

(案)

動物用医薬品評価書 クオルマジノン

【事務局】

- ・今回、評価書案全体を作成しております。
 - ・前回の調査会では、生殖発生毒性試験まで事前にご確認いただき、当日は生殖発生毒性試験（6）までご審議いただきました。
 - ・すでにご確認いただいた生殖発生毒性試験までについて、前回の調査会資料からの修正点は赤字にしております（本文、目次）。
 - ・コメント照会後の修正点は青字にしております。
 - ・この色での記載は審議後削除します。
- ・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）も適宜ご確認いただければと思います。

【大山専門委員】

（毒性試験の試験年について）情報があるものについては試験年を記載するという
ことであれば、審議済みではありますが、薬物動態～残留試験についても統一した
対応としたほうが良いように思いました。

→（事務局）試験年は通常、動薬の評価書では参照資料一覧に記載しており、試験
名の横の試験年は、調査会資料では参考のために記載していますが、最終的には
削除する予定です。

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

1	(5) 発がん性試験 (マウス③) <参考資料> 試験年不明.....	29
2	(6) 発がん性試験 (マウス④) <参考資料> 1974年.....	29
3	(7) 発がん性試験 (マウス及びラット) <参考資料> 1979年.....	29
4	(8) 104週間発がん性試験 (ラット) <参考資料> 1972年.....	29
5	(9) 5年間発がん性試験 (イヌ) 1972~1977年.....	29
6	7. 生殖発生毒性試験 (6) まで審議済み.....	31
7	(1) 3世代繁殖試験 (マウス) <参考資料>.....	31
8	(2) 雄交配前投与試験 (ラット) 1978年.....	31
9	(3) 雌交配前投与試験 (ラット) 1978年.....	32
10	(4) 妊娠初期投与試験 (ラット) 1978年.....	33
11	(5) 妊娠中期投与試験 (マウス) 1978年.....	33
12	(○) 妊娠中期投与試験 (マウス、皮下投与) <参考資料> 1978年 今回追記 ..	34
13	(6) 器官形成期投与試験 (マウス) 1966年.....	35
14	(7) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> 以降未審議.....	36
15	(8) 器官形成期投与/発生毒性試験 (ラット①) 1978年.....	36
16	(9) 妊娠中期投与発生毒性試験 (ラット②) 1978年.....	38
17	(○) 妊娠中期投与試験 (ラット、皮下投与) <参考資料> 1978年 今回追記 ..	39
18	(10) 器官形成期投与発生毒性試験 (ウサギ①) 1966年.....	39
19	(11) 器官形成期投与発生毒性試験 (ウサギ②) 1978年.....	40
20	(12) 生殖発生毒性試験 (イヌ、豚及び牛) <参考資料>.....	41
21	<催奇形性に関する試験のまとめ> 今回追記.....	42
22	8. 一般薬理試験 以降、今回追記.....	44
23	9. ホルモン作用に関する試験.....	47
24	(1) ホルモン受容体結合試験<参考資料> 2009年.....	48
25	(2) プロゲステロン様活性検討 (ウサギ) 2009年 第282回で一度審議済み	48
26	(3) 黄体ホルモン様作用 (ウサギ、Clauberg 変法) 1977年.....	49
27	(4) 黄体ホルモン様作用 (ウサギ) <参考資料> 1965年 第282回で一度審議済	
28	み.....	50
29	(5) 脱落膜腫形成作用 (マウス) <参考資料> 1965年.....	51
30	(6) ゴナドトロピン分泌抑制作用 (マウス) <参考資料> 1965年.....	51
31	(7) 子宮肥大作用及び抗子宮肥大作用 (マウス) 1965年.....	52
32	(8) 男性ホルモン作用及び筋肥大作用 (ラット) 1965年.....	52
33	(9) 抗男性ホルモン作用及び抗筋肥大作用 (ラット) <参考資料> 1965年 ..	52
34	(10) ATCH 分泌抑制作用 (ラット) <参考資料> 1965年.....	53
35	(11) 肝グリコーゲン沈着作用 (マウス) <参考資料> 1965年.....	53
36	(12) 抗肉芽形成作用 (ラット) <参考資料> 1965年.....	53
37	(13) 麻酔作用 (マウス) <参考資料> 1965年.....	54
38	(14) 子宮内膜増殖作用 (ウサギ) <参考資料> 1968年 第282回で一度審議済	
39	み.....	54
40	(15) 抗アンドロゲン活性検討 (ラット①) 2009年.....	55
41	(16) 抗アンドロゲン活性検討 (ラット②) <参考資料> 1977年.....	55
42	(17) グルココルチコイド活性検討 (ラット) 2009年.....	55
43	(18) 胎児の雄性化・雌性化検討試験.....	56
44	(19) 感受性期の検討 (ラット) 1965年.....	57

1	(20) 妊娠維持作用 (ラット) <参考資料>1965年	58
2	(21) 着床に及ぼす影響 (ラット) <参考資料>1965年	58
3	(22) 分娩遅延作用 (ラット) <参考資料>1965年	59
4	(23) 雄の生殖能及び性行動に及ぼす影響 (ラット) <参考資料>1972年	59
5	<ホルモン作用に関する試験のまとめ>	59
6	10. その他の試験	61
7	(1) 抗原性試験 (モルモット、ウサギ及びイヌ) 1977年	61
8	(2) 細胞形質転換試験	61
9	11. ヒトにおける知見	61
10	(1) 血栓症	61
11	(2) 髄膜腫	62
12	<ヒトにおける知見のまとめ>	62
13	Ⅲ. 国際機関等における評価	65
14	1. IARC の評価 (1974年、1979年、1999年、2008年)	65
15	2. EMA の評価 (2000年)	65
16	3. FDA の評価 (1972年)	65
17	Ⅳ. 食品健康影響評価	66
18	<別紙1: 代謝物略称>	72
19	<別紙2: 検査値等略称> (審議後整理します。)	76
20	<参照>	78
21		
22		
23		
24		
25		

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
- 2026年 3月 18日 第 286 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

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

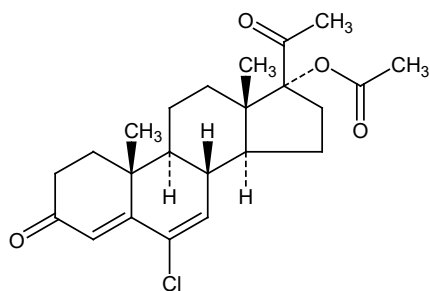
19 $C_{21}H_{27}ClO_3$ (クロルマジノン酢酸エステル： $C_{23}H_{29}ClO_4$)

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 7. 使用目的及び使用状況

27 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
28 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
29 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
30 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
31 酢酸エステル (CMA: Chlormadinone acetate) が用いられる。(参照 2、3)

32 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、
33 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
34 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
35 が承認されている (参照 4)。

36 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
37 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

1 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
2 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
3 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)。

4 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)。
5
6

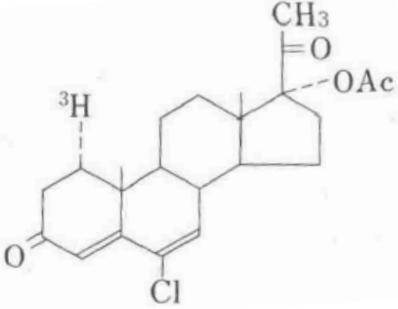
1 II. 安全性に係る知見の概要

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
5
6

a: 投与後 4~48 時間の消失半減期 (時間)

-: データなし又は未算出

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、 $[^{14}\text{C}\text{-Acetoxy}]$ -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。(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、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -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、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -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、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -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

1 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
 2 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
 3 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
 4 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
 5 はイヌのみ、代謝物 G はラットのみから検出された。

6 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
 7 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。
 8 (参照 10)

9
 10 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
 11 尿及び糞中放射能量 (%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

12 -: データなし

13
 14 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
 15 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

16 ND : 不検出 (検出限界値は不明)

17 -: データなし

18
 19 (4) 薬物動態試験 (イヌ、サル及びヒト) <参考資料 1>

20 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)
 21 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
 22 態試験が実施された。

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 ① 分布及び排泄

3 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。

4 $T_{1/2}$ 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
5 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
6 同様であった。

7 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
8 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、
9 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
10 に対してとりわけ大きな親和性を持っていると考察している。(参照 11)

11
12 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
13 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

14 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

15
16 ② 代謝

17 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
18 暫定的に α と β のアリル型アルコールと同定された。 3α -アリル型アルコールへの
19 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。
20 3β -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、 3α -
21 アリル型アルコールと 3β -アリル型アルコールの血中濃度比は、サル及びヒトに対
22 し、イヌでは大きく異なっていた。

23 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
24 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)

25
26 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	3α -アリル型 アルコール	3β -アリル型 アルコール	比率 ($3\alpha/3\beta$)
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

27 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、
28 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
29 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。

30 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。

31
32 【島田専門委員】

33 分布及び排泄は、投与経路に大きく依存します。代謝については、他の資料もあるの
34 で、参考資料として扱っても良いと思います。よって薬物動態試験の最後で参考資料

1 の位置づけにしても良いのではないのでしょうか？
2 それとも他の海外の調査機関で引用しているのでしょうか？
3 →（事務局）参考資料とする案に修正しましたのでご検討ください（記載場所は、毒
4 性試験においても参考資料は最後にしているわけではないため、そのままとする案で
5 す）。本試験は海外の評価機関で引用されている試験ではありません。なお、本試験の
6 内容は「IV. 食品健康影響評価」に記載しない案としているため、いずれにせよ結論
7 に影響はありません。

8 9 (5) 薬物動態試験（牛）

10 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
11 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
12 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
13 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%
14 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
15 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%
16 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
17 未満であった。

18 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}
19 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
20 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
21 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）

22 23 (6) 薬物動態試験（山羊）

24 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
25 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
26 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
27 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
28 射能濃度を LSC で測定した。

29 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
30 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
31 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
32 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
33 であった。（参照 12）

34 35 (7) 薬物動態試験（ヒト）

36 ① 単回投与試験（健康成人男性）

37 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
38 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
39 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。

40 薬物動態パラメーターを表 9 に示した。

41 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~
42 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
43 えられた。（参照 13）

44
45 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

1 薬物動態パラメーター (平均 ± 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 ± 0.6	3.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5
C _{max} (ng/mL)	22.6 ± 2.2	18.8 ± 1.8	31.2 ± 3.1
T _{1/2} (hr)	10.2 ± 1.1	6.9 ± 0.5	7.8 ± 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

2 a : ()内は%TAR

3
4 ② 単回投与試験 (健康成人男性)

5 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
6 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
7 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
8 した。

9 薬物動態パラメーターを表 10 に示した。

10 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
11 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
12 の増加によるものと考えられた。(参照 14)

13
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
15 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

16
17 ③ 反復投与試験 (成人男性)

18 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
19 (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
20 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
21 及び尿中の CMA 濃度を GC-MS で測定した。

22 血漿中 CMA 濃度の経時的推移を表 11 に示した。

23 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。
24 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
25 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
26 ら、CMA は代謝を受けやすいことが示唆された。(参照 15)

