

(案)

動物用医薬品評価書

酢酸メレンゲステロール

2016年11月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	4
5	4
6	4
7	6
8	6
9	7
10	
11	8
12	8
13	8
14	8
15	8
16	8
17	8
18	8
19	
20	10
21	10
22	10
23	11
24	12
25	13
26	13
27	14
28	14
29	14
30	15
31	16
32	16
33	17
34	17
35	17
36	17
37	18
38	20
39	20
40	21

1	5. 亜急性毒性試験	21
2	(1) 10日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	21
3	(2) 20日間亜急性毒性試験 (マウス) ①<参考資料>	22
4	(3) 20日間亜急性毒性試験 (マウス) ② 要確認	22
5	(4) 20~21日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	23
6	(5) 30日間亜急性毒性試験 (マウス) 要確認	24
7	(6) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	25
8	(7) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	26
9	(8) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	27
10	(9) 22日間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	28
11	(10) 29日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	29
12	6. 慢性毒性及び発がん性試験	30
13	(1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	30
14	(2) 24.5か月間発がん性試験 (マウス) 要確認	32
15	(3) 27か月間発がん性試験 (マウス)	33
16	(4) 29か月間発がん性試験 (マウス)	34
17	(5) 33か月間発がん性試験 (マウス)	36
18	(6) 発がん性に関するその他の知見	37
19	7. 生殖発生毒性試験	37
20	(1) 1世代繁殖毒性試験 (ラット)	37
21	(2) 1世代繁殖毒性試験 (イヌ) ①<参考資料>	40
22	(3) 1世代繁殖毒性試験 (イヌ) ②<参考資料>	40
23	(4) 1世代繁殖毒性試験 (イヌ) ③	41
24	(5) 1世代繁殖毒性試験 (牛) ①<参考資料>	42
25	(6) 1世代繁殖毒性試験 (牛) ②<参考資料>	43
26	(7) 生殖毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	44
27	(8) 発生毒性試験 (ラット) ①<参考資料>	44
28	(9) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	45
29	(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	45
30	(11) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考資料>	47
31	8. ホルモン作用に関する試験	48
32	(1) 1月経周期投与試験 (サル) ①	48
33	(2) 1月経周期投与試験 (サル) ②	49
34	(3) 3月経周期投与試験 (サル)	50
35	(4) 投与試験 (牛) ①	51
36	(5) 投与試験 (牛) ②<参考資料>	52
37	(6) 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験 (マウス)	53
38	9. その他の試験	54
39	(1) 免疫毒性試験	54
40	(2) 薬理活性に関する知見	55

1	10. ヒトにおける知見	57
2	11. その他の知見	59
3		
4	III. 国際機関等における評価	60
5	1. JECFA における評価及び EU における状況	60
6	(1) EU における取扱い	60
7	(2) JECFA の評価 (2000 年) の概要	60
8	(3) EU における状況 (JECFA の評価 (2000 年) 後)	60
9	(4) JECFA の評価 (2009 年) の概要	61
10	2. FDA の評価	63
11	3. 豪州政府の評価	63
12		
13	IV. 食品健康影響評価	新規作成・未審議 64
14		
15	・表 30 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	66
16	・別紙 1: 代謝物/分解物略称	68
17	・別紙 2: 検査値等略称.....	69
18	・参照.....	71
19		
20		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
 2007年 1月 15日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0112015号）、関係資料の接受
 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会（要請事項説明）
 2010年 12月 20日 第129回動物用医薬品専門調査会
 2011年 2月 21日 第130回動物用医薬品専門調査会
 2016年 5月 30日 第191回動物用医薬品専門調査会
 2016年 11月 28日 第197回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から
**：2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)		
三森 国敏（座長）	天間 恭介	山口 成夫
寺本 昭二（座長代理）	頭金 正博	山崎 浩史
石川 さと子	能美 健彦	山手 丈至
石川 整	福所 秋雄	渡邊 敏明
小川 久美子	舞田 正志	
寺岡 宏樹	松尾 三郎	

〔酢酸メレンゲステロール〕

(2012年6月30日まで)

三森 国敏 (座長)	寺本 昭二	舞田 正志
山手 丈至 (座長代理)	天間 恭介	松尾 三郎
石川 さと子	頭金 正博	山口 成夫
石川 整	能美 健彦	山崎 浩史
小川 久美子	福所 秋雄	渡邊 敏明

(2013年9月30日まで)

山手 丈至 (座長*)	頭金 正博	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理*)	能美 健彦	吉田 敏則**
石川 さと子	福所 秋雄	渡邊 敏明
石川 整	舞田 正志	
寺本 昭二	松尾 三郎	
天間 恭介	山口 成夫	

* : 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

(2015年9月30日まで)

山手 丈至 (座長)	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

(2016年3月31日まで)

青山 博昭 (座長)	須永 藤子	山崎 博史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石川 さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚 真由美	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

(2016年4月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

1 <第 191 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

江馬 眞	前多 敬一郎	山手 丈至
奥田 潔	山崎 浩史	

2

3 <第 197 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

江馬 眞	前多 敬一郎	山手 丈至
奥田 潔	山崎 浩史	

4

5

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

要 約

ホルモン剤である「酢酸メレンゲステロール」(CAS No.2919-66-6) について、JECFA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝（ウサギ、牛及びヒト）、残留（牛）、急性毒性（マウス、ラット及びウサギ）、亜急性毒性（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）、慢性毒性及び発がん性（マウス及びイヌ）、生殖発生毒性（ラット、ウサギ、イヌ及び牛）、遺伝毒性、ホルモン作用に関する試験（マウス、サル及び牛）等の試験成績である。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 ホルモン剤

4
5 2. 有効成分の一般名

6 和名：酢酸メレンゲステロール

7 英名：Melengestrol acetate

8
9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(17R)-17-acetyl-17-hydroxy-6,10,13-trimethyl-16-methylidene-1,2,8,9,11,
12 12,14,15-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one

13 CAS (No. 2919-66-6)

14 英名：17-(Acetyloxy)-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione

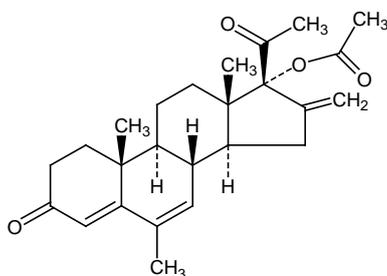
15
16 4. 分子式

17 $C_{25}H_{32}O_4$

18
19 5. 分子量

20 396.52

21
22 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

23
24 7. 使用目的及び使用状況

25 酢酸メレンゲステロールは、1960年代前半に Upjohn 社（現：ゾエティス社）により
26 開発された 17-アセトキシプロゲステロン誘導体である。合成プロゲステロン（プロゲ
27 ストージン）であり、経口投与で黄体ホルモンの活性を有する。（参照 2～4） [2 : Merck
28 Index] [3 : JECFA FAS45 -1] [4 : 文献 (Duncan et al., 1964)]

29 海外では、雌の肉牛の飼料効率の改善、成長促進及び発情抑制を目的に使用されてお
30 り、承認された投与量は 0.25～0.50 mg/頭/日で、肥育期及び肥育仕上げ期にかけて、通
31 常 90～150 日間混餌投与される。本剤は単独、又は他の成長促進剤と併用して投与され
32 る。（参照 3） [JECFA FAS45 -1.] ヒト用医薬品としては、使用されていない。

33 日本においては、動物用医薬品及びヒト用医薬品として承認されていない。

- 1 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)
- 2

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA (2000²、2004 及び 2009 年)、EFSA 評価書等を基に、酢酸
3 メレンゲステロール (MGA) の毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~24)

4 代謝物略称及び検査値等略称をそれぞれ別紙 1 及び 2 に示した。

5
6 各種薬物動態、代謝及び残留試験で用いられた MGA の放射性標識化合物については、
7 以下の略称を用いた。

略称	標識位置
[6-methyl- ³ H]標識 MGA	6 位のメチル基の水素を ³ H で標識したもの
³ H 標識 MGA	³ H で標識したもので標識位置が不明なもの
[6-methyl- ¹⁴ C]標識 MGA	6 位のメチル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[6-methyl/16-methylene- ¹⁴ C]標識 MGA	6 位のメチル基及び 16 位のメチレン基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C 標識 MGA	¹⁴ C で標識したもので標識位置が不明なもの

9
10 1. 薬物動態試験

11 (1) 薬物動態試験 (ウサギ)

12 ① 排泄

13 ウサギ (品種及び性別不明、2 匹) に[6-methyl-¹⁴C]標識 MGA を単回強制経口投与
14 (47 mg/匹) し、薬物動態試験が実施された。

15 消失率は 1 日目がピークで、7 日目では 0.1%未満であった。7 日目までに、投与さ
16 れた放射活性の 59% (尿中 15%及び糞中 44%) が排泄された。(参照 3、5) [3 : JECFA
17 FAS45 -2. 1. 1 (Cooper, 1967)] [5 : 見直し用資料 (2) -3. 0②]

18 投与後 168 時間における尿中排泄率から、MGA の吸収率は少なくとも 15%と算出
19 された。

20
21 ② 分布及び胎盤移行

22 ウサギ (Dutch-Belted 種、雌 2 匹) に、妊娠 14~27 日の間、MGA を経口投与 (0.5
23 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンシロップ) し、その胎盤通過性が検討された。

24 母動物では、MGA は血漿中に 1 mL 当たりナノグラムのレベルで検出され、筋肉
25 では 0.29 及び 0.70 ng/g、肝臓では 190 及び 160 ng/g、腎臓では 2.80 及び 2.50 ng/g
26 並びに脂肪 (由来組織不明) では 28 及び 72 ng/g であった。胎児 4 例の対応する組織
27 中の MGA 濃度は、筋肉では 0.88~1.00 ng/g、肝臓では 5.10~7.10 ng/g、腎臓では
28 0.60~1.10 ng/g、及び脂肪では 3.10~7.10 ng/g であった。胎盤中濃度は 0.69~0.95
29 ng/g であった。対照群では、全ての組織で検出限界 (LOD) 未満であった。

30 本試験から、MGA は胎盤通過性を有していることが確認された。(参照 6、7) [6 :

² 参照 3 の資料によれば、2000 年に JECFA に提出された毒性試験のほとんどは、1979 年以前に当時の基準に従って実施されたもので GLP を遵守していない。適正な手順及び実施基準に従ってより最近、実施された試験結果は、それらの古い試験結果と一致するものであったとのことである。(参照 3) [JECFA FAS45 -1]

1 FAS61 -2.1.1][7 : 文献(Lange et al., 2002) ; Table 6]

2
3 (2) 薬物動態試験 (牛) ①

4 未経産牛 (Angus-Hereford 種、4 頭) に MGA を 4 か月間混餌投与 (約 0.5 mg/頭/
5 日) し、その後、3 頭には[6-methyl-³H]標識 MGA を 21 日間、他の 1 頭には[6-methyl/16-
6 methylene-¹⁴C]標識 MGA を 7 日間、ゼラチンカプセルで投与し、薬物動態試験が実施
7 された。

8
9 ① 分布

10 [6-methyl-³H]標識 MGA 投与群の最終投与 6 時間後における組織中の総放射活性が
11 液体シンチレーション計測 (LSC) により測定された。

12 結果を表 1 に示した。重要な 4 種類の臓器又は組織のうち、肝臓で最高総放射活性が
13 みられ (12 ng eq/g)、次が脂肪であった (7.7 ng eq/g)。排泄器官 (excretory organs)
14 の中では、最高濃度が消化管壁 (2~11 ng eq/g) でみられ、次が唾液腺 (3.0 ng eq/g)、
15 腎臓 (1.6 ng eq/g) であった。乳腺、卵管、副腎及び胸腺には、2 ng eq/g を超える放射
16 活性が検出されたが、他の全ての組織では約 1 ng eq/g (筋肉 0.7 ng eq/g) であった。
17 LOD は、0.5 ng eq/g であった。(参照 3、5、8、9) [3 : JECFA FAS45 -2.1.1][5 : 見直し用
18 資料(2)-3.0, 4.0⑧][8 : FAO FNP41/13 -p.75][9 : 文献(Krzeminski et al., 1981) ; Table 1]

【事務局より】波線部の訳のご確認をお願いいたします。

→【山崎専門参考人】結構です。

19
20 表 1 牛における[6-methyl-³H]標識 MGA 混餌投与後の
21 総放射活性の組織分布^a (ng eq/g)

組織	放射活性濃度	組織	放射活性濃度	組織	放射活性濃度
肝臓	12	胸腺	2.8	十二指腸内容物	2.6
胆汁	113	唾液腺	3.0	空回腸内容物	23.4
腎臓	1.6	卵巣	0.7	大腸内容物	24.2
副腎	2.47	卵管	3.7	十二指腸粘膜 ^b	2.0、8.8
筋肉	0.7	子宮	2.2	空回腸粘膜	4.4
腎周囲脂肪	7.7	乳腺	2.3	大腸粘膜	7.9
下垂体	0.7				

22 n=3 a : 3 例の平均値、b : 3 例中 2 例の値

23
24 3 頭の個体毎の組織中総放射活性濃度を表 2 に示した。(参照 8、9) [8 : FAO FNP41/13
25 (Krzeminski et al., 1981)][9 : 文献(Krzeminski et al., 1981)]

26
27 表 2 牛における[6-methyl-³H]標識 MGA 混餌投与後の
28 組織中総放射活性濃度 (ng eq/g)

牛	No.1	No.2	No.3	平均
肝臓	12	15	9.0	12
腎臓	1.7	1.8	1.2	1.6

筋肉	0.6	1.0	0.5	0.7
腎周囲脂肪	7.5	7.7	8.0	7.7

LOD : 0.5 ng eq/g

② 代謝

脂肪、肝臓、腎臓及び筋肉の MGA 代謝物がガスクロマトグラフィー (GC) 又は LSC により分析された。

未変化の MGA が脂肪中では総放射活性の 75~86%、肝臓では 29%、筋肉では 48%、腎臓では 29%を占めた。(参照 3、5、8、9) [3 : JECFA FAS45 -2.1.2 (Krzeminski et al., 1981)] [5 : 見直し用資料(2) -3.0①, 4.0⑨] [8 : FAO FNP41/13] [9 : 文献(Krzeminski et al., 1981); Table 2]

③ 排泄

[6-methyl-³H]標識 MGA 投与群では、投与放射活性の約 72%が排泄されたが、燃焼法を用いたため、トリチウムの回収率は低かった。同様のパターンが[6-methyl/16-methylene-¹⁴C]標識 MGA を投与された 1 頭でも認められた。糞及び尿中に排泄された放射活性比は約 6 : 1 であった。

投与 6 時間後の組織中の総放射活性 (³H) の分布については、胆汁 (平均 113 ng eq/g)、空回腸内容物 (23.4 ng eq/g) ³及び大腸内容物 (24.2 ng eq/g) ³で高い濃度がみられた (表 1)。これらの結果は、胆汁が排泄の主要経路であることを示した、胆管にカニューレを挿入した未経産牛を用いた既報の試験結果と一致した。

牛における糞中 MGA のもう一つの由来は未吸収物質であり、経口投与された非標識 MGA の 10~17%が吸収されずに消化管を通過することが報告されている。(参照 3、5、8、9) [3 : JECFA FAS45 -2.1.1 (Krzeminski et al., 1981) (Davis, 1973)] [5 : 見直し用資料(2) -3.0, 4.0⑦] [8 : FAO FNP41/13 -p. 75] [9 : 文献(Krzeminski et al., 1981); Table 1]

牛では、MGA の投与量の約 15%が未変化のまま尿中に排泄されたが、尿中代謝物に関する情報は得られなかった。(参照 3) [JECFA FAS45 -2.1.2 (Lauderdale, 1977a)]

(3) 薬物動態試験 (牛) ②

未経産牛 (Holstein 種、2 頭/群) に MGA を 8 週間混餌投与 (0、0.5、1.5 又は 5.0 mg/頭/日) し、薬物動態試験が実施された。投与終了時の各組織又は血液が採材され、血漿中 MGA 濃度は酵素免疫法で、肝臓、腎臓及び筋肉中濃度は LC-MS で、腎周囲脂肪中濃度は GC-MS で測定された。

腎周囲脂肪中 MGA 濃度は、血漿中濃度より約 200 倍高く、MGA は脂溶性で脂肪に蓄積することが示された。次に高濃度であった組織は肝臓で、血漿中濃度より約 20~40 倍高く、腎臓及び筋肉では最低量であるが、血漿中濃度より約 5 倍高かった。各投与群の投与終了時の組織中 MGA 濃度を表 3 に示した。

³ 参照 3 の資料が参照している参照 9 の資料に基づき値を記載した。

1 別途追加された2頭/群に³H標識MGAを8週間混餌投与(0.5 mg/日)し、休薬48
 2 時間後の腎周囲脂肪中濃度が測定されたが、休薬0時間後と48時間後の残留量にほと
 3 んど差はなかった。(参照6、10) [JECFA FAS61 -2.1.1 (Daxenberger et al., 1999)][10:文
 4 献(Daxenberger et al., 1999)]

5
 6 表3 牛におけるMGA8週間混餌投与終了時及び休薬48時間後の
 7 組織中MGA濃度 (ng/g)

試料	投与量 (mg/頭/日)		
	0.5	1.5	5.0
肝臓	0.8、1.0	2.3、7.7	5.1、7.6
腎臓	<2	<2	<2
筋肉	<2	<2	<2
腎周囲脂肪 (投与終了時)	6.5、8.4	24.1、33.9	56.3、60.9
腎周囲脂肪 (休薬48時間後)	7.0、7.9		

8 n=2 / : 該当なし

9
 10 (4) 薬物動態試験 (ヒト)

11 34~57歳の女性6名に、[6-methyl-¹⁴C]標識MGAが単回経口投与 [3名には3.2~
 12 4.8 mg (以下この項で「低用量」という。1~3 μCiに相当)、他の3名には93.5~95.8
 13 mg (以下この項で「高用量」という。2.5~3.0 μCiに相当)]された。低用量を投与さ
 14 れた女性では投与後3~7日間に、高用量を投与された女性では投与後5~12日間に尿
 15 及び糞便を採取した。

16 放射活性の排泄率は投与1日後に急速に低下し、排泄は10日以内に概ね完了した。
 17 尿及び糞便から回収された総放射活性は44~87% (平均74%)であった。尿排泄率は高
 18 用量と低用量で同程度であったが、糞便排泄は低用量の方が緩慢であった。半減期(T_{1/2})
 19 は低用量で3~5日、高用量では1日未満であった。(参照3、5、11) [3: JECFA FAS45 -
 20 2.1.1 (Cooper, 1967; Cooper et al., 1967)][5: 見直し用資料(2) -3.0③][11: 文献(Cooper et
 21 al., 1967)]

22
 23 (5) 薬物動態に係る知見

24 マウス、ラット、ヒト肝細胞キメラマウス (TK-NOG) 及びヒト生理学的薬物動態
 25 (PBPK) モデル 及びヒト肝細胞キメラマウス (TK-NOG) を用いて、MGA の薬物動態
 26 が検討された。その結果、ヒト生体中で MGA は速やかに主要代謝物 E へ変換される
 27 ことが、ヒト肝細胞キメラマウスの体内動態実測値より推定された。マウス又はラットに
 28 おいては、代謝物 E への変換経路に加え、代謝物 B、C 及び D への変換も速やかである
 29 ことから、ヒトにおける MGA の血漿中での主たる存在型は代謝物 E であるものの、ヒ
 30 ト血漿からの MGA の消失速度はマウス又はラットのそれらよりは緩徐である げ
 31 歯類における消失速度と比べ、遅い ことが推定された。(参照 12) [12: 文献(Tsukada et al.,
 32 2013)] 山崎専門参考人ご修文

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

(6) 代謝試験 (*in vitro*)

アロクロールで誘導されたラット肝ミクロソームを用いた MGA の *in vitro* 生体内変換試験により、7 種類のモノ水酸化代謝物及び 5 種類のジ水酸化代謝物が HPLC で分離され、LC-MS により同定された。しかしながら、化学構造に関する情報は得られなかった。(参照 3) [JECFA FAS45 -2.1.2 (Metzler, 1999)]

(7) 代謝試験 (ウサギ)

[II.1.(1)] において、[6-methyl-¹⁴C]標識 MGA が投与されたウサギ 2 匹の尿から非抱合ステロイドがクロロホルムで抽出された。

抱合化分画が加水分解され、グルクロン酸抱合体に続いて、硫酸抱合体が得られた。種々の抱合体の亜分画を分配カラムクロマトグラフィーにより更に分離し、試験当時の標準に従った物理学的測定及び微量化学反応による主要代謝物の同定が試みられた。

尿中に排泄された総放射活性のうち 44%が、非抱合化分画 (14%) 及び抱合化分画 (30%) から回収された。抱合ステロイドは主にグルクロン酸抱合体で、硫酸抱合体は僅か 4.4%であった。非抱合抽出物及びグルクロン酸抱合体の加水分解物のカラムクロマトグラフィーの溶出プロファイルから、2 種類の主要なピーク及び数多くの小さなピークが認められた。ピークの一つは、6'-hydroxy-MGA (代謝物 C) であり、グルクロン酸抱合体及び非抱合体として排泄された。もう一つの尿中モノ水酸化代謝物は、2 α -hydroxy-MGA (代謝物 A) と推定されたが測定されなかった。尿中の他の放射活性ピーク及び糞中に排泄された放射活性物の同定は試みられなかった。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2.1.2 (Cooper, 1967)] [5 : 見直し用資料(2) -3.0②]

(8) 代謝試験 (ヒト)

[II.1.(4)] において、[6-methyl-¹⁴C]標識 MGA が経口投与された女性 6 名のうち 4 例の尿について加水分解法により抱合代謝物の処理がされた。

尿から回収された放射活性の 68%が親水性 MGA 代謝物抱合体で、22%が非抱合ステロイドであった。抱合体の約 25%がグルクロン酸抱合体で、14%が硫酸抱合体であった。残る加水分解物は同定されなかった。尿の非抱合化分画及び抱合化分画をセライトカラムによるクロマトグラフィーで分離したところ、22 ピークが得られ、少なくとも 13 種類の異なった代謝物が含まれていた。代謝物の一つは、代謝物 A と同定された。この代謝物は抱合体及び非抱合体で存在し、投与放射活性の約 2%を占めた。代謝物 C は検出されなかった。残る 12 種類の代謝物が、投与放射活性の約 11%に含まれていたが、化学構造は同定できなかった。全ての代謝物は MGA のステロイド骨格そのものを保持していると推定された。代謝物の一つは MGA より極性が低く、他はモノ、ジ又はトリ水酸化誘導体で、そのうち少なくとも 7 種類の代謝物には極性から一つ以上の水酸基が存在すると推測された。7 種類の化合物は、親化合物のもつ 4,6-dien-3-one 及び 20-ketone をそのまま有していた。これらのうち 5 種類は 17 α 位が酢酸エステルのものであると思われたが、残りの 2 種類は明らかに 17 α 位が水酸基であった。極性のより高い代謝物の少なくとも一つに 21 位の水酸化が生じていると予想されたが、21 位水酸化代謝物は同

1 定されなかった。

2 糞便では、放射活性の 35%は非抱合体で、22%が抱合体であった。非抱合体及び抱合
3 体加水分解物のクロマトグラフィーにより未変化の MGA の存在が示された。親水性代
4 謝物抱合体の特徴付けはできなかった。(参照 3、5、11) [3 : JECFA FAS45 -2. 1. 2 (Cooper,
5 1967; Cooper et al., 1967)] [5 : 見直し用資料(2) -3.0③~⑤] [11 : 文献(Cooper et al., 1967)]

7 (9) MGA 代謝物の同定及び代謝経路

8 MGA が混餌投与された牛の組織及び排泄物中の代謝物濃度は非常に低かったため、
9 本試験では、*in vitro* 試験系で代謝物を生成及び分離することにより、MGA の代謝プロ
10 ファイルが明らかにされた。試験系は、肉牛から調整された肝ミクロソーム、肝 S9 分
11 画 (9,000×g 上清) 及び肝スライスを用いて行われた。代謝物を半定量 HPLC で分離
12 し、HPLC、LC-MS 及び核磁気共鳴 (NMR) により構造が明らかにされた。

13 牛肝ミクロソームからモノ水酸化代謝物 3 種類、ジ水酸化代謝物 1 種類及び痕跡程度
14 の代謝物数種類が生成された。これらの代謝物はいくつに、2β-hydroxy-MGA (代謝物
15 E)、代謝物 C、15β-hydroxy-MGA (代謝物 D) 及び 2β,15β-dihydroxy-MGA (代謝物
16 B) であった。代謝物 A は痕跡程度しか生成しなかったため、その構造は決められな
17 かった。他の痕跡程度の代謝物はモノ及びジ水酸化物と同定された。牛肝スライス又は牛
18 肝 S9 分画中に MGA の抱合物又は他の代謝物は存在しなかった。

