

(案)

動物用医薬品評価書

クロルマジノン

【事務局】

- 12/25 の第 283 回調査会では、遺伝毒性試験までご審議いただきました。
- 薬物動態試験（3）、遺伝毒性試験については、前回の調査会でのご指摘について修正、確認結果を追記等しておりますのでご確認ください。
- 今回の調査会では、急性毒性試験～生殖発生毒性試験を中心にご確認お願いいたします。
- 参考資料 1 内分泌活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価の考え方（平成 30 年 6 月 1 日 動物用医薬品専門調査会決定）も適宜ご確認ください。
- コメント照会後の修正点は赤字にしております。
- コメント照会の結果、修正のご意見やコメントを頂いた箇所は目次で赤字にしておりますのでご確認ください。

令和 8 年（2026 年）2 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	<審議の経緯>..... 3
5	<食品安全委員会委員名簿>..... 3
6	<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>..... 4
7	要 約..... 5
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要 審議済み 6
9	1. 用途..... 6
10	2. 有効成分の一般名..... 6
11	3. 化学名..... 6
12	4. 分子式..... 6
13	5. 分子量..... 6
14	6. 構造式 6
15	7. 使用目的及び使用状況..... 6
16	II. 安全性に係る知見の概要..... 8
17	1. 薬物動態試験 審議済み 8
18	(1) 薬物動態試験 (ラット、イヌ) 8
19	(2) 薬物動態試験 (ラット) 8
20	(3) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト) 11
21	(4) 薬物動態試験 (イヌ、サル及びヒト) 13
22	(5) 薬物動態試験 (牛) 14
23	(6) 薬物動態試験 (山羊) 14
24	(7) 薬物動態試験 (ヒト) 14
25	(8) 薬物動態試験 (ヒト) 16
26	(9) 薬物動態試験 (ヒト) 17
27	(10) 代謝試験..... 17
28	2. 残留試験 審議済み 17
29	(1) 残留試験 (牛) 17
30	3. 遺伝毒性試験審議済み 18
31	4. 急性毒性試験 以降未審議 20
32	5. 亜急性毒性試験..... 21
33	(1) 21日間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料> 21
34	(2) 30日間亜急性毒性試験 (ラット②) 1977年..... 22
35	(3) 30日間亜急性毒性試験 (ラット③) 1970年..... 23
36	(4) 33日間亜急性毒性試験 (モルモット) 1976年..... 24
37	(5) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ①) 1978年..... 24
38	(6) 5か月又は7か月間亜急性毒性試験 (イヌ②) 26
39	(7) 20日間亜急性毒性試験 (牛) <参考資料> 27
40	6. 慢性毒性及び発がん性試験..... 28
41	(1) 発がん性試験 (マウス①) <参考資料> 1972年 28
42	(2) 発がん性試験 (マウス②) <参考資料> 1972年 29
43	(3) 発がん性試験 (マウス③) <参考資料> 試験年不明..... 30
44	(4) 発がん性試験 (マウス④) <参考資料> 1974年 31

1	(5) 発がん性試験 (マウス及びラット) <参考資料> 1979 年	31
2	(6) 6 か月間慢性毒性試験 (ラット) 1977 年	32
3	(7) 104 週間発がん性試験 (ラット) <参考資料> 1972 年	33
4	(8) 2~6 か月間投与試験 (モルモット) <参考資料>	34
5	(9) 5 年間発がん性試験 (イヌ) <参考資料> 1972~1977 年	34
6	7. 生殖発生毒性試験	37
7	(1) 3 世代繁殖生殖毒性試験 (マウス) <参考資料>	37
8	(2) 雄交配前投与試験 (ラット) 1978 年	38
9	(3) 雌交配前投与試験 (ラット) 1978 年	40
10	(4) 妊娠初期投与試験 (ラット) 1978 年	41
11	(5) 妊娠中期投与発生毒性試験 (マウス①) 1978 年	42
12	(6) 器官形成期投与発生毒性試験 (マウス②) 1966 年	44
13	(7) 発生毒性試験 (マウス③) <参考資料>	45
14	(8) 器官形成期投与/発生毒性試験 (ラット①) 1978 年	46
15	(9) 妊娠中期投与発生毒性試験 (ラット②) 1978 年	47
16	(10) 器官形成期投与発生毒性試験 (ウサギ①) 1966 年	48
17	(11) 器官形成期投与発生毒性試験 (ウサギ②) 1978 年	49
18	(12) 生殖発生毒性試験 (イヌ、豚及び牛) <参考資料>	50
19	<別紙 1 : 代謝物略称>	51
20	<別紙 2 : 検査値等略称> (審議後整理します。)	55
21	<参照>	57
22		
23		
24		
25		
26		

1 <審議の経緯>

- 2007年 2月 5日 厚生労働大臣から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0205009号）、関係資料の接受
- 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 11月 13日 第282回動物用医薬品専門調査会
- 2025年 12月 25日 第283回動物用医薬品専門調査会
- 2026年 2月 5日 第285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

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (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)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進	山本 茂貴
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 淑子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

(2021年6月30日まで)	(2024年6月30日まで)
佐藤 洋 (委員長)	山本 茂貴 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)	浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹	川西 徹 (委員長代理 第二順位)
吉田 緑	脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり	香西 みどり
堀口 逸子	松永 和紀
吉田 充	吉田 充

(2026年1月6日まで)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
祖父江 友孝 (委員長代理 第二順位)
頭金 正博 (委員長代理 第三順位)
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

(2026年1月7日から)

祖父江 友孝 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
頭金 正博 (委員長代理 第二順位)
春日 文子 (委員長代理 第三順位)
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

1

2 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2025年10月1日から)

石塚 真由美 (座長)	大山 和俊	内木 綾
小川 久美子 (座長代理*)	熊本 隆之	中西 剛
赤沼 三恵	齋藤 文代	平塚 真弘
石川 さと子	島田 美樹	山本 昌美
笛吹 達史	寺岡 宏樹	

* : 2025年11月13日から

3

4

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

要 約

ホルモン剤である「クロルマジノン」(CAS No.1961-77-9) について、EMEA 及び IARC 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要 **審議済み**

2 1. 用途

3 ホルモン剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：クロルマジノン

7 英名：Chlormadinone

9 3. 化学名

10 クロルマジノン

11 IUPAC：6-Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione

12 CAS No.：1961-77-9

14 クロルマジノン酢酸エステル

15 IUPAC：6-Chloro-3,20-dioxopregna-4,6-diene-17-yl acetate

16 CAS No.：302-22-7

18 4. 分子式

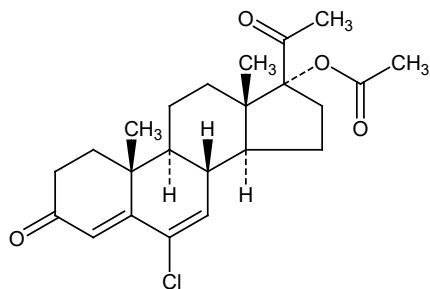
19 $C_{21}H_{27}ClO_3$ (クロルマジノン酢酸エステル： $C_{23}H_{29}ClO_4$)

21 5. 分子量

22 362.89 (クロルマジノン酢酸エステル：404.93)

24 6. 構造式

クロルマジノン酢酸エステル：



(参照 1、2)

25

26 **【石川専門委員】**

27 (参照 2 について) 第 16 改正日本薬局方を参照していますが、現行は第 18 改正で
28 す。クロルマジノン酢酸エステルの収載を確認しました。

29

30 7. 使用目的及び使用状況

31 クロルマジノンは、1959 年に米国 Syntex 社により開発された 17 α -アセトキシ
32 プロゲステロン誘導体である。黄体ホルモンとしての作用を示す合成プロゲステロ
33 ンであり、視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモンの放出を阻害すること
34 により、脳下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌を阻害する。通常、クロルマジノン
35 酢酸エステル (CMA: Chlormadinone acetate) が用いられる。(参照 2、3)

36 EU では、2000 年時点では、発情の同期化を目的に、牛に対して 12 mg/頭/日、
37 羊及び山羊に対して 2.5 mg/頭/日、馬に対して 12 mg/頭/日の用量で 20 日間までの

1 反復経口投与により用いられていた（参照 3）。2025 年時点では、牛に対する製剤
2 が承認されている（参照 4）。

3 日本では、家畜を対象とした動物用医薬品の承認はないが、過去、雌イヌの発情
4 抑制を効能又は効果とする徐放性インプラント剤（頸部皮下に通常 10.0～20.0
5 mg/kg を移植投与）が動物用医薬品として承認されていた（参照 5）。また、人用
6 医薬品として、無月経、月経周期異常、機能性子宮出血、前立腺肥大症、前立腺が
7 ん等の治療を効能又は効果とする経口錠が承認されている（参照 6、7）。

8 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている（参照 8）。

9
10

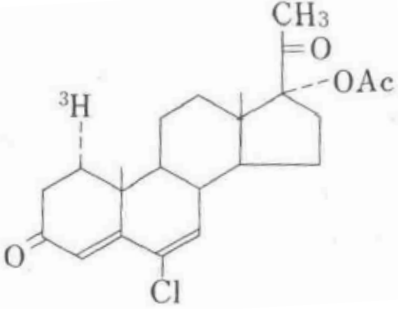
1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、EMEA 及び IARC 評価書等を基に、クロルマジノンの毒性に関
3 する主な知見を整理した。

4 代謝物略称、化学名及び構造式を別紙 1 に、検査値等略称を別紙 2 に示した。

5 各種動態及び代謝試験で用いられた CMA の放射性標識化合物については、以下
6 の略称を用いた。

7
8 表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[1 α - ³ H]-CMA	 <p>(参照 12)</p>
[¹⁴ C-Acetoxy]-CMA	-
[1-2- ³ H]-CMA	-
[¹⁴ C]-CMA	¹⁴ C で標識したもので標識位置が不明なもの
[³ H]-CMA	³ H で標識したもので標識位置が不明なもの
標識 CMA	放射標識種及び標識位置が不明のもの

9
10 1. 薬物動態試験 **審議済み**

11 (1) 薬物動態試験 (ラット、イヌ)

12 ラット (系統、性別及び匹数不明) に CMA を経口投与すると、速やかに吸収さ
13 れ、投与 30~60 分以内に C_{max} に達し、T_{1/2} はラットでは 16 時間、イヌでは 30 時
14 間であった。(参照 3)

15
16 (2) 薬物動態試験 (ラット)

17 ① 単回経口投与

18 ラット (Wistar 系、体重: 185~213 g、雄 3 匹/時点) に、[1 α -³H]-CMA を単回
19 経口投与 (20 mg/kg 体重 [13 μ Ci/匹相当]) し、薬物動態試験が実施された。投与
20 後 0.5~48 時間までの 8 時点で採取した血清及び諸臓器組織中の放射能濃度を測
21 定した。なお、諸臓器組織は燃焼処理後、血清は直接ジオキサンシンチレーターを
22 加え、LSC により総 ³H 量を測定した。また、血清に CMA を加えてヘプタン抽出
23 後、TLC で分離した CMA 部分をとり、MeOH から再結晶を繰り返した後、この
24 比放射能から血清中未変化体 CMA-³H を測定した。

25 結果を表 2 に示した。

26 放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓及び脂肪で高かった。放射能濃度は、
27 脳、肝臓、胃及び精嚢では投与 0.5 時間後で、その他の臓器、血清及び未変化体で
28 は概ね投与 2 時間後で最高値となった。その後放射能濃度は経時的に減衰し、消失
29 半減期は、肝臓、腎臓及び脂肪で 13~16 時間、副腎はやや長く 28 時間、血清中の
30 未変化体は 9 時間、その他の臓器では約 10 時間であった。(参照 9)

1
2
3

表2 ラットにおける[1 α -³H]-CMAの単回経口投与後の
組織中及び血清中放射能濃度 (dpm/mg) (平均 \pm 標準誤差)

測定対象	投与後時間								T _{1/2} ^a
	0.5	1	2	4	8	15	24	48	
脳	13.0 \pm 5.5	8.6 \pm 1.4	9.3 \pm 1.3	5.6 \pm 0.3	4.9 \pm 0.3	4.2 \pm 0.2	2.5 \pm 0.2	1.6 \pm 0.2	-
下垂体	30.9 \pm 1.4	26.6 \pm 3.0	32.6 \pm 5.3	10.0 \pm 1.3	12.4 \pm 0.4	17.1 \pm 2.9	11.0 \pm 1.3	5.9 \pm 1.1	-
胸腺	7.9 \pm 0.1	8.2 \pm 0.5	10.0 \pm 1.6	6.8 \pm 0.8	5.3 \pm 0.9	5.2 \pm 0.4	2.0 \pm 0.4	1.6 \pm 0.1	-
肺	11.2 \pm 0.5	13.8 \pm 0.4	16.4 \pm 3.2	13.3 \pm 1.5	9.6 \pm 2.0	9.0 \pm 0.9	4.4 \pm 0.9	2.3 \pm 0.1	10
心臓	12.7 \pm 0.5	13.4 \pm 0.9	19.6 \pm 3.4	12.2 \pm 2.4	8.7 \pm 1.6	8.7 \pm 1.5	93.4 \pm 1.0	1.8 \pm 0.1	10
肝臓	139.2 \pm 2.9	112.9 \pm 2.6	124.8 \pm 17.8	88.5 \pm 8.2	65.2 \pm 12.9	60.0 \pm 8.2	29.5 \pm 13.9	6.3 \pm 1.0	14
腎臓	44.9 \pm 4.1	42.6 \pm 2.6	54.1 \pm 8.1	46.6 \pm 3.0	35.6 \pm 8.1	31.8 \pm 3.9	17.2 \pm 7.6	5.4 \pm 0.4	13
脾臓	11.0 \pm 1.1	12.2 \pm 0.9	17.7 \pm 3.9	17.4 \pm 3.0	11.3 \pm 4.5	11.8 \pm 1.0	5.6 \pm 1.6	2.4 \pm 0.5	-
胃	56.6 \pm 14.7	33.9 \pm 2.8	28.6 \pm 1.2	19.5 \pm 4.2	9.7 \pm 2.5	10.4 \pm 1.2	5.1 \pm 2.3	2.3 \pm 0.2	-
副腎	41.0 \pm 13.2	32.2 \pm 2.8	41.7 \pm 6.5	27.4 \pm 7.3	23.5 \pm 6.8	24.9 \pm 4.3	18.5 \pm 3.0	15.7 \pm 0.4	28
前立腺	16.2 \pm 3.0	16.0 \pm 0.5	23.7 \pm 4.6	19.9 \pm 4.9	13.2 \pm 4.7	17.0 \pm 2.6	5.5 \pm 1.4	5.1 \pm 0.5	10
精囊	10.2 \pm 0.8	9.9 \pm 1.6	9.7 \pm 2.5	9.7 \pm 1.1	6.4 \pm 1.8	5.6 \pm 0.5	3.8 \pm 0.8	2.1 \pm 0.1	-
精巣	6.6 \pm 0.2	6.7 \pm 0.2	8.2 \pm 1.2	6.8 \pm 1.2	5.4 \pm 1.5	4.2 \pm 1.0	2.2 \pm 0.3	1.7 \pm 0.2	11
脂肪	18.3 \pm 1.8	28.1 \pm 1.2	56.8 \pm 13.7	48.8 \pm 17.6	36.8 \pm 3.4	29.7 \pm 3.0	12.8 \pm 1.6	5.6 \pm 1.2	16
筋肉	8.1 \pm 1.1	8.5 \pm 0.8	12.3 \pm 2.3	12.1 \pm 0.5	8.5 \pm 0.8	9.2 \pm 1.4	3.3 \pm 0.7	1.9 \pm 0.1	10
血清	6.6 \pm 0.3	6.6 \pm 0.7	9.3 \pm 1.5	7.5 \pm 0.9	6.0 \pm 1.8	-	-	-	-
血清中 未変化体	3.3 \pm 0.4	3.4 \pm 0.4	5.2 \pm 1.1	3.5 \pm 0.4	2.0 \pm 0.4	-	0.53 \pm 0.2	0.1 \pm 0.01	9

4 a: 投与後 4~48 時間の消失半減期 (時間)
5 -: データなし又は未算出

6
7

② 反復経口投与

8 ラット (Wistar 系、体重: 240~280 g、雄 5 匹/時点) に、[1 α -³H]-CMA を 4 週
9 間反復経口投与 (20 mg/kg 体重/日 [8 μ Ci/匹相当]) し、薬物動態試験が実施され
10 た。投与開始 1、2、3 及び 4 週後の 4 時点で採取した諸臓器について燃焼処理後、
11 総放射能濃度を LSC で測定した。

12 結果を表 3 に示した。

13 いずれの臓器でも単回投与後 24~48 時間と同様の数値レベルを示し、反復経口
14 投与による放射能濃度の顕著な増加はみられなかった。(参照 9)

1
2
3

表3 ラットにおける[1α-³H]-CMAの反復経口投与後の
組織中放射能濃度 (dpm/mg) (平均 ± 標準誤差)

測定対象	投与開始後			
	1週	2週	3週	4週
脳	2.2 ± 0.8	1.3 ± 0.1	1.8 ± 0.4	2.2 ± 0.3
下垂体	5.4 ± 0.5	6.4 ± 0.7	5.7 ± 0.3	7.1 ± 0.5
胸腺	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2	3.6 ± 1.0	3.3 ± 0.2
肺	2.2 ± 0.3	2.8 ± 0.4	6.6 ± 1.7	5.3 ± 0.6
心臓	2.3 ± 0.3	3.6 ± 1.0	6.2 ± 2.1	5.7 ± 1.2
肝臓	24.0 ± 2.7	24.9 ± 2.6	33.7 ± 4.9	32.4 ± 5.8
腎臓	6.2 ± 0.8	7.6 ± 0.8	11.0 ± 2.4	9.7 ± 1.4
脾臓	2.4 ± 0.2	4.2 ± 0.5	6.8 ± 1.6	8.0 ± 1.9
胃	2.8 ± 0.5	4.5 ± 0.8	4.3 ± 0.5	5.9 ± 1.7
副腎	13.9 ± 0.8	17.8 ± 1.4	17.0 ± 1.3	18.9 ± 2.0
前立腺	2.6 ± 0.2	3.6 ± 0.5	3.1 ± 0.4	4.5 ± 0.8
精囊	2.0 ± 0.6	2.5 ± 0.4	2.8 ± 0.7	4.0 ± 0.5
精巣	1.7 ± 0.3	2.2 ± 0.5	4.2 ± 0.8	4.1 ± 0.9
脂肪	9.5 ± 1.2	19.4 ± 5.2	15.3 ± 1.6	15.2 ± 1.9
筋肉	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.2	2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.6

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

③ 単回経口投与 (妊娠動物)

妊娠ラット (系統不明、体重：218～260 g、3匹/時点) に、[1α-³H]-CMA を妊娠20日に単回経口投与 (20 mg/kg 体重 [10.3 μCi/匹相当]) し、薬物動態試験が実施された。経口投与1、2、15及び24時間後に母動物の諸臓器、胎盤及び胎児を採取し、それぞれの放射能濃度をLSCで測定した。