27
28 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
29 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¹⁴C]-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、[1-2-³H]-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[1-2-³H]-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

a : dpm/mL (尿)、dpm/g (組織)

b : 3 日間の合計

- : データなし

(9) 薬物動態試験 (ヒト)

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% であった。(参照 6)

(10) 代謝試験

代謝については、動物種間でかなり多様性が認められる。

① 代謝試験 (ウサギ)

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、C21 位が酸化された代謝物も検出されている。(参照 3)

② 代謝試験 (*in vitro*)

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、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れていない。

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、起こらない動物種 (例、ヒヒ) もあると考えられる。(参照 3)

2. 残留試験 **審議済み**

(1) 残留試験 (牛)

泌乳牛 (品種不明、3 頭/時点) に、CMA を 20 日間経口投与 (10 mg/頭/日) し、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 (LOQ : 脂肪以外の組織で 1 ng/g、脂肪で 2 ng/g) により測定された。また、8 頭については、投与期間中の毎日、最終投与 1、2 及び 7 日後の CMA の乳汁中濃度が HPLC (LOQ : 0.25 ng/g) により測定された。

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、脂肪及び肝臓ではそれぞれ平均 17 及び 9 ng/g であった。最終投与 4 日後では、1 頭の肝臓から 4 ng/g、2 頭の脂肪から 3 及び 10 ng/g が検出された。また、最終投与 7 日後では、1 頭の脂肪から 2 ng/g が検出されたが、その他の最終投与 7 及び 8 日後の個体ではいずれの組織においても LOQ 未満であった。

1 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
 2 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 ng/g で
 3 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 ng/g を示した。(参
 4 照 3)

5
 6 3. 遺伝毒性試験 **審議済み**

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

8
 9 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 typhi-</i> <i>murium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	0、100、1,000、10,000 μg/plate (±S9)	陰性 (参照 17)
	<i>S.typhimurium</i> TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	~1,000 μg/plate (±S9)	陰性 (参照 18)
	<i>S. typhimurium</i> 5 菌株	— (±S9)	陰性 (参照 3)
染色体 異常試験	ヒトリンパ球	~100 μg/mL (-S9)	陰性 (参照 18)
	ヒトリンパ球	CMA 単独を 4.0、8.1、 12.1、16.2 μg/mL 48 時間処理	陽性 (参照 19)
		CMA 16.2 μg/mL と同時に SOD 及び CAT を 添加投与 (10、20 μg/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 μg/mL 48 時間処理	陽性 (参照 19)
		CMA 16.2 μg/mL と同時に SOD 及び CAT を 添加投与 (10、20 μg/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)
【赤沼専門委員】 培養細胞の被験物質処理について、通常「投与」は用いませので、20 頁 9 行目～21 頁 1 行目にあわせて「添加」が良いと思います。			
DNA 付加体	Wistar 系ラット (雌雄) 肝細胞	0.12、0.4、1.2、4.0、12.1 μg/mL (-S9)	雌：陽性 雄：弱陽性

	試験			(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 µg/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 系雄マウス骨髓細胞	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 系雄ラット骨髓細胞	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) 骨髓細胞	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) 骨髓細胞	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)

1 —：詳細不明

2 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

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

4 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

5
6 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
7 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
8 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
9 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

1 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。

2 *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
3 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
4 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
5 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
6 あり、ラット肝細胞のDNA付加体試験も陰性であった。

7 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
8 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)。
9 また、活性酸素種を消去する条件で染色体異常及び姉妹染色分体交換の発生頻度が
10 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間
11 接的な影響と考えた。

12 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)。
13 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
14 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
15 される(参照26、27)。

16 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
17 って問題となる遺伝毒性はないと考えた。

18 19 4. 急性毒性試験 **審議済み**

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

23 結果を表14に示した。

24 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
25 常はみられなかった。(参照3、28、29)

26
27 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
	マウス	6,400	—
	ラット (Wistar系) 雌雄各7匹	>10,000	所見なし
	ラット	6,400	—
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 雌: 4,050 (2,680~6,120) ^a	活動量減少、立毛、身悶え、うずくまり、 眼瞼下垂、死亡 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 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
---------------------------	--------	---

1 - : 詳細不明

2 a : 95%信頼限界

3
4 ~~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。~~
5 ~~(参照 3)~~

7 5. 亜急性毒性試験 **審議済み**

8 (1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料²>

9 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/
10 日) し、亜急性毒性試験が実施された。

11 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
12 の萎縮が認められたとしている。(参照 3)

14 (2) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット②) 1977 年 **中西専門委員**

15 ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 8 匹/群) に CMA 懸濁液 ~~(溶媒: Tween80 生理~~
16 ~~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%
17 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、
18 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
19 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
20 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
21 間投与後及び最終投与 30 日後に副腎重量及び血中 11-OHCS³ 含量が測定された。

22 毒性所見を表 15 に示した。

23 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
24 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
25 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
26 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
27 なかった。

28 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-
29 OHCS 低値が、最終投与 30 日後には回復した。

30 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
31 腺及び精嚢の萎縮等、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
32 とから、LOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 28)

34 【中西専門委員】

35 ・(溶媒について) 直後に同じ情報が重複しているので、修正しました。

² 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

³ ~~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。~~

1 ・(脚注3について) これは不要ではないでしょうか?
 2 →(事務局) 過去の評価書においても脚注を記載している事例は見つからなかったた
 3 め、削除します。

4
 5 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
60 以上	血中 11-OHCS 低値 脾臓絶対重量減少 前立腺及び精囊絶対及び相対重量減少 副腎皮質萎縮 精囊の萎縮 (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

6
 7 (3) 30日間亜急性毒性試験(ラット③) 1970年

8 ラット(Wistar系、体重:125~135g、雌9匹/群)にCMA懸濁液を30日間反
 9 復経口投与(0、10、100、1,000mg/kg体重/日、溶媒:1%アラビアゴム)し、亜
 10 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、
 11 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。

12 毒性所見を表16に示した。

13 一般状態及び血液検査に異常はみられなかった。

14 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高値及び子
 15 宮重量減少がみられたことから、雌のみによる試験ではあるが、LOAELを10
 16 mg/kg体重/日と判断した。(参照3、30)

17
 18 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）、腔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

【事務局】

第 285 回の審議を受け、「雌のみによる試験ではあるが、」と追記しました。

(4) 33 日間亜急性毒性試験（モルモット）1976 年

モルモット（Hartley 系、体重 400～600 g、雌雄各 7～8 匹/群）に CMA を 33 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 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、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組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 17 に示した。

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

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。

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 LOAEL を 0.01%（4～6 mg/kg 体重/日に相当）と判断した。（参照 31）

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）

(5) 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ①）1978 年

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

1 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
 2 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
 3 織学的検査を実施した。

4 毒性所見を表 18 に示した。

5 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。

6 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
 7 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
 8 みられたが、雌に比べやや軽度であった。

9 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
 10 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
 11 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。

12 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
 13 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
 14 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
 15 られたことから、LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 32)

16
 17 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)

18 DHT : ジヒドロテストステロン

19 a : 電顕所見

1 b: 各投与群で1例ずつのみ。

2
3 (6) 5か月又は7か月間亜急性毒性試験(イヌ②)

4 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

5 0.6 mg/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。

6 毒性所見を表19に示した。

7 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。

8 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

9 0.06 mg/kg 体重/日と判断した。(参照3)

10
11 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、高血糖、糸球体障害、子宮蓄膿症
0.06	毒性影響なし

12
13 (7) 20日間亜急性毒性試験(牛) <参考資料4>

14 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)

15 し、亜急性毒性試験が実施された。

16 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)

17
18 6. 慢性毒性及び発がん性試験 **審議済み**

19 **【事務局】**

20 第285回の審議を受け、慢性毒性試験を先に記載するよう修正しました。

21
22 (1) 6か月間慢性毒性試験(ラット) 1977年

23 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))

24 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

25 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)

26 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

27 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、

28 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、

29 臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

30 毒性所見を表20に示した。

31 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。

32 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

33 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

34 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

35 後には回復あるいは回復傾向が認められた。

36 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

37 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

38 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33)

39
40 表20 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

4 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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

1 a：電顕所見

2 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

3
4 (2) 2～6 か月間投与試験（モルモット）＜参考資料⁵＞

5 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

6 重/日）し、2～6 か月間投与試験が実施された。

7 EMEA は、腎障害が発現したとしている。（参照 3）

8
9 (3) 発がん性試験（マウス①）＜参考資料⁶＞1972 年

10 マウス（RIII 系、C3H 系、(C3H×RIII) F₁ (MTV+) の雌及び去勢雄、4 週齢）

11 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、

12 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

13 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

14 施した。

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

16 表 22 に示した。

17 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

18 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

19 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

20 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

21 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

22 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

23 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

24 発がん性はみられなかったとしている。（参照 34、35、36）

25

5 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

6 検査対象臓器が限られていることから、参考資料とした。

1 表 21 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)
0.6~0.8	RIII 系	30	0.6	(C3H×RIII) F ₁	28
	C3H 系	36			
	(C3H×RIII) F ₁	40			
0.06~0.08	RIII 系	19	0.06	(C3H×RIII) F ₁	26
	C3H 系	43			
	(C3H×RIII) F ₁	46			
0	RIII 系	73	0	(C3H×RIII) F ₁	61
	C3H	93			
	(C3H×RIII) F ₁	167			

2
3 表 22 マウスを用いた CMA の発がん性試験における
4 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	0.6~0.8	30	18	60	459±57
	0.06~0.08	19	10	52.6	444±96
	0	73	50	68.5	339 ± 44
C3H・雌	0.6~0.8	36	24	66.6	453±30
	0.06~0.08	43	28	65.4	390±27
	0	92	54	58.7	386±12
(C3H×RIII) F ₁ 雌	0.6~0.8	40	34	85	255±23
	0.06~0.08	46	45	97	215±12
	0	167	161	96.3	213±11
(C3H×RIII) F ₁ 雄	0.6	28	2	7.1	560
	0.06	26	7	26.1	617 ± 33
	0	61	10	16.4	576 ± 54

5 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
6 死亡した動物は除外している。

7
8 **【事務局】**

9 表 21 と表 22 について、第 285 回の審議を受け、高用量を上、低用量を下に修正
10 しました。

11
12 **(4) 発がん性試験 (マウス②) <参考資料 7> 1972 年**

13 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、
14 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
15 体重/日)、又はメストラノール⁸と併用投与 (CMA:メストラノール=25:1) し、
16 発がん性試験が実施された。

17 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

7 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

8 合成エストロゲン

1 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
2 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。(参照3、35、
3 36)

4
5 **(5) 発がん性試験 (マウス③) <参考資料⁹> 試験年不明**

6 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、
7 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
8 当) し、発がん性試験が実施された。

9 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
10 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
11 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
12 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。(参照3)