19 ラットミクロソーム、ヒトミクロソーム及びヒト組換えチトクローム P450 (CYP)
20 から代謝物 B、C、D 及び E 並びに他の少数の代謝物が生成された。少数の代謝物につ
21 いては、モノ水酸化及びジ水酸化物と同定されたが、構造を同定するには量的に不十分
22 であった。ヒトの CYP による MGA の 主要代謝経路は代謝物 E への変換であり、主に
23 CYP3A4 によるものであった。(参照 12、13) [12:文献(Tsukada et al., 2013)] [13:JECFA
24 TRS925 -3.7 Metabolism] 山崎専門参考人ご修文

26 MGA の生体内変換から提唱された代謝経路には、MGA から代謝物 C、D 及び E へ
27 のモノ水酸化が含まれる。代謝物 B は、代謝物 D の C2 位の水酸化により生成されるも
28 ので、代謝物 E からではないと推測された。このことは、代謝物 D が分離され、代謝物
29 E は分離されなかったミクロソームの培養物中から、代謝物 B が生成されたことと一致
30 する。(参照 14) [14:FAO FNP41/16 -p48]

31
32 上記の試験結果から推定される MGA の代謝経路を図 1 に示した。

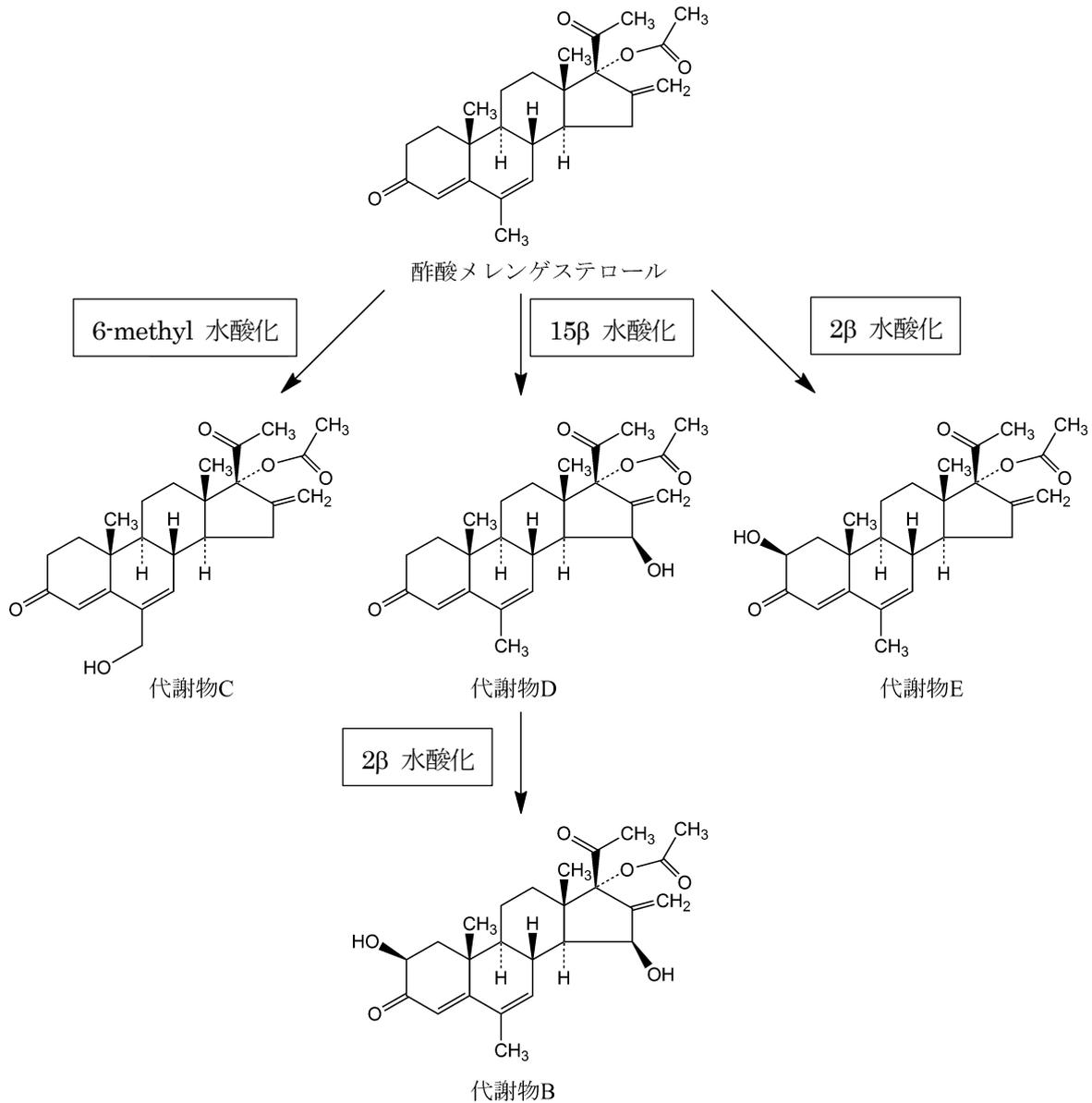


図 1 MGA の推定代謝経路

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

未經産牛 (Holstein 種、3 頭) に ^3H 標識 MGA を 15 日間経口投与 [4.0 mg/頭 (臨床用量の 8 倍量)] し、残留試験が実施された。投与により定常状態となった日において、1 日投与量の $83 \pm 13\%$ が糞尿中から回収された。最終投与 1、4 又は 10 日後の可食組織中の総残留濃度が測定された。

各組織中の総残留濃度を表 4 に示した。その結果から、腎周囲脂肪、内臓脂肪及び大網脂肪中の総残留濃度は同程度であり、同じ比率で消失することが確認された。この 8 倍を過剰投与したときでも、筋肉中には LOD を超える残留はみられなかった。(参照 5、8) [5 : 見直し用資料(2) -4.0⑤] [8 : FAO FNP41/13 (Neff & Thornton, 1964b)]

表 4 牛における ^3H 標識 MGA 経口投与後の総残留濃度 (ng eq/g)

試料 (n=3)	休薬期間 (日)		
	1	4	10
肝臓	43	14	4
腎臓	6	LOQ	LOQ
心臓	2	LOQ	LOQ
腰部筋肉	LOQ ^a	LOQ	LOQ
腰臀部筋肉	LOQ	LOQ	LOQ
内臓脂肪	43	22	6
腎周囲脂肪	43	--	9
大網脂肪	42	22	4

a : 本試験の LOQ は記載されていない。

(2) 残留試験 (牛) ②

未經産牛 (品種不明、試験開始時体重 234~280 kg、終了時体重 320~380 kg、5 頭) に MGA を 126 日間混餌投与 (0.5 mg/頭/日) し、最終投与 2 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の MGA 濃度を測定したところ、各組織中には定量できる残留物はみられなかった。LOQ は 25 ng/g であった。(参照 8) [FAO FNP41/13 (Krzeminsky et al., 1971a)]

(3) 残留試験 (牛) ③

肉用牛 (Angus 種、試験開始時平均体重 241 kg、雌雄不明、5 頭/群) に MGA を 113 日間混餌投与 (10.0 mg/頭/日) し、残留試験が実施された。投与期間中の 32、61、88 日目及び投与終了 2、4、6、8、10 日後に腎周囲脂肪が採取された。

投与終了 4 日後で 1/10 例、8 日後で 5/10 例、10 日後で 9/10 例が LOQ (25 ng/g) 未満であった。(参照 5、8) [5 : 見直し用資料(2) -5.0④][8 : FAO FNP41/13 (Krzeminsky et al., 1971d)]

(4) 残留試験 (牛) ④

未經産牛 (品種不明、計 79 頭) に MGA を 48 日間混餌投与 (0.4 mg/頭/日) し、残留試験が実施された。投与された牛の 47 例はその後 14 日間、同用量を投与された。残りの 32 例は、MGA を 0.25 mg/頭/日に減じた用量で 14 日間投与された。0.4 mg/頭/日投与群については投与終了 0、1、2、4、6 日後に、0.25 mg/頭/日投与群は投与終了 0、1、2 日後に脂肪が採取された。

いずれの試料にも LOQ (10 ng/g) を超える残留は認められなかった。(参照 5、8) [5 : 見直し用資料(2) -5.0② (11)][8 : FAO FNP41/13 (Krzeminsky et al., 1973a)]

(5) 残留マーカについて

JECFA は、第 54 回会合において、牛における残留マーカである MGA は肝臓中の総残留の 33%、脂肪中の 85%を占めると言及している。(参照 13) [13:JECFA TRS925 - 3.7. Residue data]

3. 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験の結果を表 5 及び表 6 に示した。(参照 3、5、6、~~15、16-D~~) [3 : JECFA FAS45 -2.2.4, Table 2] [5 : 見直し用資料(1) -2.5 (Ref46~51)] [6 : JECFA FAS61 -2.3] [15 : 文献 (Metzler & Pfeiffer, 2001)] [16 : 文献(Kayani & Parry, 2008)] ~~[D : 文献(Kranz et al., 2002)]~~

表 5 MGA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	250~3,000 µg/plate (±S9) ^a ^b	陰性 <u>(参照 3、5)</u>
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	250~2,000 µg/plate (±S9)	陰性 <u>(参照 3、5)</u>
	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>lacI</i> 遺伝子変異	400 µmol/mL	陰性 <u>(参照 6、15)</u>
前進突然変異試験	V79 細胞 (hprt 座位)	2.5~10 µg/mL (±S9)	陰性 ^c <u>(参照 3、5)</u>
	V79 細胞 (hprt 座位)	50~ 100 <u>125</u> µmol/mL	陰性 <u>(参照 6、15)</u>
小核試験	V79 細胞	20~100 µmol/mL ^d	陰性 <u>(参照 6、15)</u>
	<u>ヒト MCL-5</u>	<u>0~40 µg/mL</u>	陰性 <u>(参照 16)</u>
DNA 付加体形成試験 (32P ポストラベル法)	ラット雌雄 (肝スライス)	不明	陽性 (参照 D)
DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	V79 細胞	0.03~1.0 mmol/L (±S9)	陰性 ^e <u>(参照 3、5)</u>
DNA 損傷 (不定期 DNA 合成) 試験	ラット初代肝細胞	0.25~1,000 µg/mL	陰性 ^f <u>(参照 3、5)</u>

a : S9 ; げっ歯類肝 9,000×g 上清

b : 代謝活性化系については不明。

c : 1 回目の試験において S9 存在下の 5 µg/mL⁴の 1 試験で陽性 であったが、2 回目 もう一つの試験では有意な影響は なかった。

d : 75 及び 100 µmol/mL でアポトーシスが誘導された。

e : S9 存在下の 1.0 mmol/L で細胞毒性有。

f : 500 µg/mL 以上で細胞毒性有。

表 6 MGA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
------	------	----	----

⁴ 原文参照 3 には “5 g/mL” とあるが、“5 µg/mL” の誤りと思われる。

小核試験	マウス骨髄	250～100 mg/kg 体重、24 時間 間隔で腹腔内投与を 2 回。	陰性 (参照 3)
------	-------	------------------------------------------	------------------------------

1

【事務局より】MGA の遺伝毒性に係る情報として、文献 2 報を入手し、表 5 に追記しました。
 ①文献 16 (Kayani & Parry, 2008) は、小核と異数性についての報告ですが、評価に用いることが可能か、ご確認をお願いいたします。
 →【能美専門委員】確認しました。評価可能です。
 ②文献 D (Kranz et al., 2002) は、学会抄録のみとなっています。詳細な用量についての報告はありませんが、MGA の DNA adduct 形成に関する唯一の報告となっています。評価に用いることが可能か、ご確認をお願いいたします。
 →【能美専門委員】学会抄録なので評価には使えません。表 5 から削除しました。

2

3

4

5

6

7

~~2000 年の JECFA による評価以来、MGA の遺伝毒性について追加の *in vitro* 試験が実施されたが、詳細についてはあまり提供されなかった。追加の試験は、V79 細胞における HPRT 座遺伝子変異、V79 細胞における小核試験、Escherichia coli における lacI 変異であるが、いずれも陰性であった。(参照 3、6) [3: JECFA FAS45-2.2.4] [6: JECFA FAS61-2.3 (Metzler & Pfeiffer, 2001)]~~ 能美専門委員修正

8

9

10

11

12

13

~~プロゲステロゲンの大部分には遺伝毒性はないが、MGA と構造的な類似性のある幾つかのプロゲステロゲン (17-hydroxy-3-oxo-progna-4,6-dione 構造を有する) は遺伝毒性を有する可能性がある。MGA 自身についての遺伝毒性試験は一律に陰性であるため、構造的な相似性を有するそれらのものとは異なるようである。MGA には遺伝毒性はないという前回の JECFA の評価が再確認された。~~ 【第 129 回会合確認事項】

【事務局より】以下について、ご検討いただきますようお願いいたします。
 ①Progestins で遺伝毒性陽性が報告されているもの及び MGA と構造が類似しているもの (Medroxyprogesterone 等) には、DNA 付加体の形成が報告されていますが、DNA 付加体形成をどう考えてよいでしょうか。[E:文献 (Siddique & Afzal, 2008)]
 →【能美専門委員】DNA 付加体の形成は広い意味の遺伝毒性に含まれますが、修復されたり、細胞死により生体から除去され、その毒性 (突然変異や染色体異常) が娘細胞に伝わらない可能性があるため、それだけで「生体にとって特段問題となる遺伝毒性」とはなりません。*in vivo* の変異原性試験 (遺伝子突然変異) や *in vivo* の試験 (小核試験、トランスジェニック試験) で確認される必要があります。
 ②DNA adduct 形成をもって、遺伝毒性があると判断することになるのでしょうか。一方で MGA の DNA 損傷 (不定期 DNA 合成) 試験は陰性の結果となっています。
 →【能美専門委員】上記したように DNA adduct 形成だけで「生体にとって特段問題となる遺伝毒性」とはなりません。

14

【第 129 回会合】上記の見え消し部分については、より説明を追記した上で残す旨のご意見をいただきました。また、以下の案 1 は石川さんと子専門委員からいただいたものです。
 →【能美専門委員】DNA adduct 形成が報告されている Megestrol acetate と、MGA の違いは、MGA が 17 位のメチレンを持っていることだけなので「遺伝毒性陽性となる化合物の構造の特徴が MGA にはなく」とは、言えないのではないのでしょうか？

1

【案 1】

標準的な遺伝毒性試験では、ほとんどのプロゲストーゲンが陰性である。しかし、17-hydroxy-3-oxo-pregna-4,6-diene 構造を持つ一部の合成プロゲストーゲンは代謝活性化を受けて遺伝毒性陽性を示す。MGA から同様の活性代謝物が生成するとの報告はこれまでにないが、あらゆる標的細胞において適切な代謝系存在下で DNA 損傷を誘発しないとは言い切ることはできない。しかしながら、遺伝毒性陽性となる化合物の構造の特徴が MGA にはなく、標準的な遺伝毒性試験で陰性であること、類似構造を持つ合成プロゲストーゲンがヒト細胞に DNA 付加体を生成した報告がないこと、プロゲストーゲンの発がん性に関するこれまでの疫学的なデータを総括して考慮すると、MGA はヒトに対する遺伝毒性物質ではないと結論付けられる。(参照 6、A、B) [6 : JECFA FAS61 - 4] [A : 文献(Joosten et al., 2004)] [B : 文献(Brambilla et al., 2002)] 以上のことから、MGA は生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

2

3

4

5

6

7

8

9

標準的な遺伝毒性試験では、ほとんどのプロゲストーゲンが陰性である。しかし、17-hydroxy-3-oxo-pregna-4,6-diene 構造を持つ一部の合成プロゲストーゲン (例えば cyproterone acetate) は代謝活性化を受けて遺伝毒性陽性を示す。しかしながら、MGA については *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験 (表 5、6) において陰性結果を示すことから、MGA は生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。JECFA も、MGA には遺伝毒性がないという前回の評価を 2009 年に再確認している。

能美専門委

員追記

【事務局より】上記の能美先生にいただいた修正案の内、最後の 1 文についてより明確にするため、「JECFA は、MGA には遺伝毒性がないという 2000 年の評価を 2009 年に再確認している。」と修正してもよろしいでしょうか。

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

4. 急性単回投与毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

~~(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)~~

MGA の急性毒性試験が、マウス、ラット及びウサギを用いて経口、皮膚、皮下及び腹腔内投与により実施された。溶媒を大量投与しなければならないことにより限定的な試験となっているが、その結果 (表 7) から、げっ歯類における経口又は腹腔内投与による MGA の急性毒性は低いことが示された。いずれの試験においても死亡例はなく、報告された唯一の反応は鎮静であった。(参照 3、4) [3 : JECFA FAS45 -2.2.1] [4 : 見直し用資料(1) -2.1.1 (Ref. 1~8)] 非 GLP 試験

表 7 MGA の急性毒性試験結果

種 (系統)	性別	投与経路	溶媒	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス (NR)	NR	腹腔内	NR	> 2,500
マウス (TUC/ICR)	雌雄	腹腔内	水	> 1,000
ラット (TUC/SPD)	雄	腹腔内	水	> 2,000
ラット (TUC/SPD)	雄	皮下	NR	> 5,000

ラット (NR)	NR	経口	メチルセルロース	> 8,000
ラット (SD)	雌雄	経口	コーンオイル	> 33
ラット (SD)	雌雄	経口	プロピレングリコール	> 22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (擦過)	コーンオイル	> 22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (正常)	コーンオイル	> 22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (擦過)	プロピレングリコール	> 22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (正常)	プロピレングリコール	> 22

NR : 記載なし (not reported)

~~(2) ウサギ皮膚刺激性試験~~

~~最大適用量である 22 mg/kg 体重の MGA をウサギの正常及び擦過皮膚に適用したところ、毒性反応は起きなかった。(参照 3) [JECFA FAS45 -2.2.1]~~

【事務局より】(2) ウサギ皮膚刺激性試験として記載していた内容は、既に、(1) 急性毒性試験の表中の内容と重複しているため、“急性毒性試験”としてまとめました。
→【山手専門参考人】了解です。

5. 亜急性毒性試験

【事務局より】以下の毒性試験では、混餌濃度が記載されているものは、被験物質摂取量として表の記載に変更しています。
→【山手専門参考人】了解です。

(1) 10 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料 5>

MGA の発情抑制の最小有効量及び発がん性試験の用量設定を目的とした予備試験において、マウス (ICH 系、雌 5 匹/群) に MGA を 10 日間経口投与 (0.033、0.166、0.33、1.3、3、5 又は 7.5 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。対照群がなく、溶媒が記載されていない。被験動物は、体重変化及び膿垢による性周期観察のため、更に 20~23 日間飼育された。

発情抑制に対する最小有効量は、個体差が大きく 3~5 mg/kg 体重/日であり、平均 4.2 mg/kg 体重/日と計算された。投与に関連した体重の変化及び死亡例は観察されなかった。

JECFA は本試験に無毒性量 (NOAEL) 等を設定していない。

~~本試験において、投与期間が短く、発情抑制に対する有意差が不明であることから、NOAEL は設定できなかった。本専門調査会では、本試験を参考試験とした。(参照 3、5)~~

~~[3 : JECFA FAS45 -2.2.2 (Goying & Kaczofsky, 1969a)] [5 : 見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref13)]~~

非 GLP 試験

~~なお、本試験報告書によれば、最小有効量は、牛で 0.0005 mg/kg 体重/日、イヌで 0.01 mg/kg 体重/日、ヒトで 0.0416 mg/kg 体重/日とされている。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2.2.2 (Goying & Kaczofsky, 1969a)] [5 : 見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref13)]~~

【事務局より】参照 5 の資料 (Ref13) によれば、最も高い最小有効量は、牛で 0.0005 mg/kg 体重/日、イヌで 0.01 mg/kg 体重/日、ヒトで 0.0416 mg/kg 体重/日とのことです。牛での値がととも

5 ~~対照群が設定されていない 投与期間が短く、予備試験であることから、参考資料とした。~~

低いことから、牛では感受性が高いと考えてよいのでしょうか。（これ以上の詳細なデータは得られないとのこと。）

→【山手専門参考人】他に確認データがないので、このデータのみをもって言えることはそうなると思います。

→【寺岡専門委員】実験の詳細がよくわかりません。他に牛が高感受性とする文献があれば別ですが、参考として考慮するにとどめるべきだと思います。

→【小川専門委員】一般にはそのように考えますが、報告書の元となるデータが不明瞭に見えます。

→【事務局より】最小有効量に関する記載については、マウス 10 日間亜急性毒性試験に直接関係のある知見ではなく、また、詳細も不明であることから、脚注 5 に「なお、参照 5 によれば、最小有効量は、牛で 0.0005 mg/kg 体重/日、イヌで 0.01 mg/kg 体重/日、ヒトで 0.0416 mg/kg 体重/日とされている。」と追記することでいかがでしょうか。

1 (2) 20 日間亜急性毒性試験（マウス）①<参考資料 6>

2 性成熟したマウス（ICR 系及び C3Han/f 系、雌 5 匹/群）に MGA を 20 日間混餌投与
3 [混餌濃度：記載なし（0、0.25、0.5、2.5、5、10、15、20、25 又は 40 mg/kg 体重/
4 日に相当）] し、亜急性毒性試験が実施された。終了時には、被験動物を剖検し、乳腺を
5 顕微鏡で観察し、乳管の分岐を基にその発達が調べられた。

6 試験を通して死亡例は、報告されなかった。

7 対照群と比較すると、ICR マウスでは乳管の増殖に差はなかったが、C3Han/f マウス
8 では 15 mg/kg 体重/日以上投与群で乳管の増殖に有意な用量相関的增加が示された。試
9 験の報告書が不完全だったこと及び C3Han/f マウスでは対照群の乳腺発達の程度が高い
10 ことから、無作用量 (NOAEL) は設定できなかったとされた。（参照 3、5）[3：JECFA

11 FAS45 -2.2.2 (Charron et al., 1973)][5：見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref16)] 非 GLP 試験

12 JECFA は本試験に NOAEL 等を設定していない。

13 本試験において、試験の詳細が示されていないことから、NOAEL は設定できなかった。

14 本専門調査会では、本試験を参考試験とした。

15 (3) 20 日間亜急性毒性試験（マウス）② <参考資料>

要確認

16 離乳マウス（C3Han/f 系、雌 20 匹/群）に MGA を 20 日間混餌投与 [混餌濃度：0、
17 2.5、7.5、12.5、25、50 又は 125 ppm（被験物質摂取量は表 8 参照）] し、亜急性毒性
18 試験が実施された。本試験では 6-methyl-8β-ergoline-acetonitrile⁷（以下「MEA」とい
19 う。）の存在下及び非存在下において、血清プロラクチン濃度及び乳腺発達に及ぼす
20 MGA の影響が調べられた。一般状態は毎日、体重は試験の開始時及び終了時に測定さ
21 れたが、観察結果は報告されなかった。終了時には、血清プロラクチン濃度を測定し、
22 マウスの乳管増殖を組織学的に調べ、6 段階で採点された。 被験物質摂取量を表へ変更

23 MGA は、全ての投与群で血清プロラクチン濃度及び乳腺発達に統計学的に有意な上
24 昇を誘起し（ $p < 0.05$ ）、この効果は MEA により部分的に阻害された。血清プロラクチン
25 濃度と乳腺発達の間に統計学的に有意な相関はなかった。著者らは NOEL を得られな

6 試験の詳細が示されていないことから、参考資料とした。

7 プロラクチン阻害剤

1 かったとしている。 (参照 3、5) [3 : JECFA FAS45- 2.2.2 (Skinner et al., 1980)] [5 : 見直
 2 し用資料(1) -2.1.2 (Ref15)] 非 GLP 試験
 3 JECFA は、本試験において、NOEL は得られなかったとしている。 (参照 3) [3 : JECFA
 4 FAS45 -3.]
 5 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全ての投与群で~~は~~血清
 6 プロラクチン濃度の上昇及び乳腺発達に、対照群と比べて有意な差 増加がみられたこ
 7 とから、NOAEL を設定できず、最小毒性量 (LOAEL) を 0.5 mg/kg 体重/日と設定し
 8 た。

10 表 8 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②の被験物質摂取量

投与群		0 ppm	2.5 ppm	7.5 ppm	12.5 ppm	25 ppm	50 ppm	125 ppm
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	0	0.5	1.5	2.5	5	10	25

11 【事務局より】 前回までの審議で、「参考資料」としつつも LOAEL を設定していました。LOAEL が設定できるのであれば、参考資料としなくてもよいのではないかと思います。ご検討をお願いいたします。

→ 【吉田敏則専門委員】 離乳時のマウスを使った、投与期間が 20 日の特殊な試験ですが、この場合でも参考資料としなくてよいかどうか。

【事務局より】 吉田敏則先生より、上記のご意見をいただいておりますが、参考資料とした方がよろしいでしょうか。

→ 【山手専門参考人】 匹数も揃っており、LOAEL が設定できると思いますので、参考資料としなくても良いのではないかと思います。調査会に一任します。

→ 【寺岡専門委員】 経緯をよく覚えていませんが、参考資料でよいと思います。しかし、その場合は LOAEL について削除すべきです。

→ 【小川専門委員】 特殊な週齢の動物を用いており、また検索項目も十分とは言えないと考えます。参考資料とせざるをえないと考えます。

12 追加の試験により、同量の MGA 及び MEA を 20 日間投与された雌 C3Han/f マウス
 13 において、MGA で誘導された血清プロラクチン濃度の上昇及び MEA によるプロラク
 14 チン濃度の上昇の阻害が確認された。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2.2.2 (Lauderdale et
 15 al., 1980)] [5 : 見直し用資料(1) -3.0 (Ref.52)]
 16

17
 18 (4) 20～21 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料 8>

19 MGA の血清プロラクチン及び成長ホルモン濃度並びに乳腺発達に対する影響を調べ
 20 るため、春機発動期のマウス (C3Han/f 系、雌 5 匹/群) に MGA を 20～21 日間混餌投
 21 与 [混餌濃度 : 記載なし (0、0.05、0.25、0.5、1.5、2.5、5 又は 25 mg/kg 体重/日に相
 22 当)] し、亜急性毒性試験の予備試験が実施された。終了時には、体重を記録し、子宮及
 23 び卵巣を組織学的に調べ、プロラクチン及び成長ホルモンの血清中濃度が RIA により測

8 予備試験であり、組織学的な評価結果検査が報告されていないことから、参考資料とした。

1 定された。

2 体重が用量依存的に増加し、対照群と比較すると 2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で統計
3 学的に有意であった。子宮重量の用量相関的变化は三相性 (triphasic) で、高用量のみ
4 で有意な増加を示したが、卵巣重量には影響がなかった。これらの器官の組織学的な評
5 価結果は報告されなかった。

6 25 mg/kg 体重/日投与群の血清プロラクチン濃度は、対照群及び他の投与群と比較し
7 て統計学的に有意に高かった。成長ホルモンの血清中濃度には変化はなかった。(参照 3)

8 [JECFA FAS45 -2.2.2 (Lauderdale et al., 1972)] 非 GLP 試験

9 JECFA は、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の有意な増加がみられたこと及び 25
10 mg/kg 体重/日投与群でプロラクチン濃度が上昇し、卵巣重量には影響がないが子宮重量
11 が増加したことから、NOEL を 1.5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [JECFA FAS45
12 -3.]

