

# フェノバルビタール (CAS no. 50-06-6)

## 文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	○	○	○	○	○	—	○

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

\*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

フェノバルビタールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、ほ乳類の生殖及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン様作用を持つことが示唆され、疫学的調査の報告において、投与歴と血清中ホルモン濃度との間に関連性が認められたため

### (1) 生殖影響

- O'Connor ら(2002)によって、フェノバルビタール 5、25、50、100mg/kg/day を 15 日間経口投与した雄 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 以上のばく露群で甲状腺絶対重量の高値、血清中 5 $\alpha$ -ジヒドロステロントリヨードチロニン濃度の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、血清中甲状腺刺激ホルモンの高値、血清中チロキシン濃度の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で血清中プロラクチン及び黄体形成ホルモン濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で脾臓相対重量の高値が認められた。
- Bonner(1994)によって、フェノバルビタール 20、40、60mg/kg/day を妊娠 9 日目から 6 日間皮下投与したハムスターへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で発情開始日の雄仔動物の副腎相対重量の低値、雌仔動物の発情開始日の遅延、雌仔動物の正常発情周期(4 日)発現率の低値、40mg/kg/day 以上のばく露群で発情開始日の雌仔動物の副腎相対重量の低値、雄仔動物の発情開始日の遅延、40mg/kg/day のばく露群で 4 日齢雄仔動物の旋回運動及び超音波発声行動回数の低値、60mg/kg/day のばく露群で発情開始日の雌仔動物の卵巣相対重量の低値が認められた。
- Wani ら(1996)によって、フェノバルビタール 40mg/kg/day を 1 日齢から 7 日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、65 及び 165 日齢での血清中テストステロン濃度(平均値及び極大値)の高値が認められた。
- Agrawal ら(1995)によって、フェノバルビタール 40mg/kg/day を 1 日齢から 7 日間皮下投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、65、150 日齢雄の血清中テストステロン濃度(極大値)の低値、65 日齢雌の血清中成長ホルモン濃度(平均値及び極大値)の低値、4、8、65、135 及び 150 日齢雄の肝ミクロソーム中のヘキサバービタルヒドロシキラーゼの高値、5～175 日齢雄の体重の低値、30～180 日齢雄及び雌の睡眠時間の低値が認められた。
- Gupta ら(1982)によって、フェノバルビタール 40mg/kg/day を妊娠 17 日目から 4 日間投与(投与方法不明)された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1、3、21、120 日

齡雄仔動物の精巢中、脳中、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

また、フェノバルビタール 40mg/kg/day を妊娠 17 日目から 3 日間投与(投与方法不明)された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、出産 2 日前雄胎仔の脳及び血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

また、フェノバルビタール 40mg/kg を妊娠 17 日目に単回投与(投与方法不明)された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、出産 4 日前雄胎仔の脳中テストステロン濃度の低値が認められた。

- Chakraborty と Karanth(1993)によって、フェノバルビタール 50mg/kg/day を 72 日齢から 14 日間腹腔投与した雄 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、下垂体卵胞刺激ホルモン分泌細胞の数及び体積の低値、下垂体黄体形成ホルモン分泌細胞の体積の低値が認められた。

## (2) 甲状腺影響

- Theodoropoulos と Zolman(1989)によって、フェノバルビタール 100mg/kg/day を 10 日間腹腔投与した成熟 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中チロキシン及びトリヨードチロニン濃度の低値(雌雄混合)、低温ストレスによる甲状腺刺激ホルモン誘導濃度の低値(雌雄混合)が認められた。

また、フェノバルビタール 100mg/kg/day を 10 日間腹腔投与した成熟処置(甲状腺摘出)SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄及び雌の血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンによる甲状腺刺激ホルモン誘導濃度の低値(雌雄混合)が認められた。

- Hood ら(1999)によって、フェノバルビタール 300、600、1,200、2,400ppm(餌中濃度)を 7 日間混餌投与した成熟雄 SD ラットの影響が検討されている。その結果として、300、1,200、2,400ppm のばく露群で血清中総トリヨードチロニン濃度の低値、300、600、2,400ppm のばく露群で甲状腺濾胞細胞の細胞分裂率の高値、600ppm 以上のばく露群で血清中遊離チロキシン濃度の低値、600ppm のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、1,200ppm 以上のばく露群で血清中総チロキシン濃度の低値が認められた。

## (3) 抗エストロゲン様作用

- Olsen ら(2004)によって、フェノバルビタールについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いた細胞増殖試験(E-Screen)が検討されている。その結果として、フェノバルビタールは、10、100 $\mu$ M の濃度において 17 $\beta$ -エストラジオール 30pM による細胞増殖誘導を阻害した。