結果を表4に示した。

放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、副腎及び卵巣で高かった。胎児の肝臓及び筋肉の放射能濃度は比較的 low、概ね母動物の筋肉程度であり、胎盤を介した胎児移行は少ないことが示された。(参照9)

表4 ラットにおける[1α-³H]-CMAの単回経口投与 (妊娠20日) 後の
母動物及び胎児の組織中放射能濃度 (dpm/mg) (平均 ± 標準誤差)

測定対象		投与後時間			
		1	2	15	24
母動物	脳	6.9 ± 0.4	9.8 ± 0.4	2.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1
	下垂体	21.6 ± 1.6	24.9 ± 4.4	10.4 ± 1.1	7.1 ± 0.2
	胸腺	10.9 ± 0.8	15.8 ± 1.5	5.8 ± 0.9	3.4 ± 0.3
	肺	14.8 ± 1.1	20.1 ± 1.3	10.1 ± 0.7	6.2 ± 0.5
	心臓	15.1 ± 0.4	20.9 ± 1.6	9.3 ± 1.1	5.5 ± 0.5
	肝臓	137.2 ± 4.1	201.9 ± 24	86.1 ± 3.7	44.2 ± 1.3
	腎臓	42.1 ± 1.0	47.9 ± 5.8	23.9 ± 1.3	12.3 ± 0.5
	脾臓	14.2 ± 0.3	18.1 ± 2.8	9.5 ± 1.4	5.3 ± 0.2
	胃	31.8 ± 1.8	25.4 ± 0.4	11.0 ± 2.2	5.9 ± 0.5
	副腎	40.0 ± 2.2	57.7 ± 7.6	24.4 ± 1.4	13.8 ± 0.5
	脂肪	47.5 ± 4.6	78.5 ± 38.6	64.8 ± 5.5	25.2 ± 1.0

	筋肉	8.8 ± 0.5	12.2 ± 2.7	6.8 ± 1.1	3.1 ± 0.4
	卵巣	31.0 ± 2.2	47.2 ± 7.4	19.2 ± 1.0	14.2 ± 0.6
	子宮	12.3 ± 1.9	13.2 ± 2.9	6.8 ± 0.4	4.2 ± 0.2
	胎盤	10.7 ± 0.1	19.1 ± 4.6	7.6 ± 1.0	4.2 ± 0.1
胎児	肝臓	11.4 ± 0.6	10.6 ± 2.8	8.1 ± 1.0	4.7 ± 0.1
	筋肉	12.7 ± 2.4	11.8 ± 0.2	6.9 ± 1.3	4.7 ± 0.1

④ 全身オートラジオグラフィー

ラット (Wistar 系、体重：200 g 前後、雄) に、一夜絶食後、 $[^{14}\text{C}\text{-Acetoxy}]\text{-CMA}$ (溶媒：Tween80) を単回経口投与 (50 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 2、24 及び 72 時間後に全身オートラジオグラムを作成した。

投与 2 時間後における臓器への分布は、肝臓で最も高く、次いでハーダー腺、副腎皮質、褐色脂肪であり、心筋、白色脂肪、唾液腺にも放射能活性がみられたが、その他の組織は低い活性であった。投与 24 時間後では肝臓、ハーダー腺及び胃壁で低い活性がみられたが、投与 72 時間後には痕跡程度に減衰した。島田専門委員 (参照 9)

(3) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)

ラット (Wistar 系、体重：約 300 g、性別不明) に、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$ 2 mg (5 μCi) /mL (溶媒：Tween 80 生理食塩水) 及び非標識 CMA (20 mg/匹) をそれぞれ 10 及び 20 匹に単回経口投与後、4 日間、尿及び糞を採取した。ウサギ (系統不明、体重：約 3 kg、雄) については詳細不明であるが、投与後、尿及び糞を採取した。イヌ (体重：約 10~15 kg、雄) には、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$ (1.45 mg、50 μCi) /20%DMSO 生理食塩水を 2 匹に静脈内投与し、非標識 CMA 混合飼料を 3 匹に給餌して、尿及び糞を毎日 7 日間にわたって採取した。ヒト (前立腺がん患者、7 名) には非標識 CMA 80 mg をゼラチンカプセルで 2 日間投与し、最終投与後から 4 日間にわたって、尿及び糞を採取した。以上の試料について放射エネルギーを LSC で測定した。

また、胆管カニュレーションを施したラット、ウサギ及びイヌに、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$ (0.18~1.5 mg、50~78 μCi) /20%DMSO 生理食塩水を単回静脈内投与した。また、非標識 CMA をラット及びウサギに 100 mg/kg 体重/Tween 80 生理食塩水、イヌ (3 匹) に 150 mg/kg 体重を単回経口投与 (ゼラチンカプセル) した。これらの動物から投与 48 時間後まで経時的に胆汁を採取した。尿、糞及び胆汁抽出物をカラムクロマトグラフィー又は TLC で分離して、UV、IR、NMR 又は MS スペクトル法を用いて代謝物の構造推定を行った。

結果を表 5 及び表 6 に示した。

CMA の排泄には種差がみられた。投与後 7 日間でウサギでは 38%TAR 及び 34%TAR がそれぞれ尿及び糞中に排泄され、ラット及びイヌでは主に糞中に排泄され、それぞれ 42%TAR 及び 34%TAR を示した。胆汁中の総排泄量は、投与 24 時間後までにラットで 80%TAR、イヌでは 18%TAR であり、ウサギでは投与 48 時間後までに約 60%TAR であった。糞中排泄の大部分は胆汁排泄が寄与していると考えられ、天然のステロイドと比較した排泄遅延は腸肝循環の関与が示唆された。

CMA 投与後の尿、糞又は胆汁から未変化体及び非抱合型の代謝物として 13 化合物 (代謝物 A~M) が、抱合型の代謝物として 3 化合物 (代謝物 N~P) が検出された。

主要代謝物の一つである代謝物 B はラット胆汁中において大部分がグルクロン

1 酸抱合されていた。その異性体である代謝物 A はラット胆汁中には検出されな
 2 かったが、ラット糞中並びにヒト尿及び糞中の主要代謝物であった。CMA の酸化的
 3 代謝として少なくとも 3 種 (1-、2-、及び 15-水酸化) がみられた。また、ジヒド
 4 ロキシ体の水酸基の配置には種差がみられた。ラット、ウサギ及びヒトの主要代謝
 5 物は代謝物 I 及び J で、それらの中間体である代謝物 C も検出された。代謝物 H
 6 はイヌのみ、代謝物 G はラットのみから検出された。

7 ラット及びイヌの胆汁中の主要代謝物はグルクロン酸抱合体である代謝物 N、O
 8 及び P で、遊離代謝物は少量であり、グルコシドや硫酸抱合体はみられなかった。
 9 (参照 10)

10
 11 表 5 ラット、ウサギ及びイヌにおける[1 α -³H]-CMA 単回投与後の
 12 尿及び糞中放射エネルギー (%TAR)

投与後日 数	ラット		ウサギ		イヌ	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞
1	8.1	29.8	6.6	3.1	1.2	0.5
2	4.6	6.2	4.5	11.5	2.6	10.3
3	1.1	6.0	7.4	8.6	1.0	10.4
4	-	-	3.5	4.0	0.3	8.3
5	-	-	4.3	3.3	0.6	1.0
6	-	-	1.8	3.9	0.3	2.5
7	-	-			0.6	1.0
合計	13.8	42.0	38.1	34.4	6.6	34.0

13 -: データなし

14
 15 表 6 ラット、イヌ、ウサギ及びヒトにおける[1 α -³H]-CMA 又は非標識 CMA 投与
 16 後の尿、糞及び胆汁中代謝物 (%)

化合物	ラット		イヌ		ウサギ	ヒト	
	糞	胆汁	糞	胆汁	胆汁	尿	糞
未変化体	40	10	45	7	5	5	-
代謝物 A	14	ND	ND	ND	ND	10	12
代謝物 B	1	14	ND	ND	ND	ND	ND
代謝物 C	ND	4	ND	19	20	10	ND
代謝物 D、E	4	ND	11	ND	15	10	10
代謝物 F	1	2	ND	27	2	1	-
代謝物 G	6	10	ND	ND	ND	ND	ND
代謝物 H	ND	ND	4	ND	ND	ND	ND
代謝物 I	6	10	12	6	6	10	1
代謝物 J	17	44	ND	ND	25	30	1
代謝物 K、L	ND	2	ND	ND	ND	8	ND

17 ND : 不検出 (検出限界値は不明)

18 -: データなし

19
 20 **【事務局】**

21 表の下の「ND : 不検出」との記載について、12/25 の調査会で島田専門委員より、
 22 不検出と記載するか検出限界未満と記載するか過去の記載に合わせるようご指摘を
 23 いただいたため、過去の評価書を確認し「検出限界値は不明」と追記しました。

1 (4) 薬物動態試験 (イヌ、サル及びヒト)

2 イヌ (ビーグル種、性別及び匹数不明)、サル (アカゲサル、性別及び匹数不明)
3 及びヒト (性別及び人数不明) に標識 CMA を投与 (投与経路不明) して、薬物動
4 態試験が実施された。

6 ① 分布及び排泄

7 薬物動態学的パラメーター並びに尿及び糞中排泄率を表 7 に示した。

8 $T_{1/2}$ は、サルではヒトより顕著に短かったが、他の全てのパラメーターについて
9 はサルとヒトとで本質的に同様であった。一方、イヌにおいては、 $T_{1/2}$ のみヒトと
10 同様であった。

11 ヒト及びサルとも薬物は糞中よりも尿中に多く排泄されたが、イヌでは糞中に多
12 く排泄された。見かけの V_d は、イヌではヒト及びサルよりはるかに大きく、また、
13 排泄速度が遅かった。これらについて著者らは、イヌではある特定の組織が、CMA
14 に対してとりわけ大きな親和性を持っていると考察ことを示している。島田専門委
15 員 (参照 11)

16
17 表 7 イヌ、サル及びヒトにおける標識 CMA 投与後の薬物動態パラメーター
18 並びに尿及び糞中放射エネルギー

種	$T_{1/2}$ (時間)	V_d (L/kg)	放射エネルギー (%TAR) ^a		
			尿	糞	総計
イヌ	54	20	9	39	48
サル	19	6	36	28	64
ヒト	50	8	38	26	64

19 a: サンプル収集期間はイヌ及びサルで 6 日間、ヒトで 5 日間

21 ② 代謝

22 血漿中の代謝物及び全体に対する割合を表 8 に示した。血漿中の第一次代謝物は
23 暫定的に α と β のアリル型アルコールと同定された。3 α -アリル型アルコールへの
24 代謝は、ヒトと比較して、イヌでは無視でき、サルではヒトよりもイヌに近かった。
25 3 β -アリル型アルコールへの代謝は、3 種の動物種で同程度であった。しかし、3 α -
26 アリル型アルコールと 3 β -アリル型アルコールの血中濃度比は、サル及びヒトに対
27 し、イヌでは大きく異なっていた。

28 また、標識 CMA 投与 24 時間後までの血中遊離体及び抱合体の割合は、イヌで
29 はヒトやサルと比較して、遊離体が顕著に多いことが示された。(参照 11)

30
31 表 8 イヌ、サル及びヒトにおける標識 CMA 投与後の血漿中代謝物 (%)

種	プール試料 ^a	CMA	3 α -アリル型 アルコール	3 β -アリル型 アルコール	比率 (3 α /3 β)
イヌ	1 及び 2	64 ^b	1	12	0.08
サル	1	45	4	18	0.2
	2	15	17	7	2
ヒト	1	28	65	8	8
	2	54	38	11	3

32 a: イヌ及びサルのプール試料 1 は投与 5、15 及び 30 分後の試料を、プール試料 2 は投与 1、
33 2、4、8 及び 24 時間後の試料を合計したものである。ヒトのプール試料 1 は投与 1 及び 3
34 時間後の試料を、プール試料 2 は投与 6、9 及び 24 時間後の試料を合計したものである。

1 b: 血漿中の CMA 遊離体の相対的な最高濃度は、投与後早い時期にみられた。

2 3 (5) 薬物動態試験 (牛)

4 牛 (品種、性別及び頭数不明) に CMA を単回経口投与すると、速やかかつ完全
5 に吸収され、投与約 5 時間後に C_{max} (106.6 ng/mL) に達する。初回肝通過時に集
6 中的に代謝が行われ、かなりの程度の量が体循環せずに胆汁中に排泄される。血漿
7 中には 2 種類の代謝物が未変化体と比較して低い濃度 (未変化体血漿中濃度の 1%
8 及び 15%) で認められた。未変化体は約 14 時間の $T_{1/2}$ で体循環から消失した。主
9 要排泄経路は糞中で、約 60% TAR が投与 36 時間後までに回収され、そのうち、8%
10 が未変化体で残りが代謝物であった。投与 36 時間後までの尿中排泄量は 0.1% TAR
11 未満であった。

12 血漿中の代謝物は 2 種類しか存在せず、それらの濃度はそれぞれ未変化体の C_{max}
13 の 2% 及び 15% であった。未変化体の T_{max} は 5 時間で、2 種類の代謝物の T_{max} は
14 8.8 及び 10 時間であった。2 種類の代謝物は未変化体の排泄後に排泄される。乳汁
15 中の代謝物の濃度は未変化体濃度の 2% 未満であった。(参照 3)

16 17 (6) 薬物動態試験 (山羊)

18 山羊 (雌 1 頭、体重: 40 kg) に、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$ を単回静脈内投与 (1.45 mg/kg
19 体重[733 $\mu\text{Ci}/\text{頭}$]) し、薬物動態試験が実施された。投与 72 時間後まで経時的に血
20 清及び乳汁を採取し、それぞれの 1 mL あたりの総放射能濃度並びにそれぞれの酢
21 酸エチル抽出物とそれらから TLC により分離した未変化体及び代謝物 A 画分の放
22 射能濃度を LSC で測定した。

23 乳汁中の総放射能濃度は血清中よりも若干高く、投与 72 時間後までの乳汁中排
24 泄は総投与量の 0.24% であった。酢酸エチル抽出物、未変化体画分及び代謝物 A 画
25 分の放射能濃度は血清及び乳汁ともにほぼ同様の減衰曲線を示した。乳汁中総放射
26 能濃度の $T_{1/2}$ は第 1 相で 3 時間、第 2 相で 48 時間であり、血中半減期とほぼ同等
27 であった。(参照 12)

28 29 (7) 薬物動態試験 (ヒト)

30 ① 単回投与試験 (健康成人男性)

31 健康成人男性 (8 名/群) に CMA 50 mg 錠 (徐放性製剤) を 1 錠若しくは CMA
32 25 mg 錠 (普通製剤) を 1 錠又は 2 錠の用量で空腹時に経口投与後、経時的に採血
33 及び蓄尿を行い、血漿中及び尿中の CMA 濃度を GC-MS で測定した。

34 薬物動態パラメーターを表 9 に示した。

35 CMA の尿中未変化体排泄については、いずれの群においても投与量の 0.14~
36 0.21% と極めて低かった。これは CMA が大部分糞中に排泄されることによると考
37 えられた。(参照 13)

38
39 表 9 健康成人男性を対象とした CMA の単回経口投与試験における
40 薬物動態パラメーター (平均 \pm 標準誤差)

	投与量 (mg/人)		
	50 (徐放性製剤)	25 (普通製剤)	50 (普通製剤)
T_{max} (hr)	5.1 \pm 0.6	3.8 \pm 0.6	2.8 \pm 0.5
C_{max} (ng/mL)	22.6 \pm 2.2	18.8 \pm 1.8	31.2 \pm 3.1
$T_{1/2}$ (hr)	10.2 \pm 1.1	6.9 \pm 0.5	7.8 \pm 0.7

AUC (ng·hr/mL)	352.7 ± 37.5	199.9 ± 18.2	317.8 ± 40.5
投与 24 時間後までの尿中 未変化体総排泄量 (μg)	70.7 ± 9.2 (0.14) ^a	52.6 ± 8.9 (0.21) ^a	85.5 ± 8.8 (0.17) ^a

a : ()内は%TAR

② 単回投与試験 (健康成人男性)

健康成人男性 (6 名/群) に CMA 50 mg 錠 (徐放性製剤) 1 錠を空腹時又は食後 30 分に経口投与若しくは CMA 25 mg 錠 (普通製剤) 1 錠を食後 30 分に経口投与後、経時的に採血及び蓄尿を行い、血漿中及び尿中の CMA 濃度を GC-MS で測定した。

薬物動態パラメーターを表 10 に示した。

食後に投与した場合の血漿中濃度は空腹時投与に比べて C_{max} 及び AUC が増加したが、これは主として食事摂取により分泌が亢進した胆汁による CMA の溶解性の増加によるものと考えられた。(参照 14)

表 10 健康成人男性を対象とした CMA の単回経口投与試験における
薬物動態パラメーター (平均 ± 標準誤差)

	徐放性製剤 (50 mg/人)		普通製剤 (25 mg/人)
	空腹時投与	食後投与	食後投与
T_{max} (hr)	6.0 ± 1.2	6.0 ± 0.4	3.0 ± 0.7
C_{max} (ng/mL)	28.5 ± 3.2	40.3 ± 3.0	34.1 ± 4.4
$T_{1/2}$ (hr)	7.5 ± 1.1	10.5 ± 1.0	8.0 ± 0.6
AUC (ng·hr/mL)	332.7 ± 59.3	541.1 ± 45.8	277.0 ± 20.2

③ 反復投与試験 (成人男性)

前立腺肥大症患者 (男性 7 名/群) に CMA 50 mg 錠 (徐放性製剤) を 1 日 1 錠 (朝食後 30 分) 又は CMA 25 mg 錠 (普通製剤) を 1 回 1 錠、1 日 2 回 (朝食後 30 分及び夕食後 30 分)、6 日間経口投与し、経時的に採血及び蓄尿を行い、血漿中及び尿中の CMA 濃度を GC-MS で測定した。

血漿中 CMA 濃度の経時的推移を表 11 に示した。

血漿中 CMA 濃度は投与開始後から漸増し、投与 5~6 日で定常状態に達した。累積尿中排泄量は投与量の約 0.15~0.2% であり、³H-CMA をヒトに経口投与した場合未変化体及び代謝物の総和が尿中に 11.2% 排泄されたとの報告があることから、CMA は代謝を受けやすいことが示唆された。(参照 15)

表 11 成人男性を対象とした CMA の反復経口投与試験における
CMA の血漿中濃度 (ng/mL) (平均 ± 標準誤差)

徐放性製剤 (50 mg/人)		普通製剤 (25 mg/人を 2 回/日)	
初回投与後時間	CMA 濃度	初回投与後時間	CMA 濃度
0 (初回投与直前)	0	0 (初回投与直前)	0
-	-	1	18.7 ± 8.6
2	19.4 ± 6.1	3	27.4 ± 6.1
5	38.5 ± 5.3	5	20.7 ± 5.4
8	19.1 ± 1.5	10	10.6 ± 2.4
24	10.7 ± 1.5	24	9.2 ± 2.4
29	35.2 ± 7.0	27	35.0 ± 7.9
48	14.7 ± 1.9	48	17.1 ± 4.2