13 ~~本試験において、組織学的検査が報告されていないことから、NOAEL は設定できなかつた。~~
14 ~~本専門調査会では、本試験を参考試験とした。~~

【事務局より】波線部の訳のご確認をお願いいたします。

→【山手専門参考人】重量の変化が、三つの山になっていたとの意味だと思しますので、これでよいと思います。

→【寺岡専門委員】特別な理由があれば別ですが、有意ではない低濃度について記述することもないと思います。

15
16 (5) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス) 要確認

17 成獣マウス (TUC-ICR 系、雌雄各 5 匹/群) に MGA を 30 日間強制経口投与 [0 (溶
18 媒)、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.25%メチルセルロース] し、亜急性毒
19 性試験が実施された。一般状態及び体重が毎日記録された。終了時には、Ht、Hb 及び
20 白血球分画の測定並びに肉眼的及び組織学的検査が実施された。毒性所見を表 9 に示し
21 た。 毒性所見: 表に変更、以下灰色部分削除。

22 3 mg/kg 体重/日投与群の体重が僅かに増加し、~~30 mg/kg 体重/日投与群の体重が対照~~
23 ~~群より低下~~した。投与による一般状態及び血液学的な変化はみられなかった。

24 ~~MGA のプロゲステロン作用のため、高用量で子宮及び卵巣重量が減少し、3 mg/kg 体~~
25 ~~重/日以上投与群では黄体はみられなかった。~~投与による肉眼的及び顕微鏡的病変は報告
26 されなかった。体重抑制は MGA のコルチコステロイド活性によると思われた。著者ら

27 は NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、5) [3: JECFA FAS45 -2.2.2 (Goyings
28 & Kaczkofsky, 1969b)] [5: 見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref14)] 非 GLP 試験

29 JECFA は、本試験において、NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [3:
30 JECFA FAS45 -3]

31 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与
32 群での雌に黄体の欠如がみられなくなつたことから、NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と
33 設定した。

1 表 9 30 日間亜急性毒性試験（マウス）における毒性所見 新規作成

投与量	雌雄
30 mg/kg 体重/日	・体重の低下 ・子宮及び卵巣重量の低下（雌）
3 mg/kg 体重/日以上	・黄体の欠如（雌）
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

2

【事務局より】

①毒性所見を表にしました。子宮及び卵巣重量の低下について、JECFA 評価書では「高用量 (the high dose)」とあり、具体的な投与量については記載がありません。そのため、参照 5 の資料に基づき、30 mg/kg 体重/日投与群の所見として記載しています。

→【吉田敏則専門委員】了解しました。

→【山手専門参考人】同意。

②3 mg/kg 体重/日投与群でみられた僅かな体重増加について、毒性所見とせずに本文に記載したままとするか、本文からも削除するか、ご確認をお願いいたします。

→【吉田敏則専門委員】本文に記載したままでよいと思います。

→【山手専門参考人】同意。

3

4 (6) 28 日間亜急性毒性試験（ラット） ＜参考資料⁹＞

5 幼若ラット（Wistar 系、雌雄各 5 匹/群）に MGA を 28 日間強制経口投与（0、1、3
6 又は 10 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。一般状態及び体重が毎日記
7 録され、摂餌量は毎週測定された。終了時には、全ての動物について血液学的パラメー
8 ター、肝臓、腎臓、生殖器官、副腎、脾臓及び胸腺の重量並びに肉眼所見が記録された。
9 雌雄各 2 匹/群について 18 種類の器官及び組織の病理組織学的検査が実施された。

10 全ての投与群において、摂餌量及び最終的な平均体重が低下し、飼料効率が上昇した
11 が、1 mg/kg 体重/日投与群では有意でなかった。

12 終了時の血液像は 10 mg/kg 体重/日投与群で用量相関的な Ht の増加、WBC 及びリ
13 ンパ球数の絶対数の減少を示した。

14 雌では、対照群と比較すると、副腎、子宮及び卵巣の絶対及び相対重量が全ての投与
15 群で有意に低下した（P 値不明）。雄では、3 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎重量が低
16 下し、10 mg/kg 体重/日投与群で胸腺、脾臓の重量並びに肝臓、腎臓及び精巣の絶対重
17 量が低下した。副腎及び雌生殖器官の萎縮を除くと、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の
18 副生殖腺の縮小が、唯一の投与による肉眼的変化であった。ほとんどの投与群の雌の卵
19 巣に黄体がみられなかった。副腎には皮質重量の低下及び带状分化の不良が観察された。
20 雌の胸骨骨髓に用量依存的な脂肪増加が観察された。

21 著者らは、これらの効果は MGA のプロゲステロン及びコルチコステロイド活性に起
22 因するものとしているが、MGA は全ての用量で毒性を示すことが示唆された。NOEL
23 は得られなかったとしている。（参照 3、5）[3 : JECFA FAS45 -2.2.2 (Webster & Frielink,

⁹ 幼若ラットを使用した試験である病理組織学的検査が全動物に実施されていないことから、参考資料とした。

1 1962b)] [5 : 見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref18)] 非 GLP 試験
 2 JECFA は、本試験において、NOEL 等は得られなかったとしている。(参照 3) [3 : JECFA
 3 FAS45 -3.]
 4 本試験において、病理組織学的検査が全動物に行われていないことから、NOAEL は設
 5 定できなかった。

【事務局より】NOAEL を設定できなかった試験ですが、参考資料とすべきか、ご検討をお願いいたします。(参考資料とする場合は、その理由を脚注に記載しますので、ご確認をお願いいたします。)

- 【吉田敏則専門委員】幼若ラットを使用した試験のため、参考資料でよいと思います。
- 【事務局より】本試験を参考資料としました。24.5 か月間発がん性試験(マウス)では、幼若マウスが用いられておりますが、そちらも同様の理由で“参考資料”にした方がよろしいでしょうか。
- 【山手専門参考人】意見をぶり返すようですが、データとしては使用できる気がします。参考資料にしなくても良い気がします。調査会に一任します。
- 【小川専門委員】やはり組織学的検討が充分ではないと考えます。

【吉田敏則専門委員】(波線部について)皮質のみを測定?“带状分化”は特殊な用語ですが、副腎皮質の3層構造に異常があるということ?

6
 7 (7) 90 日間亜急性毒性試験(ラット) ①

8 ラット(SD系、雌雄各10匹/群)にMGAを90日間混餌投与〔混餌濃度：0、280、
 9 2,800 又は 5,400 ppb (被験物質摂取量は表 10 参照)〕し、亜急性毒性試験が実施され
 10 た。被験物質摂取量を表へ変更 毒性所見を表 11 に示した。 毒性所見：表に変更、以下灰色
 11 部分削除。

12 毎日の一般状態の観察では有害反応は認められず、死亡例も観察されなかった。
 13 体重及び摂餌量には、投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。体重増加量
 14 及び摂餌量には、0.3 mg/kg 体重/日投与群の雌で軽度の低下がみられた。

15 血液像及び尿分析には影響はみられなかった。
 16 血清 Chol. 及び ALT 活性が 0.15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で ALT の上昇がみられ
 17 増加したが、ALT 活性は正常範囲であった。

18 雌では卵巣、子宮及び副腎の重量に用量依存的な低下がみられ、0.3 mg/kg 体重/日投与
 19 群で有意であった(P値不明)。投与に関連した唯一の肉眼的所見は、全ての投与群の雌
 20 の乳腺の腫大であった。

21 病理組織学的変化としては、乳腺過形成、中程度の乳頭状子宮内膜過形成(papillary
 22 endometrial hyperplasia)、黄体形成不全及び骨髓低形成であり、これらの変化の発生
 23 頻度は 0.15 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群で有意(P値不明)であったが、0.015 mg/kg
 24 体重/日投与群では有意ではないが、複数動物に観察された。著者らは、0.015 mg/kg 体
 25 重/日投与群において僅かなホルモン影響が明らかにみられたが、NOEL を 0.015 mg/kg
 26 体重/日としている。(参照 3) [JECFA FAS45 -2.2.2 (Paterson & Hall, 1983)] GLP 対応試
 27 験

28 JECFA は、最小有効量を 0.015 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [JECFA FAS45

1 -3.]

2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、0.15 mg/kg 体重/日投与
3 群において有意にみられた乳腺過形成、中程度の乳頭状子宮内膜過形成、黄体形成不全
4 及び骨髄低形成が、0.015 mg/kg 体重/日投与群においても有意ではないがみられている
5 ことから 毒性影響と判断し、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.015 mg/kg 体重/日
6 と設定した。

8 表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の被験物質摂取量

投与群		0 ppb	280 ppb	2,800 ppb	5,400 ppb
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	0	0.015	0.15	0.3

9 表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①における毒性所見 新規作成

投与量	雄	雌
0.3 mg/kg 体重/日	0.3 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加量及び摂餌量の軽度の低下* ・卵巣、子宮及び副腎重量の低下
0.15 mg/kg 体重/日以上		・ Chol. 上昇 ・乳腺過形成、中程度の乳頭状子宮内膜過形成、黄体形成不全 ・骨髄低形成
0.015 mg/kg 体重/日		・乳腺腫大*

11 *：有意差なし

12 【事務局より】毒性所見を表にしました。剖検所見でみられた「乳腺腫大」が 0.015 mg/kg 体重/日
以上でみられ、組織学的所見では「乳腺過形成」がみられておりますが、0.015 mg/kg 体重/日では
有意でなかったとのこと。0.015 mg/kg 体重/日投与群でみられた乳腺腫大及び有意でない乳腺
過形成について、毒性ととらえるか、ご確認をお願いいたします。（この結果により、
NOAEL/LOAEL の設定についてもご確認をお願いいたします。）

→【吉田敏則専門委員】薬理的な作用か、また、乳腺の病変の程度によるので議論が必要かと思
います。

→【山手専門参考人】本剤が特に影響を与える器官ですので、低用量の乳腺腫大の肉眼所見はあつ
ても良い気がします。

→【寺岡専門委員】著者が無視した事項であり、有意でもないわけですので、もし毒性ととるとす
れば、一般の方にも想像がつく簡単な説明を追記していただきたいです。

→【奥田専門参考人】統計学的に有意差がない所見も、毒性所見とするのでしょうか。

→【小川専門委員】毒性ととらえるべきと考えます。

13 (8) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料 10>

14 [II. 7. (1)] で MGA に子宮内ばく露された F₁に当たる離乳ラット（F344 系、雌雄
15 各 25 匹/群）に MGA を 90 日間混餌投与 [混餌濃度：0 又は 500 ppb（0 又は 0.055
16 mg/kg 体重/日に相当）] し、亜急性毒性試験が実施された。更に、終了時には、特定の
17

10 投与量が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

雌についてプロゲステロン、プロラクチン及びエストロゲンの血清中濃度がRIAにより調べられ、全ての雌について発情の有無が調べられた。

投与による死亡例も、一般状態、体重増加量又は摂餌量への影響も観察されなかった。

雌の血液像にはHt、RBC及びHbに、軽度であるが有意な増加がみられた。

血清及び尿パラメーターにおける投与による唯一の影響は、雌の尿の潜血の有意な増加であった。

雌の卵巣及び副腎重量、雄の精巣重量が有意に低下した。

ホルモン濃度、性周期及び卵巣の組織学的所見は対照と変わらず、卵巣機能には投与による影響はみられなかった。

他に投与による肉眼的及び組織学的変化はみられなかった。著者らは、NOELは得られなかったが、0.055 mg/kg 体重/日はNOELに近いと判断している。（参照3、5）[3：JECFA FAS45 -2.2.2 (Wood et al., 1983)] [5：見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref. 20)] GLP 対応試験
JECFAは、本試験において、NOELは得られなかったとしている。（参照3）[JECFA FAS45 -3.]

~~本試験において、投与量が1用量しか設定されていないことから、本専門調査会では、本試験を参考試験とした。~~

(9) 22日間亜急性毒性試験（ウサギ）〈参考資料 11〉

成熟ウサギ（アルビノ、雌雄各4匹/群）にMGAを22日間、隔日で筋肉内投与 [50 mg/匹（20 mg/kg 体重/日に相当）] し、亜急性毒性試験が実施された。対照群には同量の溶媒が与えられた。毒性徴候、体重及び血液学的パラメーターについて中間検査が実施された。試験終了時に、血清生化学検査並びに肉眼的及び組織学的検査が実施された。

最後の週に投与群の全ての動物が、下痢、削瘦及び飲水量増加を伴う顕著な体重減少を示した。

血液学的所見は、相対的リンパ球数の顕著な減少でWBCの減少にも反映した。この影響は11日目の最初の出血から試験期間を通じて持続した。凝固反応の低下によって示される血小板機能の障害が認められた。

最後の週に投与群の雄4匹全てが心臓穿刺による採血後、大量の心臓周囲及び胸腔内の出血により死亡した。

MGAにより、Chol.及びGluの上昇、AST、LDH及びALPの上昇、高脂血清中のカルシウム及びリンの中程度の減少を含む血清生化学パラメーターに顕著な変化を引き起こした。

投与に関連する肉眼的所見は、腫大し変色した肝臓、筋肉萎縮及び副腎萎縮であった。

組織学的所見は、グリコーゲン沈着、細胞質空胞化を伴う肝細胞腫脹、副腎の球状帯の顆粒の減少及び軽度の尿細管の石灰沈着であった。著者らは、NOELを得られなかったとしている。

吉田敏則専門委員：顆粒⇒空胞または脂質？（参照3、5）[3：JECFA FAS45 -2.2.2 (Goyings & Kaczkofski, 1969c)] [5：見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref. 22)] 非GLP試験

11 筋肉内投与で実施されているり、投与量が1用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

1 JECFA は本試験に NOAEL 等を設定していない。

2 ~~本試験において、投与量が 1 用量しか設定されていないことから、本専門調査会では、~~
 3 ~~本試験を参考試験とした。~~

5 (10) 29 日間亜急性毒性試験 (イヌ) 〈参考資料¹²⁾〉

6 イヌ (ビーグル種、1~2 歳齢、雌雄各 2 匹/群) に MGA をゼラチンカプセルで 29 日
 7 間経口投与 (0、1、3 又は 10 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。毒性
 8 所見を表 12 に示した。

9 死亡例はなかった。

10 3 mg/kg 体重/日以上投与群では、一過性で軽度~中程度の利尿作用がみられ、試験終
 11 了時には 10 mg/kg 体重/日投与群で尿比重の低下を伴っていた。

12 全ての投与動物が、体重の軽度の低下及び摂餌量の増加を示した。

13 中間時点及び終了時の血液学的検査でみられた唯一の所見は、10 mg/kg 体重/日投与
 14 群での WBC の増加であり、1 例では異常な高値を示した。

15 3 mg/kg 体重/日以上投与群では、中間検査及び終了時に ALP 活性が軽度に上昇した
 16 動物がみられ、終了時には 10 mg/kg 体重/日投与群の雌に ALT 活性が中等度に上昇し
 17 た。

18 ~~臓器重量では、~~全ての投与群で、肝臓の絶対及び相対重量の用量相関的な増加並びに副
 19 腎重量の低下がみられた。腎臓 (全ての投与群)、膵臓 (3 mg/kg 体重/日以上投与群) 及
 20 び精巣 (1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群) の重量が増加し、子宮 (10 mg/kg 体重/日)、
 21 脾臓 (全ての投与群) 及び肺 (全ての投与群) の重量が低下したが、厳密に用量依存的
 22 ではなかった。

23 全ての投与群に病理組織学的変化がみられ、肝臓、尿細管上皮及び副腎束状層 (細く
 24 みえる) に脂肪染色陰性の淡明な細胞質を有する 萎縮狭小化した細胞 (グリコーゲンの
 25 浸潤を示唆) がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群の全例の骨髄に未熟赤血球の軽度の
 26 増加がみられたが、末梢血には影響はみられなかった。山手専門参考人ご修文 著者らは、
 27 投与に関連した影響の多くは最低用量で明らかであったことから、NOEL を得られなか
 28 ったとしている。 (参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2.2.2 (Clark & Albert, 1962), 3.] [5 : 見直
 29 し用資料(1) -2.1.2 (Ref. 19)] **非 GLP 試験**

30 JECFA は、本試験において、NOEL は得られなかったとしている。(参照 3) [JECFA FAS45
 31 -3.]

32 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全ての投与群で肝臓の絶~~
 33 ~~対及び相対重量の増加並びに副腎重量の低下がみられたことから、NOAEL を設定でき~~
 34 ~~ず、LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。~~

36 表 12 イヌを用いた 29 日間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量	雌雄
10 mg/kg 体重/日	→尿比重の低下

12 1 群当たりの匹数が少ないことから、参考資料とした。

	<ul style="list-style-type: none"> → WBC 増加 → 骨髓に未熟赤血球の軽度の増加
3 mg/kg 体重/日以上	→ ALP 上昇
1 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> → 体重の軽度の低下 → 肝臓の絶対及び相対重量の増加、副腎重量の低下 → 肝臓、尿管上皮及び副腎束状層に脂肪染色陰性の淡明な細胞質を有する狭小化した細胞 (グリコーゲンの浸潤を示唆)

1

【事務局より】 毒性所見を表にしました。

①1 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた病理所見について、用語等ご確認をお願いいたします。
 →【吉田敏則専門委員】 肝臓と腎臓でよいですが、副腎の皮質でグリコーゲンの増加はないのでは。単なる脂肪滴の減少のことだと思います。

②NOAEL 設定のエンドポイントについて、臓器重量の変化を記載しておりますが、適切か、再度ご確認をお願いいたします。（肝臓の臓器重量の変化を毒性所見とした方がよいでしょうか。）
 →【吉田敏則専門委員】 実際の重量値が確認できないと判断ができないと思われます。

【吉田敏則専門委員】 n 数が少ないですが。
 →【事務局より】 匹数が少ないことから、参考資料にしました。それに伴い、毒性所見を表ではなく、本文に戻し、調査会としての判断も削除しました。
 →【小川専門委員】 同意します。

2

3 6. 慢性毒性及び発がん性試験

4 (1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

5 性成熟に達したイヌ (ビーグル種、年齢記載なし) に MGA をゼラチンカプセルで 2
 6 年間経口投与 (0、1、2 又は 8 µg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験が実施された。投与量、
 7 投与期間及び動物数の詳細を表 12 に示した。8 µg/kg 体重/日投与群の雌の投与量は、投
 8 与開始 1 年後に 4 µg/kg 体重/日に減量されている (以下「高用量 (8/4 µg/kg 体重/日)」
 9 という。)。試験期間中、雌には発情期の 120 日後に投与を開始した。本試験の目的は、
 10 雌で発情を抑制する投与量付近での MGA の影響を調べることである。本試験は、イヌ
 11 を用いた 1 世代繁殖試験 [II. 7. (4)] と同時に行われている。毒性所見を表 13 に示し
 12 た。 毒性所見：表に変更、以下灰色部分削除。

13 1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群の雌雄又は 高用量 8 µg/kg 体重/日 投与群の雄では、投
 14 与による有害影響作用はみられなかった が、MGA は、高用量投与群の全ての雌で発
 15 情を抑制した。高用量投与群では、2 年目に子宮蓄膿症が観察された。吉田敏則専門委員：
 16 “有害作用” で適切? →【事務局より】 “有害影響” に修正しました。

17 血清生化学及び尿検査が、投与期間中、8 回 の間隔を ~~おいて~~ 行われ、1 及び 2 µg/kg
 18 体重/日投与群の雌雄に統計学的に有意な異常を示さなかった が、最終の 2 回の採材に
 19 おいて高用量投与群の雌に血清 ALP 活性の有意な上昇がみられた。血清生化学又は尿
 20 検査の他の測定項目は、用量依存的又は経時的な関係はみられないか、正常範囲内に留
 21 まった。

血液学的検査では、18 か月後の高用量投与群の雌のみに有意な影響がみられた。これらの影響は、分葉核好中球 (segmented neutrophils) による WBC の増加、RBC、Hb 及び Ht の減少であった。これらの変化のほとんどは、MGA で誘導された生殖器異常を有する雌に起こっていた。

剖検により、対照群と比較すると全ての投与群で、子宮頸部の重量に用量相関的な増加が認められた。この変化はその動物の生殖状態と関連付けられるものと考えられた。その他の器官重量には投与による有意な影響は観察されなかった。雄に観察された変化は投与に関連したものではなかった。

肉眼的及び顕微鏡的検査により、触診可能な乳腺腫瘍が対照群、1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群の雌各 1 例にみられた。組織学的には、これらの腫瘍は、悪性又は前腫瘍性変化を伴わない正常な小葉腺房組織で構成されているようにみえた。プロゲステロンに感受性のある雌において、MGA は、8 µg/kg 体重/日で乳腺に腫瘍性変化を誘起することはなかった。吉田敏則専門委員修文

高用量投与群の雌にみられた唯一の投与による病理組織学的変化は、プロゲステロン様物質に特徴的な子宮内膜の変化であった。なお、一般状態、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査、臓器重量並びに肉眼的及び病理組織学的検査について、1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群の雌雄並びに高用量 8 µg/kg 体重/日投与群の雄に、対照群との差はみられなかった。著者らは、ホルモン影響に対する NOEL を 1 µg/kg 体重/日と設定し、発がん性のエビデンスはないとしている。(参照 3、5、17) [3 : JECFA FAS45 -2. 2. 3 (Goyings, 1973)][5 : 見直し資料(1) -2. 2. 1 (Ref. 27)][17 : 文献(Goyings, et al., 1977)] 非 GLP 試験 JECFA は、本試験において、ホルモン影響に対する NOEL を 1 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [JECFA FAS45 -3.]

