016)によって、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を67日齢以上から28日間飲水投与(23mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(投与期間最終週)が検討されている。その結果として、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数の低値が認められた。

また、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を67日齢から28日間飲水投与(23mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(7日間の非投与期間後101~109日齢)が検討されているが、投与期間中体重、投与期間中摂水量、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数、オープンフィールド試験における中央部滞在時間率、オープンフィールド試験における自発運動活性、ソーシャルインタラクション試験における行動時間には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を28日齢以上から28日間飲水投与(30mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(投与期間最終週)が検討されている。その結果として、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率の低値、血漿中コルチコステロン濃度(ばく露開始1、14、28、29日目、非ストレス条件下)の高値が認められた。なお、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を28日齢以上から28日間飲水投与(30mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(7日間の非投与期間後62~67日齢、ストレス条件として上昇台上に乗せる pedestal stress exposure)が検討されている。その結果として、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数、オープンフィールド試験における中央部滞在時間率、ソーシャルインタラクション試験における行動時間、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度(ストレス条件下)、血漿中コルチコステロン濃度(ストレス条件下)、血漿中コルチコステロン濃度(副腎皮質刺激ホルモン誘導性)、扁桃体中心核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(ストレス条件下)の低値、床下部室傍核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス条件下)、扁桃体中心核中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)の高値が認めら

れた。なお、投与期間中体重、投与期間中摂水量、オープンフィールド試験における自発運動活性、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度(非ストレス条件下)、血漿中コルチコステロン濃度(非ストレス条件下)、扁桃体基底外側核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス条件下)、分界条前腹側中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、前頭前野中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、側坐核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、床下部室傍核中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、前頭前野中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、分界条前腹側中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)には影響は認められなかった。(14947)(△○P)

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

- ②Heら(2019)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 30、120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日雌胎仔について)が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で体重、副腎中コルチコステロン濃度、副腎中 *P450c21* mRNA 相対発現量、副腎中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11βHSD2* mRNA 相対発現量、副腎中インスリン様成長因子 *IGF1R* mRNA 相対発現量、副腎中プロテインキナーゼ B *Akt1* mRNA 相対発現量の低値、血清中コルチコステロン濃度の高値、120mg/kg/day のばく露群で血清中 IGF1 濃度、副腎中 *C/EBPβ* mRNA 相対発現量、副腎中 *IGF1* mRNA 相対発現量、副腎画像面積、副腎中 Ki67 蛋白質発現量、副腎中 *StAR* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450c11* mRNA 相対発現量、副腎中 *3βHSD* mRNA 相対発現量の低値、子宮内発達不全胎仔率、副腎中 *11βHSD1* mRNA 相対発現量、副腎中 *GR* mRNA 相対発現量、副腎中 CCAAT エンハンサー結合蛋白質 *C/EBPα* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、副腎中 *P450scc* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

カフェイン(Sigma-Aldrich) 30、120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(成熟雌仔動物について)が検討されている。その結果として、120mg/kg/day のばく露群で血清中コルチコステロン濃度、副腎中 *C/EBPα* mRNA 相対発現量の低値、副腎中 *Akt1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、副腎中 *StAR* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450scc* mRNA 相対発現量、副腎中 *3βHSD* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450c21* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450c11* mRNA 相対発現量、副腎中 *11βHSD1* mRNA 相対発現量、副腎中 *11βHSD2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14911)(△○P)

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、グルココルチコイドによるインスリン様成長因子 1(IGF1)軸への影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、実施された試験の一部において体重の低値が認められている点に注意を要すると判断された。

- ③Xuら(2012)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(仔動物について最長 125 日齢まで試験)が検討されている。その結果として、体重(1~125 日齢)の低値、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度(60、100 日齢)、血清中コルチコステロン濃度(60、100 日齢)の低値(1、7 日齢では高値)、子宮内発達遅延発生率(1 日齢)、海馬中ミネラルコルチコイド受容体 *MR* mRNA 相対発現量(35 日齢)の高値が認められた。なお、体重増加率、海馬中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量(1、7、35、100 日齢)、海馬中グルココルチコイド受容体 *GR* mRNA 相対発現量(1、7、35、100 日齢)には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(125 日齢雄仔動物について)が検討されている。その結果として、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血中グルコース濃度、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(110~125 週齢雄仔動物について日毎 5 分間の氷冷水中水泳によるストレス処置後)が検討されている。その結果として、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の低値、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、ストレスによる血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度誘導率、ストレスによる血清中コルチコステロン濃度誘導率、血中グルコース濃度の高値が認められた。なお、血清中コルチコステロン濃度、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(125 日齢雌仔動物について)が検討されている。その結果として、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血中グルコース濃度、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(110~125 週齢雌仔動物について日毎 5 分間の氷冷水中水泳によるストレス処置後)が検討されている。その結果として、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の低値、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度、ストレスによる血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度誘導率、ストレスによる血清中コルチコステロン濃度誘導率、血中グルコース濃度の高値が認められた。なお、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度には影響は認められなかった。(14998)(○○P)

想定される作用メカニズム：海馬—視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、海馬中ミネラルコルチコイド受容体 *MR* mRNA 相対発現量の高値は統計学的な有意差に至っていない点に注意を要すると判断された。

(5)代謝影響

①da Silva ら(2014)によって、カフェイン(Sigma) 6 mg/kg を 60 日齢(8 時間絶食後)にて単回経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与後 60 分間の有酸素運動後)が検討されている。その結果として、血中グリセロール濃度の高値が認められた。なお、血漿中インスリン濃度、血中グルコース濃度、血中乳酸濃度、心拍数、拡張期血圧、弛緩期血圧には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 6 mg/kg を 60 日齢(8 時間絶食後)にて単回経口投与した雄 Wistar ラット(12 時間の絶食後、ストレプトゾトシン 60mg/kg 単回腹腔内投与による糖尿病誘発処置済)への影響(投与後 60 分間の有酸素運動後)が検討されている。その結果として、血中グルコース濃度の低値(有酸素運動前においても)、血中グリセロール濃度の高値が認められた。なお、血漿中インスリン濃度、

血中乳酸濃度、心拍数、拡張期血圧、弛緩期血圧には影響は認められなかった。(14972)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

②Leblanc ら(1995)によって、カフェイン(Research Biochemicals) 50mg/kg を単回腹腔内投与した雄 Wistar ラット(入手時体重約 300g)への影響(0.5、1、2 時間後)が検討されている。その結果として、血漿中グルコース濃度(0.5、1 時間後)、血漿中インスリン濃度(0.5、1 時間後)、血漿中遊離脂肪酸濃度(0.5 時間後)、血漿中副腎皮質ホルモン濃度(0.5、1、2 時間後)、血漿中コルチコステロン濃度(0.5、1、2 時間後)の高値が認められた。なお、血漿中グルカゴン濃度には影響は認められなかった。(15101)(△○P)

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

※参考 (6) エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

①Ezechiáš ら(2016)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 8 μM(=1,550μg/L)までの濃度に 2 日間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D(ヒトエストロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、サイトカイン CXCL12 分泌量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 93.63μM(=18,200μg/L)までの濃度に 2.5 時間ばく露した酵母(エストロゲン受容体を発現)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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(14939)→(7)①、(8)①、(9)①

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考 (7) 抗エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

①Ezechiáš ら(2016)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 8 μM(=1,550μg/L)までの濃度に 2 日間ばく露(17β-エストラジオール 9.18pM 共存下)したヒト乳がん細胞 T47D(ヒトエストロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、サイトカイン CXCL12 分泌の阻害は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 93.63μM(=18,200μg/L)までの濃度に 2.5 時間ばく露(17β-エストラジオール 0.416μg/L 共存下)した酵母(エストロゲン受容体を発現)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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(14939)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考 (8) アンドロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

①Ezechiáš ら(2016)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 93.63μM(=18,200μg/L)までの濃度に 2.5 時間ばく露した酵母(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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(14939)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考 (9) 抗アンドロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

①Ezechiáš ら(2016)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 93.63μM(=18,200μg/L)までの濃度に 2.5

時間ばく露(テストステロン 4.16 μ g/L 共存下)した酵母(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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(14939)
評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

(10) ライディッヒ細胞への影響

- ①Pei ら(2019)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 1、10、100 μ M(=194、1,940、19,400 μ g/L)の濃度に 3 日間ばく露したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,940 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生濃度、*Star* mRNA 相対発現量の高値、100 μ M(=19,400 μ g/L)の濃度区で *P450scc* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*hsd3b* mRNA 相対発現量、*igf1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14906)(Δ OP)
想定される作用メカニズム：ステロイド代謝亢進作用