53	40.0 ± 7.0	51	38.3 ± 8.9
72	17.7 ± 2.9	72	16.5 ± 3.3
77	37.8 ± 6.5	75	45.5 ± 7.6
96	16.2 ± 3.3	96	19.0 ± 4.6
101	37.0 ± 6.2	99	47.6 ± 7.9
120	15.2 ± 3.7	120	23.1 ± 5.1
-	-	121	48.1 ± 11.2
122	25.8 ± 6.7	123	40.9 ± 8.1
125	46.3 ± 6.6	125	33.4 ± 7.8
128	38.3 ± 5.1	130	21.0 ± 5.4
144	17.0 ± 3.2	144	21.4 ± 4.5

④ 排泄試験（健康女性）

健康女性（人数不明）に $[^{14}\text{C}]$ -CMA を 2 mg の用量で投与（投与経路不明）したとき、72 時間以内に 5.5% が尿中に排泄され、主な代謝物は 3 位の水酸化物であった。（参照 6）

（8）薬物動態試験（ヒト）

子宮筋腫と診断された女性患者（7 名、37～46 歳、3 名は両側卵巣摘出、4 名は対側卵巣楔状切除）に、 $[1\text{-}2\text{-}^3\text{H}]$ -CMA（250 μCi 、約 350 μg ）を子宮摘出の 8 時間前に静脈内投与した。投与後から 3 日間採取した尿及び子宮を含む各摘出組織について放射能濃度を LSC で測定した。

結果を表 12 に示した。

投与から数か月後、5 名について調査し、対象患者 1 では術後 204 日の尿中に 460 dpm/mL、対象者 2 では術後 151 日の尿中に 1,900 dpm/mL 検出された。

下腹部皮下脂肪の放射能濃度が最も高く、生殖器系においては頸管、頸管粘液の放射能濃度が高かった。（参照 6、16）

表 12 女性患者（子宮筋腫）を対象とした $[1\text{-}2\text{-}^3\text{H}]$ -CMA の静脈内投与後の尿中及び組織中放射能濃度^a

測定対象		患者						
		1	2	3	4	5	6	7
尿	平均	22,922	14,502	14,823	17,087	13,896	30,153	32,652
	合計 ^b	78,325	84,700	29,647	103,891	76,426	130,624	109,532
	%TAR	14.1	15.3	5.3	18.7	13.8	23.54	19.74
子宮	上部	1,531	1,995	357	1,454	2,860	1,418	1,090
	中部	1,396	1,514	780	2,040	149	1,832	1,201
	下部	1,514	1,773	1,441	1,975	2,600	1,359	1,266
	頸部	2,017	1,520	722	4,000	1,709	1,178	1,369
	膣部	1,300	1,302	1,502	1,760	1,124	1,398	1,109
	内膜	-	-	-	-	-	1,885	-
頸管粘液		-	-	10,000	-	-	-	-
卵巣		1,764	1,131	1,095	2,599	2,155	1,618	1,342
卵管		2,212	1,606	941	2,380	-	2,012	1,790
皮膚		-	3,432	1,334	3,175	1,703	1,719	1,912
脂肪	皮下	5,417	9,286	6,148	7,730	17,636	5,580	11,604
	%TAR	17.1	26.0	18.3	25.0	50.0	20.6	54.7

- 1 a : dpm/mL (尿)、dpm/g (組織)
2 b : 3 日間の合計
3 -: データなし
4

5 (9) 薬物動態試験 (ヒト)

6 女性 (28 歳) に、 $[^3\text{H}]$ -CMA を経口投与 ($46.37 \mu\text{Ci}$) したとき、3 日間で乳汁中
7 に $0.0247 \mu\text{Ci}$ が回収された。乳汁中排泄は代謝物も含めて投与量の約 0.05% であ
8 った。(参照 6)

9 (10) 代謝試験

10 代謝については、動物種間でかなり多様性が認められる。

11 ① 代謝試験 (ウサギ)

12 CMA は、C2 位の水酸化及び C6 位の脱塩素化並びにステロイド環の二重結合の
13 一つ又は両方の水素付加の 2 経路で代謝されると考えられている。少量ではあるが、
14 C21 位が酸化された代謝物も検出されている。(参照 3)

15 ② 代謝試験 (*in vitro*)

16 ラット又はヒトの肝ミクロソームに CMA を添加して培養した際の主要代謝物は、
17 C3 位の水酸化物であった。フェノバルビタールで前処置したラット及びウサギの
18 肝ミクロソームに CMA を添加して培養した際の主要代謝物は、C2 位の水酸化物
19 であった。このように肝モノオキシゲナーゼの誘導状態により代謝は異なると考え
20 られた。クロルマジノンそのものの肝臓の酸化酵素の誘導能についての知見は得ら
21 れていない。

22 代謝物の顕著な腸肝循環が起こる動物種 (例、ラット) もあれば、起こらない動
23 物種 (例、ヒヒ) もあると考えられる。(参照 3)

24 2. 残留試験 **審議済み**

25 (1) 残留試験 (牛)

26 泌乳牛 (品種不明、3 頭/時点) に、CMA を 20 日間経口投与 ($10 \text{mg}/\text{頭}/\text{日}$) し、
27 残留試験が実施された。最終投与 1、4、7 及び 8 日後に組織中 CMA 濃度が HPLC
28 (LOQ : 脂肪以外の組織で $1 \text{ng}/\text{g}$ 、脂肪で $2 \text{ng}/\text{g}$) により測定された。また、8 頭
29 については、投与期間中の毎日、最終投与 1、2 及び 7 日後の CMA の乳汁中濃度
30 が HPLC (LOQ : $0.25 \text{ng}/\text{g}$) により測定された。

31 組織中濃度は、最終投与 1 日後の腎臓及び筋肉では LOQ 未満で、脂肪及び肝臓
32 ではそれぞれ平均 17 及び $9 \text{ng}/\text{g}$ であった。最終投与 4 日後では、1 頭の肝臓から
33 $4 \text{ng}/\text{g}$ 、2 頭の脂肪から 3 及び $10 \text{ng}/\text{g}$ が検出された。また、最終投与 7 日後では、
34 1 頭の脂肪から $2 \text{ng}/\text{g}$ が検出されたが、その他の最終投与 7 及び 8 日後の個体で
35 はいずれの組織においても LOQ 未満であった。

36 乳汁中濃度は、最終投与 1 日後において、8 例中 5 例で LOQ を上回り、平均 2.1
37 ng/g であった。最終投与 2 日後では、8 例中 2 例で LOQ を上回り、平均 $1 \text{ng}/\text{g}$ で
38 あった。最終投与 7 日後では 1 例のみが LOQ を上回る値 $2.1 \text{ng}/\text{g}$ を示した。(参
39 照 3)

1 3. 遺伝毒性試験 **審議済み**

2 CMA の遺伝毒性試験結果を表 13 に示した。(参照 3、17~23)

3
4

表 13 CMA の遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	0、100、1,000、10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9}$)	陰性 (参照 17)
		<i>S.typhimurium</i> TA100、TA1535、TA1537、TA1538	$\sim 1,000 \mu\text{g}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9}$)	陰性 (参照 18)
		<i>S. typhimurium</i> 5 菌株	— ($\pm\text{S9}$)	陰性 (参照 3)
染色体異常試験	ヒトリンパ球	$\sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($-\text{S9}$)	陰性 (参照 18)	
	ヒトリンパ球	CMA 単独を 4.0、8.1、12.1、16.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 48 時間処理	陽性 (参照 19)	
	ヒトリンパ球	CMA 16.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と同時に SOD 及び CAT を投与 (10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 48 時間処理	異常細胞は CMA 単独に比べ、SOD 同時処理の場合増加、CAT 同時処理及び SOD と CAT との同時処理の場合減少 (参照 19)	
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	CMA 単独を 4.0、8.1、12.1、16.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 48 時間処理	陽性 (参照 19)	
	ヒトリンパ球	CMA 16.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と同時に SOD 及び CAT を投与 (10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 48 時間処理	SCEs/cell は CMA 単独に比べ、SOD 同時処理の場合増加、CAT 同時処理及び SOD と CAT との同時処理の場合減少 (参照 19)	
DNA 付加体試験	Wistar 系ラット (雌雄) 肝細胞	0.12、0.4、1.2、4.0、12.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($-\text{S9}$)	雌：陽性 雄：弱陽性 (参照 18、20)	
	ラット肝細胞	—	陽性 (参照 3)	
	ヒト肝細胞	—	陽性 (参照 3)	
不定期 DNA 合成試験	SD 系ラット (雌雄) 肝細胞	0.81、2.0、4.0、8.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、20 時間処理	雌：陽性 雄：陰性 (参照 18、21)	

		Wistar 系ラット (雌雄) 肝細胞	0.81~20.2 µg/mL、20 時 間処理	陰性 (参照 18、20)
		ヒト (男女) 肝細胞	0.81、2.0、4.0、8.1、20.2 µg/mL、20 時間処理	陽性 (参照 18、21)
		ラット肝細胞	—	陰性 (参照 3)
		ヒト肝細胞	—	陰性 (参照 3)
<i>in vivo</i>	小核試験	SD 系ラット (雌) 肝細胞	100 mg/kg 体重、単回経口 投与 ^a	陽性 (参照 18、22)
		ラット肝細胞	— (単回投与)	陽性 (参照 3)
	染色体 異常試験	ICR 系雄マウス骨髄 細胞	0、200、1,000 mg/kg 体重 /日、単回又は 5 日間連続 強制経口投与 ^b	陰性 (参照 17)
		Wistar 系雄ラット 骨髄細胞	0、1,000 mg/kg 体重/日、 単回又は 5 日間連続強制経 口投与 ^b	陰性 (参照 17)
		スィスマウス (雌) 骨髄細胞	0、5.62、11.25、22.50 mg/kg 体重、単回腹腔内 投与、24 時間後細胞採取	陽性 (参照 23)
	姉妹染色 分体交換 試験	スィスマウス (雌) 骨 髄細胞	0、5.62、11.25、22.50 mg/kg 体重、単回腹腔内 投与、24 時間後細胞採取	陽性 (参照 23)
	DNA 付加体 試験	Wistar 系ラット (雌) 肝細胞	1、10、100 mg/kg 体重、 単回投与	陰性 (参照 18、20)
優性致死 試験	ICR 系雌雄マウス	0、200、1,000 mg/kg 体重 /日 ^c 、強制経口投与	陰性 (参照 17)	

— : 詳細不明

a : 単回投与 3 日後に 2/3 肝部分切除し、肝切除 2 日後に細胞採取

b : 1 回投与は投与 24 時間後、5 日間投与は最終投与 6 時間後に骨髄細胞を採取

c : 200 mg/kg 体重/日は 1 回又は 5 日間、1,000 mg/kg 体重/日は 1 回

CMA は、*in vitro* では細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であるが、ラット及びヒト初代培養肝細胞を用いた DNA 付加体試験及び不定期 DNA 合成試験で陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性であったが、活性酸素種を消去する CAT あるいは SOD と CAT の同時添加により染色体異常及び姉妹染色分体交換の発生頻度は低下した。

in vivo では、腹腔内投与でのマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性、経口投与による肝部分切除法による肝小核試験では弱陽性を示した。一方、経口投与によるマウス及びラット骨髄細胞の染色体異常試験では、1,000 mg/kg 体重までの単回及び 5 日間連続投与の条件においても陰性であり、ラット肝細胞の DNA 付加体試験も陰性であった。

CMA は、ステロイド骨格の C-6 と C-7 位間に二重結合を有しており代謝の過程で生じる活性酸素種が DNA 損傷性に関与していると推察されている (参照 24)。

1 また、活性酸素種を消去する**条件処置**で染色体異常及び姉妹染色分体交換の発生頻
2 度が低下したことから、陽性結果は CMA の代謝の過程で発生する活性酸素による
3 間接的な影響と考えた。

4 活性酸素種による影響に対し、生体は種々の防御機構を有している（参照 25）。
5 一般的に、活性酸素種の生成を介して二次的に（間接的に）遺伝毒性を誘発する化
6 学物質は、DNA に酸化損傷を与えるが、その作用には実質的な閾値があると予想
7 される（参照 26、27）。

8 以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、CMA は生体にと
9 って問題となる遺伝毒性はないと考えた。

11 **【事務局】**

- 12 ・ 12/25 の調査会の審議結果を受け、詳細が確認できる試験を先に記載し、詳細不明
13 の試験はその後に順番を入れ替えました。
- 14 ・ 形質転換試験は、その他の試験（次回以降の調査会でご審議いただく予定）に移動
15 するため削除しました。
- 16 ・ 詳細不明の試験について過去の評価書の記載方法を確認したところ、用量の欄に「不
17 明」等と記載する又は「－」と記載し表の下に「－：不明」等と記載していました。
18 今回は詳細不明の試験の数が多いため、後者の記載としています。

20 **【石川専門委員】**

21 確認しました。

23 **4. 急性毒性試験** **以降未審議**

24 マウス（dd 系、5 週齢、18～23 g、雌雄各 7～8 匹）及びラット（Wistar 系、6
25 週齢、120～140 g、雌雄各 7～8 匹）に CMA を経口、皮下又は腹腔内投与する急
26 性毒性試験が実施された。

27 結果を表 14 に示した。

28 経口投与の場合、両動物種の雌雄とも症状の変化、死亡はみられず、剖検でも異
29 常はみられなかった。（参照 28、29） **[補足資料 1, 2]** **[文献（臼井ら_基礎と臨床, 11 :**
30 **571, 1977)]**

32 表 14 CMA の急性毒性試験結果

投与経路	動物種等	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
経口	マウス (dd 系) 雌雄各 7 匹	>15,000	所見なし
	ラット (Wistar 系) 雌雄各 7 匹	>10,000	所見なし
皮下	マウス (dd 系) 雌雄各 7 匹	>10,000	活動量減少、被毛状態悪化 投与部位の硬化、痂皮形成及び検体残留
	ラット (Wistar 系) 雌雄各 7 匹	>10,000	活動量減少、立毛 投与部位の硬化、脱毛、痂皮形成、嚢形成 及び検体残留 副腎、胸腺、精巣、前立腺及び精嚢萎縮
腹腔内	マウス (dd 系) 雌雄各 8 匹	雄 : 3,000 (2,040～4,410) ^a	活動量減少、立毛、身悶え (writhing)、う ずくまり、眼瞼下垂、死亡

		雌：4,050 (2,680~6,120) ^a	肝臓、腸管、膀胱、子宮等の表面及び腹壁 に検体残留 肝葉間及び肝臓と横隔膜の癒着
	ラット (Wistar 系) 雌雄各 8 匹	>5,000	活動量減少、立毛、身悶え (writhing) 肝臓及び脾臓の表面、腹壁、陰嚢内等に検 体残留 肝葉間及び肝臓と脾臓、横隔膜、脾臓等の 癒着 副腎、胸腺、精巣、前立腺及び精嚢萎縮

a : 95%信頼限界

急性毒性は低く、ラット及びマウスの経口 LD₅₀ は 6,400 mg/kg 体重であった。
(参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -4]

5. 亜急性毒性試験

(1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料 1>

ラット (系統及び匹数不明、雄) に CMA を 21 日間経口投与 (50 mg/kg 体重/
日) し、亜急性毒性試験が実施された。

EMEA 評価書では副腎皮質、前立腺及び下垂体副腎皮質刺激ホルモン産生細胞
の萎縮が認められたとしている。島田専門委員 (参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000
-5]

【事務局】

本試験の出典は EMEA 評価書に記載されていないため、入手できておりません。通
常は、その場合、海外の評価機関の判断を支持する結論としておりますが、EMEA が
NOAEL 等を設定していないことから、参考資料とする案にしています。

本試験以外にも詳細が確認できる試験の結果が入手できていること、他の試験と比較
して本試験の投与量が高く (机上配布資料 2)、ADI の設定には影響しないと思われ
ることも踏まえ、参考資料とする理由 (脚注 1) も含め、この記載でよいかご検討く
ださい。(亜急性毒性試験 (7)、慢性毒性試験 (8)、生殖発生毒性試験 (1) (7)
(1 2) も同様です。)

【寺岡専門委員】

原案で問題ないと思います。

【小川専門委員】

ケースバイケースでは？ホルモン剤の場合、欧州と米国/豪州で判断が異なる可能性
も？

この試験は参考資料でよいと思います。

【齋藤専門委員】

参考資料とすることで、理由も含めて事務局案のとおりで良いと思います。

¹ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 (2) 30日間亜急性毒性試験（ラット②）1977年

2 ラット（SD系、6週齢、雌雄各8匹/群）にCMA懸濁液（溶媒：Tween80生理
3 食塩液）を30日間経口投与（0、60、300又は1,500 mg/kg体重/日、溶媒：2%
4 Tween 80生理食塩液）し、亜急性毒性試験が実施された。症状観察、体重測定、
5 摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び
6 病理組織学的検査を実施した。副腎への作用の回復性を確認するため、別途、追加
7 試験として対照群及び300 mg/kg体重/日投与群（雄6～8匹/群）を設定し、30日
8 間投与後及び最終投与30日後に副腎重量及び血中11-OHCS²含量が測定された。

9 毒性所見を表15に示した。

10 試験期間中、死亡例は認められなかった。摂餌量では、1,500 mg/kg体重/日投与
11 群の雄で投与期間の後半に、有意ではないがやや抑制傾向が認められた。血液学的
12 検査では、雌雄それぞれいくつかのパラメーターで変化が認められたが、用量依存
13 性が認められず、投与による影響とは考えられなかった。尿検査では異常はみられ
14 なかった。

15 追加試験では、30日間投与終了時にみられた**明らかな副腎重量減少**及び血中11-
16 OHCS **低値の明らかな減少**が、最終投与30日後には回復した。**事務局**

17 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最低用量群から、雄では副腎、前立
18 腺及び精囊の萎縮等、雌では副腎や卵巣の萎縮及び子宮内膜増殖等が認められたこ
19 とから、LOAELを60 mg/kg体重/日と判断した。（参照28）**[補足資料1][文献（白**
20 **井ら_基礎と臨床, 11 : 571, 1977)]**

21 表15 ラットを用いたCMAの30日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg体重/日)	雄	雌
1,500	体重増加抑制 活動量低下、被毛状態悪化 肝臓相対重量増加 腎臓及び心臓絶対重量減少 精巣絶対及び相対重量減少 精細管の萎縮、精子数の減少、間 質のライディヒ細胞の萎縮及び 核の濃縮傾向	肝臓絶対及び相対重量増加
300以上	T.Cholの高値 副腎絶対及び相対重量減少 前立腺の萎縮	乳腺発達 ALT高値 子宮絶対及び相対重量減少 胸腺皮質の萎縮 乳腺腺房の増殖

2 11-ヒドロキシコルチコステロイド。副腎皮質で産生される、ステロイド核の11位にOH基を有する糖質ホルモン（コルチゾール及びコルチコステロン）の総称。副腎機能の診断等に用いられる。

60 以上	血中 11-OHCS 低値 脾臓絶対重量減少 前立腺及び精嚢絶対及び相対重量減少 副腎皮質萎縮 精嚢の萎縮（腺上皮細胞萎縮）	T.Chol 高値 血中 11-OHCS 低値 副腎及び卵巣絶対及び相対重量減少 副腎皮質萎縮 卵巣萎縮、黄体数減少 子宮内膜増殖
-------	--	--

1
2 (3) 30 日間亜急性毒性試験（ラット③）1970 年

3 ラット（Wistar 系、体重：125～135 g、雌 9 匹/群）に CMA 懸濁液を 30 日間反
4 復経口投与（0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%アラビアゴム）し、亜
5 急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、
6 血液生化学的検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

7 毒性所見を表 16 に示した。

8 一般状態及び血液検査に異常はみられなかった。

9 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最低用量群から T.Chol 高値、~~BUN~~
10 ~~低値~~及び子宮重量減少がみられたことから、LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断し
11 た。（参照 3、30）[EMA Chlormadinone, 2000 -5] [峰下ら_応用薬理, 4 : 217,1970]

12
13 表 16 ラットを用いた CMA の 30 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,000	体重増加抑制 肝臓及び甲状腺重量増加 腎臓、脾臓、顎下腺及び腸間膜リンパ節重量減少 子宮萎縮 肝細胞の細胞質好塩基性減少、甲状腺濾胞上皮肥大
100	摂餌量減少 副腎、胸腺、下垂体及び卵巣重量減少 卵巣萎縮 TP 高値 卵巣黄体数減少、子宮内膜増殖、副腎皮質萎縮及び髓質好塩基性細胞減少、下垂体好酸性細胞増加（軽度）、腺上皮細胞粘液性変化、乳腺腺細胞増殖
10	子宮重量減少 T. Chol 高値、 BUN 低値 (100 除く)

14
15 【事務局】

16 参照 3 と参照 30 で、雌のみであること、投与期間、投与量、所見が同じであること
17 から、同じ試験として記載しました。この記載でよろしくご検討ください。

18
19 【寺岡専門委員】

20 峰下らの論文の本文中では、CMA により子宮重量が減少するとの記述がありますが、
21 その根拠としている TABLE 8 には子宮データが見当たりません。本文の記載はわかり
22 づらいですが、子宮重量の減少が 10 mg/kg でも認められたとしてよいと思いま
23 す。T. Chol 高値については 10 mg/kg から濃度依存性も認められます。原案の記載に
24 賛成です。

1
2 **【島田専門委員】**

3 (参照資料の順番について) 通常、年代の古い順に引用文献を記載するかと思いき
4 が、EMEA が先頭になるのでしょうか?