13
14 **(6) 発がん性試験 (マウス④) <参考資料¹⁰> 1974 年**

15 マウス (RIII 系、C3H 系、C3H 系と RIII 系の F₁ (以下「(C3H×R111) F₁」
16 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
17 (97.5%) とエチニルエストラジオール¹¹ (2.5%) の配合剤を混餌投与 (0 又は 8
18 ppm (0 又は 20~30 µg/匹に相当) し、発がん性試験が実施された。

19 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
20 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)
21 に対し 31.2% (10/32 例)、(C3H×RIII) F₁ 去勢雄で対照群 16.4% (10/61 例) に
22 対し 77.8% (23/28 例)) し、発生までの期間も短縮した。(参照3、35、36)

23
24 **(7) 発がん性試験 (マウス及びラット) <参考資料¹²> 1979 年**

25 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
26 (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
27 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。

28 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
29 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。(参
30 照18)

31
32 **(8) 104 週間発がん性試験 (ラット) <参考資料¹³> 1972 年**

33 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、
34 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。

35 EMEA 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。(参照
36 3、35、36)

37
38 **(9) 5 年間発がん性試験 (イヌ) ¹⁴1972~1977 年**

39 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

9 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

10 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。

11 合成エストロゲン

12 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

13 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

14 1 用量のみでの試験であるが、長期にわたる試験で一貫して影響がみられていることから、評

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、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、諸臓器の病理組織学的検査を実施した。

結果を表 23 に示した。

① 2 年時点

一般状態等に異常はみられなかった。対照群では 4 例に投与群と同様の小結節が一過性（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みられなかった。

② 4 年時点

投与群では、投与開始 16～31 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た。試験者らは、1 例で認められた腺がんは、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。

EMEA は、嚢胞性子宮内膜過形成、子宮蓄膿症、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、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ている。

③ 5 年時点

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安楽死した。対照群では良性混合性乳腺腫瘍が 1 例に認められたのみであった。

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用によると考えられるとしている。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.25 mg/kg 体重/日投与により、複数の時点で Glu の増加、良性混合性乳腺腫瘍等がみられたと判断した。（参照 3、35、36、37、38、39、40、41）

表 23 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、膵臓及び腎臓の変化 良性混合性乳腺腫瘍（9 例）、導管乳頭腫（3 例）、 乳腺がん（2 例）	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	嚢胞性子宮内膜過形成（1 例）

値に参照した。

	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) 子宮鈣質沈着物、子宮頸部嚢胞状腺、膣嚢胞状腺、 子宮炎、子宮筋層炎、子宮蓄膿症、白内障、化膿性 肺炎、心筋の変性と鈣質化を伴う動脈硬化	
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) 良性混合性乳腺腫瘍 (7 例) 副腎皮質萎縮、胆嚢嚢胞性粘液性過形成、子宮炎、 子宮頸部炎、乳腺腺房増生	乳房結節 (4 例、投与 21～24 か月目のみ)

7. 生殖発生毒性試験 (6) まで審議済み

(1) 3 世代繁殖試験 (マウス) <参考資料¹⁵>

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)

(2) 雄交配前投与試験 (ラット) 1978 年

ラット (Wistar 系、7 週齢、雄 20～21 匹/群) に、CMA を経口投与 (0 (溶媒)、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) 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、生存胎児体重を確認し、胎児の外表及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 24 に示した。

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。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は、投与に起因する影響は認められなかった。

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 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) 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、試験者は毒性影響とは考えなかった。

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に群間の差はみられなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、親動物において 60 mg/kg 体重/日以上の投与群で **肝臓の相対重量の増加並びに** 副腎、精巣、精嚢及び前立腺の相対重量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/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

¹⁵ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 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
 2 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
 3 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。
 4 (参照 42)

6 表 24 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 (膿垢 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		

7 a : 60 mg/kg 体重/日以下

9 (3) 雌交配前投与試験 (ラット) 1978 年

10 ラット (Wistar 系、約 10 週齢、雌約 20 匹/群) に、CMA を経口投与 (0 (溶媒)、
 11 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
 12 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、
 13 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
 14 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。
 15 毒性所見を表 25 に示した。

16 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、
 17 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
 18 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
 19 には回復した。

20 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
 21 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
 22 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
 23 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
 24 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
 25 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。

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、母動物では一般毒
 27 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
 28 300 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
 29 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、
 30 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
 31 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)

33 表 25 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)	
--------	--------------------------	--

1
2 (4) 妊娠初期投与試験 (ラット) 1978 年

3 ラット (Wistar 系、10 週齢、雌 22~23 匹/群) に、CMA を妊娠 0 日から 7 日
4 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)
5 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
6 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
7 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
8 実施した。

9 毒性所見を表 26 に示した。

10 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
11 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、
12 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
13 有意差もみられなかった。

14 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
15 検査で異常はみられなかった。試験者は、胎児の手骨基節骨の非骨化率が用量に伴
16 い低下 (化骨促進傾向) 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
17 えなかった。

18 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
19 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
20 300 mg/kg 体重/日と判断した。胎児では 6 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の高
21 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
22 重/日と判断した。(参照 42)

23
24 表 26 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

25
26 (5) 妊娠中期投与試験 (マウス) 1978 年

27 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
28 12 日まで 6 日間経口投与 (0 (溶媒)、10 又は 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 2% tween80
29 生理食塩液) し、妊娠中期投与試験が実施された。妊娠期間中、母動物の一般状態
30 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・吸収胎児数の確
31 認、生存胎児体重測定及び外表検査を実施した。

32 毒性所見を表 27 に示した。

33 投与群の胎児において形態異常 (口蓋裂、眼瞼開裂、成長遅滞及び皮下出血) が
34 みられたが、その発生率に統計学的有意差はみられなかった。

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、~~母動物では~~100
36 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で死亡率増加及び生存胎児体
37 重低値がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日
38 と判断した。本試験条件下¹⁶では催奇形性はみられなかった。また、胎児では 10

¹⁶ 並行して実施された皮下投与では明確な催奇形性がみられたが、経口投与では明確でなかつ

1 ~~mg/kg 体重/日以上~~の投与群で口蓋裂の発現頻度の増加がみられたことから、胎児
 2 に対する ~~LOAEL~~ を ~~10 mg/kg 体重/日~~と判断した。また、~~催奇形性がみられた。~~
 3 (参照 43) 補足資料 13, 14] [文献 (鈴木ら_応用薬理, 15 : 955, 1978b)]

4
5 表 27 マウスを用いた CMA の妊娠中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
100	体重増加抑制 ^a	胎児死亡率増加 生存胎児体重低値
10	毒性影響なし	毒性影響なし

6 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
 7 れている。

8
9 【島田専門委員】

10 下線部修正案：試験者らは、本試験条件下では催奇形性はみられなかったと結論づけ
 11 ている。

12
13 【事務局】

14 参考資料としない場合、通常は調査会としての結論を記載しています。「催奇形性は
 15 みられなかった」と調査会として判断可能か、ご検討ください。

16
17 (○) 妊娠中期投与試験 (マウス、皮下投与) <参考資料 17> 1978 年 **今回追記**

18 マウス (ICR 系、9~11 週齢、5~13 匹/群) に、CMA の懸濁液を妊娠 7 日から
 19 12 日まで 6 日間皮下投与 (0 (溶媒)、1、10 又は 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 2%
 20 tween80 生理食塩液) し、妊娠中期投与試験が実施された。妊娠期間中、母動物の
 21 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
 22 児数の確認、生存胎児体重測定及び外表検査を実施した。

23 母動物では胎児死亡、吸収とほぼ並行して体重増加抑制がみられた。

24 胎児では 1 mg/kg 体重/日以上

25 の投与群で体重低値及び口蓋裂の増加が、10 mg/kg
 26 体重/日以上

27 の投与群で胎児死亡・吸収率増加がみられた。試験者は、催奇形性がは
 28 経口投与と比較して強く表れた理由としてが、1) CMA の吸収の違い差によるの
 29 か、2) 投与部位での局所刺激のがストレスによるとなつて副腎からのホルモン分
 30 泌のを促進を挙げているが、詳細したためかは不明と考察している。(参照 43) [補
 31 足資料 13, 14] [文献 (鈴木ら_応用薬理, 15 : 955, 1978b)] **島田専門委員**

32 【事務局】

33 皮下投与の結果について追記しました。後述の<催奇形性に関する試験のまとめ>の
 34 記載と合わせ、最終的な評価書に記載を残すべきかご検討ください。

35 【島田専門委員】

36 記載してよいかと考えます。一部文章を修正いたしました。

37
38 【齋藤専門委員】

た。(皮下投与を追記しない場合に追記)

17 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

1 通常、皮下投与の結果は記載しないですが、口蓋裂の発生率の高さから、参考資料と
2 して記載した方がよいというのが個人的な意見です。
3 ただ、前回調査会で、他の動物種/試験データで、本剤に明らかな催奇形性が認められ、
4 それが「まとめ」に記載されていれば問題ないということになりましたので、委員会
5 でのご意見に従います。(p39 も同様)

6
7 **【熊本専門委員】**

8 記載に問題ないことを確認しました。

9
10 **【中西専門委員】**

11 マウス及びラットの皮下投与試験は、同一文献に基づく同様の 6 日間投与試験であ
12 り、初回通過代謝の影響を受けにくい条件下でもマウスで口蓋裂増加、ラットで陰性
13 という差がみられたことから、感受性の種差を示唆する参考情報として有用と考えま
14 す。一方、投与時期、系統及び用量範囲が完全には一致しないため、厳密な種差比較
15 の根拠ではなく、補助的情報として位置付けるのが適切と考えます。

16
17 **(6) 器官形成期投与試験 (マウス) 1966 年**

18 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
19 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
20 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
21 (溶媒)、1、3、10 又は 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Tween 80 含有 CMC 溶液)
22 し、器官形成期投与試験が実施された。母動物は妊娠 18 日に剖検し、死亡・吸収
23 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。

24 胎児の毒性所見を表 28 に示した。

25 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。

26 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
27 dds マウスでより高く、1 mg/kg 体重/日から口蓋裂が誘発されることが示された。
28 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
29 なかった。

30 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
31 用量である 1 mg/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
32 る LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。母動物の毒性に関する情報が不足して
33 いるが、口蓋裂の増加は明確であるなかつたことから、催奇形性がみられたと判断
34 したについては判断できなかつた。(参照 3、44) [EMA Chlormadinone, 2000 -7] [補
35 足資料 18]

36
37 表 28 マウスを用いた CMA の器官形成期投与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)

38 注 : p<0.1
39

1 (7) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁸⁾以降未審議

2 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/
3 日) する発生毒性試験が実施された。

4 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
5 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。

6 (参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -7]

7
8 【事務局】

9 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
10 よいかご検討ください。

11
12 【寺岡専門委員】

13 原案に賛成です。

14
15 【熊本専門委員】

16 この記載でよいと思います。

17
18 【中西専門委員】

19 ・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
20 います。

21 ・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
22 います。
23

24
25 【事務局】

26 脚注の記載については (1) と同様にご検討ください。

27 → (追記) 第 285 回の審議において、(1) では前例に従うとなりましたので、本試
28 験においても同様 (修正なし) とする予定です。

29
30 (第 286 回追加)