(11) 下垂体組織及び細胞への影響

- ①Nicholson (1989)によって、カフェイン(Sigma)0.01、0.1、1、10 μ M(=1.94、19.4、194、1,940 μ g/L)の濃度に 30 分間ばく露した雌 Wistar ラット下垂体前葉組織への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=19.4 μ g/L)以上の濃度区(1 μ M は試験未実施)で黄体形成ホルモン産生速度の高値、1 μ M(=194 μ g/L)以上の濃度区で副腎皮質刺激ホルモン産生速度の高値が認められた。

また、カフェイン(Sigma) 0.01、0.1、1、10 μ M(=1.94、19.4、194、1,940 μ g/L)の濃度に 40 分間ばく露した雌 Wistar ラット視床下部組織への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=194 μ g/L)以上の濃度区でコルチコトロピン放出因子 CRF-41 産生速度の高値が認められた。なお、アルギニンバソプレシン産生速度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した雌 Wistar ラット(入手時体重 80~200g への影響(1、2、3 時間後)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(1、2 時間後)の高値が認められた。この影響(2 時間後)は、副腎皮質刺激ホルモン体内産生遮断措置(デキサメタゾン 25 μ g/kg を皮下投与)の有無(対照群として sham-operated)によっても消失しなかった。(15115)(Δ OP)

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、カフェイン 17.5、25、50、100mg/kg のばく露群についても試験を実施しており、約 30mg/kg 以上の濃度で濃度依存的な血漿中コルチコステロン濃度(2 時間後)の高値を認めている点に注意を要すると判断された。

また、試験管内試験において一部試験未実施の濃度区がある点に注意を要すると判断された。

- ②Hochberg ら(1984)によって、カフェイン(Merck) 10、100、1,000、10,000、100,000 μ M(=1,940、19,400、194,000、1,940,000、19,400,000 μ g/L)の濃度に 16 時間ばく露したラット下垂体前葉細胞への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=194,000 μ g/L)の濃度区で成長ホルモン分泌量の高値が認められた。(15126)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：下垂体による成長ホルモン分泌量への影響

(12) 副腎組織への影響

①Ping ら(2012)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μ M(=77.7、777、7,770 μ g/L)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響が検討されている。その結果として4 μ M(=777 μ g/L)以上の濃度区で *StAR* mRNA プロモータ領域におけるメチル化率の本質的低下(substantially decreased)、コルチゾール分泌量、*StAR* mRNA 相対発現量、*StAR* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、細胞生存率には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μ M(=77.7、777、7,770 μ g/L)の濃度に10日間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響が検討されている。その結果として *StAR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μ M(=77.7、777、7,770 μ g/L)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響(非ばく露にて15日間後)が検討されている。その結果として4 μ M(=777 μ g/L)以上の濃度区で *StAR* mRNA プロモータ領域における脱メチル化状態の持続、*StAR* mRNA 相対発現量、*StAR* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、コルチゾール分泌量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μ M(=77.7、777、7,770 μ g/L)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響(非ばく露にて30日間後)が検討されている。その結果として4 μ M(=777 μ g/L)以上の濃度区で *StAR* mRNA プロモータ領域における脱メチル化状態の持続、40 μ M(=7,770 μ g/L)以上の濃度区で *StAR* mRNA 相対発現量の高値、*StAR* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、コルチゾール分泌量には影響は認められなかった。(14986)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：コルチゾール産生促進

②Nicholson (1989)によって、カフェイン(Sigma) 0.1、1、10 μ M(=19.4、194、1,940 μ g/L)の濃度に1時間ばく露した雌 Wistar ラット副腎組織への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,940 μ g/L)の濃度区でコルチコステロン産生速度(基底状態及びc-AMP 0.1mM 共存下)の高値が認められた。なお、コルチコステロン産生速度(副腎刺激ホルモン 20mmol 共存下)には影響は認められなかった。(15115)(Δ OP)

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、コルチコステロン産生速度(c-AMP 0.1mM 共存下)は原著図中では明らかな高値であるが統計学的な有意差記号が付されていない点及び一部試験未実施の濃度区がある点に注意を要すると判断された。

(13) 脂肪細胞への影響

①Akiba ら(2004)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100、250、500、1,000 μ M(=19,400、48,500、97,000、194,000 μ g/L)の濃度に1時間ばく露したマウス脂肪前駆細胞 MC3T3-G2/PA6 への影響(インスリン 1 μ M 共存下5分後)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 150 μ M(=29,000 μ g/L)の濃度で細胞膜中グルコーストランスポーター GLUT4 蛋白質相対発現量の低値、IC₅₀ 値 240 μ M(=46,600 μ g/L)の濃度で2-デオキシグルコース吸収率の低値が認められた。なお、細胞膜中グルコーストランスポーター GLUT1 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100、250、500、1,000 μ M(=19,400、48,500、97,000、194,000 μ g/L)の濃度に1時間ばく露したマウス脂肪細胞(MC3T3-G2/PA6 から分化)への影響(インスリン 1 μ M 共

存下 5 分後)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $220\mu M (=42,700\mu g/L)$ の濃度でリボゾーム p70 S6 蛋白質キナーゼのりん酸化率の低値、 IC_{50} 値 $220\mu M (=42,700\mu g/L)$ の濃度でプロテインキナーゼ B (Akt) りん酸化率の低値、 IC_{50} 値 $280\mu M (=54,400\mu g/L)$ の濃度で Akt 相対活性の低値が認められた。なお、細胞外シグナル調節キナーゼのりん酸化率、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ相対活性、プロテインキナーゼと相対発現量、細胞内 c-AMP 濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン (Sigma-Aldrich) 100、250、500、 $1,000\mu M (=19,400、48,500、97,000、194,000\mu g/L)$ の濃度に 1 時間ばく露したマウス褐色脂肪細胞 (3 週齢雄 C57BL/6J マウス由来) への影響 (インスリン $1\mu M$ 共存下 5 分後) が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $230\mu M (=44,700\mu g/L)$ の濃度で 2-デオキシグルコース吸収率の低値が認められた。(15051)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：グルコース取り込み阻害、インスリン感受性阻害

(14) ヒトへの投与試験

- ① Beaudoin ら (2013) によって、カナダ Ontario 州にて、カフェイン (American Chemicals) 1、3、5 mg/day を単回経口投与した健常男性 12 名 (平均年齢 22.1 ± 2.4 歳、平均身長 184.4 ± 8.0 cm、平均体重 79.9 ± 8.7 kg、BMI 23.5 ± 2.1) 及び健常女性 12 名 (平均年齢 23.3 ± 3.8 歳、平均身長 169.9 ± 7.6 、平均体重 69.3 ± 11.1 、BMI 24.4 ± 2.8) への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与 60~180 分後にかけて経口グルコース耐性試験 (OGTT: oral glucose tolerance test、カフェイン投与 60 分後にグルコース 75g 飲料を経口投与し 180 分後まで観察し曲線下面積を測定) において、プラセボ投与群との比較において、血清中インスリン濃度、血中グルコース濃度、血清中 C-ペプチド濃度の濃度依存的な高値が認められた。なお、インスリン感受性指数 (ISI: insulin sensitivity index) については、男性では 5 mg/kg 群での低値が認められたが、女性では影響は認められなかった。(14977)(\circ OP)

想定される作用メカニズム：インスリン感受性低下作用

- ⑤ MacKenzie ら (2007) によって、米国 New Hampshire 州にて、カフェイン 400mg/day を 7 日間投与 (200mg を日毎朝 8:00~10:00 及び夕方 16:00~18:00 の 2 回投与) した健常者 16 名 (男性 8 名、女性 8 名、平均年齢 20.5 ± 1.2 歳、推定カフェイン摂取量 358 ± 434 mg/week) への影響 (最終投与日の夜から絶食、深夜 0:00~2:00 に唾液採取、翌朝 8:00~9:00 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、HOMA (homeostasis model assessment) 指数 S (インスリン感受性%換算) の低値、HOMA 指数 B (β 細胞機能%換算)、血清中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血清中グルコース濃度、血清中コルチゾール濃度、血清中アンドロステジオン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステジオン濃度、夜間唾液中メラトニン濃度には影響は認められなかった。(15039)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：インスリン感受性低下作用

- ⑥ Lane ら (2002) によって、米国 North Carolina 州にて、カフェイン 500mg を単日経口投与 (7:30~8:30 にかけて 250mg 及び 12:30~13:00 にかけて 250mg) した健常者 47 名 (男性 27 名、女性 20 名、平均年齢 33.4 ± 7.2 歳、日毎推定カフェイン摂取量 574 ± 236 mg) への影響 (職場での作業量が中程度であり帰宅後も活動が続く日において朝 8:30 から夜 22:00 まで) 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、心拍数の低値、収縮期血圧、弛緩期血圧、尿中補正アドレナリン濃度の高値が認められた。なお、尿中補正ノルアドレナリン濃度、尿中補正コルチゾール濃度には影響は認められなかった。(15066)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：副腎髄質系への作用