5 → (事務局) 通常、引用する箇所が早い順にしております。

6
7 **【小川専門委員】**

8 ・(肝機能低下の可能性はありますが) 通常 BUN の低値は毒性としないことが多い
9 と思います。

10 ・子宮重量減少と T.Chol 高値から、雌のみではあるものの本試験の LOAEL は 10
11 mg/kg で良いと思います。

12
13 **【齋藤専門委員】**

14 事務局案のとおりで良いと思います。

15
16 **(4) 33 日間亜急性毒性試験 (モルモット) 1976 年**

17 モルモット (Hartley 系、体重 400~600 g、雌雄各 7~8 匹/群) に CMA を 33
18 日間混餌投与 (0、0.01、0.1 又は 1.0% (0、4~6、40~60 又は 400~600 mg/kg
19 体重/日に相当)) し、亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、採血、剖検し、
20 血液学的検査、血清中コルチゾール濃度及び T.Chol.測定、臓器重量測定及び病理
21 組織学的検査を実施した。

22 毒性所見を表 17 に示した。

23 1.0%投与群の雄 3 例及び雌 4 例が、投与 11~17 日において、摂餌拒否による衰
24 弱で死亡し、残りの雌 3 例を投与 17 日にと殺した。

25 血液学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

26 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、雄では 0.1%以上
27 投与群で精囊の絶対及び相対重量の減少並びに精囊及び前立腺の用量依存的な分
28 泌物の減少を伴った腺上皮の萎縮等、雌では 0.01%以上の投与群で子宮内膜の増殖
29 がみられたことから、雄の NOAEL を 0.01% (4~6 mg/kg 体重/日に相当)、雌の
30 LOAEL を 0.01% (4~6 mg/kg 体重/日に相当) と判断した。(参照 31) **[補足資料**
31 **5]**

32
33 表 17 モルモットを用いた CMA の 33 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (%)	雄	雌
1.0	死亡 (摂餌拒否による衰弱) (3 例) 血清中コルチゾール増加 前立腺絶対及び相対重量減少	死亡 (摂餌拒否による衰弱) (4 例) 副腎相対重量増加
0.1 以上	副腎相対重量増加 精囊絶対及び相対重量減少 精囊及び前立腺の腺上皮の萎縮 (分 泌物の減少を伴う)	
0.01	毒性影響なし	子宮内膜増殖 (0.01%以上)

34
35 **(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ①) 1978 年**

36 イヌ (ビーグル種、約 8~10 か月齢、雌雄各 5 匹/群) に CMA を 3 か月間混餌

1 投与 (0、20 又は 200 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。試験期間
2 中、症状観察、体重及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血清生化学的検査及
3 び各種ホルモン測定を経時的に実施した。投与終了直前に BSP 排泄 (肝機能) 試
4 験及び眼検査を実施した。投与期間終了翌日に雌雄各 3 匹/群、1 か月間の休薬後に
5 雌雄各 2 匹/群を剖検し、主要臓器の重量測定及び全身諸臓器・組織について病理組
6 織学的検査を実施した。

7 毒性所見を表 18 に示した。

8 試験期間中、いずれの群においても死亡は認められなかった。

9 一般状態では、投与群の雌で投与 1 か月後頃より乳首の肥大や乳腺の発育が認め
10 られたが、対照群でも 2 例に同様の変化がみられた。雄の投与群でも同様の変化が
11 みられたが、雌に比べやや軽度であった。

12 摂餌量、BSP 排泄試験及び眼検査では、投与の影響は認められなかった。剖検で
13 は、CMA 投与群の雌雄の乳腺に白色結節がみられた。1 か月の休薬後、投与期間
14 中に認められた変化はいずれも回復又は回復傾向がみられ可逆性の変化であった。

15 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最低用量群の雌雄で、体重減少及び
16 増加抑制、肝臓及び副腎の組織形態学的変化並びに CMA のホルモン様作用を示唆
17 する生殖器及び副生殖器並びに乳腺の組織形態学的変化と血中ホルモン変動がみ
18 られたことから、LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 32) [補足資料
19 4][文献(臼井ら_応用薬理, 15 : 1185, 1978)]

20
21 表 18 イヌを用いた CMA の 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
200	活動量減少、腹部膨満 Hb 及び Ht 低値 乳管増殖	活動量減少、腹部膨満 Hb、Ht 及び RBC 低値

20 以上	体重減少及び増加抑制 尿量増加、Na 及び Cl 排泄量増加 好中球増加、リンパ球減少 T.Chol、TG 及び PL 増加又は増加傾向 血中コルチゾール、テストステロン及び DHT 低値 副腎、胸腺、精巣及び前立腺絶対及び相対重量減少 肝臓及び膵臓絶対及び相対重量増加 肝小葉中間帯の肝細胞腫大及び空胞化、グリコーゲン顆粒減少 ^a 胸腺及び副腎皮質萎縮 リンパ節の皮小節の萎縮及びリンパ球減少 乳腺腺房の増殖及び乳汁分泌増加 (20 mg/kg 体重/日群のみ) 精細管の萎縮、精子形成低下、前立腺萎縮 (腺上皮細胞の高度萎縮)、精巣輸出管及び精巣上体管の上皮細胞萎縮・扁平化)	体重減少及び増加抑制 尿量増加、Na 及び Cl 排泄量増加 好中球増加、リンパ球減少 TP、T.Chol、TG 及び PL 増加又は増加傾向 血中コルチコステロン及びコルチゾール低値 副腎及び胸腺絶対及び相対重量減少 肝臓及び膵臓絶対及び相対重量増加 肝小葉中間帯の肝細胞腫大及び空胞化、グリコーゲン顆粒減少 ^a 胸腺及び副腎皮質萎縮 リンパ節の皮小節の萎縮及びリンパ球減少 乳腺腺房及び乳管増殖、乳汁分泌増加 卵巣萎縮 ^b 、閉鎖卵胞増加 子宮筋層及び内膜萎縮 ^b 、子宮内膜増殖 (軽度)
-------	--	--

1 DHT : ジヒドロテストステロン

2 a : 電顕所見

3 b : 各投与群で 1 例ずつのみ。

4
5 (6) 5 か月又は 7 か月間亜急性毒性試験 (イヌ②)

6 イヌ (ビーグル種、雌雄、匹数不明) に、CMA を 7 か月間投与 (0、0.06 又は
7 0.6 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

8 毒性所見を表 19 に示した。

9 EMEA は、5 か月間投与試験の NOEL を 0.06 mg/kg 体重/日と設定している。

10 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA の結論を支持し、NOAEL を
11 0.06 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -5]

12
13 表 19 イヌを用いた CMA の 5~7 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
0.6	多飲症 (polydipsia)、高血糖 (hyperglycaemia)、糸球体症 (glomerulopathy)、子宮蓄膿症 (pyometra)
0.06	毒性影響なし

14
15 【事務局】

16 所見の訳が適切かご検討ください。

17
18 【寺岡専門委員】

19 原案で問題はないと思います。しかし、やはり、匹数、出典とも不明なのは気になります。
20 私は出席できませんので、NOAEL について記述するかどうかは、専門調査会

1 の討議に従います。過去の事例はどうなっているのでしょうか。以下、同様です。
2 →(事務局)海外評価書の原著を入手でき、調査会で十分な根拠をもって判断(NOAEL
3 の設定、発がん性の有無等)できると思われる場合は調査会で判断し、本試験のよ
4 うに、海外評価書の原著を入手できず調査会で十分な根拠をもって判断できないと
5 思われる場合は、海外評価機関は根拠をもって判断していると考えられることか
6 ら、その結論に準ずるといのように整理しております。

7
8 **【島田専門委員】**

9 調べたところ、日本語訳は適切と考えます。

10
11 **【小川専門委員】**

12 (糸球体症について)糸球体腎症ということが多いように思います

13
14 **【齋藤専門委員】**

15 多飲症→多飲

16 糸球体症→糸球体障害もしくは糸球体病変 という表記が一般的だと思います。

17
18 **【事務局】**

19 糸球体症について、糸球体腎症、糸球体障害、糸球体病変のいずれが良いか、ご検討
20 ください。

21
22 (7) 20 日間亜急性毒性試験 (牛) <参考資料³>

23 牛 (品種及び匹数不明、雌) に、CMA を 20 日間投与 (12 mg、投与経路不明)
24 し、亜急性毒性試験が実施された。

25 EMEA は、毒性影響がみられたとの報告はなかったとしている。(参照 3) [EMEA
26 Chlormadinone, 2000 -6]

27
28 **【事務局】**

29 (1) と同じ理由から参考資料とする案にしていますが、この記載でよいかご検討
30 ください。

31
32 **【寺岡専門委員】**

33 事務局案に賛成です。

34
35 **【小川専門委員】**

36 記載する意義も乏しいですが、御提案の通りで良いと思います。

37
38 **【齋藤専門委員】**

39 事務局案のとおりで良いと思います。

40

³ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 発がん性試験 (マウス①) <参考資料 4>1972 年

マウス (RIII 系、C3H 系、(C3H×RIII) F₁ (MTV+) の雌及び去勢雄、4 週齢) に、CMA を生涯混餌投与 (雌 : 0、0.06~0.08 又は 0.6~0.8 mg/kg 体重/日相当、去勢雄 : 0、0.06 又は 0.6 mg/kg 体重/日相当) し、発がん性試験が実施された。一般状態観察、乳腺触診、剖検及び病理組織学的検査 (腫瘍、主要な内分泌腺) を実施した。

投与量、系統及び供試動物数を表 20 に、乳腺腫瘍発生率及び発生までの期間を表 21 に示した。

雌では、いずれの系統のマウスにおいても 0.6~0.8 mg/kg 体重/日投与群で、乳腺腫瘍発生までの期間が延長した。また、(C3H×RIII) F₁ の 0.6~0.8 mg/kg 体重投与群では乳腺腫瘍の発生は顕著に抑制されたが、0.06~0.08 mg/kg 体重投与群では抑制はみられなかった。以上のことから、雌においては、0.6~0.8 mg/kg 体重投与群で常に発がん性を抑制する作用を示し、卵巣機能の一部を抑制するためと考えられた。一方、(C3H×RIII) F₁ の去勢雄では、両投与群において乳腺腫瘍の発生率及び発生までの期間に影響は認められなかった。試験者は、本試験条件下では発がん性はみられなかったとしている。

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、乳腺腫瘍発生率の増加がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 0.8 mg/kg 体重/日、発がん性はみられなかったと判断した。~~ (参照 33、34、35) [補足資料 20, 21] [IARC : Monograph vol6 p.152-153 (Rudali et al., 1972)] [IARC : Monograph vol21 p.369 (Rudali et al., 1972)]

表 20 マウスを用いた CMA の発がん性試験における投与量、系統及び供試動物数

雌			去勢雄		
投与量 (mg/kg 体重/日)	系統	数 (匹)	投与量 (mg/kg 体重/日)	系統	数 (匹)
0	RIII 系	73	0	(C3H×RIII) F ₁	61
	C3H	93			
	(C3H×RIII) F ₁	167			
0.06~0.08	RIII 系	19	0.06	(C3H×RIII) F ₁	26
	C3H 系	43			
	(C3H×RIII) F ₁	46			
0.6~0.8	RIII 系	30	0.6	(C3H×RIII) F ₁	28
	C3H 系	36			
	(C3H×RIII) F ₁	40			

表 21 マウスを用いた CMA の発がん性試験における
乳腺腫瘍発生率及び発生までの期間

系統・性別	投与量 (mg/kg 体重)	有効 動物数 ^a	腫瘍発生 動物数	腫瘍発生率 (%)	発生までの 期間 (日)
RIII・雌	0	73	50	68.5	339 ± 44
	0.06~0.08	19	10	52.6	444 ± 96
	0.6~0.8	30	18	60	459 ± 57

⁴ 検査対象臓器が限られていることから、参考資料とした。

C3H・雌	0	92	54	58.7	386±12
	0.06~0.08	43	28	65.4	390±27
	0.6~0.8	36	24	66.6	453±30
(C3H×RIII) F ₁ 雌	0	167	161	96.3	213±11
	0.06~0.08	46	45	97	215±12
	0.6~0.8	40	34	85	255±23
(C3H×RIII) F ₁ 雄	0	61	10	16.4	576±54
	0.06	26	7	26.1	617±33
	0.6	28	2	7.1	560

a: 有効動物数: 各試験で最初に腫瘍が出現した時点で生存していた動物数を指す。それ以前に死亡した動物は除外している。

【事務局】

- ①検査対象の臓器が限られていますが、IARC が評価書に記載している試験であるため、参考資料としない案にしております。この扱いでよいかご検討ください。
- ②IARC は NOAEL を記載していませんが、最高用量を NOAEL とする案にしております。この記載でよいかご検討ください。

【寺岡専門委員】

- ①乳腺腫瘍だけではありますが、系統、十分な匹数など、条件が明示されているので、この資料を採用ということによいと思います。
- ②IARC は NOEL や NOAEL を算出する機関では特にはないと思います。コントロールの腫瘍発生率が非常に高いですが、自然発生がおきるまで投与群との間に有意差はなく、発生までの期間も変わりません。原案に賛成いたします。

【小川専門委員】

- ①②IARC を含め、がん原性試験では原則、がん原性は検討していますが、血液生化学検査等は考慮しないため、NOAEL は求めないとの認識です。GLP 前の古い試験であり、検討臓器も不明瞭です。参考資料でもよいと考えます。また、結論は、「最高用量まで発がん性はなかったとしている。」で留め、NOAEL は言及しなくてもよいと思います。

【齋藤専門委員】

- ①IARC に合わせることで優先されるのであれば、仕方ないですが、検査対象が乳腺に限定されているため、参考資料とする方がよいと思います。
- ②参考資料としない場合、NOAEL の判断材料になりうると思いますが、ここで記載された値は「6.慢性毒性及び発がん性試験」としての NOAEL とみなされます。全身検査と乳腺だけ検査の結果が同義になることには違和感を感じます。参考資料として NOAEL は判断しない方がよい。

(2) 発がん性試験 (マウス②) <参考資料⁵>1972 年

マウス乳腺腫瘍ウイルスを発現していない (MTV⁻) マウス (CF-LP 系、雌雄、匹数不明) に、CMA を 80 週間混餌投与 (0.02~0.05、0.5~1.5 又は 2~4 mg/kg

⁵ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 体重/日)、又はメストラノール⁶と併用投与 (CMA : メストラノール=25 : 1) し、
2 発がん性試験が実施された。

3 EMEA 及び IARC は、CMA 単独投与群では雌雄とも腫瘍発生の増加は認められ
4 ず、メストラノールとの併用投与群では、下垂体腫瘍の発生率が 5~10 倍に増加し
5 たが、他の組織の腫瘍発生率の増加は認められなかったとしている。

6 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA 及び IARC の結論を支持し、~~
7 ~~発がん性はみられなかったと判断した。~~ (参照 3、34、35) [EMEA Chlormadinone, 2000
8 -9][IARC : Monograph vol6 p.152 (Committee on Safety of Medicines, 1974)] [IARC :
9 Monograph vol21 p.369 (Committee on Safety of Medicines, 1978)]

10
11 **【事務局】**

12 EMEA 評価書及び IARC 評価書では、全試験の結果を踏まえて結論が記載されてお
13 り、個々の試験についての発がん性の判断及び NOAEL の判断は記載がありません。
14 本試験について、下線部のような結論を記載可能か、または「試験の詳細が不明であ
15 ることから、参考資料とした。」とするかご検討ください。((3) (5) (7) も同様で
16 す。)

17 参考資料とする場合、本文の下線部は削除します。

18
19 **【寺岡専門委員】**

20 EMEA、IARC のレポートとも、マウスを用いた試験では発がん性の有無についての
21 結論を見つけられませんでした。参考資料でよいのではないのでしょうか。

22
23 **【小川専門委員】**

24 (1) と同様で、詳細が不明ですので、「~としている。」で留め、参考資料でよいと思
25 います。

26
27 **【齋藤専門委員】**

28 「試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。」が良いと思います。

29
30 **(3) 発がん性試験 (マウス③) <参考資料 7> 試験年不明**

31 マウス乳腺腫瘍ウイルスを発現している (MTV⁺) マウス (系統及び匹数不明、
32 去勢雄及び雌) に、CMA を混餌投与 (0.06~0.08 又は 0.6~0.8 mg/kg 体重/日相
33 当) し、発がん性試験が実施された。

34 EMEA は、乳腺腫瘍発生率は対照群においても高く、0.06~0.08 mg/kg 体重/日
35 投与群の雌及び去勢雄において増加は認められなかったが、去勢後の副腎腺腫の進
36 行は抑制され、0.6~0.8 mg/kg 体重/日投与群では、乳腺腫瘍発生までの期間が雌
37 で僅かに延長したが、去勢雄では変化は認められなかったとしている。

