

エリスロマイシン (CAS no. 114-07-8)

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

エリ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、試験管内試験の報告において、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)ステロイド代謝酵素への影響

- Fisher ら(1990)によって、エリスロマイシン 0.5mmole/kg/day(=367mg/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(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

- Akiyoshi ら(2013)によって、エリスロマイシン 0.1、0.3、1、5、20μM(=73.4、220、734、3,670、14,700μg/L)の濃度で CYP3A4.1 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、Ki 値 1.04μM(=763μg/L)の濃度でテストステロン 6β-水酸化の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：テストステロンの代謝阻害

- Yamazaki ら(1996)によって、エリスロマイシン 30μM(=22,000μg/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。

また、エリスロマイシン 30μM(=22,000μg/L)の濃度でヒト CYP3A4 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。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、エリスロマイシン 30μM(=22,000μg/L)の濃度でヒト 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

- 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.
- Akiyoshi T, Ito M, Murase S, Miyazaki M, Guengerich FP, Nakamura K, Yamamoto K and Ohtani H (2013) Mechanism-based inhibition profiles of erythromycin and clarithromycin with cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 28 (5), 411-415.
- 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.
- Ji K, Choi K, Lee S, Park S, Khim JS, Jo EH, Choi K, Zhang X and Giesy JP (2010) Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma cell line and freshwater fish *Oryzias latipes*. *Journal of Hazardous Materials*, 182 (1-3), 494-502.
- Olsson C, Holbrook JD, Bompadre G, Jonsson E, Hoyle CH, Sanger GJ, Holmgren S and Andrews PL (2008) Identification of genes for the ghrelin and motilin receptors and a novel related gene in fish, and stimulation of intestinal motility in zebrafish (*Danio rerio*) by ghrelin and motilin. *General and Comparative Endocrinology*, 155 (1), 217-226.
- Ando F, Kuruma A and Kawano S (2011) Synergic effects of beta-estradiol and erythromycin on hERG currents. *Journal of Membrane Biology*, 241 (1), 31-38.

(平成 29 年度第 2 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)