- ⑦Laurent ら(2000)によって、米国 California 州にて、カフェイン 6 mg/kg/day を 7 日間経口投与(3 錠相当を 300mL の飲水にて)投与した健常男性 20 名(平均年齢 26±1 歳)への影響(日毎投与 90 分後に 2 時間のペダル運動を実施し、投与前、運動前、運動後)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、血漿中コルチゾール濃度(運動後)、血漿中 β -エンドルフィン濃度(運動後)、血漿中アドレナリン濃度(運動前、運動後)の高値が認められた。なお、筋肉中グリコーゲン濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中ノルアドレナリン濃度には影響は認められなかった。(15073)(Δ ○P)

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、副腎髄質系への作用

- ⑩Spindel ら(1984)によって、米国 Massachusetts 州にて、カフェイン 500mg (約 8 mg/kg 相当)を単回経口投与(投与 2 時間前に軽い朝食後、10:00 に珈琲に溶解して摂取)した健常男性 7～8 名(年齢 18～30 歳、日毎 1～3 杯珈琲摂取)への影響(～14:00 まで観察)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群(脱カフェイン珈琲摂取)との比較において、血漿中 β -エンドルフィン濃度(11:00)、血漿中コルチゾール濃度(11:00 及び 12:00)の高値が認められた。なお、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中プロラクチン濃度、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。

なお、カフェイン 500mg (約 8 mg/kg 相当)を単回経口投与(投与 2 時間前に軽い朝食後、10:00 に珈琲に溶解して摂取)した健常女性 7～8 名(年齢 18～30 歳、日毎 1～3 杯珈琲摂取)への影響(～14:00 まで観察)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群(脱カフェイン珈琲摂取)との比較において、血漿中 β -エンドルフィン濃度(11:00)の高値が認められた。なお、血漿中プロラクチン濃度、血漿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

なお、カフェイン 250mg (約 4 mg/kg 相当)を単回経口投与(投与 2 時間前に軽い朝食後、10:00 に珈琲に溶解して摂取)した健常男性 7～8 名(年齢 18～30 歳、日毎 1～3 杯珈琲摂取)への影響(～14:00 まで観察)が検討されているが、プラセボ投与群(脱カフェイン珈琲摂取)との比較において、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。(15125)(Δ ○P)

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

なお、 β -エンドルフィン濃度の高値については、原著中、解釈がなされていない点に注意を要すると判断された。

- ⑪Walker ら(2007)によって、英国にて、カフェイン 6 mg/kg を単回経口投与(運動競技中に数回に分けて飲料物として)した男性 12 名(サイクリング愛好家、平均年齢 22±1 歳、日常推定カフェイン摂取量 140±37mg/day)への影響が検討されている。その結果として、投与後 60 分間の安静後(Rest)、高炭水化物飲料を摂取してから直ちに 120 分間の運動後(Post Exercise)、更に 60 分間の休息後(1 h Post Exercise)において、プラセボ投与群との比較において、血漿中アドレナリン濃度(Post Exercise)の高値が認められた。なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中 IL-6 濃度、血中白血球数、血中好中球数、血中リンパ球数には影響は認められなかった。

また、カフェイン 6 mg/kg を単回経口投与(運動競技中に数回に分けて飲料物として)した男性 12 名(サイクリング愛好家、平均年齢 22±1 歳、日常推定カフェイン摂取量 140±37mg/day)への影響が検討されている。その結果として、投与後 60 分間の安静後(Rest)、低カロリー飲料を摂取してから

直ちに 120 分間の運動後(Post Exercise)、更に 60 分間の休息後(1 h Post Exercise)において、プラセボ投与群との比較において、血漿中アドレナリン濃度(Post Exercise)、血漿中遊離脂肪酸濃度の高値が認められた。なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中 IL-6 濃度、血中白血球数、血中好中球数、血中リンパ球数には影響は認められなかった。(15037)(△○P)

想定される作用メカニズム：副腎髄質系への作用

- ⑮ Wu (2015)によって、台湾にて、カフェイン(無水カフェイン、USB Corporation) 2、4、6 mg/kg を単回経口投与した健常男性 12 名(平均年齢 20.8±1.4 歳、カフェイン推定摂取量 78.4±19.3mg/day)への影響が検討されている。その結果として、投与後 60 分間の安静後(pre-exercise)、40 分間の一連の反復レジスタンス運動終了後 5、15、30 分後(P0、P15、P30)において、プラセボ投与群との比較において、2、4、6 mg/kg の投与群で血清中遊離脂肪酸濃度(pre-exercise)の高値、2、4 mg/kg の投与群で血清中インスリン濃度(P0、P15)の低値、6 mg/kg の投与群で血清中コルチゾール濃度(pre-exercise、P0、P15、P30)、血清中テストステロン濃度(P0、P15、P30)の高値が認められた。なお、血清中乳酸濃度、血中グルコース濃度には影響は認められなかった。(14958)(○○P)

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、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、膵臓への作用

※参考 ヒトへの投与試験(今回評価対象としなかった文献)

- ② Petrie ら(2004)によって、カナダ Ontario 州にて、カフェイン 5 mg/day を単回経口投与した肥満男性 9 名(平均年齢 30.6±1.2 歳、平均体重 103.4±4.7kg、BMI 34.0±1.0、II 型糖尿病及び高血圧症を発症している座業従事者)への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与 60～180 分後にかける経口グルコース耐性試験(OGTT: oral glucose tolerance test、カフェイン投与後 60 分後にグルコース 75g 溶液を経口投与し、180 分後まで観察)において、プラセボ投与群との比較において、インスリン感受性指数(ISI: insulin sensitivity index)、血清中プロインスリン濃度(90 分後)の低値、血清中インスリン濃度、血清中遊離脂肪酸濃度の高値が認められた。なお、血清中 C-ペプチド濃度、血清中グリセロール濃度、血中グルコース濃度、血中乳酸濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン 5 mg/day を単回経口投与した 12 週間の医療介入後の同上肥満男性 9 名(平均体重 94.8±4.6kg、BMI 31.2±1.0)への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与 60～180 分後にかける OGTT において、プラセボ投与群との比較において、ISI、血清中プロインスリン濃度(90 分後)の低値、血清中インスリン濃度、血清中遊離脂肪酸濃度の高値が認められた。なお、血清中 C-ペプチド濃度、血清中グリセロール濃度、血中グルコース濃度、血中乳酸濃度には影響は認められなかった。(15048)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ③ Graham ら(2001)によって、カナダ Ontario 州にて、カフェイン 5 mg/day を単回経口投与した健常男性 18 名(年齢 18～33 歳、カフェイン日常摂取者でない)への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与 60～180 分後にかける経口グルコース耐性試験(OGTT: oral glucose tolerance test、カフェイン投与後 60 分後にデキストロース 75g 溶液を 10 分以内に経口投与し 180 分後まで観察)において、プラセボ投与群との比較において、血漿中アドレナリン濃度(60 分後)、血清中インスリン濃度(90、120、150、180 分後)、血清中 C-ペプチド濃度(90、120、150、180 分後)、血清中グリ

セロール濃度(60、75分後)、血清中遊離脂肪酸濃度(60、75、90分後)の高値が認められた。なお、血中グルコース濃度、血漿中ノルアドレナリン濃度、血中乳酸濃度には影響は認められなかった。(15069)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ④Greerら(2001)によって、カナダ Ontario 州にて、カフェイン 5 mg/day を単回経口投与した健常男性 9 名(平均年齢 25±0.5 歳、BMI 25 未満、カフェイン日常摂取者でない座業従事者)への影響が検討されている。その結果として、hyperinsulinemic-euglycemic clamp (インスリン注入量 40mU/m²/min)において、プラセボ投与群との比較において、インスリン介在性グルコース消費量(IMGD: insulin-mediated glucose disposal)の低値、血漿中アドレナリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中ノルアドレナリン濃度、血漿中インスリン濃度、血漿中 C-ペプチド濃度、血中乳酸濃度、血中グリセロール濃度、血清中遊離脂肪酸濃度には影響は認められなかった。(15070)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑧Lane (1994)によって、米国 North Carolina 州にて、カフェイン 300mg を単回経口投与(朝 8:00～8:30 にかけて 75mL 水溶液として)した健常者 14 名(男性 6 名、女性 8 名、平均年齢 38.2±9.5 歳、日毎推定カフェイン摂取量珈琲換算 3.4±1.7 杯)への影響(投与から 4 時間後まで)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、尿中アドレナリン総排泄量の高値が認められた。なお、尿中ノルアドレナリン総排泄量、尿中コルチゾール総排泄量には影響は認められなかった。(15103)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑨Laneら(1990)によって、米国 North Carolina 州にて、カフェイン 3.5mg/kg を単回経口投与した健常男性 25 名(年齢 18～36 歳)への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与 45 分後にかける心理的ストレス作業(5 分間×3 回の 3 桁数字の和の暗算、投与 45 分後、作業中、作業終了 20 分後)において、プラセボ投与群との比較において、収縮期血圧(投与 45 分後、作業中、作業終了 20 分後)、弛緩期血圧(投与 45 分後、作業中、作業終了 20 分後)、血漿中アドレナリン濃度(作業中、作業終了 20 分後)、血漿中ノルアドレナリン濃度(投与 45 分後、作業中)、血漿中コルチゾール濃度(作業中、作業終了 20 分後)の高値が認められた。なお、心拍数には影響は認められなかった。(15112)