31 【島田専門委員】

32 良いと思います。

33
34 【中西専門委員】

35 この対応で問題ないと思います。

36
37 (8) 器官形成期投与/発生毒性試験 (ラット④) 1978 年

38 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
39 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
40 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
41 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
42 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
43 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

18 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 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。母動物
 2 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
 3 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、
 4 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。母動物
 5 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
 6 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
 7 20 日に開腹して妊娠状態及び胎児を検査した。

8 毒性所見を表 29 に示した。

9 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
 10 数、死亡・吸収胚数及び性比に影響は認められなかった。

11 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
 12 意差はみられなかった。

13 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
 14 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
 15 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。

16 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、
 17 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
 18 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
 19 おける行動及び学習成績に群間の差はみられなかった。

20 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。

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、母動物では 100
 22 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
 23 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、
 24 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
 25 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、
 26 45）[EMEA Chlormadinone, 2000 -7] [補足資料 16, 17][文献（鈴木ら_応用薬理, 16 :
 27 153, 1978c)]

28
 29 表 29 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			

30 a : 100 以下

31 b : 300 以下

32
 33 【中西専門委員】

- 34 ・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の、器官形成期投与/発
 35 生毒性試験としてはいかがでしょうか？
 36 ・「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。

37
 38 【事務局】

1 ・「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
2 願いします。

3 → (追記) 動物種、系統、投与経路等により結果は異なるが、総合的には CMA は催
4 奇形性を有すると考えられるため、「本試験条件下では」と追記予定です。

5
6 (第 286 回追加)

7 【熊本専門委員】

8 この追記の文言はあったほうが良いと思います。

9
10 【中西専門委員】

11 この対応で問題ないと思います。

12
13 (9) 妊娠中期投与発生毒性試験 (ラット②) 1978 年

14 ラット (Wistar 系、9~10 週齢、10~14 匹/群) に、CMA の懸濁液を、妊娠 9
15 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
16 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
17 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
18 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
19 検査を実施した。

20 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。

21 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
22 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
23 は認められなかった。

24 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
25 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
26 100 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
27 照 43) [補足資料 13, 14] [文献 (鈴木ら_応用薬理, 15 : 955, 1978b)]

28
29 【事務局】

30 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、
31 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
32 の話と解釈し、影響はみられなかったとしました。

33 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
34 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。

35
36 【寺岡専門委員】

37 原案に賛成です。

38
39 【熊本専門委員】

40 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
41 よいと思います(p3Table2)。

42 ②特に問題ないと思います(p3Table2)。

43
44 【齋藤専門委員】

45 皮下投与では、投与群は 1、10mg/kg の 2 用量です。

1 ②事務局案のとおりで良いと思います。

2
3 【中西専門委員】

- 4 ・(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？
5 ・「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。

6 ①事務局の解釈で問題ないと思います。

7 ②この判断で問題ないと思います。

8
9 【事務局】

10 ・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
11 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
12 をお願いします。

13 ・(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
14 も、次回までに同様に修正します。

15 → (追加) 下記の通り追記案を作成しました。ご検討ください。

16
17 (第286回追加)

18 【島田専門委員】

19 良いと思います。

20
21 【熊本専門委員】

22 記載に問題ないことを確認しました。

23
24 【中西専門委員】

25 ・(結論の記載について) この対応で問題ないと思います。

26 ・(皮下投与の追記案について) 種差の存在を示唆するために、マウスの皮下投与試
27 験とセットで記載すべきだと思います。

28
29 (○) 妊娠中期投与試験(ラット、皮下投与) <参考資料¹⁹>1978年 **今回追記**

30 ラット(Wistar系、9~10週齢、9~12匹/群)に、CMAの懸濁液を、妊娠9日
31 から14日までの6日間皮下投与(0(溶媒)、1又は10 mg/kg体重/日、溶媒:2%
32 tween80生理食塩液)し、妊娠中期投与試験が実施された。妊娠期間中、経時的に
33 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
34 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。

35 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。胎児では形態異常の
36 発現はみられなかった。また、生存率上昇がみられたが、試験者は黄体ホルモンの
37 妊娠維持作用によると考察している。(参照43) [補足資料13, 14] [文献(鈴木ら
38 _応用薬理, 15: 955, 1978b)]

39
40 (10) 器官形成期投与発生毒性試験(ウサギ①) 1966年

41 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
42 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
43 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

¹⁹ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

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、生存胎児について体重測定、AGD 測定を実施した。

毒性所見を表 30 に示した。

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 はコルチコイド作用は示さないと考えられた。

EMEA は、催奇形性の閾値は 3~8 mg/kg 体重/日としている。

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、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・胎児毒性を伴う条件下で催奇形性がみられた。(参照 3、44) [EMEA Chlormadinone, 2000 -7] [補足資料 18, 19]

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
10	毒性影響なし*	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

a: 10 以下

【熊本専門委員】

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「胎児において、～」の記述が必要ではないでしょうか。

→ (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、特記する事項がなければ、本文中には記載していません。

【中西専門委員】

- ・これは、「器官形成期投与試験」としてはいかがでしょうか？
- ・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 (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？
- ・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？

(11) 器官形成期投与発生毒性試験 (ウサギ②) 1978 年

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 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/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。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、内臓及び骨格検査を実施した。

1 毒性所見を表 31 に示した。

2 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、
3 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、
4 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。

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、母動物では 32
6 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
7 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
8 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
9 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)]

10 表 31 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/ 日以下)	生存胎児体重低値 口蓋裂
2 以上		尾椎化骨遅延

12
13 【熊本専門委員】

14 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
15 うか。

16 → (事務局) (10) と同様です。

17
18 【中西専門委員】

19 ・これも、「器官形成期投与試験」としてはいかがでしょうか？

20 ・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
21 ているので、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。

22
23 (12) 生殖発生毒性試験 (イヌ、豚及び牛) <参考資料 20>

24 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
25 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
26 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、
27 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
28 る。(参照 3) [EMEA Chlormadinone, 2000 -7]

29
30 【事務局】

31 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
32 よいかご検討ください。

33
34 【寺岡専門委員】

35 原案に賛成です。

36
37 【熊本専門委員】

20 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 この記載でよいと思います。

2
3 【齋藤専門委員】

4 参考資料で良いと思います。

5
6 【中西専門委員】

7 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
8 できず、また用量が「mg/頭 (豚・イヌ)」や「治療用量の○倍 (牛)」で示されてお
9 り、mg/kg 換算や NOAEL/LOAEL 設定に必要な情報が不足しているため、参考資料
10 としてよいと思います。

11
12 <催奇形性に関する試験のまとめ> **今回追記** **寺岡専門委員、齋藤専門委員、中西專**
13 **門委員、事務局**

14 催奇形性の発現には動物種による差がみられ、さらにマウスを用いた試験において
15 は、経口投与、皮下投与のいずれにおいても口蓋裂系統差や投与経路による差がみら
16 れた。ICR 系マウスを用いた試験では、経口投与では 100 mg/kg 体重/日投
17 与において口蓋裂の増加は限定的であったが、皮下投与では 1 mg/kg 体重/日投与に
18 おいても明確な増加がみられた。また、経口投与試験においても、CF-1 系マウスで
19 は催奇形性の NOAEL は 1 mg/kg 体重/日では影響がなかったと考えられたが、dds
20 系マウスにおいては 1 mg/kg 体重/日投与においても口蓋裂の明確な増加がみられた。
21 また、他の動物種を用いた試験では、ウサギ (日本白色種) を用いた経口投与による
22 試験においては、母動物に毒性影響がみられない 8 mg/kg 体重/日において口蓋
23 裂の増加がみられた。一方、ラット (Wistar 系) を用いた試験においては、最高用量
24 (経口投与 : 300 mg/kg 体重/日、皮下投与 : 10 mg/kg 体重/日) においても催奇形性
25 はみられなかった。

26 また、後述のホルモン作用に関する試験 [9. (1)] において、CMA はグルココ
27 ルチコイド受容体に弱い結合親和性を示し、亜急性毒性試験 [5. (5)] 及び後述の
28 ホルモン作用に関する試験 [9. (10)] において、グルココルチコイド作用との関
29 連を示唆する副腎及び胸腺の重量減少及び萎縮、リンパ球減少並びに血中コルチゾ
30 ル及び 11-OHCS の低値がみられた。

31 グルココルチコイドは一般的に催奇形性を引き起こすことから、CMA の催奇形性
32 は、グルココルチコイド活性に起因する可能性が考えられた。グルココルチコイド受
33 容体がマウスの間葉細胞や上皮細胞に発現しており、特に発生期の頭蓋顔面間葉等
34 はその発現が増加して感受性が高まることから、これらの細胞がグルココルチコイ
35 ドによる口蓋裂の形成に関与していると考えられている (Abbott et al., 1994)。また、
36 グルココルチコイドにより口蓋棚挙上に重要な役割を持つヒアルロン酸の合成酵素
37 である HAS2 が阻害され、ヒアルロン酸の産生能が低下することが、口蓋裂の形成に
38 関与しているという報告もある。(Zhang et al., 2000) (Yonemitsu et al., 2020) (Wang
39 et al., 2020 (総説))

40 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 は催奇形性を~~
41 ~~有し、グルココルチコイド活性に起因する可能性が考えられたが、グルココルチコイ~~
42 ~~ドによる口蓋裂発現誘発が知られているマウス及びウサギを用いた先述の経口投与~~
43 ~~による試験において、dds 系マウスにおいては最低用量である 1 mg/kg 体重/日で口~~
44 ~~蓋裂の増加がみられたが、CF-1 系マウスでは 1 mg/kg 体重/日、ウサギでは 2 mg/kg~~

1 体重/日で口蓋裂の増加はみられていない。また得られた ~~NOAEL~~ 又は ~~LOAEL~~ は 1
2 mg/kg 体重/日以上であり、後述の IV. 食品健康影響評価で設定した本剤の ADI は、
3 各種ホルモン作用に関する試験で得られた LOAEL 0.005 mg/kg 体重/日 (P) に基づ
4 いており、口蓋裂の増加がみられた用量と十分な差がある。

5 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 は催奇形性を
6 有するが、一部の試験で NOAEL が得られていないことを考慮しても、本剤の ADI
7 に基づく適切なリスク管理により、安全性は担保できると考えた。

9 【事務局】

10 まとめの文章案を作成しました。この記載でよいかご検討ください。

11
12 CMA と同じ合成プロゲステロンである酢酸メレンゲステロール評価書 (2017 年)
13 において、「口蓋裂…等の形態異常が認められたが、これは MGA のグルココルチコ
14 イド活性によるものと考えられた。」と考察されています。また、グルココルチコイド
15 であるプレドニゾロン評価書 (2016 年) においては、「グルココルチコイドによる口
16 蓋裂の誘発機序については、いまだ完全には解明されていない。しかし、GR がマウ
17 スの間葉細胞や上皮細胞に発現していることから、これらの細胞が口蓋裂の形成に関
18 与していると考えられている。(Abbott et al., 1994)」と考察されています。