38 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA の結論を支持し、発がん性は~~
39 ~~みられなかったと判断した。~~ (参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -9]

40
41 **【事務局】**

42 (2) と同じく、下線部のような結論を記載可能か、または参考資料とするかご検討

6 合成エストロゲン

7 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 ください。
2 参考資料とする場合、本文の下線部は削除します。

3
4 【寺岡専門委員】
5 参考資料でよいのではないのでしょうか。

6
7 【小川専門委員】
8 参考資料に留める方が良いと思います。

9
10 【齋藤専門委員】
11 参考資料とする方が良いと思います。

12
13 (4) 発がん性試験 (マウス④) <参考資料⁸>1974年

14 マウス (RIII 系、C3H 系、C3H 系と RIII 系の F₁ (以下「(C3H×R111) F₁」
15 という。) の雌並びに (C3H×R111) F₁ の正常雄及び去勢雄、匹数不明) に、CMA
16 (97.5%) とエチニルエストラジオール⁹ (2.5%) の配合剤を混餌投与 (0 又は 8
17 ppm (0 又は 20~30 µg/匹に相当) し、発がん性試験が実施された。

18 雌では、乳腺腫瘍の発生率及び発生までの期間ともに影響はみられなかった。一
19 方、雄では、乳腺腫瘍の発生率が増加 ((C3H×RIII) F₁ 雄で対照群 0% (0/76 例)
20 に対し 31.2% (10/32 例)、(C3H×RIII) F₁ 去勢雄で対照群 16.4% (10/61 例) に
21 対し 77.8% (23/28 例)) し、発生までの期間も短縮した。(参照 3、34、35) [EMEA
22 Chlormadinone, 2000 -9][IARC: Monograph vol6 p.153 (Rudali et al., 1974)] [IARC:
23 Monograph vol21 p.369 (Rudali, 1975)]

24
25 (5) 発がん性試験 (マウス及びラット) <参考資料¹⁰>1979年

26 マウス (CF-LP 系、雄、40~80 匹/群) に、CMA を 20 か月間投与及びラット
27 (系統及び匹数不明、雌雄) に CMA を 2 年間経口投与 (投与量不明、最大でヒト
28 避妊薬としての投与量の 400 倍) する、発がん性試験が実施された。

29 IARC は、マウスにおいては肝腫瘍の発生頻度がやや増加したが、統計学的な有
30 意差はなく、ラットにおいては肝細胞腺腫の発生はみられなかったとしている。

31 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、IARC の結論を支持し、発がん性は~~
32 ~~みられなかったと判断した。~~ (参照 18)

33 [IARC: Monograph vol72 p.216~218 (1999) Schuppler and Gunzel (1979)]

34
35 【事務局】

36 ① (2) と同じく、下線部のような結論を記載可能か、または参考資料とすること
37 かどうかを、検討してください。ただし、本試験については投与量も不明です。

38 ②記載する場合、参照 18 ではマウスで肝腫瘍が増加したが有意差はなかったと記載
39 しています。また、原著 (Schuppler and Gunzel (1979) 国会図書館にも所蔵され
40 ておらず入手できず) のアブストラクトでは、肝細胞腺腫を biologically-relevant
41 increase させた物質として挙げている中に CMA は含めていません。よって、下線
42 部のように結論を記載しましたが、この記載でよいかご検討ください。

8 エチニルエストラジオールとの合剤による試験であることから、参考資料とした。

9 合成エストロゲン

10 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 (参考：原著のアブストラクト)

2 https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-67265-1_16

3 ③参考資料とする場合、本文の下線部は削除します。

4
5 【寺岡専門委員】

6 ①参考資料でよいのではないのでしょうか。

7 ②5%溶液を経口投与したとはありますが、結局、CMA については投与量が分かりま
8 せんでした。実験データについての記載だけにとどめて、発がん性判断については
9 再考してはいかがでしょうか。

10 → (事務局) 参考資料とする場合、発がん性の判断については削除する予定です。

11
12 【島田専門委員】

13 ②アブストラクトしかない場合は、一般的に引用文献にならないかと思いますが、評
14 価書は異なるということでしょうか？参考資料にはなるかと思いますが。

15 → (事務局) IARC のみ参照資料とし、アブストラクトのみの原著 Schuppler and
16 Gunzel (1979)は引用文献 (参照資料) としない予定です。

17
18 【小川専門委員】

19 ①詳細が不明瞭であり、参考資料で良いと思います。

20
21 【齋藤専門委員】

22 ①上記までの試験と同じく、また投与量も不明なため、参考資料とする方が良いと思
23 います。

24
25 (6) 6 か月間慢性毒性試験 (ラット) 1977 年

26 ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 16 匹/群 (6 mg/kg 体重/日投与群のみ 8 匹/群))
27 に CMA 懸濁液を 6 か月間反復経口投与 (0、6、60 又は 600 mg/kg 体重/日を週 6
28 日、0、5.1、51.4 又は 514 mg/kg 体重/日相当、溶媒：2% Tween 80 生理食塩液)
29 し、慢性毒性試験が実施された。6 mg/kg 体重/日投与群を除く投与群では、半数が
30 最終投与後 1 か月間の休薬による回復試験に用いられた。一般状態観察、体重測定、
31 摂餌量測定、性周期観察、尿検査、心拍数測定、血液学的検査、血液生化学的検査、
32 臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

33 毒性所見を表 22 に示した。

34 投与期間中、被験物質に起因する死亡例は認められなかった。

35 一般状態、心拍数及び摂餌量に、投与に起因する影響は認められなかった。血液
36 学的検査及び尿検査において、いくつかのパラメーターで変化がみられたが、いず
37 れも用量依存性は認められなかった。投与期間中に認められたいずれの変化も休薬
38 後には回復あるいは回復傾向が認められた。

39 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、最低用量から雄で
40 は ALT 高値及び血中 11-OHCS 低値、雌では副腎及び子宮重量減少並びに子宮萎
41 縮が認められたことから、LOAEL を 5.1 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 36) [補
42 足資料 3][文献 (牧野ら_基礎と臨床, 11 : 588, 1977)]

43
44 表 22 ラットを用いた CMA の 6 か月間慢性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
514	腎臓及び脾臓絶対及び相対重量減少 精細管の萎縮、精子数減少	ALP 及び T.Chol 高値 卵巣黄体数減少
51.4 以上	体重増加抑制 T.Chol、TG 及び PL 高値 副腎、精巣、前立腺及び精嚢絶対及び相対重量減少 精巣萎縮 肝細胞核周囲の空胞化（小葉周辺部）、核周囲グリコーゲン減少 ^a （小葉中間部～周辺部） 副腎皮質萎縮 前立腺及び精嚢萎縮（腺上皮細胞萎縮）	体重増加促進 性周期連続非発情 血中 11-OHCS 低値 肝臓、腎臓及び心臓絶対重量増加 下垂体及び卵巣相対重量減少 肝細胞核周囲空胞化（小葉周辺部）、核周囲グリコーゲン減少 ^a （小葉中間部～周辺部） 副腎皮質萎縮 卵巣の閉鎖卵胞増加
5.1 以上	ALT 高値 ^b 血中 11-OHCS 低値	副腎及び子宮絶対及び相対重量減少 子宮萎縮

a：電顕所見

b：6 及び 600 mg/kg 体重/日投与群は有意な高値、60 mg/kg 体重/日投与群は高値傾向

【小川専門委員】

慢性毒性試験を先にした方が良くはないでしょうか？

→（事務局）過去の事例を確認しましたが、慢性毒性試験を先に記載するケース（酢酸メレンゲステロール）も、現状のように慢性毒性試験と発がん性試験を区別せずに動物種順に記載するケース（ピペロニルブトキシド、プラレトリン）もありました。どちらの順が良いかご検討ください。

（7）104 週間発がん性試験（ラット）＜参考資料¹¹＞1972 年

ラット（系統不明、雌雄各 75 匹/群）に CMA を 104 週間混餌投与（0.02～0.05、0.5～1.5 又は 2～4 mg/kg 体重/日相当）する発がん性試験が実施された。

EMA 及び IARC は、腫瘍発生率に変化は認められなかったとしている。

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMA 及び IARC の結論を支持し、発がん性はみられなかったと判断した。~~（参照 3、34、35） [EMA Chlormadinone, 2000-9] [IARC: Monograph vol6 p. 153 (Committee on Safety of Medicines, 1972)] [IARC: Monograph vol21 p. 370 (Committee on Safety of Medicines, 1972)]

【事務局】

（2）と同じく、下線部のような結論を記載可能か、または参考資料とするかご検討ください。

参考資料とする場合、本文の下線部は削除します。

【寺岡専門委員】

系統不明の他は問題ないので、これをどう扱うかは専門委員会の討議におまかせしま

¹¹ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 す。動物の系統や例数などが一部不明の場合、過去の事例も知りたいところです。
2 →（事務局）亜急性毒性（6）のコメントと同様です。

3
4 【小川専門委員】

5 参考資料で良いと思います。

6
7 【齋藤専門委員】

8 参考資料とする方が良いと思います。

9
10 **（8）2～6 か月間投与試験（モルモット）＜参考資料¹²＞**

11 モルモット（品種及び匹数不明、雌）に CMA を 2～6 か月間投与（0.5 mg/kg 体
12 重/日）し、2～6 か月間投与試験が実施された。

13 EMEA は、腎障害（Renal damage）が発現したとしている。（参照 3） [EMEA
14 Chlormadinone, 2000 -5]

15
16 【事務局】

17 亜急性毒性試験（1）と同じ理由から参考資料とする案にしていますが、この記載で
18 よいかご検討ください。

19
20 【寺岡専門委員】

21 原案に賛成です。

22
23 【小川専門委員】

24 参考資料で良いと思います。

25
26 【齋藤専門委員】

27 事務局案のとおりで良いと思います。

28
29 **（9）5 年間発がん性試験（イヌ）＜参考資料¹³＞1972～1977 年**

30 イヌ（ビーグル種、26～52 週齢、雌 20 匹/群）に、CMA を含有するラクトース
31 錠を経口投与（CMA として 0 又は 0.25 mg/kg 体重/日）し、発がん性試験が実施
32 された。外観、行動、排泄、毒性又は薬理作用の兆候及び発情周期を毎日観察し、
33 体重測定及び乳腺の触診を月 1 回実施した。また、投与開始 6 か月後、1 年後及び
34 それ以降 1 年ごとに血液及び血液生化学検査を実施した。投与開始 2 及び 4 年後に
35 各群 4 例を途中剖検（投与群は投与開始 4 年目に死亡した 1 例含む）し、諸臓器の
36 病理組織学的検査を実施した。

37 結果を表 X に示した。

38
39 **① 2 年時点**

40 一般状態等に異常はみられなかった。[8 週目で投与群の全例で乳腺腫大がみられ
41 た。血液学的検査では、投与群において単球の割合の増加がみられた。]

42 [投与群では、触診可能な乳房の結節は投与開始から 16 か月目に初めて認められ

12 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

13 1 用量のみでの試験であることから、参考資料とした。

1 た。104 週後、CMA 投与群では 20 例中 7 例の乳房組織に小結節（径 1 cm 未満）
2 が触知され、うち 1 つの結節は、剖検において良性**混合性**の**乳腺混合腫瘍**（**benign**
3 **mixed mammary tumor**）と分類された。]対照群では 4 例に[投与群と]同様の小結
4 節が一過性（投与 21～24 か月目のみ）に触知されたが、剖検では乳腺異常増殖は
5 みられなかった。

6 [病理では、副腎皮質萎縮、胆嚢嚢胞**性粘液性過形成**（**Gall bladder Cystic mucin-**
7 **ous hyperplasia**）、子宮**内膜炎**（**Uterus Metritis**）、子宮**頸頸部炎**（**Cervix Cervicitis**）、
8 乳腺腺房増**生殖**（**Mammary gland Acinar proliferation**）等がみられた。]

9 10 ② 4 年時点

11 [一般状態については、投与開始 3 年後までは異常はみられなかったが、それ以
12 降、肥満又は消瘦、皮膚の異常及び老化等がみられた。]投与群では、投与開始 16
13 ～31 か月にかけて、体重が有意に高値を示したが、その後対照群との差は減少し
14 た。[投与開始 40 か月後に投与群で 1 例が死亡した。当該個体は乳腺がんが発生し、
15 局所及び腰部リンパ節への転移を伴っていた。]

16 [血液学的検査では、投与群において Hb、PCV 及び RBC 減少並びに赤血球沈降
17 速度及び PT 増加がみられた。血液生化学的検査では、TP、Glu 及び ALP 増加並
18 びに Alb 減少がみられた。]

19 [投与群の 14 例で、乳房結節が触知された。剖検した 4 例でみられた 22 例の乳
20 房結節のうち、12 例は結節性過形成、4 例は良性混合**性**腫瘍、1 例は腺がんに分類
21 され、残り 5 例は非乳腺組織であった。]試験者らは、1 例で認められた腺がんは、
22 1 例で 1 つ認められたのみであることから、自然発生性病変と考察している。

23 [病理では、2 年時点でみられた所見に加え、子宮**鉱硬質沈着物**（**Uterus Miner-**
24 **alized deposits**）、子宮頸部嚢胞状腺（**Cervix Cystic glands**）、膣嚢胞状腺（**Vagina**
25 **Cystic glands**）、子宮**内膜炎**、子宮筋層炎、子宮蓄膿症、白内障、化膿性肺炎（**sup-**
26 **purative pneumonia**）、心筋の変性と**鉱硬質化**を伴う動脈硬化（**arteriosclerosis**
27 **with myocardial degeneration and mineralization**）等がみられた。]

28 EMEA は、嚢胞性子宮内膜過形成（**cystic endometrial hyperplasia**）、子宮蓄膿
29 症、胆嚢過形成、副腎皮質の萎縮及び糖尿病の徴候が認められ、主な毒性影響は、
30 生殖器におけるホルモン様影響を除き糖尿病の進行によるものと考えられたとし
31 ている。

32 33 ③ 5 年時点

34 試験期間は 7 年で計画されていたが、状態悪化のため、5 年目終了時に全個体を
35 安楽死した。[血液生化学的検査では、Glu 及び T.Chol 増加がみられた。また、糖
36 尿病を示唆する眼、膵臓及び腎臓の変化がみられた。]

37 [投与 5 年後までに乳腺の腫瘍性病変の総数は 5 例から 14 例（良性混合**性**腫瘍が
38 4 例から 9 例、導管乳頭腫（**ductal papillomas**）が 0 例から 3 例、腺がんが 1 例か
39 ら 2 例）に増加した。]対照群では**乳腺**の**良性混合性乳腺腫瘍**が 1 例に認められた
40 のみであった。

41 EMEA は、これらの発がん性は対象組織のホルモン受容体との黄体ホルモン作
42 用によると考えられるとしている。

43
44 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、複数の時点で Glu の増加、**良性混合**
45 **性乳腺混合腫瘍**等がみられたことから、LOEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断した。

(参照 3、34、35、37、38、39、40、41) [EMA Chlormadinone, 2000 -9, 13][補足資料 22、23][IARC: Monograph vol6 p.153 (Nelson et al., 1972)] [IARC: Monograph vol21 p.370 (Nelson et al., 1972)]

表 X イヌを用いた CMA の 5 年間発がん性試験における毒性所見

	毒性所見	(参考) 対照
4～5 年後	Glu 及び T.Chol 増加 糖尿病を示唆する眼、脾臓及び腎臓の変化 乳腺の良性混合性腫瘍 (9 例)、導管乳頭腫 (3 例)、 腺がん (2 例)	乳腺良性混合性乳腺腫瘍 (1 例) 悪性リンパ腫による死亡 (1 例、時期不明) 乳房結節 (6 例)、結節性過形成 (11 例)、肥満細胞腫転移 (1 例) (7 年間での総数)
2～4 年後	肥満又は消瘦、皮膚の異常及び老化等 (3 年後以降) 死亡 (40 か月後に 1 例。乳腺がんが発生し、局所及び腰部リンパ節への転移を伴う) Hb、PCV 及び RBC 減少並びに赤血球沈降速度及び PT 増加 TP、Glu 及び ALP 増加並びに Alb 減少 乳房結節 (14 例) 乳腺の結節性過形成 (12 例)、良性混合性腫瘍 (4 例) 子宮鈣硬質沈着物、子宮頸部嚢胞状腺、陰嚢胞状腺、 子宮内膜炎、子宮筋層炎、子宮蓄膿症、白内障、化膿性肺炎、心筋の変性と鈣硬質化を伴う動脈硬化	嚢胞性子宮内膜過形成 (1 例)
投与開始～2 年後	乳腺腫大 (8 週目) 単球の割合増加 乳房結節 (16 か月後以降) 良性混合性の乳腺混合腫瘍 (7 例) 副腎皮質萎縮、胆嚢嚢胞性粘液性過形成、子宮内膜炎、子宮頸頸部炎、乳腺腺房増殖	乳房結節 (4 例、投与 21～24 か月目のみ)

【事務局】

本試験は、米国が人用医薬品を販売中止とした根拠の試験と思われま (机上配布資料 1-1)。

①所見の訳が適切かご確認をお願いします。

②1 用量のみでの試験のため、参考資料とする案にしていますが、この扱いでよいかご検討ください。

③参考資料としない場合、[]内は削除します。

参考資料とする場合、通常、表と本文の下線部は削除しますが、所見が多いため見やすさの観点から、参考資料としない場合と同様に、表を残して本文の[]内を削除する記載でよいかご検討ください。p35 の 44～45 行目下線部は削除します。

表を残す場合、参考に対照群の結果を入れていますが、この記載でよいかご検討ください。

【寺岡専門委員】

②イヌを用いた貴重な試験ですが、1用量でNOELとするのは違和感があります。

【小川専門委員】

①

- ・「胆嚢嚢胞性粘液性過形成」について「嚢胞性粘液性過形成」では如何でしょう？
- ・「子宮鉍硬質沈着物」、「心筋の変性と硬質化を伴う動脈硬化」について「鉍質」では如何でしょう？

②通常は参考資料になると思いますが、長期間にわたる試験で、一貫して影響が認められていることから、0.25 mg/kg 体重/日 で毒性影響がみられることは無視できないと考えます。「複数の時点で Glu の増加及び乳腺混合腫瘍等がみられたことから、LOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断した。」ではいかがでしょうか？

【齋藤専門委員】

①

- ・ benign mixed mammary tumor : 良性混合性乳腺腫瘍
- ・ Gall bladder cystic mucinous hyperplasia : 胆嚢の嚢胞性粘液性過形成
- ・ Uterus Metritis : 子宮炎
- ・ 子宮頸部炎→子宮頸部炎
- ・ 乳腺腺房増殖→乳腺腺房増生 : 腫瘍性病変というよりホルモン刺激による反応性変化(可逆的)と捉えている場合は、「増生」の方がフィットするかと思います。
- ・ Uterus Mineralized deposits : 子宮における鉍質沈着
- ・ arteriosclerosis with myocardial degeneration and mineralization : 心筋変性および鉍質沈着を伴う動脈硬化