評価未実施の理由：血漿中ノルアドレナリン濃度の高値以外、ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑫Debrahら(1996)によって、英国にて、カフェイン 250mg を単回経口投与したインスリン依存型糖尿病(IDDM: insulin dependent diabetes mellitus)患者 12 名(男性 5 名、女性 7 名、年齢 20～48 歳、日毎推定カフェイン摂取量 200mg 未満)への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与前後の euglycemic-hypoglycemic, insulinemic glucose clamp (インスリン注入速度 2 mU/kg min、投与 30 分前から血糖値 5.0mmol/L 90 分、20 分かけて血糖値 3.8mmol/L 60 分、更に血糖値 2.8mmol/L 60 分に維持)にて、プラセボ投与群との比較において、血漿中アドレナリン濃度(血糖値 3.8 及び 2.8mmol/L)、血漿中コルチゾール濃度(血糖値 3.8 及び 2.8mmol/L)、血漿中成長ホルモン濃度(血糖値 2.8mmol/L)、収縮期血圧(血糖値 3.8 及び 2.8mmol/L)の高値が認められた。なお、血中グルコース濃

度、血漿中インスリン濃度、ヘマトクリット値、動脈二酸化炭素分圧、心拍数、弛緩期血圧、P300聴覚誘発応答(auditory evoked response)、血中ノルアドレナリン濃度には影響は認められなかった。(15098)

評価未実施の理由：健常者以外の少数事例を取って評価する必然性が今回ないため。

- ⑬Debrah ら(1995)によって、英国にて、カフェイン 250mg を単回投与した健常者9名(男性4名、女性5名、年齢21~28歳、日毎推定カフェイン摂取量200mg未満)への影響(投与から仰臥位60分後、70°体位変換60分後)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、中大脳動脈平均血流速度(仰臥位)の低値、動脈二酸化炭素分圧(体位変換)、拍動指数(PI: pulsatility index)(仰臥位)、平均動脈圧(仰臥位、体位変換)、血中アドレナリン濃度(仰臥位、体位変換)、血中ノルアドレナリン濃度(体位変換)の高値が認められた。なお、心拍数、血中コルチゾール濃度、血中成長ホルモン濃度、ヘマトクリット値には影響は認められなかった。

また、カフェイン250mg/dayを6日間投与した健常者9名(男性4名、女性5名、年齢21~28歳、日毎推定カフェイン摂取量200mg未満)への影響(仰臥位60分後、70°体位変換60分後)が検討されている。その結果として、中大脳動脈平均血流速度(仰臥位)、動脈二酸化炭素分圧(体位変換)の低値、PI(仰臥位)の高値が認められた。なお、平均動脈圧(仰臥位、体位変換)、血中アドレナリン濃度、血中ノルアドレナリン濃度、心拍数、血中コルチゾール濃度、血中成長ホルモン濃度、ヘマトクリット値には影響は認められなかった。(15100)

評価未実施の理由：血漿中ノルアドレナリン濃度の高値以外、ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

- ⑭Battram ら(2007)によって、デンマークにて、カフェイン5 mg/kg を単回経口投与した健常男性8名(平均年齢25±2歳、BMI 24±1 kg/m²、カフェイン日常摂取者、血漿中カフェイン濃度0.22±0.09μM)への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与30~150分後のisoglycaemic-hyperinsulinaemic clamp(インスリン注入量40μIU/mL/m²)において、プラセボ投与群との比較において、インスリン介在性グルコース消費量(IMGD: insulin-mediated glucose disposal)の低値が認められた。なお、血漿中アドレナリン濃度、収縮期血圧、心拍数、血漿中遊離脂肪酸濃度には影響は認められなかった。(15036)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、有意差検定の手法や結果に関する記載が一部不明瞭である点に注意を要すると判断された。

- ⑯Wu と Lin (2010)によって、台湾にて、カフェイン6 mg/kg を単回経口投与した健常男性10名(平均年齢21.5±1.4歳、カフェイン推定摂取量33.7±12.1mg/day)への影響が検討されている。その結果として、投与後60分間の安静後(pre-exercise)、40分間の一連の反復レジスタンス運動後0、15、30分後(P0、P15、P30)において、プラセボ投与群との比較において、血清中成長ホルモン濃度(P0、P15、P30)の低値、血清中遊離脂肪酸濃度(pre-exercise、P0、P15、P30)、血清中コルチゾール濃度(pre-exercise)の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中インスリン濃度、血清中グルコース濃度、血中乳酸濃度には影響は認められなかった。(15016)

評価未実施の理由：ほぼ同様の議論が他文献においてもなされており、既に評価した内容であるため。

⑰Kim と Lee (2013)によって、韓国にて、カフェイン(Scientific Fitness, 99.9%) 3 mg/kg を単回経口投与した健常男性 9 名(平均年齢 24.1±3.5 歳、日常のカフェイン摂取習慣なし)への影響が検討されている。その結果として、投与 60 分後に受動的熱負荷(PHL: passive heat loading)として 42°C、30 分間の半身湯浴を実施し、その前、中、後において、プラセボ投与群との比較において、胴囲(PHL 後)の低値、全身発汗量(PHL 後)、血清中レプチン濃度(PHL 後)、血清中遊離脂肪酸濃度(PHL 後)の高値、活性汗腺密度(PHL 開始 10 分、測定対象 8 部位総計)の高値(ただし、20、30 分後には有意な低値)が認められた。(14976)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

⑱Strüder ら(1998)によって、ドイツにて、カフェイン 364mg を経口投与(競技中に数回に分けて飲料物として)した運動競技者男性 8 名(上級テニスプレーヤー、平均年齢 25.4±1.9 歳、日常的なカフェイン摂取なし)への影響が検討されているが、競技開始前(0 min)、競技時間 150 分間後(120 min)、30 分間休憩をはさみ総競技時間 240 分間後(240 min)において、プラセボ投与群との比較において、血漿中インスリン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中 β -エンドルフィン濃度、血漿中コルチゾール濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中総蛋白質濃度、血漿中アンモニア濃度、血漿中総及び遊離トリプトファン濃度、血漿中分岐鎖アミノ酸濃度、血漿中中性アミノ酸濃度には影響は認められなかった。(15085)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、ステロイド代謝促進作用、抗酸化作用、精巣発育不全異形成、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部—下垂体—副腎軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、グルココルチコイドによるインスリン様成長因子 1(IGF1)軸への影響、海馬—視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、視床下部—下垂体成長ホルモン軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、副腎髄質系への作用、インスリン感受性低下作用、睪臓への作用、副腎髄質系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、ステロイド代謝促進作用、下垂体による成長ホルモン分泌量への影響、コルチゾール産生促進、グルコース取り込み阻害、インスリン感受性阻害作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 2 に示した。

表2 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：カフェイン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Godoi ら(2020)	○	○P	○
	視床下部一下垂体—副腎軸への作用	②Rosa ら(2018)	△	○P	○
		③Cruz ら(2017)	×	—	×
		④Rah ら(2017) 評価未実施			
		⑤Abdelkader ら(2013) 評価未実施			
		⑥Sakamoto ら(1993) 評価未実施			
(2)生殖影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Ogunwole ら(2015)	△	○P	○
		②Akomolafe ら(2019) 評価未実施			
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	③Oluwole ら(2016)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	④Sarobo ら(2012)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑤Mandal ら(2007)	△	○P	○
	精巣発育不全異形成	⑥Pei ら(2019)	△	○P	○
	ステロイド代謝亢進作用、抗酸化作用	⑦Akomolafe ら(2018)	△	○P	○
		⑧Nagasawa と Sakurai (1986) 評価未実施			
(3)甲状腺影響	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Clozel ら(1983)	△	○P	○
		②Jamali ら(2000)	×	—	×
	視床下部一下垂体—副腎軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	③Spindel ら(1983)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体成長ホルモン軸への作用	④Spindel ら(1980)	△	○P	○
		⑤Jamali ら(2000)	×	—	×