19 また、CMA の影響がグルココルチコイド作用に起因するかについて、中西専門委
20 員より情報提供をいただいております。(机上配布資料 1)

21 今回、メカニズム等を詳細に記載する案を準備しましたが、CMA の影響がグルコ
22 コルチコイド作用に起因する可能性については考察に留まるため、詳細な記述を残す
23 べきかも含め、ご意見をお願いいたします。

24 結論もこれでよいかご意見をお願いいたします。なお、ADI については[IV.食品健
25 康影響評価]に記載しており、ホルモン作用に関する試験で得られた NOAEL 等のう
26 ち最小値は LOAEL 0.005 mg/kg 体重/日 (ウサギ、子宮内膜過形成) であり、これに
27 安全係数を除した値とする案を作成しております。

28 29 【寺岡専門委員】

- 30 ・些細なことですが文章を少し修正した以外は、このままでよいと思います。
31 ・(修正点について) 内容に違いはありません。しかし、個別の試験で NOAEL につ
32 いて言及しておりませんし、並列する文章において NOAEL の語を用いることに違
33 和感がありました。

34 35 【齋藤専門委員】

- 36 ・9.(1)の試験で、CMA は GR に対して 1/6.4 倍の親和性(PR と比較)を示し、臨床
37 (成人)でも弱い親和性とされていますので、「弱い親和性を示し」と記載した方が誤
38 解が無いと思います。

- 39 ・なお、CMA は催奇形性については、胎児期の頭蓋顔面間葉で GR 発現量が増加し、
40 感受性が上がるためだと考えられています(CMA の GR 親和性と胎児感受性は整理
41 して考えた方がよいと思います)。

42 (以下、補足で頂いたご意見)

- 43 ・第 2 段落で「ホルモン作用に関する試験 [9. (1)] において、CMA はグルココ
44 ルチコイド受容体に親和性を示し、」とあり、次の段落で「グルココルチコイドは一
45 般的に催奇形性を引き起こす・・・」と続いたため、CMA がもつ GR 活性によっ

1 て、催奇形性が起こると読めるかと思います。一方で、9.(1)の試験で、CMAはGR
2 に対して1/6.4倍の親和性(PRと比較)との記載があり、それほどGR活性が高くない
3 点に矛盾を感じました。

- 4 ・なお、CMAは一般に成人においてはGR作動薬としては使われませんので(GR活
5 性は弱いため)、CMA→胎児でGR高発現→(多くなった)GRに作用→口蓋裂(催
6 奇形性)ということが伝わればと思います。

7 8 【熊本専門委員】

9 2～3段落目まで記載するかは一任いたしますが、2016年動薬評価のプレドニゾロ
10 ン評価書においてはグルココルチコイドの口蓋裂誘発の機序の推察を含め記載され
11 ております(p22)。記載内容は全体を通じ問題ないと思います。なお、ヒトを対象と
12 した研究について、グルココルチコイドを含む妊娠中コルチコステロイド投与と口蓋
13 裂を含む催奇形性の関係性は多数の報告があります。Bandoliらのシステマティック
14 レビューでは、関連性ありの報告となしの報告が混在しデータもバラついているが、
15 「口唇裂/口蓋裂のリスクをわずかに増加させる可能性がある」という結論を出して
16 おります(Bandoli G et al., Rheum Dis Clin North Am., 2017 PMID: 28711148)。
17 Xiaoらのメタ解析では、わずかではあるが口唇口蓋裂発生の上昇させる
18 (OR=1.16[95%CI:1.01-1.33])と結論付けています(Xiao WL et al., Reprod Toxicol,
19 2017 PMID: 28216406)。これらは単純にグルココルチコイドによるものを示してお
20 らず、医薬品レベルの投与量に基づくものですが、やはり何らかのまとめの記載はあ
21 るべきかと思います。

22 23 【中西専門委員】

- 24 ・基本的にはこの考え方で問題ないと思いますが、催奇形性試験の結果の値が
25 LOAELなのは気がかりです。LOAELでも問題ないというロジックを形成する必
26 要があるかもしれません。またその観点からすると、グルココルチコイドによる口
27 蓋裂のメカニズムを示しておいた方がいいかもしれません。
- 28 ・冒頭で『催奇形性の発現には動物種、系統及び投与経路による差が示唆された。』と
29 明示すると、全体の整理がより分かりやすくなるのではないかと感じました。一部、
30 ニュアンスを弱めた修正を行っています。
- 31 ・また最後のパラグラフの結論ですが、「NOAEL又はLOAELは1mg/kg体重/日以上
32 以上」と併記するのは、混乱を招くと思います。通常であれば、LOAELが優先して
33 示されるべきところだと思います。

34 35 8. 一般薬理試験以降、今回追記

36 CMAの一般薬理作用が検討された。

37 実施された試験項目及び結果を表32に示した。(参照46)

38
39 表32 CMAの一般薬理試験成績

対象	検査項目	動物種 (匹数)	投与 経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
中枢 神経	1.1)一般症 状	マウス dd系 雄3匹/群	腹腔 内又 は経 口	腹腔内：50、 100、250、 500、1,000 経口：2,000	腹腔内 ≥50：軽度の身悶え ≥100：軽度の自発運動低下、懸垂反 応抑制、体温低下及び軽度の眼瞼下

系				垂 ≥ 250 : 群居行動の消失及び筋緊張の低下 ≥ 500 : 受動性、探索行動、同側性屈曲反射及び耳介反射の低下 $\geq 1,000$: 鎮痛及び Straub の挙尾反応 経口 $\geq 2,000$: 軽度の体温低下
1.2)一般活動性	ラット Wistar 系 雄 6 匹/群	腹腔内	40~320	影響なし
1.3)抗痙攣作用	マウス dd 系 雄 10 匹/群	腹腔内 経口	不明	腹腔内投与では、最大電撃痙攣及びペンテトラゾール誘発強直性伸展痙攣を用量依存的に抑制し、ED ₅₀ はそれぞれ 107 及び 145 mg/kg 体重であった。ペンテトラゾール誘発最小全身痙攣並びに硝酸ストリキニーネ誘発間代性及び強直性痙攣は 500 mg/kg 体重でも抑制しなかった。経口投与では 2 g/kg 体重でも最大電撃痙攣に対する抑制作用はみられなかった。
1.4)鎮痛作用	マウス dd 系 雄 10 又は 18 匹/群	腹腔内	不明	酢酸 writhing 法、熱板法及び Haffner 変法において鎮痛作用を示し、ED ₅₀ はそれぞれ 288、342 及び 520 mg/kg 体重であった。
1.5) 睡眠 (ヘキソバルビタール投与)	マウス ddy 系 雄 10 匹/群	腹腔内	0、50、100、 200、400	≥ 400 : 有意な延長
1.6)筋弛緩作用	マウス ddy 系 雄 20 匹/群	腹腔内	0、400、800、 1,600、3,200	≥ 400 : 筋弛緩作用あり
1.7)体温	ラット Donryu 系 雄 6 匹/群	腹腔内	10~320	対照群との有意差なし
1.8)解熱作用	ラット Donryu 系 雄 6 匹/群	腹腔内	10~320	解熱作用なし
1.9)条件回避反応	ラット Wistar 系 雄 5 匹/群	腹腔内	200	影響なし
1.10) 脊髄 反射電位	ラット Wistar 系 雄	静脈内	20	影響なし

	1.11) 自発脳波及び脳波覚醒反応(ガラミン不動化下)	ネコ 雑種 雌雄	腹腔内	100	自発脳波に CMA 投与による変化はみられず、覚醒反応に対しても 3 例中 1 例に刺激終了後の覚醒反応の延長傾向がみられた他に影響を示さなかった。
呼吸・循環器系	2.1) 血圧、心拍数	ラット Wistar 系 雄 3~6 匹/群	経口 腹腔内	経口：100、 500 腹腔内：30、 100	有意な影響なし
	2.2) 血圧、呼吸、心拍数、心電図	イヌ 雑種 雌雄 5 匹/群	十二指腸内	50、500	血圧、呼吸、心拍数に有意な変化を示さず、心電図波形にも影響を与えなかった。 Na、Ach 又は His の静脈内投与による昇圧又は降圧作用に影響を与えなかった。
	2.3) 血圧、心拍数、心電図 ^a	イヌ 雑種 雌雄 5 匹/群	経口	50、500	影響なし
摘出臓器	3.1) 右心房	モルモット Hartley 系 雄 ウサギ 日本白色種 雄	マグヌス法		10 ⁻⁵ g/mL まで影響なし
	3.2) 回腸	モルモット Hartley 系 雄			Ach、His、BaCl ₂ 、5-HT 及び Nic による収縮に対する抑制作用の ID ₅₀ ：2.3~8.0×10 ⁻⁵ g/mL
	3.3) 子宮	ラット Wistar 系 雄			Ach による収縮に対する抑制作用の ID ₅₀ ：1.3×10 ⁻⁴ g/mL 5-HT による収縮に対する抑制作用の ID ₅₀ ：8×10 ⁻⁵ g/mL
	3.4) 輸精管	ラット Wistar 系 雄			Na による収縮に対して 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL まで影響なし
	3.5) 空腸	ウサギ 日本白色種 雄			自動運動に対する抑制作用の ID ₅₀ ：5.7×10 ⁻⁵ g/mL 電気刺激による運動抑制に対して 10 ⁻⁴ g/mL で影響なし
その他	4.1) 抗炎症作用	ラット Wistar 系 雄	経口	単回：10~ 270 7 日間反復： 10 ~ 90	カラゲニン足浮腫法：抗炎症作用なし。 肉芽腫法：30 以上の反復投与で浸出液量及び肉芽囊重量を有意に抑制

				mg/kg 体重/ 日	し、抗炎症作用を示した。
4.2)毛細血管透過性	ラット Wistar 系 雄	皮内	5、50、500 µg/0.05 mL		影響なし
4.3)横隔膜神経筋標本	ラット Wistar 系 雄				影響なし
4.4)尿量、尿中電解質代謝	ラット Wistar 系 雄	経口	5、50、500		尿量及び尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻) に影響なし
4.5)消化管輸送能	マウス dd 系 雄	経口	200、400、800		腸管内炭末移動率に対する影響なし

1 Ach : アセチルコリン、His : ヒスタミン、Na : ノルアドレナリン、5-HT : セロトニン、BaCl₂ :
2 塩化バリウム、Nic : 酒石酸ニコチン
3 a : 心電図は一部の個体のみ
4

5 <一般薬理試験のまとめ>

6 CMA は、高用量で一部の一般薬理作用を示したが、経口投与では限定的であった。
7 腹腔内投与において抗痙攣作用と軽度の鎮痛作用、摘出臓器において各種自律神経作
8 動薬に対する拮抗作用を高用量で示した。また、経口投与においては、抗炎症作用が
9 認められた他は、中枢神経系、循環器系及びその他に対して高用量を投与してもほと
10 んど作用を示さなかった。(参照 46)
11

12 【中西専門委員】

13 (まとめの文章について) 詳細な情報を記載してもあまり本質的はないので、簡潔に
14 「CMA は、高用量で一部の一般薬理作用を示したが、経口投与では限定的であった」
15 程度の要約で十分
16