②参考資料としてよいと思います。

7. 生殖発生毒性試験

【事務局】

各試験の内容から、試験名が適切かご検討ください。

【齋藤専門委員】

交配前・交配・着床・胚まで調べていますので、「生殖発生毒性試験」で良いと思います。

(1) 3世代繁殖生殖毒性試験(マウス) <参考資料¹⁴>

マウス(系統、性別及び匹数不明)にCMAの投与(7~14 mg/匹、交配前10日間投与、投与経路不明)する3世代繁殖生殖毒性試験が実施された。

EMEAは、発情同期化と同腹児の数及び体重の間には負の相関がみられたとしている。(参照3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -7]

【事務局】

亜急性毒性試験(1)と同じ理由から参考資料とする案にしていますが、この記載でよいかご検討ください。

¹⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 【寺岡専門委員】

2 原案に賛成です。

3
4 【熊本専門委員】

5 この記載でよいと思います。

6
7 【齋藤専門委員】

8 参考資料としてよいと思います。

9
10 【中西専門委員】

11 ・「3世代生殖毒性試験」と書くと、試験の重み（エビデンスの確からしさ）が過大に
12 感じられる可能性があります。また“生殖毒性”よりも、この試験が実際に見てい
13 るのが繁殖指標（同腹仔数・体重）中心なので、「3世代繁殖試験」でいかがでしょ
14 うか？

15 ・脚注は、「EMEAが引用する原著（詳細）が入手できず詳細確認不能のため、参考
16 資料とした。」ともう少し補足説明を入れてはどうでしょうか？

17
18 【事務局】

19 過去の評価書において同様の理由で参考資料とする場合は「試験の詳細が不明である
20 ことから、参考資料とした。」との記載としていることから、過去の事例に合わせ現在
21 の記載のままでよいかご検討ください。

22 23 (2) 雄交配前投与試験（ラット）1978年

24 ラット（Wistar系、7週齢、雄20～21匹/群）に、CMAを経口投与（0（溶媒）、
25 6、60又は300 mg/kg体重/日、溶媒：2% Tween 80）し、交配前投与試験が実施
26 された。投与は交配前63日間及び同居期間14日間実施し、無処置雌（10週齢）
27 と交配し、半数は剖検、半数は1か月休薬後の交配能回復試験を実施した。交配を
28 確認した雌については経時的に体重測定を行い、妊娠20日に剖検して、主要臓器
29 重量、妊娠の有無、黄体数、着床数、死胚・吸収胚数、生存胎児数、生存胎児体重
30 を確認し、胎児の外表及び骨格検査を実施した。

31 毒性所見を表23に示した。

32 投与期間中、雄に一般状態及び体重に投与に起因する影響は認められなかった。
33 投与77日後の剖検の結果、300 mg/kg体重/日投与群の精巣の病理組織学的検査で
34 は、投与に起因する影響は認められなかった。

35 胎児に外表異常はみられなかった。300 mg/kg体重/日投与群の胎児において14
36 肋骨の有意な増加がみられたが、同じ参照42で報告されている(3)及び(4)
37 の試験を通し、対照群のばらつきが多いこと及び用量依存性がないことから、試験
38 者は毒性影響とは考えなかった。島田専門委員

39 回復試験では、受胎交尾率は300 mg/kg体重/日投与群でも50%まで回復し、母
40 動物の体重変化、着床率、胚の死亡・吸収率、生存胎児の外表異常出現率及び体重
41 に群間の差はみられなかった。

42 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、親動物において60 mg/kg体重/日以
43 上の投与群で肝臓の相対重量の増加並びに副腎、精巣、精囊及び前立腺の相対重量
44 の減少がみられたことから、親動物の一般毒性に対するNOAELを6 mg/kg体重/
45 日、300 mg/kg体重/日投与群で交尾率、受胎/妊娠率及び着床率の低下がみられた

ことから、雄の繁殖能に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。また、胎児については、300 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児体重高値、尾椎化骨数のばらつきがみられたことから、胎児に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。
 (参照 42) [文献 (鈴木ら_応用薬理, 15 : 1211, 1978a)]

表 23 ラットを用いた CMA の雄交配前投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物		胎児
	雄	雌	
300	交尾率及び受胎率の低下 精子の頭部及び尾部切断、 精子数減少、粘性低下 (膣垢像)	体重増加抑制 (妊娠後期) 妊娠率及び着床率低下、 同腹児数減少	生存胎児体重高値 尾椎化骨数のばらつき
60 以上	副腎、精囊及び前立腺相対 重量減少	毒性影響なし ^a	毒性影響なし ^a
6	毒性影響なし		

a : 60 mg/kg 体重/日以下

【事務局】

300 mg/kg 群において 14 肋骨の有意な増加がみられておりますが、試験者は以下の通り考察していることから、毒性所見として記載せず、下線部の通り本文に記載する案としております。この記載でよいかご検討ください。

試験者の考察：14 肋骨は、それぞれの実験群では対照との間に有意差のみられたものもあるが、対照も今回の 3 つの実験 (事務局注：(2)～(4)) において 10.9%~22.8% に、薬物投与の場合も 11.8%~32.4% に分布した。その上用量反応は明確でなく、薬物投与との関係もみられない事から、単なるバラツキであろう。

【熊本専門委員】

14 肋骨については、近年の背景データのまとめにおいても分布幅があることが判明しており (食品健康影響評価技術研究 cho99920181607)、著者の考察通り (毒性ととらない) とし、案の通り問題ございません。

なお、雄の親動物の精子性状の悪化について、表 23 にはございますが本文案に記述がございません。原著では写真(p16 photo1,2)のみでデータ解析がなされておられませんが、かなり強調されておりますので本文中に記述してもよいかもかもしれません。

→ (事務局) 基本的に毒性所見は本文には記載せず表にまとめることになっておりますので、現在の記載でよいかご検討ください。

【齋藤専門委員】

通常 of 自然発症率よりも高い割合で、対照群でも過剰肋骨 (14 肋骨) が生じていることから、飼育ロットの影響が疑われます。そのため、事務局案どおりの記載で良いと思います。

【中西専門委員】

- ・ (試験名について) このタイトルで問題ないと思います。
- ・ (14 肋骨の記載について) 事務局案で問題ないと思います。

1 (3) 雌交配前投与試験 (ラット) 1978 年

2 ラット (Wistar 系、約 10 週齢、雌約 20 匹/群) に、CMA を経口投与 (0 (溶媒)、
3 0.6、6、60 又は 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 2% Tween 80) し、交配前投与試験が
4 実施された。投与は交配前 14 日間実施し、無処置の雄 (20~25 週齢) と交配し、
5 妊娠 20 日に剖検した。体重、摂餌量、飲水量、着床数及び死亡・吸収胚数を検査
6 し、生存児については、体重測定、性別確認、外表、内臓及び骨格検査を実施した。

7 毒性所見を表 24 に示した。

8 体重、摂餌量及び飲水量に、投与に起因する影響は認められなかった。性周期は、
9 0.6 mg/kg 体重/日投与群では影響が認められなかった。6 mg/kg 体重/日以上投与
10 群では、投与量が増加するに伴い間期が多く出現する傾向が認められたが、休薬後
11 には回復した。

12 妊娠交尾後、母動物の一般状態及び体重に異常は認められず、妊娠 20 日の剖検
13 でも、内臓所見及び臓器重量に投与の影響は認められなかった。妊娠黄体数、着床
14 数、着床率、胚死亡率及び外表形態に投与の影響は認められなかった。300 mg/kg
15 体重/日投与群を除く投与群の胎児において 14 肋骨の有意な増加がみられたが、同
16 じ参照 42 で報告されている (2) 及び (4) の試験を通し、対照群のばらつきが
17 多いこと及び用量依存性がないことから、試験者は毒性影響とは考えなかった。島

18 田専門委員指摘により事務局修正

19 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、母動物では一般毒
20 性では毒性影響がみられなかったことから、一般毒性の NOAEL を最高用量である
21 300 mg/kg 体重/日、300 mg/kg 体重/日投与群において妊娠交配の遅延がみられた
22 ことから、雌の繁殖能に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。また、
23 胎児については 0.6 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重の高値がみられたこと
24 から胎児に対する LOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 42) [補足資料
25 7 -3., 8][文献 (鈴木ら_応用薬理, 15 : 1211, 1978a)]

26
27 表 24 ラットを用いた CMA の雌交配前投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
300	妊娠交配遅延	生存胎児体重の高値
0.6 以上	毒性影響なし (60 mg/kg 体重/日以下)	

28
29 【事務局】

30 0.6~60 mg/kg 群において 14 肋骨の有意な増加がみられておりますが、(2) と同じ
31 理由から、毒性所見として記載しない案としております。この記載でよいかご検討く
32 ださい。

33
34 【熊本専門委員】

35 前項の 14 肋骨の記載通り、問題ございません。

36
37 【齋藤専門委員】

38 (上記と同じく)事務局案のとおりでよいと思います。

39
40 【中西専門委員】

41 ・(試験名について) このタイトルで問題ないと思います。

- (14 肋骨について) 事務局案で問題ないと思います。
- 原著では、交配前雌投与群の生仔体重増加について、妊娠初期投与群でみられた体重増加・化骨促進と同様に、黄体ホルモン様作用(着床促進作用)による可能性が示唆されています。また、母動物の性周期変化(6 mg/kg 体重/日以上で間期が増加傾向)は休薬後に回復しており、可逆的な薬理作用として説明されています。以上を踏まえると、胎児体重増加は処置関連変化である可能性はあるものの、胚死亡・吸収、奇形等の発生毒性を示す所見を伴わないことから、発生毒性の有害影響としては扱わず、胎児 LOAEL 設定の根拠とはしないという整理でいかがでしょうか?

【事務局】

第 282 回では、食品から摂取する場合は薬理作用であっても毒性というご意見がありました。胎児体重高値という所見の有害性も踏まえ、毒性所見とするかご検討ください。

(4) 妊娠初期投与試験(ラット) 1978 年

ラット(Wistar 系、10 週齢、雌 22~23 匹/群)に、CMA を妊娠 0 日から 7 日まで 8 日間経口投与(0(溶媒)、6、60 又は 300 mg/kg 体重/日、溶媒:2% Tween80)し、妊娠初期投与試験が実施された。妊娠期間中、母動物の体重、摂餌量及び飲水量を経時的に測定し、妊娠 20 日に剖検して、黄体数、着床数及び死亡・吸収胚数を確認し、生存胎児については、体重測定、性別確認、外表、内臓及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 25 に示した。

母動物では、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、剖検及び臓器重量に投与による影響は認められなかった。黄体数、着床数及び着床率については対照群と差はなく、死亡胚数も 60 mg/kg 体重/日以上投与群でやや多かったが、用量依存性及び群間の有意差もみられなかった。

胎児では、平均生存胎児数及び性比に有意差は認められなかった。外表及び内臓検査で異常はみられなかった。試験者は、胎児の手骨の基節骨の非骨化率が用量に伴い低下(化骨促進傾向)反応的に増加したとしているが、有意差がないことから毒性影響とは考えなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、母動物では全ての CMA 投与群で投与の影響がみられなかったことから、母動物に対する NOAEL を最高投与量である 300 mg/kg 体重/日と判断した。胎児では 6 mg/kg 体重/日以上の投与群で体重の高値及び尾椎化骨数増加がみられたことから、胎児に対する LOAEL を 6 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 42) [文献(鈴木ら_応用薬理, 15 : 1211, 1978a)]

表 25 ラットを用いた CMA の妊娠初期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
6 以上	毒性影響なし	生存胎児体重高値 尾椎化骨数増加

【事務局】

参照の本文に、胎児の手骨の基節骨が用量反応的に増加との記載がありますが、有意差がないことから毒性所見として記載せず、下線部の通り記載する案にしておりま

1 す。この記載でよいかご検討ください。

2
3 **【寺岡専門委員】**

4 特別な事情がないのであれば、原案でよいと思います。

5
6 **【熊本専門委員】**

7 原著の p12Table11 に記載の通り、コントロール群にも生じるものであり、大きな差
8 もありませんので案の通り毒性影響と考えなかったとしてよいと思います。

9 なお、本件は手骨の基節骨の増加ではなく、「non-ossified (骨化していない)」な手骨
10 の基節骨の増加を示しておりますので、評価書案の下線部を「試験者は、骨化してい
11 ない胎児の手骨の～」とすると正確性が高まると思います。

12
13 **【齋藤専門委員】**

14 事務局案のとおりで良いと思います。

15
16 **【中西専門委員】**

17 ・(試験名について) このタイトルで問題ないと思います。
18 ・原著の考察では「妊娠初期投与で仔体重大+化骨促進」は黄体ホルモン作用(着床
19 促進作用)等の薬理的説明が示唆されています。薬理学的作用として捉えるのであ
20 れば、他の試験における判断との整合性が求められると思います。

21 →(事務局)(3)と同様にご検討ください。

22 ・基本的に事務局の方針で問題ないと思います。原著の Table では非化骨(Non-
23 ossified)と表記されていますので、原著のデータに忠実に以下のように表記して
24 はいかがでしょうか?

25 「試験者は、胎児の手骨基節骨の非化骨率が用量に伴い低下(化骨促進傾向)として
26 いるが、有意差がないことから毒性影響とは考えなかった。」

27
28 **【事務局】**

29 参照 42 では、本文に「手骨の基節骨が用量反応的に増加」とあり、表で「Non-ossified
30 (%)」が低下しておりますので、記載の通り修正しました。

31
32 **(5) 妊娠中期投与発生毒性試験(マウス④) 1978年**

33 マウス(ICR系、9~11週齢、8~10匹/群)に、CMAの懸濁液を妊娠7日から
34 12日まで6日間経口投与(0(溶媒)、10又は100mg/kg体重/日、溶媒:2% tween80
35 生理食塩液)し、**妊娠中期投与発生毒性試験**が実施された。妊娠期間中、母動物の
36 一般状態観察及び体重測定を行い、妊娠18日に剖検し、着床数及び死亡・吸収胎
37 児数の確認、生存胎児体重測定及び外表検査を実施した。

38 毒性所見を表 26 に示した。

39 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、母動物では 100
40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられたことから、母動物に対する NOAEL
41 を 10 mg/kg 体重/日と判断した。また、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で
42 口蓋裂の発現頻度の増加がみられたことから、胎児に対する LOAEL を 10 mg/kg
43 体重/日と判断した。また、催奇形性がみられた。(参照 43) **補足資料 13, 14** [文献
44 (鈴木ら_応用薬理, 15 : 955, 1978b)]

1 表 26 マウスを用いた CMA の妊娠中期投与発生毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
100	体重増加抑制 ^a	胎児死亡率増加 生存胎児体重低値 形態異常 (口蓋裂、成長遅滞、皮下出血) ^b
10	毒性影響なし	形態異常 (口蓋裂、眼瞼開裂) ^b

2 a : 参照 43 では用量別の記載が明確でないが、胎児死亡・吸収とほぼ平行するものであったとさ
3 れている。

4 b : $0.05 < P < 0.10$

5

6 【事務局】

7 ①胎児で口蓋裂がみられていますが、結論の記載 (「催奇形性がみられた」又は「催奇
8 形性はみられなかった」) についてご検討ください。((8) ~ (11) も同様です。)

9 ②母動物の体重増加抑制がどの用量でみられたか示されていませんが、胎児死亡・吸
10 収とほぼ平行するものであったとされているため、胎児死亡率が増加した 100 でみ
11 られたと解釈しました。

12

13 【熊本専門委員】

14 ①原著 p4Table4 にある通り、CMA 経口投与による口蓋裂(cp; cleft palate)の増加は
15 限定的であり、「催奇形性はみられなかった」といえる。ただし皮下注射においては
16 1mg/kg の低用量においても劇的に増加させており(p3Table3)、CMA は口蓋裂と無
17 関係とは言い難い。

18 ②この記載でよいと思います。

19

20 【齋藤専門委員】

21 ・参照 43 にはマウスへの皮下投与のデータも記載されていますが(0, 1, 10, 100mg/kg
22 →投与群は 3 用量)、この結果は記載しなくてよいですか?皮下投与では 1mg/kg から
23 口蓋裂が有意に増加しており、用量依存的に発生率が増加しています。経口投与
24 よりも皮下投与で LOAEL が低いのは、肝臓での初回通過効果が関与しているもの
25 と考えられます。

26 ①母体毒性が認められていない 1mg/kg(皮下投与)から胎児に口蓋裂が有意に増加し、
27 用量依存性もみられていることから、CMA は催奇形性を有すると判断して良いと
28 思います。

29

30 【中西専門委員】

31 ・(試験名について) 旧来のセグメント II (器官形成期投与=胚・胎児発生/催奇形
32 性) に相当するタイプの試験だと思われませんが、「発生毒性試験」とだけ書くと、
33 一般に想起されるセグメント II (外表+内臓+骨格まで網羅) よりも試験範囲が狭
34 く見えにくい印象です。また一般的な、「器官形成期投与試験」と比較しても期間が
35 短いので、フルセットの器官形成期試験と棲み分けをするために、妊娠中期投与試
36 験としてはいかがでしょうか?