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
		⑥Ahmed RG (2019) 評価未実施			
		⑦Bartsch ら(1996) 評価未実施			
(4)副腎影響	視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用	①O'Neill ら(2016)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用、グルココルチコイドによるインスリン様成長因子 1(IGF1)軸への影響	②He ら(2019)	△	○P	○
	海馬—視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用	③Xu ら(2012)	○	○P	○
(5)代謝影響	不明	①da Silva ら(2014)	△	?	—
	視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用	②Leblanc ら(1995)	△	○P	○
(6)エストロゲン作用		①Ezechiáš ら(2016) 評価未実施			
(7)抗エストロゲン作用		①Ezechiáš ら(2016) 評価未実施			
(8)アンドロゲン作用		①Ezechiáš ら(2016) 評価未実施			
(9)抗アンドロゲン作用		①Ezechiáš ら(2016) 評価未実施			
(10)ライディッヒ細胞への影響	ステロイド代謝亢進作用	①Pei ら(2019)	△	○P	○
(11)下垂体組織及び細胞への影響	視床下部一下垂体一副腎軸への作用	①Nicholson (1989)	△	○P	○
	下垂体による成長ホルモン分泌量への影響	②Hochberg ら(1984)	△	○P	○
(12)副腎組織への影響	コルチゾール産生促進	①Ping ら(2012)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一副腎軸への作用	②Nicholson (1989)	△	○P	○
(13)脂肪細胞への影響	グルコース取り込み阻害、インスリン感受性阻害	①Akiba ら(2004)	△	○P	○
(14)ヒトへの投与試験	インスリン感受性低下作用	①Beaudoin ら(2013)	○	○P	○
		②Petrie ら(2004) 評価未実施			
		③Graham ら(2001) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	④Greer ら(2001) 評価未実施			
インスリン感受性低下作用	⑤MacKenzie ら(2007)	△	○P	○
副腎髄質系への作用	⑥Lane ら(2002)	△	○P	○
視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用、副腎髄質系への作用	⑦Laurent ら(2000)	△	○P	○
	⑧Lane (1994) 評価未実施			
	⑨Lane ら(1990) 評価未実施			
視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用	⑩Spindel ら(1984)	△	○P	○
副腎髄質系への作用	⑪Walker ら(2007)	△	○P	○
	⑫Debrah ら(1996) 評価未実施			
	⑬Debrah ら(1995) 評価未実施			
	⑭Battram ら(2007) 評価未実施			
視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用、膵臓への作用	⑮Wu (2015)	△	○P	○
	⑯Wu と Lin (2010) 評価未実施			
	⑰Kim と Lee (2013) 評価未実施			
	⑱Strüder ら(1998) 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、ステロイド代謝促進作用、抗酸化作用、精巣発育不全異形成、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用、グルココルチコイドによるインスリン様成長因子 1(IGF1)軸への影響、海馬一視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用、視床下部一下垂体成長ホルモン軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への作用、副腎髄質系への作用、インスリン感受性低下作用、膵臓への作用、副腎髄質系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、ステロイド代謝促進作用、下垂体による成長ホルモン分泌量への影響、コルチゾール産生促進、グルコース取り込み阻害、インスリン感受性阻害作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1) ○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、－：評価を行わない

2) ○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌か

- く乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
 3) ○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 14901: Godoi FGA, Muñoz-Peñuela M, Gomes ADO, Tolussi CE, Brambila-Souza G, Branco GS, Lo Nostro FL and Moreira RG (2020) Endocrine disruptive action of diclofenac and caffeine on *Astyanax altiparanae* males (Teleostei: Characiformes: Characidae). *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 231, 108720.
- 14925: Rosa LV, Ardais AP, Costa FV, Fontana BD, Quadros VA, Porciúncula LO and Rosemberg DB (2018) Different effects of caffeine on behavioral neurophenotypes of two zebrafish populations. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 165, 1-8.
- 14929: Cruz FF, Leite CE, Kist LW, de Oliveira GM, Bogo MR, Bonan CD, Campos MM and Morrone FB (2017) Effects of caffeine on behavioral and inflammatory changes elicited by copper in zebrafish larvae: Role of adenosine receptors. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 194, 28-36.
- 14935: Rah YC, Yoo MH, Choi J, Park S, Park HC, Oh KH, Lee SH and Kwon SY (2017) *In vivo* assessment of hair cell damage and developmental toxicity caused by gestational caffeine exposure using zebrafish (*Danio rerio*) models. *Neurotoxicology and Teratology*, 64, 1-7.
- 14980: Abdelkader TS, Chang SN, Kim TH, Song J, Kim DS and Park JH (2013) Exposure time to caffeine affects heartbeat and cell damage-related gene expression of zebrafish *Danio rerio* embryos at early developmental stages. *Journal of Applied Toxicology*, 33 (11), 1277-1283.
- 15104: Sakamoto MK, Mima S, Kihara T, Matsuo T, Yasuda Y and Tanimura T (1993) Developmental toxicity of caffeine in the larvae of *Xenopus laevis*. *Teratology*, 47 (3), 189-201.
- 14959: Ogunwole E, Akindele OO, Oluwole OF, Salami SA and Raji Y (2015) Effects of oral maternal administration of caffeine on reproductive functions of male offspring of Wistar rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 30 (1-2), 51-58.
- 14907: Akomolafe SF, Olasehinde TA, Ogunsuyi OB, Oyeleye SI and Oboh G (2019) Caffeine improves sperm quality, modulates steroidogenic enzyme activities, restore testosterone levels and prevent oxidative damage in testicular and epididymal tissues of scopolamine-induced rat model of amnesia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71 (10), 1565-1575.
- 14942: Oluwole OF, Salami SA, Ogunwole E and Raji Y (2016) Implication of caffeine consumption and recovery on the reproductive functions of adult male Wistar rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27 (5), 483-491.
- 14992: Sarobo C, Lacorte LM, Martins M, Rinaldi JC, Moroz A, Scarano WR, Delella FK and Felisbino SL (2012) Chronic caffeine intake increases androgenic stimuli, epithelial cell proliferation and hyperplasia in rat ventral prostate. *International Journal of Experimental Pathology*, 93 (6), 429-437.
- 15035: Mandal A, Batabyal SK and Poddar MK (2007) Long-term caffeine-induced inhibition of EAC cell progression in relation to gonadal hormonal status. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45 (4), 347-352.
- 14906: Pei LG, Zhang Q, Yuan C, Liu M, Zou YF, Lv F, Luo DJ, Zhong S and Wang H (2019) The GC-IGF1 axis-mediated testicular dysplasia caused by prenatal caffeine exposure. *Journal of Endocrinology*, 242 (1), M17-m32.
- 14915: Akomolafe SF, Akinyemi AJ, Oboh G, Oyeleye SI, Ajayi OB, Omonisi AE, Owolabi FL, Atoyebi DA, Ige FO and Atoki VA (2018) Co-administration of caffeine and caffeic acid alters some key enzymes linked with reproductive function in male rats. *Andrologia*, 50 (2).
- 15119: Nagasawa H and Sakurai N (1986) Effects of chronic ingestion of caffeine on mammary growth and reproduction in mice. *Life Sciences*, 39 (4), 351-357.
- 15128: Clozel M, Branchaud CL, Tannenbaum GS, Dussault JH and Aranda JV (1983) Effect of caffeine on thyroid and pituitary function in newborn rats. *Pediatric Research*, 17 (7), 592-595.
- 15076: Jamali M, Hayakawa D, Chen H, Emura S, Ozawa Y, Taguchi H, Yano R and Shoumura S (2000) Effects of long-term treatment with caffeine on the ultrastructure of the golden hamster parathyroid gland and tibia. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 77 (1), 11-19.
- 15127: Spindel E, Griffith L and Wurtman RJ (1983) Neuroendocrine effects of caffeine. II. Effects on thyrotropin and corticosterone secretion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 225 (2), 346-350.
- 15132: Spindel E, Arnold M, Cusack B and Wurtman RJ (1980) Effects of caffeine on anterior pituitary and thyroid function in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 214 (1), 58-62.