17 9. ホルモン作用に関する試験

18 【事務局】

19 ①各試験の内容から、試験名が適切かご検討ください。
20 ②様々な試験が実施されていますが、もし記載不要な試験や、もっと簡潔な記載でよ
21 い等ございましたらご指摘ください。
22

23 【寺岡専門委員】

24 ②投与量が不明な試験項目が含まれておりますが、それらは記載する必要がないので
25 はないでしょうか。
26

27 【事務局】

28 ①試験名については、全体的に中西専門委員のご意見により修正しました。
29 ②投与量が不明な試験は (3) です。
30 (1 2) については投与量の記載が漏れていたため追記しました。
31

1 (1) ホルモン受容体結合性試験<参考資料²¹>2009年

2 CMA、代謝物 A (3β-OH CMA) 及び代謝物 B (3α-OH CMA) のヒトホルモン
3 受容体に対する結合性試験が実施された。プロゲステロン受容体については MCF-
4 7 細胞²²を、アンドロゲン受容体については LNCaP 細胞²³を、グルココルチコイ
5 ド受容体については IM-9 細胞²⁴を用いて評価した。

6 CMA の結合親和性はプロゲステロン受容体で最も高く、アンドロゲン受容体で
7 はその 1.5 倍、グルココルチコイド受容体では 6.4 倍低かった。一方、各代謝物の
8 結合親和性はいずれの受容体に対しても CMA より低かった。(参照 47) 中西専門

9 委員

11 【中西専門委員】

12 GC 作用を示唆するデータとしては参考になると思います。(いただいたご意見の
13 詳細は机上配布資料 1 をご確認ください。)

15 (2) プロゲステロン様作用試験活性検討 (ウサギ) 2009年 第 282 回で一度審議済

16 み

17 ウサギ (NZW 系、試験開始時体重 : 1 kg、雌 6 匹/群) に、β エストラジオール
18 を 6 日間反復皮下投与 (0.005 mg/kg 体重/日) して発情周期を同期後、CMA、代
19 謝物 A (3β-OH CMA) 又は代謝物 B (3α-OH CMA) を 5 日間反復経口投与 (それ
20 ぞれ 0 (溶媒)、0.005 又は 0.045 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) した。最終投
21 与終了後、剖検して摘出した子宮の重量測定及び組織学的評価 (子宮内膜の増殖程
22 度を 0~2 の 3 段階でスコア化) を実施した。

23 結果を表 33 に示した。

24 全ての投与群で、顕著な分泌像を伴った子宮内膜腺の増加 (an increase in the
25 number of endometrial glands with a marked secretory pattern) を特徴とした
26 子宮内膜過形成を示し、子宮内膜上皮の乳頭状変化もみられた。子宮内膜増殖スコ
27 アは、各投与群において用量依存的な増加がみられた。子宮相対重量は、対照群と
28 比較して各高用量群において統計学的に有意な高値がみられた。本試験では、各化
29 合物のプロゲステロン様活性に実質的な差はみられなかった。

30 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.005 mg/kg 体重/日以上 of 投与群
31 で子宮内膜過形成がみられたことから、LOAEL を 0.005 mg/kg 体重/日と設定し
32 た。(参照 47) 小川専門委員

34 表 33 ウサギを用いたエストラジオール前投与後の CMA 及び代謝物の
35 経口投与による子宮重量及び子宮内膜変化

群	投与量 (mg/kg 体重/日)	子宮	
		内膜増殖スコア ^a	相対重量 (g/kg 体重) ^b
対照	0	0.33	1.09 ± 0.36
CMA	0.005	1.42	1.72 ± 0.52
	0.045	1.92	2.67 ± 0.54*

21 *in vitro* での試験であることから、参考資料とした。

22 MCF-7 : ヒト乳がん細胞由来株

23 LNCaP 細胞 : ヒト前立腺癌細胞由来株

24 IM-9 細胞 : ヒト B リンパ芽球細胞株

代謝物 B	0.005	1.0	1.83 ± 0.43
3α-OH-CMA	0.045	2.0	2.44 ± 0.97*
代謝物 A	0.005	1.33	1.93 ± 0.46
3β-OH-CMA	0.045	1.75	2.48 ± 0.57*

a : 中央値

b : 6 匹の平均 ± 標準偏差

* : p < 0.05 vs. 対照群

【事務局】

- ・各試験のうち、最も NOAEL/LOAEL が低い試験です。
- ・11/13 の第 282 回動薬調査会において、NOAEL とするか LOAEL とするか結論が得られませんでした。当日の議論の中で、スコアは客観性、定量性に疑問があるが、全ての投与群で病理所見がみられていることから、LOAEL とするというご意見が多かったため、LOAEL として記載しました。この記載でよいかご検討ください。
- ・第 282 回でのコメント照会、当日のご意見については、参考資料 2 をご覧ください。

【寺岡専門委員】

数値データとしては厳しいですが、病理学の専門家の先生のご判断として顕著な組織変化が認められるということでしたので、LOAEL とすることに賛成です。

【齋藤専門委員】

(第 282 回コメントと同じく)LOAEL で良いと思います。

【中西専門委員】

- ・(試験名について)「試験」とした方が統一性があるように思います。
- ・前回のコメントでは、病理所見の POD としての採用に積極的ではありませんでしたが、催奇形性の問題を考慮すると、安全側に寄ったこの判断でよいと思います。

(3) 黄体ホルモン様作用試験 (ウサギ、Clauberg 変法) 1977 年

ウサギ (系統及び匹数不明、未成熟雌、体重 : 600 g 前後) にエストロン油溶液を 5 日間連続皮下投与 (3 マウス単位 [0.3 μ g]/日) し、6 日目から CMA を 5 日間連続皮下 (総投与量 : 0.025 mg/匹以上) 又は経口 (総投与量 : 0.1 mg/匹以上) 投与した。対照としてプロゲステロン及びエチステロンを用いた。投与終了翌日に子宮を摘出、鏡検し、Allen-Corner の子宮粘膜の増殖検定法で判定した。

CMA は黄体ホルモン様活性を示し、その相対力価は皮下投与でプロゲステロンの 20 倍、経口投与でエチステロンの 50 倍であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、経口投与では 0.1 mg/匹以上の投与群で子宮内膜増殖がみられたことから、LOAEL を ~~0.020~~ 0.1 mg/匹 (0.033 mg/kg 体重/日相当) と設定した。(参照 46_4.6)

【事務局】

①投与量について、原著には「/日」なのか総量なのか明確には記載がありません。「/日」との記載はないことから、総量として記載していますが、ご検討ください。

1 ②投与量は0.1 mg 以外不明ですが、minimum effective dose が0.1 との記載なので、
2 0.1 以上も複数用量で実施されていると解釈し、参考資料とはしない案としておりま
3 すが、ご検討ください。

4
5 【小川専門委員】

6 ②匹数不明で1用量ですし、0.033 mg/kg 体重/日相当でも薬理作用がありそうと示唆
7 されるものの、LOAEL の言及までは困難と考えます。参考資料とせざるを得ないの
8 ではないでしょうか？

9
10 【寺岡専門委員】

11 系統や匹数が不明なのはともかく、投与量がよく確認できない資料ですが、参考資料
12 であっても記載する必要があるのでしょうか。検討すべきだと思います。

13
14 【齋藤専門委員】

15 ①参照46のTable 5に「Minimum effective dose (μ g/animal)」とあることから、

16 ・1匹あたりの投与量

17 ・5日間の合計量* と考えられるため、「以上」は削除してよいと思います。

18 *Clausberg 法では慣習的に、Minimum effective dose は5日間で投与した総量とさ
19 れることが多い

20 ②(上記の理由から)黄体ホルモン様試験の経口投与では、LOAEL は0.02mg/匹/日
21 (0.033 mg/kg 体重/日相当)になると思います。

22
23 【中西専門委員】

24 ①については、総量とも断定できないと思います。

25 ②についても実際に何用量を置いたのか、各群の反応がどうだったのか、動物数がい
26 くつかは本文からは分かりません。つまり、「0.1 mg 以外にも複数用量で実施された
27 可能性」はありますが、評価書でLOAELを設定できるほどの用量反応情報は開示さ
28 れていないと思います。したがって、この試験を本文に残すとしても、薬理活性の存
29 在を示す資料として扱うのが適切で、LOAEL設定の主根拠にはせず、参考資料扱い
30 を維持するのが良いと思います。

31
32 【事務局】

33 現状、齋藤専門委員のご意見の通り修正しておりますが、この記載でよいか、やはり
34 参考資料とすべきかご検討ください。

35
36 (4) 黄体ホルモン様作用試験 (ウサギ) <参考資料²⁵>1965年 第282回で一度審

37 議済み

38 幼若ウサギ(系統不明、体重:0.8~1.2 kg、雌7匹/群)に、エストラジオール
39 17 β を6日間反復皮下投与(0.005 mg/匹、溶媒:ゴマ油)後、CMAを5日間皮下
40 (総投与量:0.02又は0.08 mg/匹)又は経口投与(総投与量:0(溶媒)、0.01又は
41 0.04 mg/匹、溶媒:0.9%NaCl/0.5%CMC/0.4%ポリソルベート80/0.9%ベンジルア
42 ルコール水溶液)した。同様に対照として、プロゲステロンを皮下投与(総投与
43 量:0.5又は2.0 mg/匹)又はノルエチステロンを5日間経口投与(総投与量:0.5

²⁵ 子宮の重量測定及び病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

1 又は 2.0 mg/匹) した。最終投与の翌日に剖検し、子宮を摘出して子宮内膜の Car-
2 bonic esterase 活性を測定した。

3 CMA は黄体ホルモン様作用を有し、経口投与ではノルエチステロンの 38.5 倍、
4 皮下投与ではプロゲステロンの 32.4 倍の相対力価を示した。(参照 48_1.)
5

6 **【事務局】**

7 11/13 の第 282 回動薬調査会での審議を踏まえ、参考資料としました。参考資料とす
8 る理由(脚注 25)の記載について、ご検討ください。第 282 回でのコメント照会、
9 当日のご意見については、参考資料 2 をご覧ください。

10
11 **【寺岡専門委員】**

12 強力な黄体ホルモン様活性を持つことは参考資料としての価値があります。しかし、
13 生体影響をみているわけではないので、必ずしも毒性と判断できないということで以
14 前、決着がついたように思っております。事務局案に賛成です

15
16 **【齋藤専門委員】**

17 脚注 25 の記載で問題ないと思います。

18
19 **【中西専門委員】**

20 これで良いと思います。

21
22 **(5) 脱落膜腫形成試験作用(マウス) <参考資料²⁶> 1965 年**

23 マウス(dds系、体重 18~22 g、雌 8~9 匹/群)に卵巣摘出 8 日後から 4 日間エ
24 ストラジオール 17B(溶媒:ゴマ油)を 1 日 1 回 0.2 µg を背部皮下に投与し、卵巣
25 摘出 12 日後から 9 日間 CMA を皮下投与(総投与量:0.225 又は 0.9 mg/匹)した。
26 卵巣摘出 17 日後に右子宮角に脱落膜腫種誘導のためヒスタミン二塩酸塩 0.2 mg
27 を注入した。卵巣摘出 21 日後に左右子宮角の重量増加率及び組織標本について定
28 性的な脱落膜細胞の出現の有無を確認した。**小川専門委員**