本試験において、高用量 (8/4 µg/kg 体重/日) 投与群の雌に、投与 2 年目に子宮蓄膿症がみられ、血清 ALP の上昇、投与 18 か月後には WBC の上昇、RBC、Hb 及び Ht の低下がみられた。また、プロゲステロン活性に特徴的な子宮内膜の変化も観察されている。1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群の雌雄並びに高用量 8 µg/kg 体重/日投与群の雄に、対照群との差はみられなかったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験における NOAEL を 2 µg/kg 体重/日と設定した。

表 12 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の投与量、投与期間及び動物数

投与量 (µg/kg 体重/日)	投与期間	動物数
0	2 年間	雄 3 匹、雌 10 匹
1		雄 3 匹、雌 20 匹
2		雄 3 匹、雌 10 匹
8		雄 3 匹
高用量 (8/4)	各 1 年間※	雄 3 匹、雌 10 匹

※ 8 µg/kg 体重/日を 1 年間投与後、引き続き 4 µg/kg 体重/日を 1 年間投与した (計 2 年間)。

表 13 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) における毒性所見 新規作成

投与量	雄	雌
-----	---	---

8 (雄)、8/4 (雌) μg/kg 体重/日	8 μg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・発情抑制 ・分葉核好中球による WBC 上昇並びに RBC、Hb 及び Ht の低下 (投与 18 か月後、生殖器異常を有する雌) ・ALP 上昇 ・子宮蓄膿症 (2 年目) ・子宮内膜の変化
2 μg/kg 体重/日以下	2 μg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	

1

【事務局より】 毒性所見を表にしました。
→【吉田敏則専門委員】 了解しました。

2

3 (2) 24.5 か月間発がん性試験 (マウス)

要確認

4 幼若マウス (ICR 交雑系、雌雄各 61~71 匹/群) に MGA を 24.5 か月間混餌投与 (0、
5 0.017 又は 17 mg/kg 体重/日) し、発がん性試験が実施された。一般状態、死亡及び体
6 重増加が調べられ、また、肉眼的及び顕微鏡的検査が実施された。

7 全ての測定時点において、17 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の体重は対照群及び 0.017
8 mg/kg 体重/日投与群に比べ有意に高かった。

9 17 mg/kg 体重/日投与群の雌の生存率は 746 日目で 4.4%であり、対照群の 21%より
10 有意な低下を示した。

11 良性及び悪性腫瘍の発生数について、投与群の雄では変化はなかったが、雌では対照
12 群の 28%から、0.017 mg/kg 体重/日投与群で 12%、17 mg/kg 体重/日投与群では 18%
13 に低下した。17 mg/kg 体重/日投与群の雌の腫瘍による死亡率は対照群より低かった。
14 乳腺がんが全群において数例の雌に観察されたが、17 mg/kg 体重/日投与群で最も多か
15 った (対照群で 2/71 例、0.017 mg/kg 体重/日投与群で 1/61 例、17 mg/kg 体重/日投与
16 群で 4/68 例)。他の腫瘍又は肉眼的及び病理組織学的な非腫瘍性病変には、投与による
17 増加はみられなかった。著者らは、本試験条件下では MGA に発がん性はないと結論づ
18 けたが、確固たる結論を導くことはできなかった。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2.2.3
19 (Lauderdale & Goyings, 1972)] [5 : 見直し用資料(1) -2.2.2 (Ref. 28)] 非 GLP 試験

20 JECFA は、ICR マウスにおける MGA の発がん性について、確固たる結論は得られな
21 かったと判断している。(参照 3) [JECFA FAS45 -3.]

22 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において 17 mg/kg 体重/日投与群で
23 有意な生存率の低下がみられたことから、NOAEL を 0.017 mg/kg 体重/日と設定した。

24 NOAEL 等の設定の検討 また、17 mg/kg 体重/日投与群に乳腺がんが、僅かで有意ではな
25 い増加が観察されたが、2 用量での実施及び公比が大きいことから、ICR マウスにおけ
26 る MGA の発がん性について確かな結論は導き出せないと判断した。

27

【事務局より】

①発がん性の結論について、以前の案では、「有意でない増加が観察されたこと」が理由となっ
ていますが、結論が出せない理由は、2 用量で実施されており、また公比が大きいことが理由では
ないかと思しますので、理由を追記修正しました。ご確認をお願いいたします。

→【山手専門参考人】了解です。

②発がん性試験であっても、可能であれば NOAEL 等を設定することとしています。本試験について、臨床症状や非腫瘍性病変の内容から、本試験に NOAEL 等を設定できるか、ご検討をお願いいたします。

→【吉田敏則専門委員】マウスの他の発がん性試験で NOAEL が確認できているので、ここでは設定不要では。

→【山手専門参考人】議論を蒸し返すようですが、非腫瘍性病変がないことをみており、NOAEL を設定しても良い気がします。調査会に一任します。

→【小川専門委員】2用量で、死亡率も高く、NOAEL を設定するにはデータが不十分と考えます。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

(3) 27 か月間発がん性試験 (マウス)

5 種類の日齢からなる春機発動後のマウス [C3Han/f 系、雌 80 匹/投与群 (雌 16 匹/日齢/群)] に MGA を 27 か月間混餌投与 [混餌濃度 : 0、2.5、5、7.5、12.5、25、50、75 又は 125 ppm¹³ (被験物質摂取量は表 14 参照)] し、発がん性試験が実施された。投与開始時の日齢は 63~84、77~91、84~105、98~112、119~126 日齢であった。以前の試験結果 (データの提出なし) から、44 日齢の雌 C3Han/f マウスは 100 日齢よりも血清プロラクチン濃度が高いことが示されている。本試験では、若齢時より MGA を投与されたマウスは、プロラクチンに対する感受性がより高く、乳腺発達がより顕著であり、乳腺腫瘍ウイルス等の乳腺腫瘍形成に関わる他の因子による相互作用を受けやすいことを示唆している。本試験は死亡率が 90%に達した 27 か月で終了した。被験物質摂取量を表へ変更

一般症状について、投与による影響は観察されず、投与群間の体重は同程度であった。全ての腫瘍及び乳腺腫瘍の発生に、有意な日齢の影響がみられ、投与群及び対照群の両方とも、最も日齢の若い群に、より高い発生率が認められた。全ての対照群の乳腺腫瘍の平均発生率は 3.8%であり、試験開始時の日齢が若い同じ系統のマウス (42~44 日齢) を用いて行われた別の試験で報告されている 25%より著しく低かった。腫瘍又は乳腺腫瘍を有するマウス数に、最も高い腫瘍発生率が 10 mg/kg 体重/日投与群でみられ、次に 1.5、5、2.5、25 mg/kg 体重/日投与群の順であったことから、腫瘍又は乳腺腫瘍を有する動物数に用量相関性はみられなかった。和訳修正 最も若い日齢群における発生率は、率に 対照群より有意な差が認められた。全ての腫瘍の発生率が高くなったのは乳腺腫瘍数の増加によるものである。15 mg/kg 体重/日投与群における発生率が低い原因は特定されなかった。最初の腫瘍の検出時期に MGA の影響はみられなかった。

子宮の変化を除くと、報告された他の肉眼的及び顕微鏡的病変は自然発生的であると考えられ、投与によらず全ての群に観察された。対照群と比較すると 5 mg/kg 体重/日以上投与群で検出された内膜炎を伴う嚢胞状子宮内膜過形成の有意な増加は、プロゲステロン作用であることが示唆された。著者らは、生物学的影響に対する最小有効量を 5 mg/kg 体重/日とし、乳腺腫瘍に対する NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2.2.3 (Goying et al., 1976)] [5 : 見直し用資料(1) -2.2.2 (Ref. 30)]

¹³ 参照 3 で参照している参照 5 の資料に基づき、単位を “ppm” と記載した。

非 GLP 試験

JECFA は、乳腺腫瘍の誘導に対する NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [3 : JECFA FAS45 -3.]

本試験において、プロラクチンに感受性の高い若齢群により高い腫瘍の発生がみられている。これは、MGA の直接的な影響ではなく、放出されたプロラクチンが腫瘍の原因となっていることを示唆している。これらのことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、乳腺腫瘍に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

表 14 27 か月間発がん性試験 (マウス) の被験物質摂取量

投与群	0 ppm	2.5 ppm	5 ppm	7.5 ppm	12.5 ppm	25 ppm	50 ppm	75 ppm	125 ppm
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	0	0.5	1	1.5	2.5	5	10	15	25

(4) 29 か月間発がん性試験 (マウス)

マウスの乳腺腫瘍の発生率の増加は、MGA によって誘導された血清プロラクチン濃度の上昇によるものであるという仮説を調べるために、マウス (C3Han/f 系、44 日齢、雌 80 匹/群) に MGA を最大 29 か月間混餌投与 [混餌濃度 : 0、2.5、7.5、12.5、25、50 又は 125 ppm (被験物質摂取量は表 15 参照。以下この項において「MGA 単独投与群」という。)] し、発がん性試験が実施された。また、0、5、10 又は 25 mg/kg 体重/日を混餌投与する追加群を設定し、この追加群には、乳腺腫瘍の形成増加がプロラクチン阻害剤の存在によって低下するはずであるという仮定に基づき、MEA が 100 µg/匹の用量で連日皮下投与 (以下この項において「MGA+MEA 投与群」という。) された。各群の構成を表 16 に示した。雌 80 匹/群の死亡率が 90%に達するまで最大 883 日間投与された。被験物質摂取量を表へ変更

1 年目では、体重増加量が MGA 濃度の増加とともに直線的に増加し、15 ppm¹⁴投与群で対照群より有意な差を示した。2 年目では、全ての投与群で体重増加量が低下し、MEA はこの変化に有意な影響を示さなかった。

生存率は、MGA 単独投与群及び MGA+MEA 投与群の両方において、MGA 濃度が増加すると直線的に減少しており、死亡率が 90%に達した時点は、対照群及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群の 30 か月に対し、25 mg/kg 体重/日の MGA 単独投与群では 21 か月、25 mg/kg 体重/日の MGA+MEA 投与群では 25 か月であった。22 ppm¹⁵投与群で対照群と有意な差がみられた。MGA+MEA 投与群の生存期間は、対応する MGA 単独投与群より大幅に延長した。

投与による非腫瘍性病変は生殖器に限局しており、全ての投与群で卵巣囊腫及び囊胞性子宮内膜腺の減少 (それぞれ 24 及び 4 ppm 投与群で有意)¹⁶、囊胞性子宮内膜過形成 (1.5~2.5 mg/kg 体重/日投与群で有意)、子宮腺筋症の増加 (全ての投与群で有意)、25 mg/kg 体重/日投与群で急性子宮筋層炎の増加がみられた。MEA はこれらの影響を

¹⁴ kg 体重当たりの投与量は不明。参照 3 及び 5 の資料に基づき記載した。

¹⁵ kg 体重当たりの投与量は不明。参照 3 及び 5 の資料に基づき記載した。

¹⁶ kg 体重当たりの投与量は不明。参照 3 及び 5 の資料に基づき記載した。

1 抑制することはできなかった。 **単位変更：「mg/kg 飼料」 → 「ppm」**

2 乳腺では、種々の分化の程度の腺がん及び時折良性腺腫が確認された。MGA は 1 群
3 当たりの乳腺腫瘍数及び腫瘍を持つ動物数に有意な影響を及ぼした。MGA 投与量と腫
4 瘍発生の増加に用量反応パターンがみられ、1.5 mg/kg 体重/日投与群で対照群との間に
5 統計学的有意差が認められた。MEA は、乳腺腫瘍の発達を部分的に阻害し、投与群及
6 び対照群において腫瘍発生を減少させた。各投与群及び対照群から選抜した動物の乳腺
7 腫瘍の電子顕微鏡検査からマウス乳腺腫瘍ウイルスに共通するウイルス粒子が明らかに
8 された。MGA は、MEA 投与の有無に関わらず卵巣の管状腺腫の発達を抑制し、発生率
9 を用量相関的に減少させ、有効投与量は 5~10 mg/kg 体重/日であった。

10 肝細胞腺腫の発生率の有意な用量相関的増加が、MEA 投与の有無に関わらず 5 mg/kg
11 体重/日以上投与群でみられた。1.5 mg/kg 体重/日投与群で腫瘍発生率が増加したが、5
12 mg/kg 体重/日まで用量反応関係は一定でなかった。肝細胞の過形成結節又は肝細胞がん
13 の発生率に投与による影響はみられなかった。著者らは、投与群でもプロラクチンを抑
14 制された動物では、乳腺腫瘍の発生率が減少したことから、MGA はプロラクチン分泌
15 を促進することにより、雌 C3Han/f マウスの乳腺腫瘍発生を間接的に修飾していると結
16 論づけた。乳腺腫瘍に対する NOEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定したが、卵巣及び子宮
17 の変化に対する NOEL は設定できなかった。肝細胞腺腫の発生に対する最小有効量を 5
18 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、5) [3: JECFA FAS45 -2.2.3 (Racznik et al.,
19 1985)] [5: 見直し用資料(1) -2.2.2 (Ref. 31)] **GLP 対応試験** **メーカー追加詳細データあり。**

20 JECFA は、MGA は恐らくプロラクチンの分泌を促進することにより、雌 C3Han/f
21 マウスの乳腺腫瘍発生を間接的に修飾していると結論した。卵巣及び子宮に係る MGA
22 のホルモン影響に対する NOEL は得られなかったが、乳腺の腫瘍発生に関する NOAEL
23 は 0.5 mg/kg 体重/日であったとしている。また、肝細胞腺腫の最小 誘発-有効 量は 5
24 mg/kg 体重/日であったとしている。(参照 3) [3: JECFA FAS45, -3.]

25 本試験において、MEA は乳腺腫瘍形成を部分的に阻害し、腫瘍発生を減少させたこ
26 とから、MGA がプロラクチンの分泌を促進することにより、乳腺腫瘍発生を間接的に
27 修飾すると考えられた。

28 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1.5 mg/kg 体重/日投与群で乳腺腫瘍の有意
29 な増加が認められたことから、乳腺腫瘍発生に対する NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と
30 設定した。5 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞腺腫が増加した。C3Han/f 系を用いた他
31 の長期投与試験 [II. 6. (3)及び(5)] では肝細胞腺腫はみられていない。しかし、肝細
32 胞腺腫の発生を 完全には否定できないことから、肝細胞腺腫に対する NOAEL を 2.5
33 mg/kg 体重/日と設定した。

34
35 表 15 29 か月間発がん性試験 (マウス) の被験物質摂取量

投与群		0 ppm	2.5 ppm	7.5 ppm	12.5 ppm	25 ppm	50 ppm	125 ppm
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	0	0.5	1.5	2.5	5	10	25

36
37 表 16 29 か月間発がん性試験 (マウス) の群構成

群構成	MGA 投与量 (mg/kg 体重/日)						
	0	0.5	1.5	2.5	5	10	25
MGA 単独投与群	○	○	○	○	○	○	○
MGA+MEA 投与群	○	/	/	/	○	○	○

○：設定、/：非設定

1
2

【事務局より】

①肝細胞腺腫は、他の C3Han/f マウスを用いた長期投与試験では報告がありません。偶発的なものとみることはできますでしょうか。

→【吉田敏則専門委員】実際の頻度がわからないのであれば、原案でよいと思います。

→【小川専門委員】投与開始時期が異なるかもしれません。完全に否定するのは困難と考えます。

②事務局案として、肝細胞腺腫に対する NOAEL を記載しましたので、ご確認をお願いいたします。

→【吉田敏則専門委員】了解しました。

→【小川専門委員】同意します。食品健康影響評価に遺伝毒性機序とは考えにくい点もあわせて考察が必要かと考えます。

3

(5) 33 か月間発がん性試験 (マウス)

4

離乳未成熟マウス (C3Han/f 系、雌雄各 64~71 匹/群) に MGA を最大 33 か月間混餌投与 (0、0.017 又は 17 mg/kg 体重/日) し、発がん性試験が実施された。以前に行われた別の短期試験から、この系統のマウスは ICR マウスよりも、高用量の MGA の乳腺発達に対するホルモン作用の影響への感受性が高いことが示されている。

5

6

7

8

9

対照群と比較すると、17 mg/kg 体重/日投与群では最初の 24 か月間の雌の体重が有意に増加し、寿命が短縮された。

10

11

雄では、悪性腫瘍数には影響せず良性腫瘍発生率が低下した。雌では、対照群 (27/71 例) と比較すると悪性腫瘍発生率が 0.017 mg/kg 体重/日投与群 (19/66 例) で減少し、17 mg/kg 体重/日投与群 (41/66 例) では有意に増加した。悪性腫瘍の高発生は乳腺がんの増加によるものであった (対照群の 8/71 例から 0.017 mg/kg 体重/日投与群の 10/66 例及び 17 mg/kg 体重/日投与群の 35/66 例)。良性腫瘍発生率は投与群で僅かに減少した。非腫瘍性の肉眼的及び病理組織学的な唯一の病変は、17 mg/kg 体重/日投与群の雌 4 例の子宮内膜過形成であったが、統計学的には有意差はなかった。(参照 3、5) [3: JECFA FAS45 -2.2.3 (Lauderdale & Goyings, 1972)][5: 見直し用資料(1) -2.2.2 (Ref29)]

12

13

14

15

16

17

18

非

19

GLP 試験

20

JECFA は、本試験でみられた腫瘍発生率の増加は MGA の直接的な影響によるものではなく、プロラクチン濃度の上昇によるプロモーション作用によるものと推測している。

21

22

(参照 3) [JECFA FAS45 -3.]

23

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、17 mg/kg 体重/日投与群の雄では投与の影響がみられず、雌で寿命の短縮がみられたことから、雄における NOAEL を最高用量の 17 mg/kg 体重/日、雌における NOAEL を 0.017 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性が示唆された。

24

25

26

【第 130 回会合以降】公比が 1000 ととても大きいです。NOAEL の設定、発がん性の判断につい

での記載を検討願います。~~サルの投与試験 [8.(1)] のように、0.017～17 mg/kg 体重/日と設定することは可能でしょうか。~~

→【吉田敏則専門委員】他のマウスの試験で設定できているので、ここであえて設定しなくてもよいのではないのでしょうか。

→【小川専門委員】2用量の試験ですし、通常ですと NOAEL はとりにくいと思いますが、敢えて 0.017 と設定する場合も他のマウスの試験と合わせて overall NOAEL の考え方も可能と思います。発がん性については、乳腺発がんは投与により増加していますが、機序による考察が可能と考えます。

（6）発がん性に関するその他の知見

プロゲステロン受容体（PR）ノックアウトマウスを用いた動物モデルから、PRは乳腺の成長促進及び腫瘍プロモーションの役割を果たしている（the progesterone receptor has a role in growth stimulation and tumour promotion in mammary carcinogenesis）ことが示されている。動物園のネコ科動物は乳がんのリスクが高いが、避妊用インプラントに MGA を使用するとリスクが更に増加すること、また、ほとんどのネコ科動物の乳腺腫瘍においてエストロゲン受容体（ER）の発現は低いが PR の発現は維持されていることが注目されている。（参照 6、18、19）[6：JECFA FAS61 -2.2.1 (Schairer, 2002; Conneely et al., 2003) (Munson & Moresco, 2007)][18：文献(Schairer, 2002)][19：文献(Conneely et al., 2003)]

【事務局より】波線部の訳のご確認をお願いいたします。

→【山手専門参考人】この訳で良いと思います。

→【小川専門委員】同意します。

7. 生殖発生毒性試験

2 世代繁殖毒性試験は実施されていない。

（1）1 世代繁殖毒性試験（ラット）

ラット（F344 系、雄 15 匹及び雌 30 匹/群）に MGA を混餌投与 [混餌濃度：0、500、1,000、2,000、4,000 又は 8,000 ppb（被験物質摂取量は表 17 参照）] し、1 世代繁殖毒性試験が実施された。雄は交配前 60 日間、雌は交配前 14 日間混餌投与され、交配、妊娠、哺乳及び離乳を通じて更に 55 日間継続して投与された。被験物質摂取量を表へ変更 毒性所見を表 18 に示した。 毒性所見：表に変更、以下灰色部分削除。

毎日の一般状態の観察では、投与による有害影響はみられなかった。

交配前の体重増加には有意な影響はみられなかった。交配前に行った膣の細胞学的検査では、0.13 mg/kg 体重/日以上投与群で発情が抑制されたが、0.06 mg/kg 体重/日以下投与群では 1 例を除き全例が発情周期に入った。※母動物交配が成功した雌-妊娠母動物の数は対照群及び 0.03 mg/kg 体重/日投与群で少なくとも 25 例、0.06 mg/kg 体重/日投与群で 7 例、0.13 mg/kg 体重/日以上投与群では 0 又は 1 例であった。※原文では“dam”とありますが、次のパラグラフで妊娠率に触れており、分かりづらいことから修正しました。ご確認をお願いいたします。⇒渡邊専門委員修正

母動物の受胎率及び妊娠率は、0.03 mg/kg 体重/日投与群で対照群との間に有意差は

1 なく、0.06 mg/kg 体重/日投与群で 1 例のみが分娩妊娠した。対照群及び 0.03 mg/kg
2 体重/日投与群の 10 例についての受精動物を妊娠交配 13 日後に安楽死処置したが、着
3 床率（着床痕の数/黄体数）に差はみられず、胚吸収数は 0.03 mg/kg 体重/日投与群で対
4 照群値の 2 倍であった。奥田専門参考人、渡邊専門委員ご修文 妊娠期間は投与に影響され
5 なかった。同腹児数、出生児数及び児の性比に投与に関連した変化はみられなかった。

6 吸収胚数 2 倍について→ボックス参照

【事務局より】上記「妊娠」→「分娩」の修正につきましては、参照 3 (JECFA) では“pregnant”
と記載されていましたが、前パラグラフの内容と齟齬がありましたので、参照 5 (見直し用資料)
の“Females with delivery”という記載を基に修正いたしました。
→【渡邊専門委員】了解しました。

7
8 新生児に外見上の異常は観察されなかった。哺乳 0、4、14 及び 21 日の児の体重に有
9 意な差はみられなかった。哺乳期間中の児の死亡率は投与により影響されなかった。

10 F₀動物は終了検査時に採血し、~~血液学的検査 (雌雄)、血清生化学検査 (のみ)、及び~~
11 ~~血清プロラクチン、プロゲステロン及びエストロゲン濃度の測定 (雌のみ) を行った。~~
12 の血液学的検査値 (雌雄) 及び血清生化学検査値 (雄のみ) に投与の影響はみられなか
13 った。雌の血清エストロゲン濃度に影響はみられなかったが、0.06 mg/kg 体重/日以上
14 投与群で血清プロラクチン濃度が有意に増加し、0.13 mg/kg 体重/日以上投与群でプロ
15 ゲステロン濃度が有意に低下した。

16 全ての投与群の雌で副腎、卵巣及び子宮の重量が直線的で用量依存的に低下し、0.06
17 mg/kg 体重/日投与群で対照群との間に有意差がみられた。雄の副腎又は生殖器官の重量
18 に投与による影響はみられなかった。剖検で唯一認められた所見は、1 mg/kg 体重/日投
19 与群の雌における副腎の小型暗色調であった。剖検所見について取扱いをご検討ください。

20 組織学的検査から、投与母動物の卵巣及び子宮に、用量相関的な排卵抑制、黄体発達
21 の抑制及び乳頭状子宮内膜過形成等の特徴的なプロゲステロン作用が明らかであった。
22 これらの変化は、0.13 mg/kg 体重/日以上投与群で有意であった。これらの作用は、MGA
23 のホルモン活性に関連したものと考えられた。雄の生殖器官には投与による形態的な変
24 化はみられなかった。著者らは、母体毒性、雄の繁殖能及び児の発達に対する NOEL は
25 0.03 mg/kg 体重/日であったが、この濃度ではまだホルモン影響を有するとしている。

26 (参照 3、5) [3: JECFA FAS45 -2.2.5.a (Raczniak et al., 1983)] [5: 見直し用資料(1) -2.3
27 (Ref32)] GLP 対応試験

28 JECFA は、生殖毒性に係る NOEL を 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [JECFA
29 FAS45 -3.]

30 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、雌動物では 0.06 mg/kg
31 体重/日以上投与群で妊娠率の低下、血清プロラクチン濃度の有意な増加、副腎、卵巣及
32 び子宮重量の有意な低下がみられたことから、雌動物における NOAEL を 0.03 mg/kg
33 体重/日、雄では、投与に関連した影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量
34 である 1 mg/kg 体重/日と設定した。また、児動物を得られた 0.03 mg/kg 体重/日投与群
35 では投与に関連した影響がみられなかったことから、児動物に対する NOAEL を 0.03
36 mg/kg 体重/日と設定した。

1
2
3
4

表 17 1 世代繁殖毒性試験（ラット）の被験物質摂取量 単位修正 渡邊専門委員修正

投与群		<u>0</u> ppb	500 pp mppb	1,000 pp mppb	2,000 pp mppb	4,000 pp mppb	8,000 pp mppb
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	<u>0</u>	0.03	0.06	0.13	0.25	1

3
4

表 18 1 世代繁殖毒性試験（ラット）における毒性所見 新規作成 渡邊専門委員修正

投与群	親動物		児動物
	雄	雌	
1 mg/kg 体重/日	1 mg/kg 体重/日 以下 毒性所見なし		
0.13 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・発情抑制 ・血清プロゲステロン濃度低下 ・排卵抑制、黄体発達抑制、乳頭状子宮内膜過形成 	
0.06 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・<u>妊娠率低下</u> ・血清プロラクチン濃度上昇 ・副腎、卵巣及び子宮重量の低下 (0.06 mg/kg 体重/日) 	
0.03 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし	毒性所見なし