- 15077: Jamali M, Hayakawa D, Chen H, Ozawa Y, Taguchi H, Yano R, Emura S and Shoumura S (2000) Acute effects of caffeine administration on the ultrastructure of the golden hamster parathyroid gland. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 77 (2-3), 53-57.
- 14912: Ahmed RG (2019) Gestational caffeine exposure acts as a fetal thyroid-cytokine disruptor by activating caspase-3/BAX/Bcl-2/Cox2/NF- κ B at ED 20. *Toxicology Research*, 8 (2), 196-205.
- 15096: Bartsch W, Dasenbrock C, Ernst H, Kamino K and Mohr U (1996) Absence of effect of caffeine on the thyroid in the Syrian golden hamster: results of a 90-day study. *Food and Chemical Toxicology*, 34 (2), 153-159.
- 14947: O'Neill CE, Newsom RJ, Stafford J, Scott T, Archuleta S, Levis SC, Spencer RL, Campeau S and Bachtell RK (2016) Adolescent caffeine consumption increases adulthood anxiety-related behavior and modifies neuroendocrine signaling. *Psychoneuroendocrinology*, 67, 40-50.
- 14911: He Z, Zhang J, Huang H, Yuan C, Zhu C, Magdalou J and Wang H (2019) Glucocorticoid-activation system mediated glucocorticoid-insulin-like growth factor 1 (GC-IGF1) axis programming alteration of adrenal dysfunction induced by prenatal caffeine exposure. *Toxicology Letters*, 302, 7-17.
- 14998: Xu D, Wu Y, Liu F, Liu YS, Shen L, Lei YY, Liu J, Ping J, Qin J, Zhang C, Chen LB, Magdalou J and Wang H (2012) A hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic programmed alteration in offspring rats of IUGR induced by prenatal caffeine ingestion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264 (3), 395-403.
- 14972: da Silva LA, Pereira RA, Túrmina JA, Kerppers, II, Osiecki R, Altimari LR and Malfatti CR (2014) Sulfonylurea induction of caffeine-enhanced insulin secretion and reduction of glycemic levels in diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 52 (8), 956-960.
- 15101: Leblanc J, Richard D and Racotta IS (1995) Metabolic and hormone-related responses to caffeine in rats. *Pharmacological Research*, 32 (3), 129-133.
- 14939: Ezechiáš M, Janochová J, Filipová A, Křesinová Z and Cajthaml T (2016) Widely used pharmaceuticals present in the environment revealed as in vitro antagonists for human estrogen and androgen receptors. *Chemosphere*, 152, 284-291.
- 14986: Ping J, Lei YY, Liu L, Wang TT, Feng YH and Wang H (2012) Inheritable stimulatory effects of caffeine on steroidogenic acute regulatory protein expression and cortisol production in human adrenocortical cells. *Chemico-Biological Interactions*, 195 (1), 68-75.
- 15115: Nicholson SA (1989) Stimulatory effect of caffeine on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Journal of Endocrinology*, 122 (2), 535-543.
- 15126: Hochberg Z, Hertz P and Benderly A (1984) Caffeine stimulates growth hormone secretion by cultured rat pituitary cells. *Journal of Endocrinological Investigation*, 7 (1), 59-60.
- 15051: Akiba T, Yaguchi K, Tsutsumi K, Nishioka T, Koyama I, Nomura M, Yokogawa K, Moritani S and Miyamoto K (2004) Inhibitory mechanism of caffeine on insulin-stimulated glucose uptake in adipose cells. *Biochemical Pharmacology*, 68 (10), 1929-1937.
- 14977: Beaudoin MS, Allen B, Mazzetti G, Sullivan PJ and Graham TE (2013) Caffeine ingestion impairs insulin sensitivity in a dose-dependent manner in both men and women. *Applied Physiology, Nutrition Metabolism. Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme*, 38 (2), 140-147.
- 15048: Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA and Graham TE (2004) Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (1), 22-28.
- 15069: Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F and Battram D (2001) Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 79 (7), 559-565.
- 15070: Greer F, Hudson R, Ross R and Graham T (2001) Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*, 50 (10), 2349-2354.
- 15039: MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Keisari R, Manwar S, Kim J, Larson R and Baron JA (2007) Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 56 (12), 1694-1698.
- 15066: Lane JD, Pieper CF, Phillips-Bute BG, Bryant JE and Kuhn CM (2002) Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psychosomatic Medicine*, 64 (4), 595-603.
- 15073: Laurent D, Schneider KE, Prusaczyk WK, Franklin C, Vogel SM, Krssak M, Petersen KF, Goforth HW and Shulman GI (2000) Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (6), 2170-2175.
- 15103: Lane JD (1994) Neuroendocrine responses to caffeine in the work environment. *Psychosomatic Medicine*, 56 (3), 267-270.

- 15112: Lane JD, Adcock RA, Williams RB and Kuhn CM (1990) Caffeine effects on cardiovascular and neuroendocrine responses to acute psychosocial stress and their relationship to level of habitual caffeine consumption. *Psychosomatic Medicine*, 52 (3), 320-336.
- 15125: Spindel ER, Wurtman RJ, McCall A, Carr DB, Conlay L, Griffith L and Arnold MA (1984) Neuroendocrine effects of caffeine in normal subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 36 (3), 402-407.
- 15037: Walker GJ, Finlay O, Griffiths H, Sylvester J, Williams M and Bishop NC (2007) Immunoendocrine response to cycling following ingestion of caffeine and carbohydrate. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39 (9), 1554-1560.
- 15098: Debrah K, Sherwin RS, Murphy J and Kerr D (1996) Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 347 (8993), 19-24.
- 15100: Debrah K, Haigh R, Sherwin R, Murphy J and Kerr D (1995) Effect of acute and chronic caffeine use on the cerebrovascular, cardiovascular and hormonal responses to orthostasis in healthy volunteers. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 89 (5), 475-480.
- 15036: Battram DS, Graham TE and Dela F (2007) Caffeine's impairment of insulin-mediated glucose disposal cannot be solely attributed to adrenaline in humans. *Journal of Physiology*, 583 (Pt 3), 1069-1077.
- 14958: Wu BH (2015) Dose effects of caffeine ingestion on acute hormonal responses to resistance exercise. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 55 (10), 1242-1251.
- 15016: Wu BH and Lin JC (2010) Caffeine attenuates acute growth hormone response to a single bout of resistance exercise. *Journal of Sports Science & Medicine*, 9 (2), 262-269.
- 14976: Kim TW and Lee JB (2013) The effects of caffeine ingestion before passive heat loading on serum leptin levels in humans. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 171 (5), 1253-1261.
- 15085: Strüder HK, Ferrauti A, Gotzmann A, Weber K and Hollmann W (1998) Effect of Carbohydrates and Caffeine on Plasma Amino Acids, Neuroendocrine Responses and Performance in Tennis. *Nutritional Neuroscience*, 1 (6), 419-426.

Ⅲ. ベンジルパラペン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ベンジルパラペンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、ストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、エストロゲン関連受容体 γ との相互作用、脂肪前駆細胞への影響、グルココルチコイド受容体活性化作用に関する報告がある。

(1) 生態影響

① Terasaki ら(2015)によって、ベンジルパラペン(東京化成工業、特級)70、160、310、630、1,250、2,500、5,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に4時間未満齢から7日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響が検討されている。その結果として、70 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総出産仔数の低値、160、310、630、1,250 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で初出産に至るまでの所要日数、母動物生存率の低値が認められた。(15831)(評価結果の略号： Δ ○P)

想定される作用メカニズム：不明であるが産仔数の低値は内分泌かく乱作用のエンドポイントであり(OECD)、幼若ホルモン作用及び脱皮ホルモン作用の有無について確認する必要がある。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、160 g/L 以上の濃度区での母動物の生存率の低下は毒性とみなされる点に注意を要すると判断された。

(2) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

① Terasaki ら(2009)によって、ベンジルパラペン(東京化成工業、特級) 0.0038~38 μM (=0.867~8,670 $\mu\text{g/L}$)の濃度でヒトエストロゲン受容体 α を用いた競合的酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 13 μM (=29.7 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。(15837)(Δ ○P)

(3) エストロゲン作用

① Hu ら(2013a)によって、ベンジルパラペン(東京化成工業、98%) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100 μM (=0.0228、0.228、2.28、22.8、228、2,280、22,800 $\mu\text{g/L}$)の濃度でヒトエストロゲン受容体 α リガンド結合ドメイン(グルタチオン-S-トランスフェラーゼをタグ化)による coactivator recruiting assay が検討されている。その結果として、 EC_{50} 値 0.101 μM (=23.1 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合が認められた。

また、ベンジルパラペン(東京化成工業、98%) 0.16、0.8、4、20、100 mg/kg/day を21日齢から3日間経口投与した雌SDラットへの影響が検討されている。その結果として、0.16 mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

また、ベンジルパラペン(東京化成工業、98%) 0.0064、0.032 mg/kg/day を21日齢から3日間経口投与した雌SDラットへの影響が検討されているが、体重、子宮相対重量には影響は認められなかった。(15833)(○○P)

② Terasaki ら(2009)によって、ベンジルパラペン(東京化成工業、特級) 0.016~1 μM (=3.65~228 $\mu\text{g/L}$)の濃度に4時間ばく露した酵母(メダカ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 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、 $\text{EC} \times 10$ 値(対照区の10倍に相当する測定値を誘導する濃

