

# レボフロキサシン (CAS no. 100986-85-4)

## 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

レボフロキサ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—甲状腺軸への作用、インスリンへの影響、エピネフリンへの影響を示すこと、試験管内試験の報告において、インスリン分泌促進作用を示すことが示唆された。

### (1) 生態影響

- Zhang ら(2023)によって、レボフロキサシン(CAS 100986-85-4, Shanghai Yuanye Bio-Technology、98%) 1 µg/L(設定濃度)に Gosner ステージ 26 から 28 日間ばく露したトノサマガエル(*Rana nigromaculata*)への影響(遺伝子は甲状腺関連)が検討されている。その結果として、体重、体長(SVL: snout-vent length)、到達発達ステージ(Gosner stage)、脳中 *dio3* mRNA 相対発現量、脳中 *tra* mRNA 相対発現量、脳中 *trβ* mRNA 相対発現量、脳中サイロキシン濃度の低値、脳中 *tshβ* mRNA 相対発現量、脳中トリヨードサイロニン濃度、脳中甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、脳中甲状腺刺激ホルモン濃度、脳中甲状腺ホルモン受容体濃度、脳中デヨージナーゼ濃度の高値が認められた。なお、脳中 *dio2* mRNA 相対発現量、脳中 *trh* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、毒性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一連の影響が体重の低値が認められた濃度での影響である点に注意を要すると判断された。

- Zhang ら(2023)によって、レボフロキサシン(CAS 100986-85-4, Shanghai Yuanye Bio-Technology、98%) 1 µg/L(設定濃度)に Gosner ステージ 25~26 から 28 日間ばく露したトノサマガエル(*Rana nigromaculata*)への影響(アミン類は脳内神経伝達物質及びそれらの代謝物)が検討されている。その結果として、脳中サイロキシン濃度、脳中活性酸素種濃度、脳中オルニチン濃度、脳中L-アスパラギン濃度の低値、脳中トリヨードサイロニン濃度、脳中コルチゾール濃度、脳中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、脳中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、脳中カタラーゼ比活性の高値が認められた。なお、脳中アセチルコリン濃度、脳中プトレシン濃度、脳中チアミン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、神経毒性

### (2) 糖代謝影響

- Ishiwata ら(2006)によって、レボフロキサシン(第一製薬) 100、300mg/kg を単回静脈内投与した雄 Wistar ラット(体重 230~280g)への影響(投与 240 分後まで)が検討されている。その結果として、300mg/kg のばく露群で血清中グルコース濃度(投与 15、60 分後)の高値(100mg/kg 群は

60分後に有意な低値)、血清中エピネフリン濃度(投与15、60分後)、血清中インスリン濃度(投与15、60分後)の高値が認められた。なお、これら血清中グルコース濃度、血清中エピネフリン濃度への影響は、ジフェニルヒドラミン1 mg/kgの5分前静脈内共投与によって抑制された。

また、レボフロキサシン(第一製薬)200、300mg/kgを単回静脈内投与した雄Wistarラット(体重230~280g)への影響(投与60分後まで)が検討されている。その結果として、200mg/kg以上のばく露群で血清中ヒスタミン濃度(投与5、15、30分後)の高値が認められた。なお、この血清中ヒスタミン濃度への影響は、ジフェニルヒドラミン1 mg/kgの5分前静脈内共投与によって抑制されなかった。

想定される作用メカニズム：インスリンへの影響、エピネフリンへの影響

### (3)インスリン分泌細胞への影響

- ①Bitoら(2013)によって、レボフロキサシン(LKT Laboratories)100 $\mu$ M(=36,100 $\mu$ g/L)の濃度に40分間ばく露したインスリン分泌細胞HIT-T15(Syrianハムスター膵島細胞由来)への影響が検討されている。その結果として、細胞内カルシウム濃度、インスリン分泌量の高値が認められた。なお、これらの影響は、細胞外Ca<sup>2+</sup>2.5mM共存下で促進され、小胞体膜状Ca<sup>2+</sup>ATPase阻害剤タプシガルギン共存下で抑制された

想定される作用メカニズム：インスリン分泌の促進

### 参考文献

- Bito M, Tomita T, Komori M, Taogoshi T, Kimura Y and Kihira K (2013) The mechanisms of insulin secretion and calcium signaling in pancreatic  $\beta$ -cells exposed to fluoroquinolones. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36 (1), 31-35.
- Ishiwata Y, Itoga Y and Yasuhara M (2006) Effect of levofloxacin on serum glucose concentration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 551 (1-3), 168-174.
- Tolosi R and de Liguoro M (2021) Delayed toxicity of three fluoroquinolones and their mixtures after neonatal or embryonic exposure, in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 225, 112778.
- Zhang W, Teng M, Yan J and Chen L (2023) Study effect and mechanism of levofloxacin on the neurotoxicity of *Rana nigromaculata* tadpoles exposed to imidacloprid based on the microbe-gut-brain axis. *Science of the Total Environment*, 872, 162098.
- Zhang W, Teng M, Zhao L, and Chen L (2023) Study effect and mechanism of ofloxacin and levofloxacin on development of *Rana nigromaculata* tadpoles based on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 259, 114985.

(令和7年度第1回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-2より抜粋)