29 子宮重量増加率に影響はみられなかった。CMA はプロゲステロンの 1/4 の用量
30 で十分な脱落膜腫形成効果を示し、組織学的には定型的な脱落膜細胞の発現がみら
31 れた。(参照 48_2.)
32

33 **(6) ゴナドトロピン分泌抑制作用試験(マウス) <参考資料²⁷> 1965 年**

34 マウス(dds系、体重 15~17 g、匹数不明)の去勢雄と正常雌を接合し、当日か
35 ら去勢雄に CMA 懸濁液を 10 日間反復経口又は皮下投与(総投与量:いずれも 1
36 又は 10 mg/匹)し、最終投与翌日に剖検し、卵巣重量の減少度を指標として去勢雄
37 下垂体のゴナドトロピン過剰分泌に対する CMA の抑制効果を検討した。

38 ~~いずれの投与経路においても抑制が認められた。総投与量 10 mg の場合、いずれ~~
39 ~~の投与経路においても 26~50%の抑制率であった。総投与量 1 mg の場合、皮下投~~
40 ~~与では 26~50%、経口投与では 0~25%の抑制率であった。~~(参照 48_3.)
41

42 **【中西専門委員】**

²⁶ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

²⁷ 雌雄を接合した試験であることから、参考資料とした。

1 このままでも問題はないと思いますが、定性的な試験（数値にあまり意味がない）で
2 すので、数値は示さずに、「いずれの投与経路においても抑制が認められた。」程度の
3 表現でもよいかもしれません。

4 5 (7) 子宮肥大・作用及び抗子宮肥大作用試験（マウス）1965年

6 マウス（dds系、体重8～10g、雌、10匹/投与群、20匹/対照群）にエストラジ
7 オールを3日間皮下投与（総投与量0.03 µg、溶媒：ゴマ油）し、同時にCMAを
8 皮下又は経口投与（総投与量：いずれも0.3又は3.0 mg/匹）し、最終投与翌日の
9 子宮重量を測定した。

10 CMAはいずれの投与経路においてもエストラジオールで惹起される子宮重量増
11 加を抑制した。子宮肥大作用は皮下投与にのみみられたが、わずかであった。

12 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.3 mg/匹投与によりエストロゲン
13 による子宮重量増加の抑制がみられたことから、LOAELを0.3 mg/匹（10 mg/kg
14 体重/日相当²⁸）と設定した。（参照48_4.）

15 16 【事務局】

17 投与量は体重を10gとして換算しました。

18 19 【中西専門委員】

20 現行の換算値で問題ないと思いますが、「10 mg/kg 体重/日相当」については、「体重
21 範囲8～10gのうち10gを用いて換算した」と注釈を付けた方がいいかもしれませ
22 ん。

23 →（事務局）脚注を追記しました（（8）（10）も同様です）。

24 25 (8) 男性ホルモン作用及び筋肥大作用試験（ラット）1965年

26 ラット（Wistar、体重40～50g、去勢雄7～8匹/群）に去勢当日からCMAを
27 10日間反復皮下（総投与量：1.6又は16.0 mg/匹）又は経口投与（総投与量：8.0
28 又は80.0 mg/匹）し、副性器、肛門挙筋、その他内分泌臓器の重量を測定した。

29 経口投与では、体重には投与による影響は観察されなかった。8.0 mg/匹以上の投
30 与群で精嚢相対重量増加が、80.0 mg/匹投与群で前立腺相対重量増加がみられたが、
31 肛門挙筋相対重量には変化はみられなかった。また、80.0 mg/匹投与群で副腎相対
32 重量減少がみられた。皮下投与でも同様の傾向がみられた。

33 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、経口投与では8.0 mg/匹以上の投与
34 群で精嚢相対重量増加がみられたことから、LOAELを8.0 mg/匹（16 mg/kg 体重
35 /日相当²⁹）と設定した。（参照48_5.）小川専門委員、中西専門委員、事務局

36 37 【事務局】

38 投与量は体重を50gとして換算しました。

39 40 (9) 抗男性ホルモン作用及び抗筋肥大作用試験（ラット）＜参考資料³⁰＞1965年

41 ラット（Wistar、体重40～50g、去勢雄7～8匹/群）に去勢当日からテストス

²⁸ 体重範囲8～10gのうち10gを用いて換算した

²⁹ 体重範囲40～50gのうち50gを用いて換算した。

³⁰ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

1 テロンプロピオネート (TP、0.8 mg/匹) 及び CMA (10 mg/匹) を同時又は単独で
2 10 日間頸部皮下に投与し、副性器、肛門挙筋、その他内分泌臓器の重量を測定し
3 た。

4 体重には投与による影響は観察されなかった。CMA は TP で惹起される精囊、
5 前立腺及び肛門挙筋相対重量増加を抑制しなかった。TP と同時投与では副腎相対
6 重量減少がみられたが、CMA 単独投与の場合はみられなかった。(参照 48_6.)

7
8 (10) ACTGH 分泌抑制作用試験 (ラット) <参考資料³¹⁾>1965 年

9 ラット (Wistar、体重 70~90 g、雄 6~15 匹/群) に CMA を 5 又は 10 日間頸
10 部に反復皮下 (総投与量: 5 又は 20 mg (5 日間) 又は 10 又は 40 mg (10 日間))
11 又は経口投与 (総投与量: 5 mg (5 日間) 又は 10 mg (10 日間)、11.1 mg/kg 体重
12 /日相当³²⁾) し、最終投与翌日に血中 11-OHCS 濃度 (皮下投与群のみ) 及び副腎重
13 量を測定した。

14 いずれの投与経路においても、体重には投与による影響は観察されなかった。経
15 口投与では、10 日間投与でのみ副腎絶対重量がわずかに減少したが、統計学的な有
16 意差はなかった。皮下投与では、血中 11-OHCS 濃度及び副腎絶対重量は 5 日間投
17 与では減少しなかったが、10 日間投与では減少した。(参照 48_7.)

18
19 【事務局】

20 投与量は体重を 90 g として換算しました。

21
22 【中西専門委員】

23 GC 作用を示唆するデータとしては参考になると思います。(いただいたご意見の
24 詳細は机上配布資料 1 をご確認ください。)

25
26 (11) 肝グリコーゲン沈着作用試験 (マウス) <参考資料³³⁾>1965 年

27 マウス (dds 系、体重 15~17 g、雄 8~9 匹/群) の副腎を摘出し、2 日後夕刻絶
28 食、翌朝 CMA を腹腔内投与 (0.4 又は 4.0 mg/匹) し、6 時間後に肝グリコーゲン
29 沈着効果を検定した。

30 肝グリコーゲンの蓄積作用はみられなかった。(参照 48_8.)

31
32 (12) 抗肉芽形成作用試験 (ラット) <参考資料³⁴⁾>1965 年

33 ラット (Wistar 系、体重 60~80 g、雄 6~8 匹/群) の副腎摘出後、7%ホルマリ
34 ン溶液に浸漬したろ紙ペレットを両側腋下部に挿入し、ペレットを中心とした肉芽
35 形成に対する阻止効果を指標として検定した。CMA を 6 日間反復皮下投与 (総投
36 与量: 12.0 mg/匹) し、最終投与翌日の肉芽及び胸腺重量を測定し、コルチゾール
37 酢酸塩の効果と比較した。

38 胸腺絶対重量に影響はみられなかった。CMA の抗炎症作用は肉芽腫重量増加抑
39 制効果で比較した場合、対照として用いたコルチゾール酢酸塩の 1/6 程度の相対力
40 価であった。(参照 48_9.)

31 経口投与は 1 用量のみでの試験であることから、参考資料とした。

32 体重範囲 70~90 g のうち 90 g を用いて換算した。

33 単回腹腔内投与による試験であることから、参考資料とした。

34 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

1
2 (13) 麻酔作用試験 (マウス) <参考資料³⁵>1965年

3 マウス (dds系、体重17g前後、雌5匹) にCMA (3.0mg/匹、溶媒:プロピレン
4 グリコール) を腹腔内投与し、姿勢反射を観察した。

5 麻酔作用はみられなかった。(参照48_10.)
6

7 【事務局】

8 参照48の考察に「progesteroneの持つ中枢作用・即ち催眠及び麻酔作用」とあるの
9 で、ホルモン作用試験の一つとして記載しています。

10
11 (14) 子宮内膜増殖試験作用 (ウサギ) <参考資料³⁶>1968年 第282回で一度審

12 議済み

13 ウサギ (系統不明、幼若雌、10匹/群、体重:1,500g) にエストロン (5µg/匹)
14 を6日間筋肉内投与後、CMA (純度不明) を5日間強制経口投与 (0、10、20、30
15 µg/L 乳を200mL/日:0、0.00133、0.00266、0.004mg/kg 体重/日相当) した。最
16 終投与翌日に両子宮角について組織学的検査を実施した。

17 10µg/L以上の投与群の各5~6例で明瞭に子宮内膜増殖がみられたが、対照群
18 では全例でみられなかった。なお、実験方法に記載のない用量ではあるが、試験者
19 はCMA濃度が5又は、8µg/L (0.000666又は、0.00106mg/kg 体重/日相当) の
20 場合は有意な反応はみられなかったとしている。(参照49)
21

22 【事務局】

23 11/13の第282回動薬調査会での審議を踏まえ、不明な部分を追記しました (赤字)。
24 ①メソッドに記載がないが結果に記載されている下線部について、このまま評価書案
25 に記載するか、削除すべきか、結論が得られなかったためご検討ください。
26 ②参考資料とする理由 (脚注36) の記載についてもご検討ください。
27 第282回でのコメント照会、当日のご意見については、参考資料2をご覧ください。
28

29 【齋藤専門委員】

30 ①原著(参照49)の結果には記載されていますので、下線部はこのまま記載して良いと
31 思います。
32 ②脚注36の記載で問題ないと思います。

33
34 【熊本専門委員】

35 英語版のみでの確認ですが赤字で問題ありません。

36 ①まず統計解析手法が誤っており (多群に対し、本来2群で扱うt-testやウィルコク
37 ソンの順位和検定)、有意差に基づく議論ができず、記載不要と思います。
38 ②脚注36の通りで良いと思います。子宮重量等の基礎データがなく、群内のバラツ
39 キが不明であるなど不明な点が多くあります。

40
41 【中西専門委員】

35 単回腹腔内投与による試験であることから、参考資料とした。

36 一部用量群の試験条件の詳細が不明であり、定量的評価に限界が詳細が一部不明瞭であるこ
とから、参考資料とした。

- 1 ①このままの表記ですと、その前の実験方法の説明にない用量なので、記載ミスでは
2 ないかと誤解しそうです。「実験方法に記載のない用量ではあるが、・・・」を追記
3 した方が誤解がないと思います。
4 ②何が不明なのかも明記した方がいいと思います。一番の問題点は用量設定だと思
5 いますので、以下のようにしてはいかがでしょうか？「一部用量群の試験条件の詳細
6 が不明であり、定量的評価に限界があることから、参考資料とした。」