度) 0.14 μ M(=32.0 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。

また、ベンジルパラペン(東京化成工業、特級) 0.16~10 μ M(=36.5~2,280 μ g/L)の濃度に4時間ばく露した酵母(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 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、EC \times 10値(対照区の10倍に相当する測定値を誘導する濃度) 1.2 μ M(=274 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。(15837)(Δ OP)

- ③Sasaki と Terasaki (2018)によって、ベンジルパラペン(東京化成工業、98%) 0.0051~40 μ M(=1.16~9,130 μ g/L)の濃度に18時間ばく露した酵母(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 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、REC $_{10}$ 値(陽性対照物質 17 β -エストラジオールによる最大活性の10%に相当する活性を誘導する濃度) 0.44 μ M(=100 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。(15827)(Δ OP)

- ④Darbre ら(2003)によって、ベンジルパラペン(Sigma) 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.228、2.28、22.8、228、2,280、22,800 μ g/L)の濃度に7日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7(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クロラムフェニコールアセチルトランス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、10 μ M(=228、2,280 μ g/L)の濃度区でクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ベンジルパラペン(Sigma) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.0228、0.228、2.28、22.8、228、2,280、22,800 μ g/L)の濃度に14日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0228、0.228、2.28、22.8、228、2,280 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。この影響は、10 μ Mの濃度区でエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,780 0.1 μ M 共存下で消失した。なお、100 μ Mの濃度区では全細胞死が認められた。

また、ベンジルパラペン(Sigma) 3.3、10、33、100mg/day (200~7,500mg/kg/day に相当)を18日齢から3日間経皮投与(背部に塗布)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、33mg/day以上のばく露群で子宮相対重量の高値、100mg/day以上のばく露群で子宮絶対重量の高値が認められた。

また、ベンジルパラペン(Sigma) 3.3、10、33、100mg/day (200~7,500mg/kg/day に相当)を18日齢から3日間経皮投与(背部に塗布)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、10、33mg/dayのばく露群で子宮絶対重量の高値、33mg/dayのばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。(15838)(Δ OP)

- ⑤Pelch ら(2019)によって、ベンジルパラペン(Sigma-Aldrich、99%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.685、2.28、6.85、22.8、68.5、228、685、2,280 μ g/L)の濃度に18時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2(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、10 μ M(=2,280 μ g/L)の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ベンジルパラペン(Sigma-Aldrich、99%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.685、2.28、6.85、22.8、68.5、228、685、2,280 μ g/L)の濃度に18時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2

(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、 $10\mu\text{M}(=2,280\mu\text{g/L})$ の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。(15825)($\bigcirc\bigcirc\text{P}$)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ヒトエストロゲン受容体 α による試験においては認められた影響が微弱であったため、著者らが不活性と判断している点に注意を要すると判断された。

(4) 抗エストロゲン作用

①Sasaki と Terasaki (2018)によって、ベンジルパラペン(東京化成工業、98%) $0.0051\sim 40\mu\text{M}(=1.16\sim 9,130\mu\text{g/L})$ の濃度に 18 時間ばく露(17β -エストラジオール 0.2nM 共存下)した酵母(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 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、REC₆₀ 値(陽性対照物質 4-ヒドロキシタモキシフェンによる最大活性の 60%に相当する活性を誘導する濃度) $2.7\mu\text{M}(=616\mu\text{g/L})$ の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。(15827)($\Delta\bigcirc\text{P}$)

②Pelch ら(2019)によって、ベンジルパラペン $0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10\mu\text{M}(=0.685, 2.28, 6.85, 22.8, 68.5, 228, 685, 2,280\mu\text{g/L})$ の濃度に 18 時間ばく露(17β -エストラジオール 1.0nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。

また、ベンジルパラペン $0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10\mu\text{M}(=0.685, 2.28, 6.85, 22.8, 68.5, 228, 685, 2,280\mu\text{g/L})$ の濃度に 18 時間ばく露(17β -エストラジオール 1.0nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(15825)($\bigcirc\bigcirc\text{N}$)

(5) アンドロゲン作用

①Pelch ら(2019)によって、ベンジルパラペン $0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10\mu\text{M}(=0.685, 2.28, 6.85, 22.8, 68.5, 228, 685, 2,280\mu\text{g/L})$ の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(15825)($\bigcirc\bigcirc\text{N}$)

(6) 抗アンドロゲン作用

①Pelch ら(2019)によって、ベンジルパラペン $0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10\mu\text{M}(=0.685, 2.28, 6.85, 22.8, 68.5, 228, 685, 2,280\mu\text{g/L})$ の濃度に 18 時間ばく露(テストステロン 1.0nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(15825)($\bigcirc\bigcirc\text{N}$)

(7) エストロゲン関連受容体 γ との相互作用

- ①Zhang ら(2013)によって、ベンジルパラペン(東京化成工業、98%) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.0228、0.228、2.28、22.8、228、2,280、22,800 μ g/L)の濃度でヒトエストロゲン関連受容体 γ リガンド結合ドメインとグルタチオン-S-トランスフェラーゼとの融合蛋白質による coactivator recruiting assay (4-ヒドロキシタモキシフェン 1 μ M 共存下、1 時間)が検討されている。その結果として REC₅₀ 値(陽性対照物質 4-ヒドロキシタモキシフェンによる最大活性の 50%に相当する活性を誘導する濃度) 0.588 μ M(=134 μ g/L)の濃度で結合が認められた。(15832)(Δ OP)
想定される作用メカニズム：エストロゲン関連受容体 γ に対するインバーサアンタゴニスト作用

(8) 脂肪前駆細胞への影響

- ①Kodani ら(2016)によって、ベンジルパラペン(Across Chemicals) 1、10、50 μ M(=228、2,280、11,400 μ g/L)の濃度に 7 日間ばく露したマウス繊維芽細胞(脂肪前駆細胞) 3T3-L1 への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,280 μ g/L)以上の濃度区で脂肪酸結合蛋白質(FAPB4: fatty acid-binding protein 4) mRNA 相対発現量の高値、50 μ M(=11,400 μ g/L)の濃度区で脂質濃度、転写因子 C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein) mRNA 相対発現量、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) mRNA 相対発現量の高値が認められた。(15829)(Δ OP)
想定される作用メカニズム：脂肪酸アミド加水分解酵素阻害、PPAR γ に関連した脂肪細胞分化促進
なお、本試験結果の解釈にあたっては、これらの影響がアラキドニルエタノールアミド(AEA: Arachidonylethanolamide) 10 μ M 共存下でも更なる誘導を受けなかった点に注意を要すると判断された。AEA はカンナビノイド受容体(cannabinoid receptors CB1 及び CB2)アゴニストであり脂肪産生(lipidogenesis)促進因子であることが知られている。

また、これらの影響は、CB1 アンタゴニストである Rimonabant 0.5 μ M 共存下でも阻害を受けなかった点に注意を要すると判断された。

また、ヒト遺伝子組み換え脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH: fatty acid amide hydrolase)を用いた活性阻害試験(5 及び 60 分間)において、ベンジルパラペンの IC₅₀ 値 0.14 μ M(=32.0 μ g/L)及び 0.28 μ M(=64.0 μ g/L)を確認している点に注意を要すると判断された。

- ②Hu ら(2013b)によって、ベンジルパラペン(MP Biomedicals) 1、10、100 μ M(=228、2,280、22,800 μ g/L)の濃度に 7 日間ばく露したマウス繊維芽細胞(脂肪前駆細胞) 3T3-L1 への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=22,800 μ g/L)の濃度区でペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR γ : Peroxisome Proliferator- Activated Receptor γ) mRNA 相対発現量、転写因子 C/EBP (CCAAT/ enhancer binding protein) mRNA 相対発現量、脂肪酸合成酵素(FAS: fatty acid synthase) mRNA 相対発現量、脂肪酸結合蛋白質(FAPB4: fatty acid-binding protein 4) mRNA 相対発現量、アディポネクチン mRNA 相対発現量、脂質濃度の高値が認められた。なお、レプチン mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15834)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：グルココルチコイドによる脂肪細胞分化促進作用

(9) グルココルチコイド受容体活性化作用

- ①Hu ら(2013b)によって、ベンジルパラペン 100 μ M(=22,800 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したマウス繊維芽細胞(脂肪前駆細胞) 3T3-L1 (グルココルチコイド受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセ

イ(グルココルチコイド受容体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、ルシフェラーゼ発現誘導が認められた。(15834)(△○P)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、ミジンコの産仔数の低値が認められ、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、エストロゲン関連受容体 γ に対するインバースアゴニスト作用、脂肪酸アミド加水分解酵素阻害、PPAR γ に関連した脂肪細胞分化促進、グルココルチコイドによる脂肪細胞分化促進作用、グルココルチコイド受容体活性化作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表3に示した。