5

【リスク管理機関からの回答】
 妊娠 13 日の吸収胚数 (Resorption sites/dam) について、統計学的な解析は行っておりません。
 しかしながら、報告書 本文の Abstract の 2 枚目の第 3 パラグラフ、本文 page 12 の” G. Statistical analysis” の第 4 パラグラフ、本文 page 16~17 の” H. Thirteen day gestational Sacrifice” の第 1 パラグラフ、本文 page 21 の” G. Conclusion” の第 3 パラグラフ、に記載されているように、黄体数、生存胎児数については統計学的処理を行い、有意差は認められておりません。
 ご存知のとおり、そもそも、吸収胚数は、「黄体数」－「生存胎児数」で計算されます。
 今回、対照群の黄体数、生存胎児数がそれぞれ 11.8、10.9 で、500 µg/kg 投与群の黄体数、生存胎児数がそれぞれで 13.3、11.3 といずれも対照群より統計学的な有意差はみられないものの多い値になっております。したがって、必然的に、吸収胚数が対照群で 0.88、500 µg/kg 投与群で 2.0 となります。しかしながら、黄体数、生存胎児数に統計学的な有意差が認められていないことから、この吸収胚数の差については、毒性学的な意義はないと判断されます。
 → 【江馬専門参考人】
 「吸収胚」の意味について混乱があるようです。
 評価書では、吸収胚数 (黄体数－生存胎児数) とありますが、黄体数－生存胎児数は、着床前胚死亡数と着床後胚・胎児死亡数の合計。着床前胚死亡数は、黄体数－着床痕数。着床後胚・胎児死亡数は、着床数－生存胎児数。
 → 【渡邊専門委員】 毒性学的な意義はないことで了解しました。黄体数につきましては、観察する際に不確定な要素がありますので、黄体数と生存胎児数の差が必ずしも吸収痕胚数に一致しないことがあります。
 【渡邊専門委員】
 ①毒性所見につきまして、表にまとめることは非常に分かり易く、今後もできるだけまとめて頂きたい。しかし、NOAEL などの設定に必要な所見につきましては、本文にも残しておくべきか

と考えます。
 ②Dam の意味として、子供を産む動物と理解しておりますが、妊娠動物あるいは妊娠母動物で良いのではないのでしょうか。
 ③ (調査会としての判断について) とともに NOEL で了解です。

【渡邊専門委員】剖検所見については、散発的な所見であり、繁殖毒性との関わりも明らかではないので、なくとも良いと考えます。

(2) 1 世代繁殖毒性試験 (イヌ) ①<参考資料 17>

イヌ (品種 及び年齢不明、雌 4 匹/群) に MGA を 240 日間又は発情が起きるまで経口投与 [混餌濃度 : 10、50、100、200、400 又は 800 µg/匹/日 (被験物質摂取量は表 19 参照)] し、1 世代繁殖毒性試験が実施された。対照群は設けられなかった。被験物質が生殖能に及ぼす影響を評価するため、投与期間中又は投与終了後に発情を観察し、発情期に交配が行われた。被験物質摂取量を表へ変更

20 µg/kg 体重/日以上投与群の全ての雌で発情が抑制された。低用量では、発情に対し影響がみられたとしても一部にすぎないか、又は無影響であった。1 匹を除き全動物が投与期間中又は投与終了後に性周期を示したが、性周期が抑制された動物は、10 µg/kg 体重/日投与群の 42 日から 40 µg/kg 体重/日投与群の 157 日まで、投与量の増加に従って次第に性周期間隔が長くなった。性周期を示した雌は全て交配され、正常な児を分娩した。著者らは、この試験は生殖毒性に対する NOEL を設定するためには不十分であったとしている。(参照 3、5) [3: JECFA FAS45 -2. 2. 5a (Sokolowski & Van Ravenswaay, 1969a)] [5: 見直し用資料(1) -2.3 (Ref33)] 非 GLP 試験
JECFA は本試験に NOAEL 等を設定していない。

表 19 1 世代繁殖毒性試験 (イヌ) ①の被験物質摂取量

投与群		10 µg/匹/日	50 µg/匹/日	100 µg/匹/日	200 µg/匹/日	400 µg/匹/日	800 µg/匹/日
被験物質摂取量 (µg/kg 体重/日)	雌	1	5	10	20	40	80

【渡邊専門委員】被験物質摂取量を表へ変更することについて了解です。作表につきましては有難うございます。私としては表があった方が理解しやすいです。

(3) 1 世代繁殖毒性試験 (イヌ) ②<参考資料 18>

イヌ (品種不明、雌 6 匹) に分娩予定前の 5~16 日間又は交配日から全妊娠期間中、発情を抑制する最低有効量 100 µg/匹の MGA を連日経口投与し、MGA の受胎及び妊娠に及ぼす効果が検討された。

被験物質を全妊娠期間中投与した場合に妊娠期間が僅かに延長したが、受胎、妊娠又は分娩には投与による影響はみられなかった。動物は全て正常に分娩し、出生児及び死

17 対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

18 投与群が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

1 産児の数は2投与群で同じであった。渡邊専門委員ご修文児は全て外見正常で、同時期に
2 分娩した無処置対照群の雌からの児（雄 277 g、雌 286 g）と比較するとより重かった
3 （分娩前5～16日間投与群の平均が雄 314 g、雌 293 g；全妊娠期間中投与群の平均が
4 雄 342 g、雌 325 g）。

5 全妊娠期間中にMGAが投与された群の性比（雄/雌）が高かったが、偶発的なものと
6 考えられた。（参照3、5）[3：JECFA FAS45 -2.2.5a (Sokolowski & Van Ravenswaay, 1969b)] [5：
7 見直し用資料(1) -2.3 (Ref34)] 非GLP試験

8 JECFAは本試験にNOAEL等を設定していない。

【渡邊専門委員】“全妊娠期間”あるいは“妊娠全期間”のどちらの表現が一般的か確認してください。

10 (4) 1世代繁殖毒性試験（イヌ）③

11 イヌ（ビーグル種、年齢不明）にMGAをゼラチンカプセルで2年間経口投与（0、
12 1、2又は8µg/kg体重/日）し、1世代繁殖毒性試験が実施された。雌には発情期の120
13 日後に投与を開始した。雄は同じ投与群の雌と試験期間中2回交配し、高用量8µg/kg
14 体重/日投与群の雄は1µg/kg体重/日投与群の雌ともう一度交配した。高用量8µg/kg体
15 重/日投与群の雌は、1年目に発情が誘起されなかったため、発情がみられるまで投与を
16 中止し、最初の交配5日後に、4µg/kg体重/日の投与を再開した（以下「高用量（8/4
17 µg/kg体重/日）」という。）。投与量、投与期間及び動物数の詳細を表20に示した。交尾、
18 受胎、妊娠、分娩等の生殖能に関する指標及び同腹児の一般状態が調べられた。本試験
19 は、イヌを用いた慢性毒性試験[II.6.(1)]と同時に行われている。毒性所見を表21に
20 示した。 毒性所見：表に変更、以下灰色部分削除。

21 中間及び終了時に、高用量（8/4µg/kg体重/日）投与群で発情が抑制されたが、全例
22 で投与終了後12～201日以内に発情が戻った。1及び2µg/kg体重/日投与群の全ての雌
23 が受胎し、分娩したが、高用量投与群の平均妊娠数は、受胎数が減少したこと及び交尾
24 数が限られていたことの両方の理由により低下した。妊娠期間に影響はみられなかった。

25 繁殖成績に関しては、1年目では、8µg/kg体重/日までの投与群において、分娩及び
26 同腹児のパラメーターに変化はなかったが、2年目の交配後、高用量投与群で分娩が障
27 害された結果、死亡児数が有意に増加した。児に異常はみられなかった。高用量（8/4
28 µg/kg体重/日）投与群で、児の雄の割合及び平均出生時重量が軽度に低下したが有意差
29 はなかった。全ての群で平均離乳時体重は同程度であった。著者らは、MGAの雄の受
30 胎生殖能に対する有害影響は認められず、また、雌の生殖毒性に対するNOELは2µg/kg
31 体重/日であるとしている。（参照3、5）[3：JECFA FAS45 -2.2.5.a (Sokolowski & Goyings,
32 1972), 3.] [5：見直し用資料(1) -2.3 (Ref35, 36)] 非GLP試験

33 JECFAは、MGAは雄の繁殖能に影響を示さないとしている。また、雌の繁殖能に対
34 するNOELを2µg/kg体重/日と設定している。（参照3）[JECFA FAS45 -3.]

35 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、高用量（8/4µg/kg体重
36 /日）投与群の雌に発情抑制及び分娩障害がみられたことから、雌動物に対するNOAEL
37 を2µg/kg体重/日と設定した。雄及び児動物に対しては、投与に関連する影響がみられ
38

1 なかったことから、雄動物に対するNOAELを8 µg/kg体重/日、児動物に対するNOAEL
 2 を4 µg/kg体重/日と設定した。なお、雄動物に対するNOAELは、匹数が少ないため設
 3 定できなかった。

4
 5 表 20 1世代繁殖毒性試験（イヌ）③の投与量、投与期間及び動物数

投与量 (µg/kg 体重/日)	投与期間	動物数
0	2年間	雄3匹、雌10匹
1		雄3匹、雌20匹
2		雄3匹、雌10匹
8		雄3匹
高用量 (8/4)	各1年間※	雄3匹、雌10匹

6 ※ 8 µg/kg 体重/日を1年間投与後、引き続き4 µg/kg 体重/日を1年間投与した
 7 (計2年間)。

8
 9 表 21 1世代繁殖毒性試験（イヌ）における毒性所見 新規作成

投与量	雄	雌	児動物
8 (雄)、8/4 (雌) µg/kg 体重/日	8 µg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・発情抑制 ・受胎数の減少及び交尾数の限定による妊娠数の低下 ・分娩障害及び死産数の増加(2年目) 	4 µg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
2 µg/kg 体重/日		2 µg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	

10
 【第130回会合】イヌの慢性毒性試験と合わせてNOAELを設定するか検討。
 →【江馬専門参考人】雄の使用数が少数(3群)なので、雄のNOAEL設定には無理があると思います。
 →【事務局より】雄のNOAELは匹数が少ないため、設定できない旨修正しました。
 →【渡邊専門委員】同意いたします。
 【渡邊専門委員】毒性所見を表に変更することについて、了解しました。

11
 12 (5) 1世代繁殖毒性試験（牛）①<参考資料 19>

13 未経産の妊娠牛（ホルスタイン種、体重不明、雌63頭）にMGAを混餌投与（0又は
 14 2 µg/kg 体重/日）し、1世代繁殖毒性試験が実施された。投与は妊娠90日から分娩後35
 15 日までの236日間実施された。

16 妊娠、分娩、死産数及び子牛の分娩時体重にMGAの影響は認められなかった。雌牛
 17 8頭及び子牛4頭/群の肉眼的及び顕微鏡的観察では、MGAが関与する異常はみられな
 18 かった。子宮及び卵巣の所見は正常範囲内であった。(参照3、5) [3: JECFA FAS45 -2.2.5a
 19 (Goyings et al., 1966)] [5: 見直し用資料(1) -2.3 (Ref37~39)] 非GLP試験

20
 21 同様な試験計画で、未経産又は経産牛 [複数の品種、計134頭（対照群79頭及び投
 22 与群55頭）]にMGAを889、736又は371日間混餌投与（0又は2 µg/kg 体重/日）し、

19 投与群が1用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

1 1 世代繁殖試験が実施された。混餌飼料を除去して分娩させたため、MGA は 297～655
2 日間、群によって試験期間の 67～74%に当たる期間投与された。

3 最終投与後の発情期にみられた一時的な受胎率の低下を除き、発情、受胎率及び妊娠
4 率の繁殖能には投与による影響はみられなかった。MGA が投与された雌牛から生まれ
5 た子牛の平均体重 量 (33 kg) は対照群 (35 kg) より低下したが、離乳時体重は同程度
6 であった。投与群及び対照群から無作為に選んだ 46 例には、試験終了時には卵胞又は
7 黄体のいずれの発達にも投与による影響はみられなかった。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45
8 -2.2.5a (Lauderdale, 1971a)] [5 : 見直し用資料(1) -2.3 (Ref37～39)] **渡邊専門委員修文**

10 JECFA はこれらの試験に NOAEL 等を設定していない。

【事務局より】 JECFA の評価書では、本試験(2 試験)及び(6)の試験を、“2.2.5 Reproductive toxicity (a) One-generation studies”の項に記載しています。牛に対する安全性試験ともみえるのですが、この 2 試験の取扱いについて、ご確認をお願いいたします。また、牛を用いた試験であることから、参考資料とするか、ご検討をお願いいたします。

→【江馬専門参考人】参考資料でよろしいと思います(体重不明、未経産又は経産牛、複数の品種等の実験条件、記載の不備があるため)。

→【渡邊専門委員】実験設定につきましても明確でなく、参考資料で良いと思います。

11 (6) 1 世代繁殖毒性試験 (牛) ②<参考資料 20>

12 子牛 [複数の品種、雄、計 38 頭 (対照群 21 頭及び投与群 17 頭)] に MGA を約 210
13 日齢の離乳から 774 日齢まで混餌投与 (0 又は 1 mg/頭) し、雄の受胎能に対する影響
14 が検討された。投与 655～745 日後に繁殖を開始し、MGA 1 mg/頭/日が投与された 2 頭
15 の雌と交配させた。

16 対照群と比較して、投与群ではより高い割合で雄が初回の雌への乗駕を拒否した。対
17 照群の雄と交配した雌の受胎率は初回が 77%、2 回目が 43%であり、投与群の雄と交配
18 した雌ではそれぞれ 74%と 86%であった。対照群の雄と交配した雌では交配 43 日後の
19 妊娠率は 85%で、投与群の雄と交配した場合は 91%であった 21。

20 MGA が投与された雄の精液量 精子容積、総精子数、運動精子の割合、精子運動性の
21 程度及び射精までに要した時間は対照群と同等であった。(The sperm volume, total
22 sperm, percent motile sperm, degree of sperm motility, and time to obtain an ejaculate
23 of melengestrol acetate-treated bulls were comparable to those of controls.)

24 投与終了 32 日後の剖検時、投与群の雄 14 例の平均精巣重量は 657 g で対照群 17 例
25 は 668 g であった。

26 試験結果から、雄の受胎能に明らかな有害影響はないことが示されている。(参照 3、
27 5) [3 : JECFA FAS45 -2.2.5a (Lauderdale, 1970)] [5 : 見直し用資料(1) -2.3 (Ref. 41)]

28 JECFA は本試験に NOAEL 等を設定していない。

【事務局より】波線部の訳のご確認をお願いいたします。

→【渡邊専門委員】了解しました。

20 投与群が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

21 参照 4 の資料に基づいた値を記載した。

1
2 (7) 生殖毒性試験（ウサギ）＜参考資料 22＞

3 ウサギ（品種及び匹数不明）に MGA を種々の期間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日、溶
4 媒：コーンシロップ）し、発生影響が検討された。本試験の目的は、成熟時の精巣機能
5 及び性機能を調べることである。比較群には、酢酸トレンボロン又はゼラノールが皮下
6 投与された。各投与期間において検査された雄の匹数/群を、~~妊娠/授乳期（妊娠 15 日～~~
7 ~~分娩後 4 週まで）で 10 匹/群、幼若期（分娩後 4～12 週）で 10 匹/群、成獣期（1～2 年~~
8 ~~目の 12 週間投与）で 8 匹/群で、妊娠/授乳期に雄を産んだ母動物の数は記載されていな~~
9 ~~い表 22 に示した。~~ 妊娠/授乳期及び幼若期試験では、生後 25 週齢で児動物が検査され
10 た。

11 対照群と比較すると、幼若期に MGA が投与された雄では、体重及び器官重量が有意
12 に増加した。妊娠/授乳期に MGA が投与された雄の精巣重量が有意に小さかった。MGA
13 投与群には停留睾丸はみられなかったが、妊娠/授乳期又は幼若期に酢酸トレンボロン又
14 はゼラノールが投与された動物の 4 例には停留睾丸がみられた。

15 成獣期に MGA が投与された雄の精巣に軽度の精上皮脱落がみられた。

16 幼若期に MGA が投与された雄では、FSH 及び LH の濃度が 6 週齢ではより低かつ
17 たが 12 週齢では低下せず、エストロンは 6 及び 12 週齢で有意に上昇した。幼若期に
18 MGA が投与された雄では、精巣上体尾部の貯留精子が低下したが、これは偶発的な
19 ~~例での~~所見であり、~~射出精液量、射出精液中の精子容積、~~精子濃度若しくは精子運動性
20 又は一日精子産生に変化はみられなかった。~~（Cauda epididymal sperm reserves were~~
21 ~~reduced in those exposed to MGA in adolescence, but this was an isolated finding~~
22 ~~among no changes in semen volume, sperm concentration or sperm motility in ejacu-~~
23 ~~late or in daily sperm production.）~~ 奥田専門参考人・江馬専門参考人ご修文（参照 6）[JECFA
24 FAS61 -2.4 (Rajpert-De Meyts et al., 2001)]

25 JECFA は本試験に NOAEL 等を設定していない。

26
27 表 22 生殖毒性試験（ウサギ）の各投与期間における雄の検査匹数 追記

投与期間	検査匹数
妊娠/授乳期（妊娠 15 日～分娩後 4 週まで）	10 匹/群 ^a
幼若期（分娩後 4～12 週）	10 匹/群
成獣期（1～2 年目の 12 週間投与）	8 匹/群

28 a：母動物数は不明。

29 【事務局より】波線部の訳のご確認をお願いいたします。
→【渡邊専門委員】了解です。

30
31 (8) 発生毒性試験（ラット）①＜参考資料 23＞

32 ラット（SD 系、雌 10 匹）に MGA を皮下投与（2 mg/kg 体重/日、溶媒記載なし）

22 投与群が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

23 皮下投与で実施されていることから、参考資料とした。

1 し、発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 9～20 日に行われ、妊娠 20 日に母動物は
2 検査された。

3 8 例の雌が妊娠した。母動物の体重、着床痕の数（吸収又は死亡胎児数）、同腹児の重
4 量、胎児の数/腹及び性比に投与による影響はみられなかった。胎児の生存率、一般状態
5 及び黄体数は報告されなかった。

6 本試験から MGA の発生毒性について結論は得られなかった。（参照 3、5） [3 : JECFA
7 FAS45 -2.2.5b (Clark et al., 1963)] [5 : 見直し用資料(1) -2.4 (Ref. 42)] 非 GLP 試験

8 JECFA は本試験に NOAEL 等を設定していない。

9
10 (9) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料²⁴>

11 ラット（TUC/SPD 系、10 匹/群）に MGA の持続性徐放製剤を皮下投与 [0（溶媒；
12 2 群設定）、15、25、50 又は 100 mg/kg 体重] し、発生毒性試験が実施された。投与は
13 妊娠 6 日に行われ、妊娠 20 日に母動物は検査された。

14 母動物の一般症状、体重変化及び摂餌量は記録されず、母体毒性は評価できなかった。

15 同腹児重量及び平均胎児体重は、25 mg/kg 体重以上投与群で有意に低かった。吸収胚
16 数は、100 mg/kg 体重投与群で有意に増加した。骨格異常が 100 mg/kg 体重投与群の各
17 同腹児に有意に高い割合でみられた。50 及び 100 mg/kg 体重投与群の児の多くに、胸
18 骨分節の小型化、欠損等の胸骨分節変異、恥骨未骨化、切歯孔開存等の発育遅滞がみら
19 れた。永続性臍ヘルニア等の内臓異常が 25 mg/kg 体重投与群で増加し、100 mg/kg 体
20 重投与群で最も重篤であったが、50 mg/kg 体重投与群ではそのような異常は記録され
21 なかった。肋骨弯曲異常が 100 mg/kg 体重投与群の 6 例と 50 mg/kg 体重投与群の 1 例
22 に、短尾が 100 mg/kg 体重投与群の 2 例に発生した ~~ことについても、MGA の催奇形作~~
23 ~~用によると考えられた。~~

24 以上より、25 mg/kg 体重以上投与群で、投与量の増加により発生毒性が上昇した胎
25 児毒性及び催奇形性に関して直線的な用量反応関係がみられた。江馬専門参考人ご修文（参
26 照 3、5） [3 : JECFA FAS45 -2.2.5b (Bollert & Highstrete, 1969)] [5 : 見直し用資料(1) -2.4
27 (Ref. 43)] 非 GLP 試験

28 JECFA は、持続性徐放製剤のトキシコキネティクスに関する情報がないことから、
29 NOEL を得られなかったとしている。（参照 3） [JECFA FAS45 -3.]

30 NOAEL は、持続性徐放製剤のトキシコカネティクスの情報がないため、設定するこ
31 とができなかった。

32
33 (10) 発生毒性試験（ウサギ）①

34 ウサギ（Dutch belted 種、8 匹/群）に MGA を混餌投与 [混餌濃度：0、0.25、1、2.5、
35 6.25、12.5、25、50 又は 100 ppm（被験物質摂取量は表 23 参照）] し、発生毒性試験
36 が実施された。投与は妊娠 6～18 日に行われた。陽性対照群には、MGA 10 mg/匹が同
37 じ期間、毎日皮下投与された。母動物について一般状態が毎日、摂餌量及び体重増加量
38 が毎週観察された。胎児を妊娠 28 日に外科的に摘出し、妊娠率、吸収痕胚及び浸軟胎児

²⁴ 徐放製剤を用いて皮下投与で実施されていることから、参考資料とした。

1 の数、同腹児及び胎児の重量、総胎児数及び生存胎児数、性比、外表異常並びに内臓及
 2 び骨格奇形を基に生殖及び発生への影響が調べられた。**被験物質摂取量を表へ変更** **毒性**
 3 **所見を表 24 に示した。** **毒性所見：表に変更、以下灰色部分削除。**

4 母動物の体重は、0.16 mg/kg 体重/日以下投与群で増加したが、より高用量では低下
 5 する傾向がみられ、**対照群と比較すると 1.6 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に低かつ**
 6 **た。**母動物に関する他の指標には影響はみられなかった。

7 **MGA は、0.8 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児毒性を示し、吸収胚数、浸軟及び死亡胎**
 8 **児数が大幅に増加した。**胚死亡率は、3.2 mg/kg 体重/日以上投与群で 100%に達した。
 9 **同腹児数は 1.6 mg/kg 体重/日で減少した。生存胎児数、平均同腹児及び胎児の重量は、**
 10 **対照群と比較して 0.8 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に低下した。**

11 口蓋裂、彎曲足、臍ヘルニア及び不完全骨化等の**異常を有する胎児** **顕著な催奇形作用**
 12 **が、0.8 及び 1.6 mg/kg 体重/日でみられた。**実験動物、特にウサギではコルチコステロ
 13 イドは胎児毒性及び催奇形性を持つことが示されていることから、本試験で認められた
 14 胎児に対する影響は、MGA のコルチコステロイド活性に起因すると考えられる。**1.6**
 15 **mg/kg 体重/日投与群で雄/雌比が 36%に低下した。**著者らは**発生達毒性に対する NOEL**
 16 **を 0.4 mg/kg 体重/日と設定している。****江馬専門参考人ご修文** (参照 3、5) [3 : JECFA FAS45

17 - 2.2.5b (Walker, 1967) (Goyings et al., 1975)] [5 : 見直し用資料(1) -2.4 (Ref.44)] **非 GLP**
 18 **試験**

19 **JECFA は、胚毒性及び催奇形性に対する NOEL を 0.4 mg/kg 体重/日と設定している。**
 20 (参照 3) [JECFA FAS45 -3.]