37 ①本試験だけでは、「催奇形性については判断できない。」が妥当だと思います。口蓋
38 裂は生存胎児あたりの頻度として増加しているように見えるものの、形態異常は統
39 計学的には上昇傾向 ($0.05 < P < 0.10$) に留まっています。また、100 mg/kg 群では
40 胚・胎児死亡の増加を伴うことから、その増え方が、奇形を誘発した」のか、それ

1 とも強い胚・胎児毒性の条件下でたまたま残った胎児群に偏って見えるのかの、切
2 り分けが難しい印象です。

3 ②この判断は合理的で賛成しますが、断定と読み手の誤解を避けるため、本文では「原
4 著で用量別の記載が明確でない」旨を一言付記するのはいかがでしょうか？

5
6 **【事務局】**

7 ・今回は、経口投与による試験が多くあるため、皮下投与のデータは記載しない案と
8 しておりました。皮下投与の発生毒性試験を評価書に記載した事例（[ベタメタゾン](#)、
9 2017年、経口投与による発生毒性試験はなし）では、皮下投与の試験は参考資料扱
10 いとし、催奇形性に係る動薬専門調査会としての判断は記載していません。今回、
11 本試験は経口投与の結果のみに基づく判断を記載し、一方、皮下投与の結果は別試
12 験<参考資料>として追記して動薬専門調査会としての判断は記載しない、という
13 対応でよいか、ご検討ください。

14 上記対応でよろしければ、次回までに追記案を作成いたします。

15 ・表に脚注 a を追記しました。

16 ・経口投与において口蓋裂の増加は限定的であるとのご意見がありました。脚注 b を
17 追記（参照 43、p958）の上、形態異常、口蓋裂の所見を表に残してよいか、ご検
18 討ください。

19 ・経口投与の結果に基づく催奇形性の判断についてご意見が分かれておりますので、
20 ご検討ください。

21
22 **（6）器官形成期投与発生毒性試験（マウス②）1966年**

23 マウス（dds系又はCF-1系、12～16週齢、17～24匹/投与群、16～39匹/対照
24 群）に、CMAのCMC0.5%水性懸濁液を、妊娠8日から15日までの8日間、妊娠
25 14日から17日までの4日間又は妊娠8日から17日までの10日間経口投与（0
26 （溶媒）、1、3、10又は50mg/kg体重/日、溶媒：0.5% Tween 80含有CMC溶液）
27 し、**器官形成期投与発生毒性**試験が実施された。母動物は妊娠18日に剖検し、死
28 亡・吸収胎児数の確認、生存胎児体重測定、胎児の外表検査を実施した。

29 胎児の毒性所見を表 27 に示した。

30 CF-1マウスでは、胎児の死亡・吸収率に影響はみられなかった。

31 本試験において、口蓋裂の発生がみられ、その感受性はCF-1マウスと比較して
32 ddsマウスでより高く、1mg/kg体重/日から口蓋裂が誘発されることが示された。
33 生存胎児体重には対照群との有意な差はみられなかった。雌胎児の雄性化はみられ
34 なかった。

35 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ddsマウスでは、胎児において最低
36 用量である1mg/kg体重/日から口蓋裂の発生率が増加したことから、胎児に対す
37 るLOAELを1mg/kg体重/日と判断した。**母動物の毒性に関する情報がなかった**
38 **ことから、催奇形性については判断できなかった。**（参照3、44）[EMEA Chlormadinone,
39 2000 -7] [補足資料18]

40
41 表 27 マウスを用いたCMAの**器官形成期投与発生毒性**試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	胎児
50	死亡・吸収率増加 (dds マウス、妊娠 14～17 日投与)
10 以上	死亡・吸収率増加 (dds マウス、妊娠 8～15 日投与) 口蓋裂 (CF-1 マウス、妊娠 8～17 日投与)

1 以上	口蓋裂 (dds マウス、妊娠 8~17 日投与)
------	---------------------------

注 : p<0.1

【事務局】

本試験では母動物の所見が不明であることから催奇形性についての判断は記載しない案としています。この記載でよいかご検討ください。

【齋藤専門委員】

(5)の試験で催奇形性ありと判断した場合、この(6)の試験でマウスで口蓋裂が発生しているにも関わらず、催奇形性に関する記述がない場合は違和感があります。例えば、「母動物の毒性に関する情報がなかったことから、催奇形性については判断できなかった。」という意味合いの文章は入れられないでしょうか？

【中西専門委員】

- ・(試験名について) これは、「器官形成期投与試験」としてはいかがでしょうか？
- ・本試験は、(5)と比べて催奇形性を示す根拠が強く、結論として催奇形性ありと判断するのが妥当と考えます。

dds マウスの高用量では吸収胚の増加がみられ、胚致死や母体影響に伴う二次的影響の可能性が懸念されますが、1 mg/kg 群では胚致死の増加が顕著でない条件下でも口蓋裂が有意に増加しています。また、CF-1 マウスでも 10 mg/kg 群で同様の奇形増加が認められます。

本試験では母動物の一般毒性評価が限定的であるため、母動物 NOAEL の設定には適さないものの、胎児の形態異常(口蓋裂を主体とする奇形)の増加は明確であることから、母動物所見の不足を理由に催奇形性の判断を留保する必要はなく、催奇形性ありと整理できると考えます。

【事務局】

催奇形性の判断についてご意見が分かれていますので、ご検討ください。

(7) 発生毒性試験 (マウス③) <参考資料¹⁵>

マウス(系統、性別及び匹数不明)に CMA を経口投与(1 又は 10 mg/kg 体重/日)する発生毒性試験が実施された。

EMEA は、10 mg/kg 体重/日投与群のみに奇形の発現頻度の有意な増加が認められたとし、(6)の結果も踏まえ催奇形性の閾値は約 10 mg/kg 体重/日としている。

(参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -7]

【事務局】

亜急性毒性試験(1)と同じ理由から参考資料とする案にしていますが、この記載でよいかご検討ください。

【寺岡専門委員】

原案に賛成です。

¹⁵ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 【熊本専門委員】

2 この記載でよいと思います。

3
4 【中西専門委員】

- 5 ・内容がよく分からない試験ですが、タイトルを付けるとするならこれでいいと思
6 います。
7 ・こちらも脚注は、「EMEA が引用する原著（詳細）が入手できず詳細確認不能のため、参考資料とした。」ともう少し補足説明を入れてはどうでしょうか？一層のこと、削除してもよい試験だと思
8 います。
9

10
11 【事務局】

12 脚注の記載については（１）と同様にご検討ください。

13
14 **（８）器官形成期投与/発生毒性試験（ラット④） 1978 年**

15 ラット（Wistar 系、13～25 匹/群）に、CMA の懸濁液を妊娠 7 日から 18 日ま
16 での 12 日間経口投与（0（溶媒）、10、100 又は 300 mg/kg 体重/日、溶媒：2% tween80
17 懸濁液）し、**器官形成期投与/発生毒性試験**が実施された。妊娠期間中、母動物の体
18 重、摂餌量及び飲水量を経時的に測定し、各群の一部を妊娠 20 日に剖検して、着
19 床数及び死亡・吸収胚数を確認し、胎児の体重測定、性別確認、外表、内臓及び骨
20 格検査を実施した。残りの母動物は自然分娩させ、出生児数とその生死及び外表異
21 常の有無を確認し、出生後 4 日に同腹児数を 8 匹（雌雄各 4 匹）に調整した。母動
22 物及び出生児の体重及び摂餌量を経時的に測定するとともに、出生児の発育分化を
23 観察した。また、6～7 週齢に一般行動（正向反射、耳介反射、角膜反射、平衡感覚、
24 握力、痛覚反応）検査、オープンフィールド試験及び水迷路試験を観察した。母動
25 物は、出生 21 日後に剖検し、主要器官の観察及び子宮の着床痕数を調べた。出生
26 後 9 週目以降、各同腹児から雌雄 1～2 匹を任意に抽出し、異母間で交配後、妊娠
27 20 日に開腹して妊娠状態及び胎児を検査した。

28 毒性所見を表 28 に示した。

29 母動物の一般状態、体重、摂餌量及び妊娠期間に影響は認められなかった。着床
30 数、死亡・吸収胚数及び性比に影響は認められなかった。

31 胎児について、外表異常は認められなかった。内臓検査では異常の発生頻度に有
32 意差はみられなかった。

33 出生児について、生存率、外表異常数及び離乳率に群間差はみられなかった。300
34 mg/kg 体重/日投与群では、雄の AGD が生後 4 日まで短縮傾向を示し、雌の AGD
35 は生後 4～28 日まで伸長した。内臓観察の結果、異常発生頻度に有意差はなかった。

36 出生児についての雌雄の生殖能（交尾率、妊娠率）、母動物体重、黄体数、着床数、
37 胚死亡率、生存胎児体重及び性比、外表異常の発生率に投与の影響はみられなかつ
38 た。6～7 週齢時に実施した Irwin 法、オープンフィールド試験及び水迷路試験に
39 おける行動及び学習成績に群間の差はみられなかった。

40 EMEA は、300 mg/kg 体重/日においても催奇形性はみられなかったとしている。

41 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、母動物では 100
42 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎重量の減少、児動物では 300 mg/kg 体重/日投与群
43 で生存胎児体重の低値、尾椎化骨数の減少及び AGD への影響がみられたことから、
44 母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を 100
45 mg/kg 体重/日と判断した。**[本試験条件下では]**催奇形性はみられなかった。（参照

3、45) [EMA Chlormadinone, 2000 -7] [補足資料 16, 17][文献 (鈴木ら_応用薬理, 16 : 153, 1978c)]

表 28 ラットを用いた CMA の器官形成期投与/発生毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	児動物 (F ₁)		児動物 (F ₂)
		胎児	出生児	胎児
300	摂水量増加 胸腺重量減少	生存胎児体重低値 尾椎化骨数減少 雌雄の AGD 短縮	雌の AGD 伸長	毒性影響なし ^b
100 以上	副腎重量減少	毒性影響なし ^a	毒性影響なし ^a	
10	毒性影響なし			

a : 100 以下

b : 300 以下

【中西専門委員】

- ・投与期間は器官形成期ですが、出生後の検討も行っているため、器官形成期投与/発生毒性試験としてはいかがでしょうか？
- ・「本試験条件下では」等の条件を付けた方が、誤解がないと思います。

【事務局】

- ・「本試験条件下では」等の条件を付す理由を含め、結論の記載についてご検討をお願いします。

(9) 妊娠中期投与発生毒性試験 (ラット②) 1978 年

ラット (Wistar 系、9~10 週齢、10~14 匹/群) に、CMA の懸濁液を、妊娠 9 日から 14 日までの 6 日間経口投与 (0 (溶媒)、1、10 又は 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 2% tween80 生理食塩液) し、妊娠中期投与発生毒性試験が実施された。妊娠期間中、経時的に母動物の体重測定を行い、妊娠 20 日に剖検して内臓諸器官の観察、妊娠状態、着床数及び死亡・吸収胚数を確認し、生存胎児の体重測定及び外表検査を実施した。

母動物では被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

胎児に及ぼす影響では、死亡胚の増加は認められず、1 mg/kg 体重/日投与群の胎児体重が有意に増加したが、用量依存性はみられなかった。また、胎児の外表異常は認められなかった。

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、CMA 投与群で投与の影響がみられなかったことから、母動物及び胎児の NOAEL を最高用量である 100 mg/kg 体重/日と判断した。本試験条件下では催奇形性はみられなかった。(参照 43) [補足資料 13, 14][文献 (鈴木ら_応用薬理, 15 : 955, 1978b)]

【事務局】

- ①母動物の体重増加率減少が胎児死亡・吸収と並行してみられたとされていますが、CMA 投与群では胎児死亡・胚吸収増加はみられていないため、CMA 以外の投与群の話と解釈し、影響はみられなかったとしました。
- ②1 mg/kg 体重/日投与群の胎児体重が有意に増加したことについて、10 及び 100 で増加していないことから毒性としない案にしております。

1
2 【寺岡専門委員】
3 原案に賛成です。

4
5 【熊本専門委員】

- 6 ①確かにラット CMA 経口投与では Dead, resorbed とも生じておらず、この記載で
7 よいと思います(p3Table2)。
8 ②特に問題ないと思います(p3Table2)。

9
10 【齋藤専門委員】

11 皮下投与では、投与群は 1、10mg/kg の 2 用量です。

- 12 ②事務局案のとおりで良いと思います。

13
14 【中西専門委員】

- 15 ・(5)と同様に、妊娠中期投与試験としてはいかがでしょうか？
16 ・「本試験条件下では」等の条件を付けた方が、誤解がないと思います。

- 17 ①事務局の解釈で問題ないと思います。

- 18 ②この判断で問題ないと思います。

19
20 【事務局】

- 21 ・一般的な「器官形成期投与試験」と比較して投与期間が短いため、「本試験条件下で
22 は催奇形性はみられなかった」との結論に修正しました。この結論でよいかご確認
23 をお願いします。

- 24 ・(5)において皮下試験を参考資料扱いで追記する場合は、こちらの試験について
25 も、次回までに同様に修正します。

26
27 **(10) 器官形成期投与発生毒性試験 (ウサギ①) 1966 年**

28 ウサギ (日本白色種、8~10 か月齢、9~12 匹/群) に、CMA の懸濁液を妊娠 8
29 日から 20 日まで経口投与 (0 (溶媒)、1、3 又は 10 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%Tween80
30 含有 CMC 溶液) し、**器官形成期投与発生毒性試験**が実施された。母動物は妊娠 29
31 日に剖検して、胎児の吸収・死亡及び外表奇形の有無を確認し、生存胎児について
32 体重測定、AGD 測定を実施した。

33 毒性所見を表 29 に示した。

34 母動物において、摂餌量減少はみられなかった。母動物の副腎重量を測定し、組
35 織学的に調べた結果、副腎皮質の退縮はいずれの群でもみられず、CMA はコルチ
36 コイド作用は示さないと考えられた。

37 EMEA は、催奇形性の閾値は 3~8 mg/kg 体重/日としている。

38 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、母動物については**評価項目が限定的**
39 **であること、体重等のデータが示されていない毒性影響がみられなかった**ことから、
40 **NOAEL を最高用量である 10 mg/kg 体重/日とは判断できないと考えた**。胎児に
41 ついては、全ての投与群で胎児体重の低値がみられたことから、胎児の発生毒性に
42 関する LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。また、**強い胚・胎児毒性を伴う条**
43 **件下で催奇形性がみられた**。(参照 3、44) [EMEA Chlormadinone, 2000 -7] [補足資料
44 18, 19]
45

1 表 29 ウサギを用いた CMA の器官形成期投与発生毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
10	毒性影響なし ^a	胚吸収・死亡率増加 生存胎児の奇形 (手根関節拘縮、腹壁欠損及び口蓋裂)
1 以上		生存胎児体重低値

2 ^a: 10 以下

3

4 【熊本専門委員】

5 評価書案の本文について、他に合わせて「母動物において、」に加えて「胎児におい
6 て、～」の記述が必要ではないでしょうか。

7 → (事務局) 基本的に毒性所見は本文には記載せず表にまとめることになっており、
8 特記する事項がなければ、本文中には記載しておりません。

9

10 【中西専門委員】

11 ・これは、「器官形成期投与試験」としてはいかがでしょうか？

12 ・催奇形性が見られたという結論に異論はないですが、10 mg/kg 体重/日では胚致死
13 (吸収・死亡) が対照に比べ増加しており、強い胚・胎児毒性を伴う条件下で奇形
14 が高率に観察されている点も併記した方が誤解がないのではないのでしょうか？

15 ・実際のデータは示されておらず、文章しかないので、「評価項目が限定的で、体重増
16 加等のデータがないため、母動物 NOAEL の設定には限界がある」等の脚注を付け
17 るか、母動物の NOAEL は設定しない方が妥当ではないのでしょうか？

18

19 (11) 器官形成期投与発生毒性試験 (ウサギ②) 1978 年

20 ウサギ (日本白色種、7~8 か月齢、10~11 匹/群) に、CMA の懸濁液を妊娠 7
21 日から 18 日までの 12 日間、強制経口投与 (0 (溶媒)、2、8 又は 32 mg/kg 体重/
22 日、溶媒: 2% Tween80) し、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。母動物は
23 妊娠期間中、経時的に体重、摂餌量及び摂水量を測定し、妊娠 29 日に剖検して。
24 着床数、死亡・吸収胚数を確認し、生存胎児について体重測定、性別確認、外表、
25 内臓及び骨格検査を実施した。

26 毒性所見を表 30 に示した。

27 母動物では、摂餌量は、投与初期においては増加傾向であったが、次第に減少し、
28 8 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠 23~25 日に一過性の顕著な減少がみられたが、
29 その後回復した。飲水量は、投与中全般に高い傾向を示したが、変動が大きかった。

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、母動物では 32
31 mg/kg 体重/日投与群で体重減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL を
32 8 mg/kg 体重/日、胎児では 2 mg/kg 体重/日以上投与群で尾椎の化骨遅延が認め
33 られたことから、胎児に対する LOAEL を 2 mg/kg 体重/日と判断した。また、催
34 奇形性がみられた。(参照 45) [補足資料 16, 17] [文献 (鈴木ら_応用薬理, 15:955, 1978c)]

35

36 表 30 ウサギを用いた CMA の器官形成期投与発生毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
32	体重減少	胚死亡・吸収率増加 外表奇形
8 以上	毒性影響なし (8 mg/kg 体重/	生存胎児体重低値

	日以下)	口蓋裂
2 以上		尾椎化骨遅延

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

【熊本専門委員】
 評価書案の本文について、他に合わせ「胎児では、～」の記述が必要ではないでしょうか。
 → (事務局) (10) と同様です。

【中西専門委員】
 ・これも、「器官形成期投与試験」としてはいかがでしょうか？
 ・母体体重低下が認められない 8mg/kg でも児動物で有意に口蓋裂の発生率が増加しているのので、この試験結果からは、催奇形性は認められたとしてよいと思います。

(12) 生殖発生毒性試験 (イヌ、豚及び牛) <参考資料¹⁶⁾>

EMEA は、CMA の繁殖における影響は明らかに用量依存的であり、未経産牛に高用量を経口投与 (治療用量の 8 倍まで) すると、3 か月間までの可逆的な不妊が誘発され、成豚及びイヌに高用量を反復経口投与 (豚: 60 mg/頭、14 日から 18 日、イヌ: 1 mg/匹、21 日間) すると、雌雄ともに可逆的に発情が抑制されたとしている。(参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -7]

【事務局】
 亜急性毒性試験 (1) と同じ理由から参考資料とする案にしていますが、この記載でよいかご検討ください。

【寺岡専門委員】
 原案に賛成です。

【熊本専門委員】
 この記載でよいと思います。

【齋藤専門委員】
 参考資料で良いと思います。

【中西専門委員】
 EMEA 要約に基づく情報であり、原著が未入手で試験条件・評価項目等の詳細確認ができず、また用量が「mg/頭 (豚・イヌ)」や「治療用量の〇倍 (牛)」で示されており、mg/kg 換算や NOAEL/LOAEL 設定に必要な情報が不足しているのので、参考資料としてよいと思います。

¹⁶⁾ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 <別紙 1：代謝物略称>

2 【事務局】

3 この色は参照 10 での表記です（調査審議後削除します）。

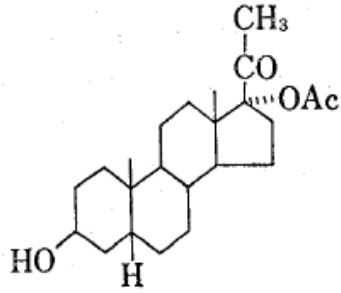
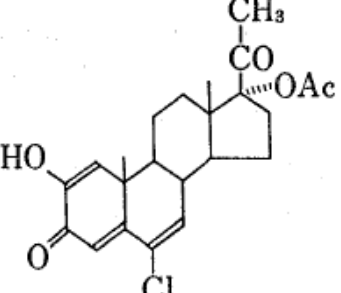
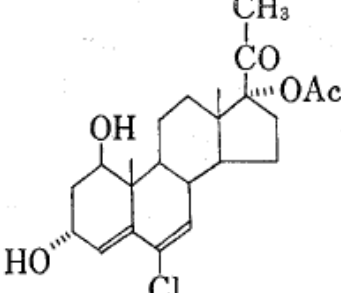
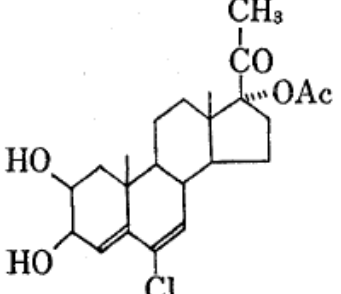
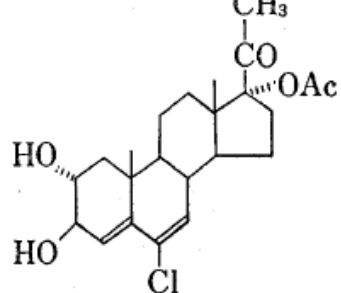
4 また、第 283 回動薬専門調査会のウェブページに掲載する資料では、構造式は省略