表3 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：ベンジルパラペン

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	不明であるが産仔数の低値が認められた	①Terasaki ら(2015)	△	○P	○
(2)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用		②Terasaki ら(2009)	△	○P	○
(3)エストロゲン作用		①Hu ら(2013a)	○	○P	○
		②Terasaki ら(2009)	△	○P	○
		③Sasaki と Terasaki (2018)	△	○P	○
		④Darbre ら(2003)	△	○P	○
		⑤Pelch ら(2019)	○	○P	○
(4)抗エストロゲン作用		①Sasaki と Terasaki (2018)	△	○P	○
		②Pelch ら(2019)	○	○N	×
(5)アンドロゲン作用		①Pelch ら(2019)	○	○N	×
(6)抗アンドロゲン作用		①Pelch ら(2019)	○	○N	×
(7)エストロゲン関連受容体 γ への影響	エストロゲン関連受容体 γ に対するインバースアゴニスト作用	①Zhang ら(2013)	△	○P	○
(8)脂肪前駆細胞への影響	脂肪酸アミド加水分解酵素阻害、PPAR γ に関連した脂肪細胞分化促進	①Kodani ら(2016)	△	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	グルココルチコイドによる脂肪細胞分化促進作用	②Hu ら(2013b)	△	○P ○
(9)グルココルチコイド受容体活性化作用	①Hu ら(2013b)	△	○P ○	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン様作用、ミジンコの産仔数の低値が認められ、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、エストロゲン関連受容体 γ に対するインバースアゴニスト作用、脂肪酸アミド加水分解酵素阻害、PPAR γ に関連した脂肪細胞分化促進、グルココルチコイドによる脂肪細胞分化促進作用、グルココルチコイド受容体活性化作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1) ○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2) ○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3) ○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 15833: Hu Y, Zhang Z, Sun L, Zhu D, Liu Q, Jiao J, Li J and Qi M (2013a) The estrogenic effects of benzylparaben at low doses based on uterotrophic assay in immature SD rats. *Food and Chemical Toxicology*, 53, 69-74.
- 15831: Terasaki M, Abe R, Makino M and Tatarazako N (2015) Chronic toxicity of parabens and their chlorinated by-products in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology*, 30 (6), 664-673.
- 15837: Terasaki M, Kamata R, Shiraishi F and Makino M (2009) Evaluation of estrogenic activity of parabens and their chlorinated derivatives by using the yeast two-hybrid assay and the enzyme-linked immunosorbent assay. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (1), 204-208.
- 15827: Sasaki K and Terasaki M (2018) Estrogen agonistic/antagonistic activity of brominated parabens. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25 (21), 21257-21266.
- 15838: Darbre PD, Byford JR, Shaw LE, Hall S, Coldham NG, Pope GS and Sauer MJ (2003) Oestrogenic activity of benzylparaben. *Journal of Applied Toxicology*, 23 (1), 43-51.
- 15825: Pelch KE, Li Y, Perera L, Thayer KA and Korach KS (2019) Characterization of Estrogenic and Androgenic Activities for Bisphenol A-like Chemicals (BPs): *In vitro* estrogen and androgen receptors transcriptional activation, gene regulation and binding profiles. *Toxicological Sciences*, 172 (1), 23-37.
- 15832: Zhang Z, Sun L, Hu Y, Jiao J and Hu J (2013) Inverse antagonist activities of parabens on human oestrogen-related receptor γ (ERR γ): *in vitro* and *in silico* studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 270 (1), 16-22.
- 15829: Kodani SD, Overby HB, Morisseau C, Chen J, Zhao L and Hammock BD (2016) Parabens inhibit fatty acid amide hydrolase: A potential role in paraben-enhanced 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Toxicology Letters*, 262, 92-99.
- 15834: Hu P, Chen X, Whitener RJ, Boder ET, Jones JO, Porollo A, Chen J and Zhao L (2013b) Effects of parabens on adipocyte differentiation. *Toxicological Sciences*, 131 (1), 56-70.

IV. イソシアヌル酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

イソシアヌル酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、腎臓影響に関する報告がある。なお、イソシアヌル酸とシアヌル酸とは、同一分子内での互変異性関係にある化学物質とみなされ、CAS 番号 108-80-5 も同一である。

※参考 (1) 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

- ① Stine ら(2014)によって、イソシアヌル酸(原著記載はシアヌル酸、Sigma-Aldrich、99%)1,000mg/kg/day を妊娠 10 日目から 10 日間経口投与した CD ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されているが、増加体重、補正増加体重、総摂餌量、総摂水量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、心臓相対重量、脾臓相対重量、血清中尿酸濃度、血清中尿素態窒素濃度、血清中クレアチニン濃度、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数、生存胎仔雄性比、総胚消失率、同腹胎仔数、胎仔体重、胎仔頭臀長、胎仔発育不良発生率には影響は認められなかった。(14060)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験母動物の腎臓中に板状結晶析出が認められ、血清中(及び羊水中)イソシアヌル酸濃度との関連が示唆された点に注意を要すると判断された。

※参考 (2) 腎臓影響(今回評価対象としなかった文献)

- ① Stine ら(2014)によって、イソシアヌル酸(原著記載はシアヌル酸、Sigma-Aldrich、99%)1,000mg/kg/day を 8~10 週齢以上から 10 日間経口投与した未経産雌 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、肝臓相対重量の低値、血清中尿酸濃度の高値が認められた。なお、増加体重、総摂餌量、総摂水量、腎臓相対重量、心臓相対重量、脾臓相対重量、血清中尿素態窒素濃度、血清中クレアチニン濃度には影響は認められなかった。(14060)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験動物の腎臓中に板状結晶析出が認められ、血清中イソシアヌル酸濃度との関連が示唆された点に注意を要すると判断された。

- ② Bandele ら(2014)によって、イソシアヌル酸(原著記載はシアヌル酸、Sigma-Aldrich、98%)1,000mg/kg/day を 10 日間経口投与した妊娠 CD ラットへの影響(妊娠期間の記載なし)が検討されているが、体重、腎臓絶対重量、排尿量、血中尿素態窒素濃度、血清中クレアチニン濃度、尿中腎障害分子(Kim1: kidney injury molecule 1)濃度、尿中クラステリン濃度、尿中オステオポンチン濃度には影響は認められず、腎臓中結晶析出も認められなかった。

また、イソシアヌル酸(原著記載はシアヌル酸、Sigma-Aldrich、98%)1,000mg/kg/day を 8~10 週齢以上から 10 日間経口投与した未経産雌 CD ラットへの影響が検討されているが、体重、腎臓絶対重量、排尿量、血中尿素態窒素濃度、血清中クレアチニン濃度、尿中 Kim1 濃度、尿中クラステリン濃度、尿中オステオポンチン濃度には影響は認められず、腎臓中結晶析出も認められなかった。(15857)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告は得られなかった。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表4に示した。

表4 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：イソシアヌル酸

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)発達影響	①Stine ら(2014) 評価未実施			
(2)腎臓影響	①Stine ら(2014) 評価未実施			
	②Bandelet ら(2014) 評価未実施			
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。			

1) ○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2) ○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3) ○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

14060: Stine CB, Reimschuessel R, Keltner Z, Nochetto CB, Black T, Olejnik N, Scott M, Bandele O, Nemser SM, Tkachenko A, Evans ER, Crosby TC, Ceric O, Ferguson M, Yakes BJ and Sprando R (2014) Reproductive toxicity in rats with crystal nephropathy following high doses of oral melamine or cyanuric acid. Food and Chemical Toxicology, 68, 142-153.

15857: Bandele OJ, Stine CB, Ferguson M, Black T, Olejnik N, Keltner Z, Evans ER, Crosby TC, Reimschuessel R and Sprando RL (2014) Use of urinary renal biomarkers to evaluate the nephrotoxic effects of melamine or cyanuric acid in non-pregnant and pregnant rats. Food and Chemical Toxicology, 74, 301-308.

V. ドデカメチルシクロヘキサシロキサン

オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン及びドデカメチルシクロヘキサシロキサンについては、同一文献にて複数の同族体が試験されている可能性から、物質特定に係る検索語を「556-67-2 OR octamethylcyclotetrasiloxane 541-02-6 OR decamethylcyclopentasiloxane OR 540-97-6 OR dodecamethylcyclohexasiloxane OR polydimethylcyclosiloxane」とし、併せてPubMed検索を実施した。

しかし、得られた関連文献 15 件を精査したところ、ドデカメチルシクロヘキサシロキサンを試験対象とした報告は見出されなかった。