21 **食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、1.6 mg/kg 体重/日以上投**
 22 **与群の母動物に体重低下が、胎児で 3.2 mg/kg 体重/日以上投与群で胚死亡率が 100%に**
 23 **達し、0.8 mg/kg 体重/日以上投与群に生存胎児数、平均同腹児及び胎児の重量 が有意に**
 24 **の低下したことがみられたこと** から、**母動物に対する NOAEL を 0.8 mg/kg 体重/日、**
 25 **胎児に対する NOAEL を 0.4 mg/kg 体重/日と設定した。**

26
 27 表 23 発生毒性試験 (ウサギ) ①の被験物質摂取量 **渡邊専門委員修正**

投与群		0 ppm	0.025 ppm	1 ppm	2.5 ppm	6.25 ppm	12.5 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	0	0.016	0.064	0.16	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4

28
 29 表 24 発生毒性試験 (ウサギ) ①における毒性所見 **新規作成** **渡邊専門委員ご修正**

投与群	母動物	胎児
1.6 mg/kg 体重/日以上	・体重低下	・同腹児数の減少 (1.6 mg/kg 体重/日) ・性比低下 (1.6 mg/kg 体重/日)
0.8 mg/kg 体重/日以上	0.8 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・吸収胚数、浸軟及び死亡胎児数の増加 ・生存胎児数、平均同腹児体重及び胎児体重の低下 ・口蓋裂、彎曲足、臍ヘルニア、不完全骨化等 (0.8 及び 1.6 mg/kg 体重/日)

0.4 mg/kg 体重/日以下

0.4 mg/kg 体重/日以下
毒性所見なし

【第 130 回会合以降】本試験では、母動物に対する NOAEL は設定できませんでしょうか。
→【江馬専門参考人】母動物に対する NOAEL は 0.8 mg/kg 体重/日だと思います。
→【渡邊専門委員】同意いたします。

(1 1) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考資料 25>

① 筋肉内投与①

ウサギ (Dutch belted 種、雌 16 匹/群) に MGA の持続性徐放製剤を 単回 筋肉内投与 26 (0、25 又は 50 mg/kg 体重 4母) し、発生毒性試験が実施された。投与は人工授精後 6 日目に行われ、母動物は妊娠 28 日に剖検された。

各群 4母 では、それぞれ 3、4、7 例のみが妊娠していた。投与群の胚は全て死亡し吸収されていたが、溶媒 対照群では 1 腹当たり 平均 4 例 の生存胎児及び 1 例 の吸収胚 4腹 がみられた。(参照 3、5) [3: JECFA FAS45 -2. 2. 5b] [5: 見直し用資料(1) -2. 4 (Ref45)]

非 GLP 試験 渡邊専門委員修文

② 筋肉内投与②

ウサギ (Dutch belted 種、雌 20 匹/群) に MGA の持続性徐放製剤を 単回 筋肉内投与 (0、5 又は 15 mg/kg 体重 4母) し、発生毒性試験が実施された。投与は人工授精後 6 日目に行われ、胎児は妊娠 28 日に剖検された。

45 及び 15 mg/kg 体重 4母 投与群では、妊娠 28 日にそれぞれ 142 及び 124 例が妊娠していた。15 mg/kg 体重 4母 投与群では、12 腹のうち 1 例の胎児だけが生存していたが通常より小さい胎児であり、平均吸収 胚数/腹 及び浸軟胎児数/腹は、それぞれ、平均 2.5 例 と 1.8 例 であった。死亡胎児の形態的な日齢は約 16 日であった。5 mg/kg 体重 4母 投与群では、14 腹のうち 2 腹で 5 例の胎児が生存していたが通常より小さい胎児であり、平均 1.2 例の吸収 胚数/腹 並びに 平均 2.6 例の浸軟及び死亡胎児数/腹で、死亡胎児の形態的な日齢は 20 日であった。

5 及び 15 mg/kg 体重 4母 投与群の母動物の生存及び死亡胎児の検査から、胎児の 34/36 例に口蓋裂 27、18/62 例に外脳症、6/62 例に両側性水晶体欠損、3/62 例に不規則な脳形態、2/62 例に膈ヘルニア及び無眼瞼並びに 9/62 例に肥大肝が観察された。脊椎破裂が数例の胎児に示された。

MGA は 15 mg/kg 体重 4母 で胚致死性を、5 mg/kg 体重で胎児毒性を示す。胚毒性及び発生毒性は、MGA のコルチコステロイド活性に関与するものであると思われた。母動物の一般状態は報告されなかった。(参照 3、5) [3: JECFA FAS45 -2. 2. 5b (Bollert et al., 1970b)] [5: 見直し用資料(1) -2. 4 (Ref45)]

非 GLP 試験 渡邊専門委員修文

【渡邊専門委員】

²⁵ 徐放製剤を用いて筋肉内投与で実施されていることから、参考資料とした。

²⁶ 参照 5 の資料に基づき、筋肉内投与と記載した。

²⁷ 参照 5 の資料の値を記載した。

① (投与経路について) ご確認ください。JECFA 参照 3 では、subcutaneous injection となっています。
 →【事務局より】御指摘のとおり、JECFA (参照 3) では、subcutaneous injection となっておりますが、更にその元データであると思われる見直し用資料 (参照 5) では、intramuscular injection となっていることから、筋肉内投与と考えられます。
 →【渡邊専門委員】了解しました。

②口蓋裂の頻度につきましては、了解しました。

JECFA は、これらの試験は NOEL を設定するには適切ではないとしている。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2. 2. 5b] [5 : 見直し用資料(1) -2. 4 (Ref45)]

~~以上の 2 試験について、NOAEL は設定できなかった。妊娠 6~18 日間の感受性の高い時期の母動物の全身性暴露を評価する上で必要な MGA の持続性徐放製剤のトキシコキネティクスについての情報が得られていない。(参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2. 2. 5b] [5 : 見直し用資料(1) -2. 4 (Ref45)]~~

8. ホルモン作用に関する試験

(1) 1 月経周期投与試験 (サル) ①

予備的用量設定試験において、性成熟に達したアカゲザル (雌 8 頭/群) に、0、1.5、15、75 又は 150 µg/kg 体重/日の MGA が注入されたリンゴが月経後の 2 日目から 36 日目まで 1 月経周期の間、与えられた。一般状態、排卵及び月経周期について調べられた。血清中の黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) の濃度が、ベースラインとしての開始時、及び LH ピークが通常起きる月経周期中の 8~16 日に測定された。プロラクチンは分析されなかった。血清中の性腺ステロイド (エストラジオール、エストロン及びプロゲステロン) については、月経周期中の 6~16 日は隔日に、その後試験終了までは 4 日毎に測定された。血液学的検査及び血清生化学検査 (エネルギー代謝及び肝機能の 8 種類の指標) のための血液試料が、投与開始前及び排卵後に採取された (23 及び 35 日)。試験終了時には、それぞれのサルについてグルコース負荷試験が実施された。排卵日は、エストロゲン低下を伴う周排卵期の LH サージの日と決められ、排卵は、月経周期の 20 日目に腹腔鏡検査により確認された。

投与期間中に排卵したサルの割合は、15、75 及び 150 µg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 38%、25%及び 12%であり、対照群及び 1.5 µg/kg 体重/日投与群の 88%に対し、有意な低下を示した。月経周期については、対照群 (31 日) 及び低用量 2 群 (29 日) と比較すると、2 高用量群で 36 日及び 38 日に延長した。全てのサルについて、FSH ではなく LH の変化パターンが、排卵の出現及び月経周期の期間と一致した。投与群の違い、月経周期の時期の違い又は排卵の有無による、エストロゲン又はプロゲステロン分泌に対する有意な影響はみられなかった。

投与群と対照群の間又は各群のベースラインと終了時の試料の間に、血清生化学検査、グルコース負荷試験及び血液学的検査の結果に有意な差はみられなかった。LH サージの変化及び排卵抑制が最も感度の高いエンドポイントであった。著者らは、排卵抑制に対する NOEL を 1.5 µg/kg 体重/日と設定している。 (参照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2. 2. 2 (Hobson et al., 1976)] [5 : 見直し用資料(1) -2. 1. 2 (Ref23)] 非 GLP 試験

1 JECFA は、排卵抑制に対する NOEL を 1.5 µg/kg 体重/日と設定している。(参照
 2 3) [JECFA FAS45 -3.]

3 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、15 µg/kg 体重/日以上投
 4 与群で、排卵抑制が有意にみられたことから、NOAEL を 1.5 µg/kg 体重/日 ~~→15 µg/kg~~
 5 体重/日未満と設定した。なお、本試験の公比が大きいことに留意する必要があると考
 6 えた。

【事務局より】本試験において、1.5 µg/kg 体重/日の次が 15 µg/kg 体重/日、すなわち公比が 10 ととても大きいことから、第 129 回会合の議論の結果、NOAEL を 1.5~15 µg/kg 体重/日と設定しています。
 →【江馬専門参考人】NOAEL は 1.5µg/kg (NOAEL は有害影響がみられない最大投与量なので、1.5~15 µg/kg のような表現はしない)。

7
 8 (2) 1 月経周期投与試験 (サル) ②

9 性成熟に達したカニクイザル (雌 6 頭/群) に MGA を経鼻胃チューブにより 1 月経周
 10 期 (35 日目まで) 経口投与 [0 (溶媒)、2.5、5 又は 10 µg/kg 体重/日、溶媒：プロピレ
 11 ングリコール] し、投与試験が実施された。一般状態及び月経が毎日観察され、血液試
 12 料が採取された。RIA により、ゴナドトロピン (LH 及び FSH)、生殖腺ステロイド (エ
 13 ストラジオール及びプロゲステロン) 及びコルチゾールが測定された。排卵が、エスト
 14 ラジオール及びプロゲステロンの血清プロファイル並びに LH サージから判定された。

15 5 及び 10 µg/kg 体重/日投与群の 2 例以外全てが投与期間中に排卵した。対照群の 1
 16 例、2.5 µg/kg 体重/日投与群の 2 例、5 µg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 10 µg/kg 体重/日
 17 投与群の 2 例が卵胞期の延長を示し、対照群より長い月経周期を示した (p<0.06)。

18 FSH 及びプロゲステロンの毎日の平均濃度及び最高濃度の経時的変化、並びに血中濃
 19 度時間曲線下面積 (AUC) について、投与に関連した影響はみられなかった。一方、黄
 20 体期相の LH の AUC は、2.5 及び 5 µg/kg 体重/日投与群で低下したが、10 µg/kg 体重/
 21 日投与群では低下はみられなかった。5 及び 10 µg/kg 体重/日投与群で血清エストラジ
 22 オール濃度が黄体期及び卵胞期に抑制されたが、排卵期までに対照濃度にまで達した。
 23 全ての群においてコルチゾール濃度は投与期間中徐々に増加し、霊長類で生殖過程を妨
 24 げることが知られているストレスが誘発されていることが示唆された。著者らは、MGA

25 は月経周期に微妙な影響を及ぼしている可能性があるとしている。(参照 3、5) [3: JECFA
 26 FAS45 -2.2.2 (Chenault et al., 1990)] [5: 見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref24)] 非 GLP 試験

27 JECFA は本試験に NOAEL 等を設定していない。

28 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、2.5 及び 5 µg/kg 体重/日
 29 投与群で黄体期相にみられた LH の AUC の低下が、最高用量である 10 µg/kg 体重/日
 30 投与群ではみられなかったことから、NOAEL を設定できなかった。

【事務局より】NOAEL を設定できなかった試験ですが、参考資料とすべきか、ご検討をお願いいたします。
 (参考資料とする場合は、その理由を脚注に記載しますので、理由のご確認をお願いいたします。)
 →【江馬専門参考人】NOAEL を設定できなかった試験は参考資料としているのでしょうか。そうであれば、参考資料とする。そうでなければ、参考資料にしなくてもよろしいかと思ひます。
 →【小川専門委員】確認ですが、2.5 及び 5 で見られた LH の低下は偶発的との判断でしょうか？

1 (3) 3 月経周期投与試験 (サル)

2 成獣カニクイザル (5~11 歳齢、雌 8 頭/群) に MGA を 3 月経周期 (最大 105 日) に
3 わたって経口投与 (0、5、10 又は 25 µg/kg 体重/日) し、投与試験が実施された。RIA
4 による血清中のエストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH 及びコルチゾールの濃
5 度測定のため、投与前の最終月経周期及び投与期間の最終周期 (第 3 周期) に血液試料
6 が毎日採取された。プロゲステロン濃度については、投与開始後の第 1 周期では 2 日毎
7 に、第 2 周期以降は 3 日毎に測定された。排卵の有無は血清プロゲステロン 2 ng/mL 以
8 上の増加により、排卵時期は排卵期の LH サージ、エストラジオールのピーク及び黄体
9 期のプロゲステロンの上昇により決められた。

10 25 µg/kg 体重/日投与群で月経及び排卵を示した動物は有意に少なかった (3/8 例)。
11 10 µg/kg 体重/日投与群 (5/7 例) 及び 25 µg/kg 体重/日投与群 (5/8 例) では周期の変化
12 が有意に多くみられた。~~用量相関的な~~第 1 周期の延長に用量相関性はみられたが、5
13 µg/kg 体重/日投与群で他の周期における動物においては統計学的有意差性には至ら
14 なかった。

15 血清中の FSH 及びコルチゾールの濃度は MGA により影響されなかった。いずれの
16 ホルモン作用パラメーターについても、5 µg/kg 体重/日投与群では、生物学的な意義の
17 ある影響はないと著者らは結論付けたが、最低用量 (5 µg/kg 体重/日) の影響は、統計
18 学的な有意差はないが、高用量投与群でみられたホルモン作用と一致していた。(参照 3、
19 5) [3 : JECFA FAS45 -2.2.2 (Chenault et al., 1993)] [5 : 見直し用資料(1) -2.1.2 (Ref25)]

20 GLP
対応試験

21 5 µg/kg 体重/日でみられたホルモン影響は、統計学的な有意差はなかったが、高用量
22 のホルモン作用と一致するものであることから、JECFA は、5 µg/kg 体重/日が最小有効
23 量であり、ホルモン作用に対する NOEL に近いとみなしている。(参照 3) [JECFA FAS45
24 -3.]

25 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、5 µg/kg 体重/日でみられ
26 たホルモン影響は、統計学的な有意差はないが、高用量投与群でみられた作用と同じで
27 あることから、LOAEL を 5 µg/kg 体重/日と設定した。

【松尾専門委員】 LOAEL について：有意差の示されていないホルモン作用を対象に LOAEL とす
る根拠を明確にする必要があります。牛での排卵抑制作用と関連します。“霊長類で示された
adverse な作用”と判断するのでしょうか。

【小川専門委員】 全臓器に対する影響を見た試験ではないので、「NOAEL、LOAEL は設定できな
い。」とするか、「ホルモン作用に対する LOAEL は 5 µg/kg 体重/日と考えられた。」としてはいか
がでしょうか。

28 【事務局より】 プロゲストーゲンであることから、ホルモンへの影響が最も鋭敏なエンドポイン
トではないかと考えます。したがって、他の臓器に対する影響をみていなくても、本試験には
NOAEL 又は LOAEL が置けるのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

→ 【江馬専門参考人】 LOAEL は設定できると思います。

1 (4) 投与試験 (牛) ①

2 ① 16 日間投与試験 <参考資料²⁸>

3 未経産牛 (品種不明、推定体重 400 kg、4~5 頭/群) に MGA を発情後 15 日目か
4 ら 16 日間、混餌投与 [0.0625、0.125、0.25、0.5、1、2、4 又は 8 mg/頭/日 (0.16、
5 0.31、0.63、1.3、2.5、5、10 又は 20 µg/kg 体重/日に相当)] し、MGA のプロゲステ
6 ロン作用が検討された。

7 最低用量である 0.16 µg/kg 体重/日投与群では、全例で排卵がみられたが、発情 期
8 の動物は減少する傾向の抑制が 2/5 例を示してみられた。0.31 µg/kg 体重/日投与群
9 では、排卵の抑制が 1/5 例で、発情抑制が 4/5 例でみられた。0.63 µg/kg 体重/日以上
10 投与群では、ほぼ完全に発情及び排卵が抑制され排卵抑制が 1.3 µg/kg 体重/日投与群
11 の 1 例を除く全例で、発情抑制は全例でみられた。著者らは、ホルモン作用に対する
12 NOEL は設定できなかつたとしている。本試験では、対照群が設定されておらず、1
13 群の動物数が少ないことから、有意差等が不明であることから、NOEL は設定でき
14 なかつた。(参照 3、20~22) [3: JECFA FAS45 -2.2.2 (Zimelman & Smith, 1966a; Priedkalns,
15 1971)] [20: 文献(Zimelman & Smith, 1966a)] [~~21: 文献(Zimelman & Smith, 1966b)] [22: 文献~~
16 (Priedkalns, 1971)]

17
18 ② 111 日間投与試験 <参考資料²⁹>

19 未経産牛 (Angas 種及び Hereford 種、18 頭/群) に MGA を 111 日間混餌投与 (0、
20 0.22、0.44 又は 0.85 mg/頭/日) し、投与試験が実施された。

21 0.22 mg/頭/日投与群では、黄体を有する動物数の割合が対照群の 61~89%に対し 22
22 ~33%と低くなつたが、卵胞液重量に有意な増加はみられなかつた。0.44 mg/頭/日投
23 与群以上では、黄体を有する動物数の割合は 6 %以下となり、卵胞液重量の有意な増
24 加がみられた。(参照 3、20~22) [3: JECFA FAS45 -2.2.2 (Zimelman & Smith, 1966a;
25 Piedkalns, 1971)] [~~20: 文献(Zimelman & Smith, 1966a)] [21: 文献(Zimelman & Smith,~~
26 1966b)] [22: 文献(Piedkalns, 1971)]

27
28 ③ 投与試験 <参考資料³⁰>

29 未経産牛 (10 頭/群) に MGA を 2.5 か月齢から初発情若しくは出荷に適した大きさ
30 になるまで (期間 A)、又は初発情から出荷に適した大きさになるまで (期間 B)、混
31 餌投与 (期間 A では 0.3 mg/頭、期間 B では 0.45 mg/頭、対照群ではいずれの期間も
32 無投与) し、投与試験が実施された。飼料は通常のものと同タンパクのもの 2 種類
33 が用いられた。飼料の種類にかかわらず、MGA を投与された群では、黄体を有する動
34 物数の割合が 10%未満となつた。(参照 3、22) [3: JECFA FAS45 -2.2.2 (Zimelman & Smith,
35 1966a; Piedkalns, 1971)] [22: 文献(Priedkalns, 1971)]

36 本試験では、対照群が設定されておらず、1 群の動物数が少ないことから、有意差等が

28 対照群が設定されておらず、1 群当たりの動物数が少ないことから、参考資料とした。

29 複数の品種を用いた試験であることから、参考資料とした。

30 投与群が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

1 ~~不明であることから、NOAELは設定できなかった。~~

【事務局より】

①1つ目の試験には対照群が設定されておらず、発情期の動物数の減少は、投与前の通常の周期と比較しているようです。文献（Zimbelman & Smith, 1966a）を基に、0.31 µg/kg 体重/日投与群の所見を追記しました。

また、文献（Zimbelman & Smith, 1966b）を基に、0.22 mg/頭/日投与群の所見を追記しました。JECFA FAS45 では、Priedkalns, 1971 の文献を参照しているとありますが、JECFA 評価書のどの記載が当該文献に該当するかが確認できないため、文献を基に、黄体を有する動物数について追記しました。ご確認をお願いいたします。

②プロゲステロン、プロゲストーゲンについて、作用に種差がないようであれば、参考資料とせず、ADI の設定根拠とできるのではないかと思います。

逆に、牛が高感受性である場合は、ヒトやラット、サルとは異なるとして、参考資料とした方がよいのではないのでしょうか。（発情抑制に対する最小有効量を [II.5.(1)] に追記しています。ラットで平均 4.2 mg/kg 体重/日、イヌで 0.01 mg/kg 体重/日に対し、牛で 0.0005 mg/kg 体重/日となっています。本試験において、LOAEL として、0.63 µg/kg 体重/日を設定できますでしょうか。）ご審議をお願いいたします。（なお、アルトレノゲストでは、豚における試験は参考資料となっています。）

参考資料とする場合には、NOAEL 設定に係る部分を削除し、脚注に理由を記載しますので、理由について、ご検討をお願いいたします。

→【江馬専門参考人】

実験条件、記載の不備等がなければ、参考資料としない。

牛が高感受性である場合は、牛のデータを用いた評価は安全サイドに立った評価となるので、ADI 設定の根拠にできると思います。

→【事務局より】1つ目の試験については対照群が設定されていません。2つ目の試験については複数の品種を用いています。3つ目の試験については投与群が1用量のみです。これらの試験の取扱いについて、ご検討ください。

→【江馬専門参考人】牛のデータに不備があるようですので、除外または参考資料にすることに異存ありません。

2

3 (5) 投与試験（牛）②<参考資料³¹>

4 未経産牛（品種及び頭数不明）に MGA を 2.5～11.3 か月齢の期間、混餌投与（1.8
5 µg/kg 体重/日）して、投与試験が実施された。

6 非投与牛のランダムな値に比べ、投与群では、全発情周期を通じて血清中のエストラ
7 ジオール-17β及びエストロンの濃度が有意に増加し、プロゲステロン濃度が低下した。
8 投与群のホルモン濃度は発情前期の濃度に類似していた。MGA は、血清中のコルチゾ
9 ールの濃度を対照群の約 50%に、コルチコステロイド濃度を対照群の 1.4 ng/mL から
10 0.6 ng/mL まで抑制した。この作用は、プロゲステロンによって誘起されるコルチコト
11 ロピン放出ホルモンの産生に対する既知のネガティブフィードバックによるものである。
12 血清中の成長ホルモン濃度に有意な変化はなかった。（参照 3）[JECFA FAS45 -2.2.2 (Pur-
13 chas et al., 1971a; Lauderdale 1977b) (Echternkamp & Hansel, 1971; Henricks et al., 1971;
14 Weetemann et al., 1972) (Purchas et al., 1971a,b; Lauderdale, 1977b) (Manigli et al., 1966;
15 Purchas et al., 1971b) (Purchas et al., 1971b) , 3.]

³¹ 投与群が1用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

1 ~~本試験において、投与量が1用量しか設定されていないことから、本専門調査会では、~~
 2 ~~本試験を参考試験とした。~~

3
 4 JECFA は、牛を用いた投与試験 [II. 8. (4) 及び(5)] において、牛における MGA のプ
 5 ログステロン作用及びコルチコステロイド作用に対する NOEL を設定できなかったと
 6 している。(参照 3) [JECFA FAS45 -3.]