## (4) 疫学的調査

- Tanaka ら(1987)によって、フェノバルビタールについて、兵庫県神戸市にて抗けいれん剤(フェノバルビタール他 6 種類)投与中のでんかん患者 287 名(男児 143 名、女児 144 名、平均年齢 11.1  $\pm$  5.4 歳)への影響が検討されている。その結果として、フェノバルビタール単独投与集団 63 名(A 群として投与継続期間 1 ~ 2 年 26 名、B 群として投与継続期間 3 ~ 5 年 14 名、C 群として投与継続期間 6 ~ 9 年 15 名、D 群として投与継続期間 10 年以上 8 名)と対照集団 26 名(抗けいれん剤投与を受けておらず甲状腺が健常なでんかん患者として男児 15 名、女児 11 名、平均年齢 9.1  $\pm$  4.0 歳)との比較において、C、D 群において血清中トリヨードチロニン濃度の低値、B、C、D 群において血清中チロキシン濃度の低値、A、B、C、D 群においてトリヨー

ドチロニン摂取率の高値が認められた。

- Murialdo ら(1994)によって、フェノバルビタールについて、抗けいれん剤(フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトインのいずれか)投与歴があり、5年間以上発作のない男性てんかん患者35名(年齢19~47歳、平均年齢25歳)への影響が検討されている。その結果として、フェノバルビタール単独投与集団18名(PB-IGE群として特発性全般てんかん患者12名、PB-PE群として部分てんかん患者6名)と対照集団37名(健常男性、年齢19~48歳、平均年齢26歳)との比較において、PB-IGE群及びPB-PE群で血清中 $\Delta^4$ アンドステンジオン濃度の高値、血清中テストステロン(遊離)濃度の低値、PB-PE群で血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

## 参考文献

- Agrawal AK, Pampori NA, Shapiro BH (1995) Neonatal phenobarbital-induced defects in age- and sex-specific growth hormone profiles regulating monooxygenases. *American Journal of Physiology*, 268 (3 part1), E439-E445.
- Bonner MJ (1994) Prenatal and neonatal pharmacologic stress on early behavior and sexual maturation in the hamster. *Journal of Clinical Pharmacology*, (6), 713-718.
- Chakraborty D and Karanth S (1993) Effect of phenobarbitone on pituitary gland of male albino mice. *The Indian Journal of Medical Research*, 98, 83-86.
- Gupta C, Yaffe SJ, and Shapiro BH (1982) Prenatal exposure to phenobarbital permanently decreases testosterone and causes reproductive dysfunction. *Science*, 216 (4546), 640-642.
- Hood A, Hashmi R, and Klaassen CD (1999) Effects of microsomal enzyme inducers on thyroid-follicular cell proliferation, hyperplasia, and hypertrophy. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 160 (2), 163-170.
- Katz Y, Amiri Z, Pick CG, Weizman R, Yanai J, and Gavish M (1994) Effects of chronic prenatal, neonatal and adult exposure to barbiturates on mitochondrial benzodiazepine receptors in mouse testis. *Biochemical Pharmacology*, 47 (5), 910-913.
- Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, Torre F, Solinas GP, Polleri A, and Tartara A (1994) Sex hormones, gonadotropins and prolactin in male epileptic subjects in remission: role of the epileptic syndrome and of antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology*, 30 (1), 29-36.
- O'Connor JC, Frame SR, and Ladics GS (2002) Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying steroid biosynthesis inhibitors and thyroid modulators. *Toxicological Sciences*, 69 (1), 79-91.
- Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Røste LS, and Taubøll E (2004) Antiepileptic drugs inhibit cell growth in the human breast cancer cell line MCF7. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 213 (2), 173-179.
- Rozza L, Marcolla A, and Ferrari G (1987) Endocrine function changes in young males during long-term antiepileptic therapy with phenobarbitone and carbamazepine. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 8 (4), 331-336.
- Specchio LM, Cavallo L, La Neve A, Licci D, Sisto L, Olivieri G, and Bratta P (1985) Effects of chronic anticonvulsant monotherapy on endocrine system in prepubertal children with convulsive disorders. Preliminary data. *Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale*, 61 (2), 189-194.
- Tanaka K, Kodama S, Yokoyama S, Komatsu M, Konishi H, Momota K, and Matsuo T (1987) Thyroid

function in children with long-term anticonvulsant treatment. *Pediatric Neuroscience*, 13 (2), 90-94.

Theodoropoulos TJ and Zolman JC (1989) Effects of phenobarbital on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat. *American Journal of the Medical Sciences*, 297 (4), 224-227.

Thyagaraju K, Vasundhara K, Hemavathi B, and Devi KN (2004) Effect of phenobarbital on the induction of glutathione *S*-transferases in rat testis. *Reproductive BioMedicine Online*, 8 (1), 68-74.

Torrellas A, Guaza C, Borrell J, and Borrell S (1981) Pituitary-adrenal responses to sub-chronic treatment with phenobarbital and/or phenytoin (diphenylhydantoin) in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15 (2), 235-241.

Wani JH, Agrawal AK, and Shapiro BH (1996) Neonatal phenobarbital-induced persistent alterations in plasma testosterone profiles and testicular function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 137 (2), 295-300.

(平成 22 年度第 1 回作用・影響評価検討部会 資料 1-2 より抜粋)