

ロキシスロマイシン (CAS no. 80214-83-1)

文献信頼性評価結果

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

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

ロキシスロマイシンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗アンドロゲン作用、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆された。

(1) 免疫影響

- Yamamoto ら(2001)によって、ロキシスロマイシン 2.5mg/kg/day を 14 日間経口投与した雄 BALB/c マウス(入手時 5 週齢)への影響(最終投与 1 時間後に試験)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の高値が認められた。なお、この影響はキーホールリンペットヘモシアニンの腹腔内投与による感作化によって一層顕著であった。

想定される作用メカニズム：副腎皮質ホルモン生成活性上昇、視床下部—下垂体—副腎軸への作用

(2) 抗アンドロゲン作用

- Inui ら(2004)によって、ロキシスロマイシン 1,000、5,000µg/L の濃度に 48 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 1 nM 共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、5,000µg/L の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。
- Inui ら(2001)によって、ロキシスロマイシン 1,000、5,000µg/L 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 1 nM 共存下)したヒト皮膚線維芽細胞(アンドロゲン受容体及びアンドロゲン受容体コアクチベータ ARA55 を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、5,000µg/L の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、ロキシスロマイシン 500、1,000、5,000µg/L 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 1 nM 共存下)したヒト皮膚線維芽細胞(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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。

(3)ステロイド代謝酵素への影響

- Fisher ら(1990)によって、ロキシスロマイシン $0.5\text{mmole/kg/day}(=419\text{mg/kg/day})$ を5日間経口投与した雄 SD ラットへの影響(最終投与から2時間後)が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム 2/4-ヒドロキシラーゼ比活性(17β -エストラジオールを基質とする)の低値、ミクロソーム蛋白質中チトクローム P450(非複合体)濃度の高値が認められた。なお、肝臓相対重量、肝臓中ミクロソーム蛋白質濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：エストラジオールの代謝阻害

- Yamazaki ら(1996)によって、ロキシスロマイシン $30\mu\text{M}(=25,100\mu\text{g/L})$ の濃度でヒト肝臓ミクロソームによるテストステロン 6β -水酸化酵素比活性への影響が検討されている。その結果として、テストステロン 6β -水酸化の阻害が認められた。

なお、ロキシスロマイシン $30\mu\text{M}(=22,000\mu\text{g/L})$ の濃度でヒト CYP3A4 又は CYP3A5 モノオキシゲナーゼ再構築発現系によるテストステロン 6β -水酸化酵素比活性への影響が検討されているが、テストステロン 6β -水酸化の阻害は認められなかった。

想定される作用メカニズム：テストステロンの代謝阻害

参考文献

- Yamamoto S, Asano K, Shimane T, Hisamitsu T and Suzaki H (2001) Enhancement of endogenous corticosterone levels by a macrolide antibiotic, roxithromycin in mice. *Life Sciences*, 69 (10), 1115-1121.
- Inui S, Nakao T and Itami S (2004) Modulation of androgen receptor transcriptional activity by anti-acne reagents. *Journal of Dermatological Science*, 36 (2), 97-101.
- Inui S, Nakajima T, Fukuzato Y, Fujimoto N, Chang C, Yoshikawa K and Itami S (2001) Potential anti-androgenic activity of roxithromycin in skin. *Journal of Dermatological Science*, 27 (2), 147-151.
- Fisher D, Labbe G, Berson A, Tinel M, Loeper J, Larrey D and Pessayre D (1990) Inhibition of rat liver estrogen 2/4-hydroxylase activity by troleandomycin: comparison with erythromycin and roxithromycin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 254 (3), 1120-1127.
- Yamazaki H, Urano T, Hiroki S and Shimada T (1996) Effects of erythromycin and roxithromycin on oxidation of testosterone and nifedipine catalyzed by CYP3A4 in human liver microsomes. *Journal of Toxicological Sciences*, 21 (4), 215-226.
- Han SN, Yang SH, Zhang Y, Duan YY, Sun XY, Chen Q, Fan TL, Ye ZK, Huang CZ, Hu XJ, Zhang Z and Zhang LR (2013) Blockage of hERG current and the disruption of trafficking as induced by roxithromycin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 91 (12), 1112-1118.
- Chun JY, Han JY, Ahn HK, Choi JS, Koong MK, Nava-Ocampo AA and Koren G (2006) Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 19 (3), 189-192.

(平成 29 年度第 1 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1-1 より抜粋)