7
 8 (6) 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験 (マウス)

9 成獣マウス (C3Han/f 系、44 日齢、雌 20 匹/群) に MGA を 1 年間混餌投与 [混餌濃
 10 度: 0、2.5、7.5、12.5、25、50 又は 125 ppm (被験物質摂取量は表 25 参照。以下この
 11 項において「MGA 単独投与群」という。)] し、MGA の長期投与と血清プロラクチン濃
 12 度、乳管の増殖及び乳腺発達との関係が検討された。また、0、5、10 又は 25 mg/kg 体
 13 重/日の MGA を混餌投与する追加群を設定し、この追加群には MEA が 100 µg/匹の用
 14 量で連日皮下投与 (以下この項において「MGA+MEA 投与群」という。) された。各群
 15 の構成を表 26 に示した。最終検査時に、RIA によるプロラクチン濃度の測定のための
 16 採血並びに乳腺の発達の組織学的検査及び乳管の分岐についての 6 段階スケールでの評
 17 価が実施された。被験物質摂取量を表へ変更

18 毎日の検査には、投与による有害影響はみられなかった。

19 2 週間毎の平均体重は 25 mg/kg 体重/日投与群で MEA の有無に関わらず増加し、終
 20 了時には、対照群よりそれぞれ 16% (MGA 単独投与群) 及び 19% (MGA+MEA 投与
 21 群) 増加した。

22 生存率は、全投与群と対照群間で同程度であった。

23 対照群と比較すると、全投与群で血清プロラクチン濃度が上昇し、10 mg/kg 体重/日
 24 以上の MGA 単独投与群及び 25 mg/kg 体重/日の MGA+MEA 投与群で有意に増加し
 25 た。MGA+MEA 投与群のホルモン濃度は MGA 単独投与群より低かった。

26 乳腺発達の増加傾向は 2.5 mg/kg 体重/日投与群で観察され、より高用量では、MEA
 27 の有無に関わらず有意であった。

28 著者らは、ホルモン影響に対する NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日に近いとしている。(参
 29 照 3、5) [3 : JECFA FAS45 -2. 2. 3 (Raczniak et al., 1981)] [5 : 見直し用資料(1) -2. 2. 1 (Ref26)]

30 GLP 対応試験

31 JECFA は、ホルモン影響に対する NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日に近いとしている。(参
 32 照 3) [JECFA FAS45 -3.]

33 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投
 34 与群で血清プロラクチン濃度が有意に上昇していることから、ホルモン作用に対する
 35 NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。

36
 37 表 25 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験 (マウス) の被験物質摂取量

投与群		0 ppm	2.5 ppm	7.5 ppm	12.5 ppm	25 ppm	50 ppm	125 ppm
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	0	0.5	1.5	2.5	5	10	25

1
2
3
4

表 26 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験（マウス）の群構成

群構成	MGA 投与量 (mg/kg 体重/日)						
	0	0.5	1.5	2.5	5	10	25
MGA 単独投与群	○	○	○	○	○	○	○
MGA+MEA 投与群	○	/	/	/	○	○	○

○：設定、/：非設定

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

【江馬専門参考人】「乳腺発達の増加傾向は 2.5 mg/kg 体重/日投与群で観察され、より高用量では、MEA の有無に関わらず有意であった。」と記載されていますが、乳腺発達の影響が有意にみられた投与量はどこですか。NOAEL 設定の根拠になると思います。
→【事務局より】見直し用資料（参照 5）によれば、MGA 単独投与群の 10mg/kg 体重/日以上、MGA+MEA 投与群の 5 mg/kg 体重/日以上で、乳腺発達の増加傾向が有意に認められているものと考えられます。

9. その他の試験

(1) 免疫毒性試験

MGA はかなりのグルココルチコイド活性を有し、ラットの背部皮下に作出した気腫にクロトンオイルを注射して炎症を起こした試験³²において、MGA は抗炎症作用を示し、ヒドロコルチゾンコルチゾール とほぼ同じ能力を有する。ヒトでは、デキサメタゾンの約 1/40 の血清コルチゾール濃度抑制活性を有する。実験動物を用いた試験において、高用量の MGA は、ヒドロコルチゾンコルチゾール、メチルプレドニゾロンのような高用量のグルココルチコイドと同程度の抗炎症及び免疫抑制を示した。

MGA の免疫毒性に係る試験の概要を表 27 にまとめた。(参照 3、4、6、23) [3: JECFA FAS45 -2.2.6 (Duncan et al., 1964) (Nugent et al., 1975) (Kountz & Wechter, 1977)] [6: JECFA FAS61 -2.5] [4: 文献(Duncan et al., 1964)] [23: 文献(Corrigan ME et al., 2007)]

雌カニクイザルに、プロゲステロン作用の最小有効量である 5 µg/kg 体重/日を上回る投与量を投与しても血漿コルチゾールの濃度抑制は認められなかった以上のことから、MGA はプロゲステロン作用の最小有効量では 抗炎症及び免疫毒性抑制 作用は示さないと考えられる。

表 27 免疫毒性に係る試験の概要

試験	動物種	投与量	概要
1	不明	11 mg/kg 体重	クロトンオイル注射による炎症性浮腫の低減。
2	ラット	不明	MGA は、ラットの後肢浮腫の誘導及びアジュバント誘導性関節炎の緩和にメドロキシプロゲステロンより強い作用を示した。
3	ラット	4 及び 16 mg/kg 体重/日	アレルギー性脳症の実験モデルにおいて、4 mg/kg 体重/日投与で麻痺の開始を遅らせ、16 mg/kg 体重/日投与で、完全に抑制した。
4	不明	5 及び 25 mg/kg 体重/週	25 mg/kg 体重/週の 3 回の皮下投与で、脾臓の萎縮 (25%)、胸腺の退縮 (15%)、末梢 WBC の減少等の有害な免疫抑制作用が観察された。5 mg/kg 体重/週の投与ではこれらの作用は観察されず、抗体産生には影響しなかった。

³² 参照 4 の資料に基づき記載した。

5	ウサギ 及びイヌ	50 mg/週 (ウサギ) 及び 40~360 mg/kg 体重を 1 日 2 回 (イヌ)	ウサギでは同種皮膚移植片の生存を延長、イヌでは同種腎移植の生存の延長なし。
6	ラット	5~50 mg/kg 体重/日	抗リンパ球血清との併用により、同種心臓移植の生存を用量依存的に延長。
7	雌カニクイザル	25 µg/kg 体重/日以下	5 µg/kg 体重/日がプロゲステロン作用の最小有効用量であるのに対して、これを上回る左記用量でも血漿コルチゾールの濃度抑制は認められなかった。
8	未経産牛	0.45 mg/kg 体重/日、2.5 か月間	長期間投与で免疫抑制による明らかな有害影響を示さなかったが、血清中の内因性コルチコステロイド濃度は正常値の 50%に抑制された。
9	雌牛	不明	大腸菌の注入後、子宮の感染抵抗性活性に大きな影響を及ぼさなかった。
10	未経産牛 (24 頭/群)	0 及び 0.5 mg/日 (混餌投与)	MGA を 14 日間投与し た未経産牛に、軽いアレルギー誘発を起こす <i>Mannheimia haemolytica</i> (牛に呼吸器疾患を引き起こす細菌) を接種。接種 138 時間後に と殺 剖検し、肺 病変の重篤性 を調べた。対照群と比較して、投与群では アレルギー炎症 反応が増大し、 と殺後 より多くの牛 (頭数不明) により重篤な肺病変が認められた。

1

【事務局より】 No.10 (参照 : JECFA FAS61, p.84) の記載について、アレルギーではなく、免疫抑制に係る試験であることから、記載を修正しています。

2

3 (2) **薬理活性に関する知見**

4 ① MGA 及びその代謝物のステロイド受容体特異性と相対的活性

5 牛及び *in vitro* 試験系において生成される MGA 代謝物は微量であるため、*in vivo* で
6 の牛又は実験動物モデルを用いた有効性又は毒性に関する試験を実施するには不十分で
7 あった。そのため、*in vitro* での受容体活性化及び遺伝子発現系により、ヒト PR の B
8 サブタイプ、ヒトグルコルチコイド受容体 (GR)、ヒトアンドロゲン受容体 (AR) 及
9 びヒト ER の α サブタイプ ($ER\alpha$) に対する MGA とその代謝物のアゴニストとしての
10 相対的生物活性が調べられた。MGA 並びに代謝物 B、C、D 及び E の純度は HPLC-UV
11 で 95%以上であった。

12 本試験の結果から、JECFA は、MGA 及びその代謝物が第一にプロゲストーゲンとし
13 て、第二にグルコルチコイドとして生物作用を発揮すると結論付けた。それぞれの生
14 理学的な濃度では、AR 及び $ER\alpha$ 試験で活性は示されなかった。

15 MGA に対する各代謝物の相対的な生物活性又は効力 (薬理的に同等な作用に至る
16 mg/kg 投与量) が調べられた。代謝物 E が代謝物の中で最も強いことが示された。全て
17 のデータに濃度-作用曲線を適用することにより、代謝物 E と MGA の相対的プロゲス
18 トーゲン活性が比較された。両物質の濃度-作用曲線は平行しており、最大値の 10%、
19 50%又は 90%の反応を誘導するために必要な MGA 及び代謝物 E の濃度が推定された。
20 MGA に対する代謝物 E の相対的活性は 10%誘導レベルで 12.2%、50%誘導レベルで

1 12.0%、90%誘導レベルで 11.8%であった。(参照 13) [13:JECFA TRS925 -3. 7]

2 3 ② MGA のホルモン活性

4 a. プロゲステロン活性

5 MGA のホルモン活性に関する初期の試験では、MGA は、プロゲステロン活性及び
6 グルココルチコイド活性の両方を有することが示された。*in vitro* でサイトゾル分画
7 中の牛子宮 PR からのプロゲステロン類似体である 16 α -ethyl- 21-hydroxy-19-
8 nor[6,7-³H]pregn-4-ene-3,20-dione の置換を測定すると、MGA は強力な PR 結合親
9 和性を示した。MGA の相対的結合親和性はプロゲステロンの 526%であるが、牛肝細
10 胞から生成した 3 種類の MGA 代謝物の親和性はプロゲステロンの 25~85%であっ
11 た。ヒト乳がん細胞株 MCF-7 を用いた試験では、被験物質を細胞中に取り込ませる
12 と、MGA のヒト PR に対する相対的結合親和性はプロゲステロンに比べて 11 倍上昇
13 した。ヒト PR は牛 PR と 90%の相同性を持つ。牛を用いた *in vivo* 試験では、非経
14 口的投与による発情周期の抑制を測定すると、MGA のプロゲステロン活性はプロゲ
15 ステロンの約 125 倍であることが示された。(参照 6, 24) [JECFA FAS61 -2. 1. 3 (Lauderdale
16 et al., 1977) (Bauer et al., 2000) (Perry et al., 2005) (Lauderdale et al., 1977; Lauder-
17 dale, 1983)] [24:文献(Bauer et al., 2000)]

18 19 b. エストロゲン活性

20 MGA のエストロゲン活性が 3 種類の *in vitro* 試験系で調べられた。

21 マスの ER を発現している組換え酵母試験系 (感度が 0.1~1 nmol エストラジオール/L
22 まで) においては、MGA は 0.1 及び 1 μ mol/L (~40,000 及び 400,000 pg/mL)
23 で非活性であるが、10 μ mol/L (4,000,000 pg/mL) で活性を示した。

24 ニジマス肝細胞凝集体培養におけるビテロゲニン遺伝子発現試験 (感度が 10 nmol
25 エストラジオール/L まで) では、MGA は 1 及び 10 μ mol/L (~400,000 及び 4,000,000
26 pg/mL) で非活性であった。

27 エストロゲン活性のマーカーとして MCF-7 細胞の増殖を用いる *in vitro* バイオア
28 ッセイ系においては、MGA は pmol から nmol/L までの濃度 (10⁻¹¹~10⁻⁹ mol/L : ~
29 4~400 pg/mL) では活性を示さず、より高い (nmol から μ mol/L まで) 濃度 (10⁻⁸~
30 10⁻⁶ mol/L : ~4,000~400,000 pg/mL) では小さいが統計的に有意な細胞増殖の上昇
31 を示したが、10 μ mol/L (~4,000,000 pg/mL) では再び非活性であった。

32 *in vitro* でエストロゲン活性を示した濃度は、MGA を 0.5 mg の用量で毎日投与さ
33 れた牛において達した *in vivo* 血漿中濃度 (約 25~50 pg/mL) より、相当高いもので
34 ある。(参照 6) [JECFA FAS61 -2. 1. 3 (Le Gueval & Padkel, 2001) (Perry et al., 2005) (Daxen-
35 berger et al., 1999, Hageleit et al., 2000; Pfaffl et al., 2002)]

36 37 c. アンドロゲン活性

38 組換えヒト AR 又はヒト性ホルモン結合グロブリンに対する相対的な結合親和性試
39 験において測定されたように、MGA はジヒドロテストステロン等の天然のリガンド
40 と比較すると、顕著なアンドロゲン活性を持たない。対照的に、アンドロゲン性アナ

ボリックステロイドの酢酸トレンボロン、17β-トレンボロンは組換えヒト AR に対しジヒドロテストステロンと同程度の相対的結合親和性を示す。(参照 6) [JECFA FAS61 - 2.1.3 (Bauer et al., 2000)]

③ エストロゲン受容体等への作用 追記

牛における MGA の作用機序 (mode of action) をより理解するため、MGA によるホルモン受容体活性後の遺伝子発現が検討された。未経産牛 (品種不明、2 頭/群) に MGA を 8 週間混餌投与 (0、0.5、1.5 又は 5 mg/頭/日) し、肝臓並びに頸部及び肩の筋肉における AR、PR、ERα 及び ERβ、インスリン様成長因子 (IGF-1) 及びその受容体に対する mRNA の発現が、RT-PCR 増幅法により測定された。IGF-1 が多くの組織で重要な成長調節因子であり、IGF-1 の遺伝子発現はエストロゲンによって刺激されることが知られている。また、血漿中の MGA、IGF-1、エストラジオール及びプロゲステロンの濃度も測定された。

成長促進の目的で使用される用量の 0.5 mg/頭/日投与群で、対照群と比較して、血漿中のエストラジオール及び IGF-1 の濃度は有意に上昇し、プロゲステロン濃度は有意に低下した。1.5 mg/頭/日以上投与群では、対照群と比較して、血漿中のエストラジオール及びプロゲステロンの濃度は有意に低下した。MGA の用量増加に対する発現量の線形回帰分析では、肝臓における AR 体及び IGF-1 受容体、頸部筋肉の IGF-1 受容体の発現の有意な増加がみられた。肝臓及び頸部筋肉の ERα は用量に関連した増加傾向を示し、肝臓のみで有意であった。この試験から、MGA の同化作用は、IGF-1 を介して行われ、*in vivo* 牛の AR 及び ERα に対する遺伝子の発現に関しては弱い活性を有する可能性があることが示唆された。奥田専門参考人ご修文 (参照 6) [JECFA FAS61 -2.1.3 (Pfaffl et al., 2002)]

【事務局より】MGA のホルモン受容体の遺伝子発現に関する内容を JECFA FAS61 を基に追記しましたので、ご確認をお願いいたします。

10. ヒトにおける知見

ヒトにおける知見の概要を表 28 に示した。

ヒトにおける試験の成績から、ヒトでは MGA に対する ~~を大量連日投与しても、ヒトにおける~~ 忍耐力が十分に 高良いことが示されている。(参照 3、4) [3 : JECFA FAS45 -2.3] [4 : 文献 (Duncan et al., 1964)]

【小川専門委員】いずれもかなり古く、限られた条件での投与と見受けられますが、“大量連日”という表現は不明瞭に思われ、また、耐容性が十分に良いと言い切れるのか、躊躇されます。肝臓に対する影響も明らかと言えるのか、コメントがほしいと考えます。

【小川専門委員】「ヒトにおける試験の成績から、ヒトでは MGA に対する忍容性が十分に高いことが示されている」との記載の必要性については議論させていただきたいと思います。

表 28 ヒトにおける知見の概要

投与対象	投与量及び期間	投与経路	概要
------	---------	------	----

〔酢酸メレンゲステロール〕

男女各 4 名	～20 mg/ヒト	不明	20 mg/ヒトの投与において、血漿コルチゾール濃度が投与前の 20%にまで抑制された。 副腎の反応性の抑制に関する NOAEL は 10 mg/ヒトであった。
子宮内膜腺がんを有する女性 3 名	20～60 mg/ヒト/日、5～21 か月間	不明	悪性腫瘍の顕著な退縮。肝機能、Hb 又は BUN 濃度には明らかな悪影響は認められなかった。
がん患者 37 名	100～300 mg/ヒト/日以上、2～26 週間	不明	食欲増進 (患者の 35%)、顔のむくみ (24%)、血圧の上昇 (14%)、BUN の増加 (27%)、浮腫 (16%)
女性 (人数不明)	5、7.5、10 mg/ヒト/日、月経周期 21 日目から 20 日間	経口	7.5 mg/ヒト/日以上での投与で月経開始の遅延。 5 mg/ヒト/日 (80 µg/kg 体重/日) の投与では遅延しなかった。
女性 3 名	2.5 mg/日 (エチニルエストラジオール 0.05 mg/日を併用)	経口	月経周期 6 日目からの投与では子宮内膜の腺及び血管の発達が抑制された。
エストロゲンで薬物刺激された無月経女性 11 名	5、7.5、10 mg の単回投与又は 2.5 mg/日の 5 回投与 (42 µg/kg 体重/日相当)	経口	消退出血がみられた。
詳細不明	10 mg/ヒト	不明	副腎の反応性を抑制しない用量である 10 mg/ヒト (0.166 mg/kg 体重/日相当) が免疫抑制作用の NOAEL と推定することができる。

1
2 ヒトでは、MGA は治療薬として使用されていないが、関連物質である酢酸メゲスト
3 ロール (MA) 及び酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) が避妊、子宮内膜症並びに
4 乳房、子宮内膜、卵巣及び精巣がんの治療に用いられている。子宮内膜症及びがん治療
5 に経口的に用いられる MA 又は MPA の量は、30～80 mg/ヒト/日の範囲である。避妊に
6 経口的に使用される MPA の量は低く、2.5～10 mg/ヒト/日の範囲である。一方で、MA
7 は 0.35～0.5 mg/ヒト/日の範囲と報告されている。エストロゲンで薬物刺激された女性
8 の月経の抑制及び子宮頸管粘膜の変化の両方に基づき、MGA は MA ほどの効力を持た
9 ないと推測されている。牛 PR に対する MPA の相対的結合親和性は、プロゲステロン
10 に比べて 233%であったが、MGA では 526%であった。ヒト及び実験動物におけるデー
11 タでは、子宮内膜における活性について MGA は MPA の約 4 倍の効力を有している。
12 この情報及び MPA の薬理的活性を示す最低用量 (2.5～10 mg/ヒト/日) の情報か
13 ら、MGA のあらゆる薬理的影響でも明確にを認識 する できる よう 発現 させる ため
14 に 必要なヒト経口投与量 は、ヒトにおける MGA の経口投与量を 0.5 mg/ヒト/日 (体
15 重 60 kg のヒトで 8 µg/kg 体重/日) 以上 必要 である こと を が 示唆 し され た。(参照
16 6) [JECFA FAS61 -4.]

【小川専門委員】最後の一文「この情報及び MPA の～であることが示唆された。」について、前段の「避妊に経口的に使用される～の範囲である。一方で、～と報告されている。」の内容からは、避妊作用のある用量は概ね 0.5 mg/ヒト/日に相当することが示唆されている程度ではないでしょうか？

17

1 1 1. その他の知見

2 JECFA の評価（2009 年）以降に公表されている MGA に関する科学的知見を検索した
3 が、本評価書に記載したものを除き、MGA のリスク評価に資する科学的知見は得られな
4 かった。

【事務局より】通常、暫定基準の見直しに係る食品健康影響評価は、基本的に評価書評価で行っており、上記のような記載を評価書に記載することはありません。今回、EFSA が示した懸念について精査することとされ、JECFA の評価（2009 年）以降の科学的知見の検索を行いました。上記の内容につきまして、調査会でご議論いただいたという意味で議事録に残すことでよいか、上記の記載を評価書に残すべきか、ご意見を頂戴できればと思います。よろしく願いいたします。

→【山手専門参考人】今回の審議のポイントが分かるので、評価書に記載しておいても良いかと思
います。一任します。

→【寺岡専門委員】参考にした評価書の後に公表された文献も考慮に入れたことはより信頼性が
高いことを示すこととなりますので、残すことでよいと思います。ただ、統一性を保つため、今
後も同様の対応をすべきです。

5

1 III. 国際機関等における評価

2 1. JECFA における評価及び EU における状況

3 (1) EU における取扱い

4 1989 年、EC は、成長促進を目的とする、抗甲状腺、エストロゲン又は黄体ホルモンの活性を有する物質の家畜への投与を禁止した。結果として、食肉の生産において成長促進を目的として、エストラジオール-17β、プロゲステロン、テストステロン、ゼラノール、酢酸トレンボロン及び MGA を単独又は併用で使用することが禁止された。1999 年に SCVPH (The Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health) は、これら 6 種類のホルモンのいずれにも閾値は設定することができないとの意見を取りまとめた。MGA については、利用可能な情報は MGA を投与された動物由来の食肉及び食肉製品の消費者に対するリスクを定量的に推定するには不十分であるとされた。(参照 25) [25 : EC1999 -Opinion]

13 (2) JECFA の評価 (2000 年) の概要

14 JECFA は、2000 年に MGA の評価を行い、MGA の残留について安全性を評価する際の最も適切なエンドポイントは、非ヒト霊長類におけるプロゲステロン活性であると結論した。カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験において雌の月経周期に及ぼした MGA の最小有効量である 5 µg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用することにより、0-0.03 µg/kg 体重/日の一日摂取許容量 (ADI) を設定している。この安全係数 200 は、ADI が明確な NOEL に基づいていないために用いられた。(参照 3) [3 : JECFA FAS45 - 4.]

22 (3) EU における状況 (JECFA の評価 (2000 年) 後)

23 1999 年に公表された 6 種類のホルモンのいずれにも閾値は設定することはできないとする意見について、EC は 2000 及び 2002 年に再検討した。特に 2002 年の再検討では、17 の特殊試験の結果も考慮されたが、結論は変わらなかった。(参照 26、27) [26 : EC2000 -Review] [27 : EC2002 -Opinion]

28 その後、2007 年に EFSA の CONTAM パネル (The Panel on Contaminants in the Food Chain) は、エストラジオール-17βを除く 5 種類のホルモンについて、2002 年から 2007 年初めまでに得られた科学文献を評価した。ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究の課題であり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、現れてきている状況である とされた。
29 結論は、以下のとおり。

- 30 ① 2002 年以降に公表された新たなデータにより、成長促進ホルモンとして使用されるステロイドホルモン及びホルモン様物質の影響に関する最新の知見が確認・拡張された。なお、ここでの影響とは、特定の受容体との相互作用のみを介するものではない。
- 31 ② *In vitro* の系において、ゼラノール、トレンボロン及び MGA のエストロゲン、アンドロゲン及びプロゲステロン受容体への親和性並びに遺伝子発現調節についての作用は、細胞増殖及びアポトーシスについての作用と同様に、最も活性の高い天然ホ

ルモンと同等か、それ以上である。これらの *in vivo* の系における作用の重要性に関して、食肉中残留に伴うばく露レベルでの知見は不足している。

- ③ 成長促進ホルモン（検討した 5 種類全て）及びそれらの現時点で知られている主要代謝物の同定・定量を可能にする、高感度の分析方法が利用できるようになりつつある。天然ホルモンである、テストステロンやプロゲステロンに関しては、この分析方法により、内因性であるか外因性であるかの区別ができる。しかし、この分析方法はまだ実験レベルで非常に限られたものに用いることができるのみであり、より広範囲に適用できる方法が待たれている。
- ④ 調査から得られるデータがないため、成長促進ホルモンの残留によるばく露量を定量することはできない。とりわけ、牛におけるトレンボロン、ゼラノール及び MGA の代謝に関するデータ、及び肉牛生産において実際の使用条件下での成長促進ホルモンを使用した場合の、組織中の残留量及びその性質のデータは、評価するには不十分である。
- ⑤ 赤肉（red meat）の消費とホルモン依存性の乳がん及び前立腺がんの相関を示唆する疫学データが増えてきている。しかし、多くの交絡因子が存在するため、肉中のホルモン残留による寄与がどの程度であるかは、これらの研究からは定量化できない。
- ⑥ 第三国で行われている大規模な牛の生産及び成長促進ホルモンの使用は、牛の農場からの廃水と密接に関係する水生生物への悪影響と関連付けられる。

以上のことから、CONTAM パネルは、公表されている新しいデータは、リスクの特徴付けに対して有益な定量的情報ではないため、SCVPH の上述の意見（1999、2000 及び 2002 年）の改訂を必要とするものでないと判断している。（参照 28）[28:EFSA Journal, 2007]

（4）JECFA の評価（2009 年）の概要

コーデックス委員会食品残留動物用医薬品部会（CCRVD）は、2007 年の第 17 回会合において、EC から提出された毒性学的及びホルモン作用に関する新たな科学的データに基づき、MGA の評価を再考することを求めた。このため、JECFA は、2009 年に MGA の再評価を行った。1996 年から 2007 年までに公表された科学的な文献及び EC に対して提出された非公表の調査報告書を含む新たな資料が EC から提出された。

MGA の評価に当たり、EC の提出資料に含まれる添え書きにおいて、CCRVD は特に以下について具体的な検討を求めた。

- ① 免疫系や内分泌学的作用に関する思春期前の子どもたち（及びばく露され得る他の亜集団）への影響など、重要なエンドポイントを再考すること。
- ② ホルモンが、ホルモン介在受容体だけでなく、他のメカニズム（例えば、直接及び間接的遺伝毒性影響）を介して作用することを示すデータを議論すること。
- ③ 成長促進の目的でこれらのホルモンを処置した動物由来の食肉中の残留からデータを再計算し、特に改善された分析能力由来のアカウントデータを考慮すること。
- ④ 動物用医薬品の適正使用（good practice of use of the veterinary drugs）による潜在的なばく露とリスクの推定に対する評価及びそれぞれの影響において適切で

1 あると考えられることを正確に説明すること。

2
3 JECFA は、CCRVD から の 検 討 事 項 対 し 回 答 す る た め、2000 年 に 実 施 さ れ た 前
4 回 の 毒 性 学 的 評 価 に 用 い た MGA に 関 す る デ ー タ 及 び そ れ 以 降 の 公 開 又 は 提 出 さ れ て い
5 る MGA の い く つ か の 新 し い 試 験 だ け で な く、ヒトの生殖、出生前及び子どもの発達並
6 びにがんにおけるプロゲステロゲンの役割に関するより一般的な情報も検討した。また、
7 免疫毒性の問題についても検討した。検討結果は、以下のとおり。

8 ① MGA がプロゲステロゲン及びグルココルチコイドの両方の作用を有し、また、
9 前回及び新しいデータから、これらが MGA の主要なホルモン活性であること、*in*
10 *vitro* では比較的高い濃度においても弱いエストロゲン活性しか示さないことを
11 JECFA は確認した。