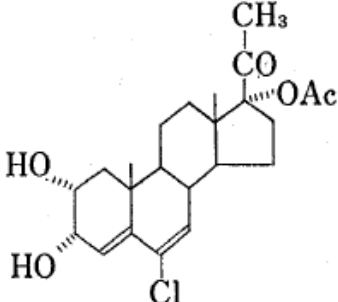
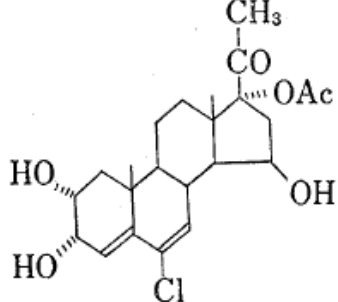
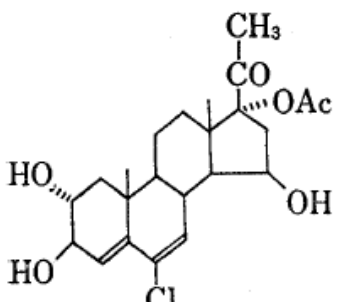
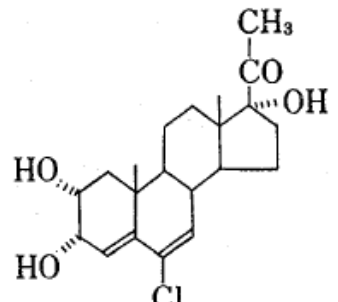
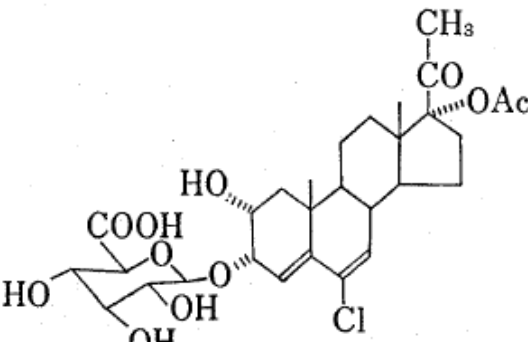
5 します。（転載可か確認中のため。）

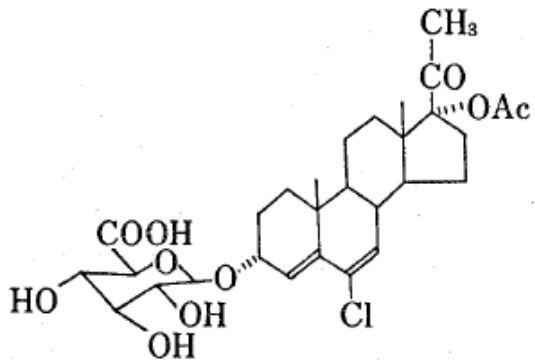
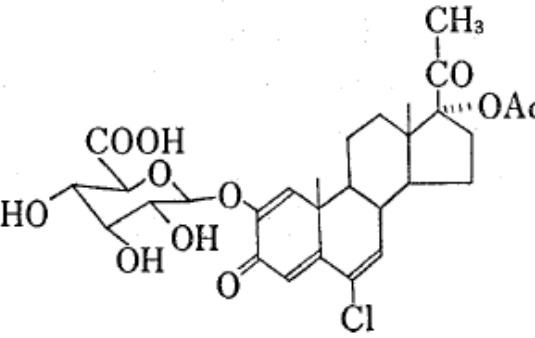
6 →（追記）転載可と確認できたため、第 285 回以降は省略せず掲載します。

7

略称	化学名	化学名/構造式
A II	3β-hydroxy-6- c Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 3β-hydroxy CMA	
B III	3α-hydroxy-6- c Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 3α-hydroxy CMA	
C IV	2α-hydroxy-6- c Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2α-hydroxy CMA	
D V	17α-acetoxy-5β-pregnan-3α-ol-20-one	

E VI	17 α -acetoxy-5 β -pregnan-3 β -ol-20-one	 <p>The structure shows a five-ring steroid nucleus. At C-3, there is a hydroxyl group (HO) pointing down. At C-5, there is a hydrogen atom (H) pointing up. At C-17, there is an acetoxy group (COOAc) pointing down. At C-20, there is a methyl group (CH₃) pointing up.</p>
F VII	2-hydroxy Δ^1 -6- c Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2-hydroxy Δ^1 -CMA	 <p>The structure shows a five-ring steroid nucleus with a double bond between C-1 and C-2. At C-2, there is a hydroxyl group (HO) pointing down. At C-3, there is a carbonyl group (C=O) pointing down. At C-6, there is a chlorine atom (Cl) pointing down. At C-17, there is an acetoxy group (COOAc) pointing down. At C-20, there is a methyl group (CH₃) pointing up.</p>
G VIII	18,3 α -dihydroxy-6- c Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 18,3 α -dihydroxy CMA	 <p>The structure shows a five-ring steroid nucleus with a double bond between C-1 and C-2. At C-3, there is a carbonyl group (C=O) pointing down. At C-6, there is a chlorine atom (Cl) pointing down. At C-17, there is a hydroxyl group (OH) pointing down. At C-18, there is a hydroxyl group (OH) pointing up. At C-20, there is a methyl group (CH₃) pointing up.</p>
H IX	2 β ,3 β -dihydroxy-6- c Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2 β ,3 β -dihydroxy CMA	 <p>The structure shows a five-ring steroid nucleus with a double bond between C-1 and C-2. At C-3, there is a carbonyl group (C=O) pointing down. At C-6, there is a chlorine atom (Cl) pointing down. At C-17, there is a hydroxyl group (OH) pointing down. At C-2, there is a hydroxyl group (HO) pointing down. At C-3, there is a hydroxyl group (HO) pointing down. At C-20, there is a methyl group (CH₃) pointing up.</p>
I X	2 α ,3 β -dihydroxy-6- c Chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2 α ,3 β -dihydroxy CMA	 <p>The structure shows a five-ring steroid nucleus with a double bond between C-1 and C-2. At C-3, there is a carbonyl group (C=O) pointing down. At C-6, there is a chlorine atom (Cl) pointing down. At C-17, there is a hydroxyl group (OH) pointing down. At C-2, there is a hydroxyl group (HO) pointing up. At C-3, there is a hydroxyl group (HO) pointing down. At C-20, there is a methyl group (CH₃) pointing up.</p>

<p>J XI</p>	<p>2α,3α-dihydroxy-6- cChloro-17-hydroxy- pregna-4,6-diene-3,20-di- one</p> <p>2α,3α-dihydroxy CMA</p>	
<p>K XII</p>	<p>2α,3α,15β-trihydroxy-6- cChloro-17-hydroxy- pregna-4,6-diene-3,20-di- one</p> <p>2α,3α,15β-trihydroxy CMA</p>	
<p>L XIII</p>	<p>2α,3β,15β-trihydroxy-6- cChloro-17-hydroxy- pregna-4,6-diene-3,20-di- one</p> <p>2α,3β,15β-trihydroxy CMA</p>	
<p>M XIV</p>	<p>2α,3α,17α-trihydroxy-6- cChloro-17-hydroxy- pregna-4,6-diene-3,20-di- one</p> <p>2α,3α,17α-trihydroxy CMA</p>	
<p>N XV</p>	<p>2α,3α-dihydroxy-6- cChloro-17-hydroxy- pregna-4,6-diene-3,20-di- one 3-glucuronide</p> <p>2α,3α-dihydroxy CMA 3- glucuronide</p>	

<p>O XVI</p>	<p>3α-hydroxy-6-cChloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 3-glucuronide</p> <p>3α-hydroxy CMA 3-glucuronide</p>	
<p>P XVII</p>	<p>2-hydroxy Δ^1-6-cChloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2-glucuronide</p> <p>2-hydroxy Δ^1-CMA 2-glucuronide</p>	
<p>Q II'</p>	<p>3β-aAcetoxy-6-cChloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione</p> <p>3β-Acetoxy-CMA</p>	<p>-</p>

1
2
3
4
5
6
7

注：構造式は参照文献（参照 10：Honma *et al.*, Chem. Pharm. Bull. Vol.25, No.8, 2019-2031, 1977）の Chart 2 から、The Pharmaceutical Society of Japan の許可を得て転載

（参照 10）

1 <別紙 2：検査値等略称>（審議後整理します。）

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
AGD	Anogenital distance：肛門-生殖器間距離
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the blood concentration-time curve：血中薬物濃度-時間曲線下面積
BSP	bromosulphophthalein：ブロモスルホフタレイン
CAT	catalase：カタラーゼ
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use：欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
C _{max}	Maximum concentration：最高血中濃度
CMC	Carboxymethyl cellulose：カルボキシメチルセルロース
CVMP	The Committee for Medicinal Products for Veterinary Use：欧州医薬品庁動物用医薬品委員会
DHEA	Dehydroepiandrosterone：ジヒドロエピアンドロステロン
DHT	Dihydrotestosterone：ジヒドロテストステロン
EC	European Commission：欧州委員会
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EMA (EMA)	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004年に EMEA（European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁）から改称）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
GC-MS	Gas Chromatography - Mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー・質量分析
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット値
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
IR	Infrared absorption spectrometry：赤外吸収分光法
JECFA	The Joint FAO/WHO Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	50% Lethal Dose：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MS	Mass Spectrometer：質量分析装置
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量
NOEL	No Observed Effect Level：無作用量
NMR	Nuclear Magnetic Resonance：核磁気共鳴
11-OHCS	11-ヒドロキシコルチコステロイド
PL	Phospholipids：リン脂質
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：欧州医薬品庁ファーマコビジランス・リスク評価委員会

RBC	Red blood cell : 赤血球数
SCVPH	Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health : 公衆衛生に関する獣医対策科学委員会
SOD	Superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
T _{1/2}	Half life : 消失半減期
T.Bil	Total Bilirubin : 総ビリルビン
T.Chol	Total Cholesterol : 総コレステロール
TG	Triglyceride : トリグリセリド
TLC	Thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
T _{max}	Maximum drug concentration time : 最高血中濃度到達時間
UV	Ultra violet : 紫外線
V _d	Volume of distribution : 分布容積

1
2

1 <参照>

1. Merck Index. 15th Edition, 2013
2. 第十八六改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編. 廣川書店, 2021
3. EMEA: CHLORMADINONE. Committee for Veterinary Medicinal Products. Summary Report, 2000
4. EU veterinary medicine (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en>) (令和7年11月27日現在)
5. あすかアニマルヘルス株式会社 動物用医薬品添付文書 “ジース® インプラント”, 2016年4月改訂 (第2版)
6. 富士製薬工業株式会社 医薬品インタビューフォーム ルトラール®錠 2mg 2013年12月作成 (第1版)
7. あすか製薬株式会社 医薬品インタビューフォーム プロスタール®錠 25 プロスタール L 錠 50mg 2020年6月改訂 (第9版)
8. 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 平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号
9. 神戸川明、岩村敏、柚木節子、飯塚和雄、本間誠次郎 : CMA の体内動態 (第3報) -ラットにおける Chlormadinone acetate の分布- 基礎と臨床 1977年; Vol.11 (2): 620-628
10. Honma S., Iwamura S., Iizuka K., Kambegawa A., and Shida K. : Identification and Anti-androgenic Activity of the Metabolites of 17 α -Acetoxy-6-chloropregna-4,6-diene-3,20-dione (Chlormadinone Acetate) in the Rat, Rabbit, Dog and Man. Chem. Pharm. Bull. 1977; 25 (8): 2019-2031
11. R. Hill : CHLORMADINONE ACETATE, Chapter 4. Toxicological Testing – Predictive Value for Clinical Experience, International Aspects of Drug Evaluation and Usage 1973, p33-40
12. 岩村敏、神戸川明 : CMA の体内動態 (第2報) -山羊における CMA の乳汁中への排泄- 基礎と臨床 1977年; Vol.11 (2): 616-619
13. 木下裕三、西村隆一、穂坂正彦 : TZP-61 の臨床第 I 相試験 - 単回投与試験 - 第1報 - 薬理と治療 1988年; Vol.16 (5): 2079-2091
14. 木下裕三、西村隆一、穂坂正彦 : TZP-61 の臨床第 I 相試験 - 単回投与試験 - 第2報 - 薬理と治療 1988年; Vol.16 (5): 2093-2108
15. 真下透、今井強一、山中英寿 : TZP-61 の臨床第 I 相試験 - 連続投与試験 - 薬理と治療 1988年; Vol.16 (5): 2109-2121
16. Gallegos A. J., Gonzalez-Diddi M., Merino G., Martinez-Manautou J. Tissue Localization of Radioactive Chlormadinone Acetate and Progesterone in the Human. Contraception 1970; Vol.1 (3): 151-161
17. 鈴木稔、堀内敏、山本敏之、増田修治、渡辺和夫、美濃屋雅宏、松村浩子 : Chlormadinone acetate の突然変異性に関する考察 1976年
18. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Vol. 72, Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy, 1999.
19. Siddique Y.H., Afzal M. Induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges by chlormadinone acetate in human lymphocytes: A possible role of reactive oxygen species. Indian Journal of Experimental Biology. 2004; Vol. 42 1078-1083

20. Topinka J., Binkova B., Zhu H.K., Andrae U., Neumann I., Schwarz L.R., Werner S. and Wolff T. DNA-damaging activity of the cyproterone acetate analogues chlormadinone acetate and megestrol acetate in rat liver. *Carcinogenesis* 1995; vol.16 (7): 1483-1487
21. Matelli A., Mattioli F., Ghia M., Mereto E. and Brambilla G. Comparative study of DNA repair induced by cyproterone acetate and megestrol acetate in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 1996; vol.17 (5): 1153-1156
22. Matelli A., Campart G.B., Ghia M., Allavena A., Mereto E. and Brambilla G. Induction of micronuclei and initiation of enzyme-altered foci in the liver of female rats treated with cyproterone acetate, chlormadinone acetate or megestrol acetate. *Carcinogenesis* 1996; vol.17 (3): 551-554
23. Siddique Y.H., Afzal M. Evaluation of genotoxic potential of synthetic progestin chlormadinone acetate. *Toxicology Letters* 2004; 153: 221-225
24. Siddique Y.H., Afzai M. A Review on the Genotoxic Effects of Some Synthetic Progestins. 2008; *International Journal of Pharmacology* 4 (6): 410-430
25. Eunnara Cho, Ashley Allemang, Marc Audebert, Vinita Chauhan, Stephen Dertinger, Giel Hendriks, et.al., AOP report: Development of an adverse outcome pathway for oxidative DNA damage leading to mutations and chromosomal aberrations. *Environ Mol Mutagen.* 2022; 63: 118-134
26. Kirkland DJ, Aardema M, Banduhn N, Carmichael P, Fautz R, Meunier J-R, Pfuhler S, In vitro approaches to develop weight of evidence (WoE) and mode of action (MoA) discussions with positive in vitro genotoxicity results. *Mutagenesis* 2007; 22 (3), 165-175
27. Hermann M. Bolt, Heidi Foth, Jan G. Hengstler, Gisela H. Degen, Carcinogenicity categorization of chemicals—new aspects to be considered in a European perspective. *Toxicology Letters* 2004; 151: 29–41
28. 白井哲夫、牧野正雄、堀内敏、永井雅代、江口勝也、楠木福市、真仁田英明、鈴木稔：Chlormadinone acetate の毒性研究 —1. 急性毒性、抗原性および亜急性毒性試験— 基礎と臨床 1977年; vol.11 (2): 571-587
29. 白井哲夫、永井雅代、江口勝也、鈴木稔：Chlormadinone acetate の急性毒性試験（補遺）1968年
30. 峰下隼雄、村岡義博、大鳥寛、矢原功、狗田忠義、倉本ユミノ、川口順子、岡田照子：S-3850 およびその組成である Chlormadinone acetate と Mestranol のマウスおよびラットにおける毒性試験 応用薬理 1970年; vol.4 (2): 217-232
31. 堀内敏、牧野正雄、中山隆治、増田修治、伊藤清子、久保秋博義、高橋洋夫、鈴木稔：モルモットでの Chlorimadinone acetate の副腎皮質ホルモンに類似した作用の欠如 1976年
32. 白井哲夫、牧野正雄、堀内敏、江口勝也、永井雅代、楠木福市、神戸川明、鈴木稔、渡辺慶一、小松遵至、長谷川英章：Chlormadinone acetate の毒性研究— 3. ビーグル犬における慢性毒性試験— 応用薬理 1978年 ; Vol.15 (7): 1185-1209
33. Rudali G., Coezy E., Chemama R. Mammary Carcinogenesis in Female and Male Mice Receiving Contraceptives or Gestagens (経口避妊薬あるいは合成黄体ホルモン処置を受けた雌雄マウスにおける乳腺の発癌性、翻訳版：堀内敏、鈴木稔). *J. Natl. Cancer Inst.* 1972: vol.49: 813-819

34. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to man. Sex hormones Vol. 6, 1974
35. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to human. Sex Hormones (II) Vol. 21, 1979
36. 牧野正雄、臼井哲夫、堀内敏、永井雅代、江口勝也、楠木福市、鈴木稔：
Chlormadinone acetate の毒性研究－2. ラットによる慢性毒性試験－ 基礎と臨床 1977年；vol.11 (2): 588-608
37. L W Nelson, W W Carlton, J H Weikel Jr Canine mammary neoplasms and progestogens. JAMA. 1972 Mar 20;219(12):1601-1606.
38. Nelson L.W., Weikel, Jr. J.H., Reno F.E. Mammary Nodules in Dogs during Four Year's Treatment with Megestrol Acetate or Chlormadinone Acetate. J. Natl. Cancer Inst. 1973; 51: 1303-1331
39. J.H. Weikel Jr. L.W. Nelson, F.E. Reno. A four-year evaluation of the chronic toxicity of megestrol acetate in dogs. Toxicology and Applied Pharmacology Volume 33, Issue 3, September 1975, Pages 414-426
40. L W Nelson, W A Kell. Progestogen-Related Gross and Microscopic Changes in Female Beagles. Vet. Pathol. 13: 143-156 (1976)
41. J H Weikel Jr, L W Nelson. Problems in evaluating chronic toxicity of contraceptive steroids in dogs. J Toxicol Environ Health. 1977 Sep;3(1-2):167-77
42. 鈴木稔、江口勝也、牧野正雄、山本敏之、永井雅代：Chlormadinone acetate の毒性研究（第4報） 交配前雄投与、雌投与及び妊娠初期投与による生殖試験 応用薬理 1978年；Vol.15 (7): 1211-1233
43. 鈴木稔、江口勝也、依田方伯：黄体ホルモンのラットとマウスの胎仔に及ぼす影響 応用薬理 1978年；Vol.15 (5): 955-960
44. Takano K., Yamamura H., Suzuki M., Nishimura H. Teratogenic Effect of Chlormadinone Acetate in Mice and Rabbits (マウス、ウサギにおける Chlormadinone acetate の催奇性効果、翻訳版：属美恵子、鈴木稔) . Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966: 121: 455-457
45. 鈴木稔、臼井哲夫、江口勝也、山本敏之、牧野正雄、堀内敏、井上登子、属美恵子、松村浩子：Chlormadinone Acetate の毒性研究（第5報） ラットとウサギによる期間形成期投与試験 応用薬理 1978年；Vol.16 (1): 153-178