12 ② 食品からの MGA にばく露されたヒトの血漿中 MGA 濃度に関するデータはない。
13 しかし、牛、ラット、ウサギ及びヒトにおける MGA の吸収及び代謝における類似
14 性を示した前回会合で検討された比較データに基づき、ADI の上限値 (0.03 µg/kg
15 体重/日) をヒトが摂取したときの血漿中 MGA 濃度は 0.5~1 pg/mL と推定された。
16 この濃度は、エストロゲン活性の感受性の指標であるヒト乳がん細胞株の MCF-7
17 細胞における増殖刺激に必要な最小濃度の 1/4,000 未満である。また、ウサギにお
18 ける 0.5 mg/kg 体重の MGA の経口投与後の血漿中 MGA 濃度は、1 mL 当たりナ
19 ノグラム の 範 囲 で あり、こ れ は、MCF-7 細 胞 の エ ス ト ロ ゲ ン 受 容 体 に 影 響 す る の に
20 必要な MGA の最小濃度と同じ範囲である。この試験の投与量は、食肉中の残留に
21 ばく露されるヒトの最大摂取量よりも 17,000 倍も大きいことを考慮すると、ADI
22 の上限で消費を想定し、種差 (ウサギ対ヒト) によって不確実性が導入されたとし
23 ても、食品中に残留した MGA が、この薬で処置された動物の肉を消費するヒトに
24 なんらかのエストロゲン作用を示すことはほとんどない。MGA は、*in vitro* 及び *in*
25 *vivo* の両方で遺伝毒性作用がなく、このような閾値のない発がんメカニズムがなん
26 らかの役割を果たす可能性は低いことについても JECFA はまた確認した。

27 ③ プロゲステロゲンの活性に関しては、エストロゲン及びプロゲステロゲンの併用
28 経口避妊薬又はホルモン補充療法によりプロゲステロゲンにばく露されたヒトに
29 おいて、乳がんのリスクに小さいが有意な上昇がみられており、証拠から、プロゲ
30 ステロゲン様作用物質は、がんのイニシエーターとしてよりもプロモーターとして
31 作用することが示唆されている。プロゲステロゲン活性による比較推定に基づく
32 と、ヒトが肉を摂取することによる ADI 上限値での MGA 及び代謝物のばく露量は、
33 薬理学的に活性を示すような摂取量の 1/200~1/300 倍であり、プロゲステロン受
34 容体に測定可能な何らかの影響を生じる量、何らかの影響を及ぼす摂取量には至ら
35 ない。MGA はマウスに乳腺腫瘍を誘起するが、これは増殖活性を有するプロラク
36 チン分泌によるものであり、この影響に対する明らかな NOEL 0.5 mg/kg 体重/日
37 が得られている。この NOEL は、ADI 上限値のばく露よりも 15,000 倍も高い量で
38 ある。JECFA は、それゆえ、MGA 及びその代謝物の残留が乳がんの発達に何らか
39 の影響を及ぼすとは考えにくいと結論した。

40 ④ MGA のグルココルチコイド活性及び免疫抑制作用に関しては、新しい知見は得

1 られなかった。しかし、ヒトにおける MGA に対する副腎ホルモン応答性に対する
2 NOEL は、ADI 上限値のばく露量よりも少なくとも 10,000 倍高い量であることを
3 JECFA は確認した。同様に、免疫抑制作用に対する NOEL は ADI 上限値による
4 ばく露量よりも 1,000 倍高い量である。

5 総合的にみて、JECFA は、新たなデータは ADI を見直すためのいかなる根拠も提供
6 しないと結論した。一日当たり 0.25～0.5 mg/頭の用量で未経産牛に混餌投与した結果、
7 食肉中に残留した MGA 及びその代謝物のヒトへのばく露が、成人、子供、胚又は胎児
8 に対しなんらかの有害影響を示すとは考えにくい。(参照 5、29) [5: JECFA FAS61 -4.] [29:
9 TRS954]

10

11 2. FDA の評価

12 ~~FDA は ADI を設定していない。~~

13 連邦規則集 (CFR) 第 21 巻において、MGA の牛脂肪中の耐容量 (tolerance) は 25
14 ppb と設定されている (§556.380)³³。(参照 30) [30:21CFR556.380]

【事務局より】FDA において ADI が設定されているかを確認できなかったため、記載を削除しました。

15

16 3. 豪州政府の評価

17 豪州政府は、2000 年に MGA の ADI を設定している。

18 サルの経口投与による慢性毒性試験の 10 µg/kg 体重/日投与群におけるホルモン及び
19 月経周期の変化に基づき得られた NOEL 5 µg/kg 体重/日 (0.005 mg/kg 体重/日) に安
20 全係数 100 を適用し、ADI を 0.00005 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 31) [31:ADI
21 LIST]

22

³³ カッコ内は該当セクションを指す。

新規作成・未審議

IV. 食品健康影響評価

ウサギ、牛及びヒトにおける薬物動態試験の結果、投与後 168 時間における尿中排泄率から、MGA の吸収率は少なくとも 15%と算出された。MGA は血漿中よりも各組織に移行し、特に肝臓及び脂肪に高濃度に分布した。また、MGA は胎盤通過性を有した。脂肪中では未変化の MGA が多かった。MGA は主に胆汁を介して糞中排泄された。吸収された MGA は水酸化され、モノ又はジ水酸化代謝物となり、その後抱合化されて排泄された。

牛を用いた残留試験の結果から、126 日間 MGA を 0.5 mg/頭/日の用量で混餌投与した牛の最終投与 2 日後の組織中の MGA 濃度は全て LOQ (25 ng/g) 未満であった。

各種遺伝毒性試験により、MGA は生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたことから、MGA の ADI を設定することは可能であると判断された。

in vitro での各種ヒトホルモン受容体 (PR、GR、AR 及び ER) を用いたホルモン活性の試験から、MGA は第一にプロゲステロゲンとして、第二にグルココルチコイドとして生物作用を発揮すると結論付けられた。また、MGA のプロゲステロン活性は、プロゲステロンより強いことが示されていた。

各種毒性試験の結果から、MGA の投与による影響は、血清プロラクチンの上昇、乳腺発達、黄体の欠如及び子宮内膜過形成等であった。マウスを用いた発がん性試験において、1.5 mg/kg 体重/日投与群で乳腺腫瘍が誘発されたが、これは MGA の直接的な影響ではなく、MGA により分泌が促進されたプロラクチンの影響であることがプロラクチン阻害剤を用いた試験で明らかにされた。生殖発生毒性試験では、雌に発情抑制、排卵抑制及び分娩障害等がみられた。ウサギを用いた発生毒性試験では、0.8 及び 1.6 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂、彎曲足、臍ヘルニア及び不完全骨化等の形態異常 顕著な催奇形作用が認められたが、これは MGA のコルチコステロイド活性によるものと考えられた。江馬専門参考人ご修文

イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験と同時に行われた 1 世代繁殖毒性試験において、発情抑制及び分娩障害に基づく母動物に対する NOAEL は 2 µg/kg 体重/日と考えられた。また、アカゲザルを用いた 1 月経周期投与試験において、排卵抑制に基づく NOAEL は 1.5 µg/kg 体重/日と考えられた。さらに、カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験において、有意ではないが高用量投与群でみられたホルモン作用と一致する月経周期の変化がみられており、LOAEL は 5 µg/kg 体重/日と考えられた。

エンドポイントを判断するに当たっては、非ヒト霊長類における MGA のホルモン作用を最も鋭敏な指標とすることが適当と判断した。

アカゲザルを用いた 1 月経周期投与試験において、NOAEL の得られた用量とその一つ上の用量との公比が 10 と大きいことを考慮すると、実際の NOAEL は 1.5 µg/kg 体重/日より大きいと考えられ、また、カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験において得られた、有意ではない所見に基づく LOAEL は NOAEL に近いと考えられることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験の LOAEL を ADI の設定根拠とすることが適切と判断した。また、NOAEL に近い LOAEL であることから、安全係数として 2 を追加することが適当と判断した。

これらのことから、MGA の ADI の設定に当たっては、この LOAEL に安全係数とし

1 て 200 を適用し、0.025 µg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

2

3 以上より、MGA の食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用すること
4 が適当であると考えられる。

5

6

MGA 〇〇〇〇〇〇 µg/kg 体重/日

7

8 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認すること
9 とする。

【事務局より】

カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験において、有意でないが、高用量投与群でみられたホルモ作用と一致する性周期の変化を毒性とする場合には、LOAEL が 5 µg/kg 体重/日となりますが (5 µg/kg 体重/日の上の投与量は 10 µg/kg 体重/日)、一方で、アカゲザルの 1 月経周期投与試験で NOAEL が 1.5 µg/kg 体重/日が得られています。(1.5 µg/kg 体重/日の上の投与量は 15 µg/kg 体重/日)

以下について、ご議論をお願いいたします。

①ADI の根拠とする NOAEL/LOAEL

②安全係数

JECFA は、最も適切なエンドポイントは、非ヒト霊長類におけるプロゲステロン活性であると結論しています。また、LOEL の 5 µg/kg 体重/日が、NOEL に近い値であると考え、追加の係数を 2 としています。

→【山手専門参考人】本剤の ADI 設定はできると思います。「カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験の LOAEL を ADI の設定根拠とすることが適切と判断した。また、NOAEL に近い LOAEL であることから、安全係数として 2 を追加することが適当と判断した。」「200 を適用し 0.025 µg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。」の記載に同意します。

→【寺岡専門委員】原案で良いように思いますが、議論で導かれた結論に従います。

→【奥田専門参考人】原案に同意します。

10

1 表 29 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	10 日間亜急性毒性試験	0.033、0.166、0.33、1.3、3、5、7.5 (経口投与)	4.2 (最小有効量) 発情抑制
	20 日間亜急性毒性試験 ①	0、0.25、0.5、2.5、5、10、15、20、25、40 (混餌投与)	設定できず C3Han/f マウスで対照群の乳腺発達の程度が高い
	20 日間亜急性毒性試験 ②	0、0.5、1.5、2.5、5、10、25 (混餌投与) +MEA	設定できず 血清プロラクチン濃度及び乳腺発達の上昇
	20～21 日間亜急性毒性試験	0、0.05、0.25、0.5、1.5、2.5、5、25 (混餌投与)	1.5 体重増加
	30 日間亜急性毒性試験	0、1、3、10、30 (強制経口投与)	1 黄体の欠如
	24.5 か月間発がん性試験	0、0.017、17 (混餌投与)	— 乳腺がんの僅かで有意ではない増加
	27 か月間発がん性試験	0、0.5、1、1.5、2.5、5、10、15、25 (混餌投与)	1 乳腺腫瘍増加
	29 か月間発がん性試験	0、0.5、1.5、2.5、5、10、25 (混餌投与) +MEA 100 µg/匹/日 (皮下投与)	0.5 乳腺腫瘍発生
	33 か月間発がん性試験	0、0.017、17 (混餌投与)	— 乳腺がんの増加
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、1、3、10 (強制経口投与)	設定できず 副腎、子宮及び卵巣の重量低下
	90 日間亜急性毒性試験 ①	0、0.015、0.15、0.3 (混餌投与)	0.015 (最小有効量) 病理組織学的変化 (乳腺腫大)
	90 日間亜急性毒性試験 ②	0、0.055 (混餌投与)	設定できず 副腎、卵巣及び精巣の重量低下
	1 世代繁殖毒性試験	0、0.03、0.06、0.13、0.25、1 (混餌投与)	0.03 生殖毒性
	発生毒性試験①	2 (皮下投与)	設定されず
	発生毒性試験②	0、15、25、50、100 (皮下投与)	設定されず 持続性徐放製剤のトキシコカイネティクスの情報がない
ウサギ	22 日間亜急性毒性試験	20 (筋肉内投与)	設定できず Chol、Glu、LDH 及び ALP の上昇、肝腫大、筋肉萎縮及び副腎萎縮、グリコーゲン沈着、細胞質空胞化を伴う肝細胞腫脹、副腎球状帯の顆粒の減少
	発生毒性試験①	0、0.016、0.064、0.16、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4 (混餌投与)	児動物：0.4 発生毒性 (生存胎児数、平均同腹児及び胎児重量の低下)

〔酢酸メレンゲステロール〕

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
	発生毒性試験②	0、25、50 (筋肉内投与) 0、5、15 (筋肉内投与)	設定できず 持続性徐放製剤のトキシコカインेटィクスの情報がない
イヌ	29日間亜急性毒性試験	0、1、3、10 (経口投与)	設定できず 体重の軽度の低下及び摂餌量の増加、肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに副腎重量の低下、肝臓、尿細管上皮及び副腎束状層に脂肪染色陰性の淡明な細胞質を有する細胞
	2年間慢性毒性試験	0、0.001、0.002、 0.008/0.004 (経口投与)	0.001 ホルモン影響
	1世代繁殖試験①	0.001、0.005、0.01、0.02、 0.04、0.08 (経口投与)	設定できず NOAELを求めるには不十分な試験
	1世代繁殖試験②	0.1/匹 (経口投与)	設定できず 児の体重増加
	1世代繁殖試験③	0、0.001、0.002、 0.008/0.004 (経口投与)	0.002 雌の繁殖能 (発情抑制、分娩障害)
サル	1月経周期投与試験①	0、0.0015、0.015、0.075、 0.15 (経口投与)	0.0015 排卵抑制
	1月経周期投与試験②	0、0.0025、0.005、0.01 (経口投与)	設定できず LHのAUCの低下
	3月経周期投与試験	0、0.005、0.01、0.025 (経口投与)	0.005 (最小有効量) 月経周期の変化
牛	16日間投与試験	0.00016、0.00031、 0.00063、0.0013、0.0025、 0.005、0.01、0.02 (混餌投与)	設定できず 発情抑制
	投与試験②	0、0.0018 (混餌投与)	設定できず ホルモン濃度変化
	1世代繁殖毒性試験①	0、0.002 (混餌投与)	— 異常はみられなかった
	1世代繁殖毒性試験②	0、1 mg/頭 (混餌投与)	— 異常はみられなかった
毒性学的 ADI			0～ <u>0.030-00003</u> μmg/kg 体重/日 最小有効量： <u>50-005</u> μmg/kg 体重/日 SF：200
毒性学的 ADI 設定根拠資料			サル 3月経周期投与試験
ADI			0～ <u>0.030-00003</u> μmg/kg 体重/日

1 - : NOEL 等の記載なし

2

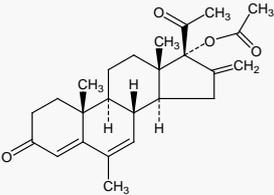
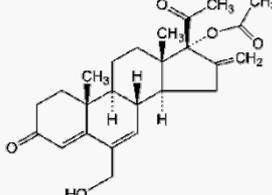
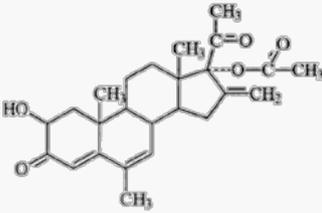
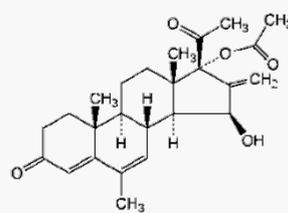
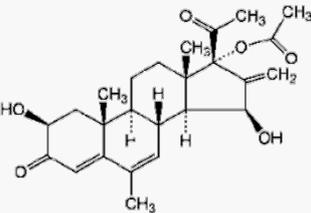
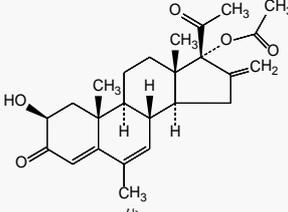
1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
A	2 α -hydroxy-MGA (17-acetoxy-2 α -hydroxy-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione)
B	2 β ,15 β -dihydroxy-MGA (17-acetoxy-2 β ,15 β -dihydroxy-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-dien-3,20-dione)
C	6'-hydroxy-MGA (17-acetoxy-6-hydroxymethyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione)
D	15 β -hydroxy-MGA (17-acetoxy-15 β -hydroxy-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-dien-3,20-dione)
E	2 β -hydroxy-MGA (17-acetoxy-2 β -hydroxy-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-dien-3,20-dione)

2

【事務局より】 化学名について追記いたしました。ご確認くださいませよう願いたします。

<参考：各代謝物の構造式>

<p>MGA</p> 	<p>代謝物 C :</p> 
<p>代謝物 A :</p> 	<p>代謝物 D :</p> 
<p>代謝物 B :</p> 	<p>代謝物 E :</p> 

3

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ 〔=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)〕
AR	アンドロゲン受容体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 〔=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)〕
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CFR	連邦規則集
Chol.	コレステロール
CONTAM パネル	The Panel on Contaminants in the Food Chain : EFSA の「フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル」
CYP	チトクローム P450
EFSA	欧州食品安全機関
ER	エストロゲン受容体
FSH	卵胞刺激ホルモン
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	ガスクロマトグラフィー・質量分析
Glu	グルコース (血糖) 値
GLP	優良試験所基準
GR	グルココルチコイド受容体
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	高速液体クロマトグラフィー・紫外吸光検出器
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LSC	液体シンチレーション計測
LD ₅₀	半数致死量
LC-MS	液体クロマトグラフィー・質量分析
LDH	乳酸脱水素酵素
LH	黄体形成ホルモン
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出限界
LOQ	定量限界
NMR	核磁気共鳴

NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
PR	プロゲステロン受容体
RBC	赤血球数
RIA	放射免疫測定法
SCVPH	The Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health
T _{1/2}	消失半減期
WBC	白血球数

1
2

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件
3 （平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2. The Merck Index. 15th Edition. 2013.
- 5 3. JECFA: Melengestrol Acetate: Toxicological evaluation of certain veterinary drug
6 residues in food. The fifty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Commit-
7 tee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 45, 2000 [JECFA
8 FAS45]
- 9 4. Duncan, G. W., Lester, S. C., Hendrix, J. W., Clark, J. J. & Webster, H. D: Biologi-
10 cal effects of melengestrol acetate. Fertility and sterility, 1964; 15: 419-432 [文献
11 (Duncan et al., 1964)]
- 12 5. ファイザー株式会社. 酢酸メレンゲステロール残留基準見直し用資料（全2巻）：
13 Melengestrol Acetate (MGA). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Addi-
14 tives. , 6 August 1999 [見直し用資料]
- 15 6. JECFA: Melengestrol Acetate: Toxicological evaluation of certain veterinary drug
16 residues in food. The seventieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Commit-
17 tee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No.61, 2009 [JECFA
18 FAS61]
- 19 7. Lange IG, Daxenberger A, Meyer HH, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE,
20 Veeramachaneni DN: Quantitative assessment of foetal exposure to trenbolone ace-
21 tate, zeranol and melengestrol acetate, following maternal dosing in rabbits. Xe-
22 nobiotica, 2002; 32(8): 641-651. [文献(Lange et al., 2002)]
- 23 8. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
24 Nutrition Paper 41/13, 2000 [FAO FNP41/13]
- 25 9. Krzeminski LF, Cox BL, Gosline RE: Fate of radioactive melengestrol acetate in
26 the bovine. Journal of agricultural and food chemistry, 1981; 29(2): 167-171 [文献
27 (Krzeminski et al., 1981)]
- 28 10. Daxenberger A, Meyer K, Hageleit M, Meyer HH.: Detection of melengestrol ace-
29 tate residues in plasma and edible tissues of heifers. The Veterinary quarterly.
30 1999 Oct; 21(4): 154-158. [文献 (Daxenberger et al., 1999)]
- 31 11. Cooper JM, Elce JS, Kellie AE: The metabolism of melengestrol acetate. The Bio-
32 chemical Journal. 1967 Sep; 104(3): 57-58. [文献 (Cooper et al., 1967)]
- 33 12. Tsukada A, Suemizu H, Murayama N, Takano R, Shimizu M, Nakamura M,
34 Yamazaki H: Plasma concentrations of melengestrol acetate in humans extrapo-
35 lated from the pharmacokinetics established in *in vivo* experiments with rats and
36 chimeric mice with humanized liver and physiologically based pharmacokinetic
37 modeling. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2013; 65: 316-24. [文献 (Tsu-
38 kada et al., 2013)]
- 39 13. JECFA: Melengestrol Acetate: Evaluation of certain veterinary drug residues in
40 food. The sixty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

- 1 Additives (JECFA). WHO Technical Report Series, No. 925, 2004 [JECFA TRS925]
- 2 14. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
3 Nutrition Paper 41/16, 2004 [FAO FNP 41/16]
- 4 15. Metzler M, Pfeiffer E: Genotoxic potential of xenobiotic growth promoters and
5 their metabolites. APMIS. 2001 Feb;109(2):89-95. [文献(Metzler & Pfeiffer, 2001)]
- 6 16. Kayani MA, Parry JM: The detection and assessment of the aneugenic potential
7 of selected oestrogens, progestins and androgens using the in vitro cytokinesis
8 blocked micronucleus assay. Mutation Research, 2008 Mar 12; 651(1-2): 40-45.
9 [文献 (Kayani & Parry, 2008)]
- 10 ~~D. Kranz S, Pfeiffer E, Metzler M: Formation of DNA adducts of melengestrol ac-~~
11 ~~etate in precision cut rat liver slices. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacol-~~
12 ~~ogy. 2002; 365 Supp 1: R140. [文献(Kranz et al., 2002)]~~
- 13 A. Joosten HFP, van Acker FAA, van den Dobbelen DJ, Horbach GJML, Krajnc
14 EI: Genotoxicity of hormonal steroids. Toxicology letters, 2004; 151(1): 113-134
15 [文献(Joosten et al., 2004)]
- 16 B. Brambilla G, Martelli A: Are some progestines genotoxic liver carcinogens? Muta-
17 tion Research, 2002; 512(2-3): 155-163 [文献(Brambilla, et al., 2002)]
- 18 17. Goyings LS, Sokolowski JH, Zimbelman RG, Geng S: Clinical, morphologic, and
19 clinicopathologic findings in Beagles treated for two years with melengestrol ace-
20 tate. American journal of veterinary research, 1977; 38(12): 1923-1931 [文献(Goy-
21 ings, et al., 1977)]
- 22 18. Schairer C: Progesterone receptors-animal models and cell signalling in breast
23 cancer. Implications for breast cancer of inclusion of progestines in hormone re-
24 placement therapies. Breast Cancer Research, 2002; 4(6): 244-248 [文献(Schairer,
25 2002)]
- 26 19. Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP: Progesterone Receptors in mammary
27 gland development and tumorigenesis. Journal of mammary gland biology and
28 neoplasia, 2003; 8(2): 205-214 [文献(Conneely et al., 2003)]
- 29 20. Zimbelman RG, Smith LW: Control of ovulation in cattle with melengestrol ace-
30 tate. I. Effect of dosage and route of administration. Journal of reproduction and
31 fertility, 1966; 11(2): 185-191 [文献(Zimbelman & Smith, 1966a)]
- 32 21. Zimbelman, RG, Smith LW: Control of ovulation in cattle with melengestrol ace-
33 tate. II. Effects on follicular size and activity. Journal of reproduction and fertility,
34 1966; 11(2): 193-201 [文献(Zimbelman & Smith, 1966b)]
- 35 22. Piedkalns J: Effect of melengestrol acetate on the bovine ovary. Zeitschrift fur Zell-
36 forschung und mikroskopische Anatomie, 1971; 122 (1): 85-110 [文献(Piedkalns,
37 1971)]
- 38 23. Corrigan ME, Drouillard JS, Spire MF, Mosier DA, Minton JE, Higgins JJ, et al:
39 Effects of melengestrol acetate on the inflammatory response in heifers challenged
40 with Mannheimia haemolytica. Journal of animal science. 2007 Jul; 85(7): 1770-

- 1 1779. [文献(Corrigan ME et al., 2007)]
- 2 24. Bauer ERS, Daxenberger A, Petri T, Sauerwein H, Meyer HHD: Characterisation
 3 of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen
 4 receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progestin receptor.
 5 APMIS. 2000; 108: 838-46. [文献(Bauer et al., 2000)]
- 6 25. EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the Scientific Committee on Veterinary
 7 Measures Relating to Public Health. Assessment of Potential Risks to Human
 8 Health from Hormone Residues in Bovine Meat and Meat Products. 1999
 9 [EC1999-Opinion]
- 10 26. EUROPEAN COMMISSION. Review of Specific Documents Relating to the
 11 SCVPH Opinions of 30 April 99 on the Potential Risks to Human Health from
 12 Hormone residues in Bovine Meat and Meat Products. 2000 [EC2000-Review]
- 13 27. EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the Scientific Committee on Veterinary
 14 Measures Relating to Public Health on Review of Previous SCVPH opinions of 30
 15 April 1999 and 3 May 2000 on the Potential Risks to Human Health from Hor-
 16 mone Residues in Bovine Meat and Meat Products. 2002 [EC2002-Opinion]
- 17 28. EFSA: Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a re-
 18 quest from the European Commission related to hormone residues in bovine meat
 19 and meat products. The EFSA Journal 510, 2007 [EFSA Journal, 2007]
- 20 29. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Seventieth report
 21 of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Tech-
 22 nical Report Series, No. 954, 2008 [JECFA TRS954]
- 23 30. FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations ti-
 24 tle 21) 21CFR556.380 Revised as of April 1, 2015. [21CFR556.380]
- 25 31. Australian Government Department of Health: ADI LIST. Acceptable Daily In-
 26 takes for Agricultural and Veterinary Chemicals. Current as of 31 December 2014.
 27 [ADI LIST]