7
8 (15) 抗アンドロゲン活性試験検討 (ラット①) 2009年

9 ラット (SD系、体重：140～180g、雄8～12匹/群) を去勢し、翌日からテスト
10 ステロンの反復皮下投与 (1mg/匹、溶媒：コーン油) 並びに CMA、代謝物 A (3β-
11 OH CMA) 又は代謝物 B (3α-OH CMA) の反復経口投与 (4.64 又は 21.5 mg/kg
12 体重/日、溶媒：1%CMC) を7日間実施した。最終投与終了日に剖検し、前立腺及
13 び精嚢を採取して重量測定を行った。

14 対照群 (去勢+テストステロン併用投与) と比較して、CMA 及び代謝物 B (3α-
15 OH CMA) は、4.64 mg/kg 体重/日以上での投与群で精嚢相対重量及び副生殖腺合計
16 相対重量の低値を示し、さらに代謝物 B (3α-OH CMA) の 21.5 mg/kg 体重/日の
17 投与では前立腺相対重量も低値を示した。代謝物 A (3β-OH CMA) は、21.5 mg/kg
18 体重/日の投与で精嚢相対重量の低値を示した。

19 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、CMA の 4.64 mg/kg 体重/日以上での
20 投与群でテストステロンによる精嚢相対重量及び副生殖腺合計相対重量増加の抑
21 制がみられたことから、LOAEL を 4.64 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 47)

22
23 (16) 抗アンドロゲン活性試験検討 (ラット②) <参考資料³⁷>1977年

24 ラット (系統不明、体重：55～65g、雄5匹/群) に、精巣摘出15日後から3日
25 間、TP (50 μg/匹) 及び CMA 又は各代謝物 (代謝物 A (3β-Hydroxy-CMA)、I
26 (2α,3β-dihydroxy CMA)、Q (3β-Acetoxy-CMA)、R (2α,3β-diacetoxy CMA) 及
27 び S (2α-acetoxy CMA)、2 mg/匹) を皮下投与 (溶媒：ゴマ油) し、最終投与24
28 時間後に前立腺及び精嚢を摘出し重量を測定した。

29 CMA は、TP による前立腺及び精嚢の重量増加を抑制し、代謝物 A (3β-Hydroxy-
30 CMA) 及び Q (3β-Acetoxy-CMA) では、CMA の 70%程度の重量増加抑制作用が
31 みられた。その他の代謝物は重量増加抑制作用を示さなかった。(参照 10)

32
33 (17) グルココルチコイド活性試験検討 (ラット) 2009年

34 未成熟ラット (Wistar系、体重：50～70g、雄8匹/群) に、CMA、代謝物 A (3β-
35 OH CMA) 又は代謝物 B (3α-OH CMA) を、6日間反復経口投与 (それぞれ 21.5
36 又は 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1% CMC) した。無処置対照群には溶媒のみ、陽
37 性対照群には酢酸ヒドロコルチゾン (3 mg/kg 体重/日) を投与した。最終投与翌
38 日、剖検し胸腺及び副腎重量を測定した。

39 溶媒対照群と比較して、CMA では 100 mg/kg 体重/日群で胸腺及び副腎の相対
40 重量が有意な低値を示し、代謝物 B (3α-OH CMA) では 21.5 mg/kg 体重/日投与
41 群から副腎の用量依存的かつ有意な相対重量の低値、100 mg/kg 体重/日群で胸腺
42 の有意な相対重量の低値を示した。代謝物 A (3β-OH CMA) では、胸腺及び副腎
43 とも相対重量の有意な変化はみられなかった。

37 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

1 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、代謝物 B 投与において 21.5 mg/kg
2 体重/日以上投与群で副腎重量減少がみられたことから、LOAEL を 21.5 mg/kg
3 体重/日と設定した。(参照 47)

4
5 **【中西専門委員】**

6 GC 作用を示唆するデータではあるもののホルモン活性に起因するとまでは言いがた
7 いデータだと思います。(いただいたご意見の詳細は机上配布資料 1 をご確認ください。
8

9
10 **(18) 胎児の雄性化・雌性化検討試験**

11 **① ラット<参考資料³⁸>1965 年**

12 ラット (Wistar 系、体重及び匹数不明) に、CMA を妊娠 15~21 日に皮下投与
13 (0 (溶媒)、2.0 又は 8.0 mg/匹/日、溶媒: ゴマ油) し、妊娠 22 日に剖検して胎児
14 の AGD 測定、体重測定及び性別確認を実施した。

15 雌胎児の AGD に影響はみられなかった。雄胎児の AGD は 8 mg/日投与群では
16 対照群と比較して短縮し雌性化を示した。(参照 50_(4))

17
18 **【中西専門委員】**

19 参照 50 ではいろいろな試験が行われているので分類が悩ましいのですが、一部は生
20 殖発生毒性試験に移動した方がいいのではないのでしょうか?

21 AGD も生殖発生毒性試験のエンドポイントの一つではありますが、これに特化した
22 試験であるならばホルモン作用として記載するのはアリだと思います。

23
24 **【事務局】**

25 本試験はほぼ AGD に特化しているため、このままホルモン作用とする記載でよいか、
26 ご検討ください。

27
28 **② 妊娠ラット<参考資料³⁹>1963 年**

29 妊娠ラット (Holtzman 系、交配時体重: 225~250 g) に、CMA を妊娠 14~20
30 日まで反復皮下投与 (0、0.1、0.5、2.5 又は 10.0 mg/日、溶媒: コーン油) し、妊
31 娠 21 日に帝王切開して胎児の AGD を測定した。

32 胎児は雌雄とも外性器及び内部生殖器 (卵巣、子宮及び精巣) に肉眼的異常はみ
33 られなかった。また、AGD について 0.1~10 mg/日の各投与群と対照群の差はみら
34 れず、雄性化・雌性化作用は示さなかった。(参照 51)

35
36 **③ ウサギ 1967 年**

37 ウサギ (系統不明、体重: 3 kg) を交尾後 2 日に去勢し、CMA を交尾後 8 日か
38 ら剖検日まで、皮下投与 (0.20、0.25 又は 0.3 mg/日) 又は経口投与 (0.50、0.75
39 又は 1.00 mg/日) した。また、未去勢のウサギ (系統不明、体重: 3.2 kg) に、交
40 尾後 8 日から 28 日まで経口投与 (0.75、1.00 又は 1.5 mg/日) した。母動物は交
41 尾後 28 日に帝王切開し、得られた胎児 (去勢群胎児: 雄 28 匹、雌 27 匹、未去勢
42 群胎児: 雄 34 匹、雌 40 匹) について、**体重測定、性別確認並びに生殖器系を中心**

38 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

39 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

1 に肉眼的及び組織学的検査を実施した。

2 胎児に死亡はみられず、体重及び性比への影響はみられなかった。肉眼観察にお
3 いて被験物質投与によると考えられる形態異常はみられなかった。肉眼的及び組織
4 学的検査において、雄胎児に対する雌性化作用及び雌胎児に対する雄性化作用はみ
5 られなかった。

6 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最高用量においても作用がみられな
7 かったことから、NOAEL を最高用量である 1.5 mg/日 (0.468 mg/kg 体重/日相当)
8 と設定した。(参照 52)

9
10 **【事務局】**

11 参照 52 は要約以外英語ではありません。記載の可否、掲載する場合は参考資料とす
12 るかどうかについてご検討ください。

13
14 **【寺岡専門委員】**

15 フランス語のようですが、これについては問題ないのではないのでしょうか。ウサギで
16 すが、系統不明の場合は参考資料しなくてよいのでしょうか？

17 → (事務局) ラットの場合は系統不明であっても参考資料としていない事例もありま
18 す。ウサギであることやその他の条件も踏まえ、参考資料とすべきかご検討くださ
19 い。

20
21 **【齋藤専門委員】**

22 仏語の論文ですが、必要な情報は揃っていますので、採用しても良いと思います。

23
24 **【中西専門委員】**

25 本試験は、ラット (げっ歯類) だけでなく、ウサギ (非げっ歯類) でも同様の結論が
26 得られていることから、種差を超えた安全性を担保する上で重要なエビデンスと考え
27 られます。

28 また試験としても NOAEL/LOAEL を議論できる試験だと思いますが、その場合は各
29 エンドポイントに対する所見が必要になると思います。

30 フランス語だから掲載しないというのは理由にならないと思います。

31
32 **【事務局】**

33 追加でお送りした仮訳を基に青字の通り追記しましたので、ご確認ください。

34
35 **(19) 感受性期の検討 (ラット) 1965 年**

36 ラット (Wistar 系、雌、5~10 匹/群、交配時 160-180 g、その後の体重推移は不
37 明) に、水性溶媒に懸濁した CMA を妊娠 8~14 日 (2.0 又は 8.0 mg/匹/日)、妊娠
38 14 日 (14.0 又は 56.0 mg/匹)、又は妊娠 14~20 日 (2.0、4.0 又は 8.0 mg/匹/日)
39 に経口投与し、妊娠 21 日に剖検して胎児の体重測定、体長測定、AGD 測定、外形
40 異常観察及び骨格異常観察を実施した。

41 いずれの投与時期、投与量においても、CMA は胎児吸収率に影響を示さなかつ
42 た。雌胎児の AGD に影響はみられなかった。雄胎児の AGD は妊娠末期に 8 mg/
43 日を投与した群で対照群と比較して短縮し雌性化を示した。胎児の外表及び骨格異
44 常の発現頻度について、対照群と CMA 投与群との顕著な差はみられなかった。

45 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、妊娠 14~20 日に 8 mg/日を投与し

1 た群の雄胎児で AGD の短縮がみられたことから、NOAEL を 4.0 mg/匹/日 (10
2 mg/kg 体重/日相当⁴⁰) と設定した。(参照 50_(3), (4), (5))
3

4 **【事務局】**

5 体重が不明のため、投与量は、EHC240 のラット (old) の体重 0.4 kg を用いて 1 匹
6 あたりから体重当たりに換算しました。
7

8 **【寺岡専門委員】**

9 体重を推測してまで拾う試験であれば、参考試験にはいかがでしょうか。
10 → (事務局) 通常、体重が不明というだけで参考資料とはしておらず、EHC240 を用
11 いて換算した事例は多くあります。本試験についても同様の対応で問題ないか、ご検
12 討ください。
13

14 **【中西専門委員】**

- 15 ・この項目は催奇形性を検討していることから、生殖発生毒性試験に移動してもい
16 いと思います。試験名もこの位置ですと、何を試験しているのかよく分からない試
17 験名になってしまいます。
- 18 ・交配時の体重の記載はあるので、体重不明は修正した方がいいと思います。
19 修正例：交配時 160-180 g、その後の体重推移は不明
20

21 **【事務局】**

- 22 審議後、移動いたします。
- 23 ・移動先は、生殖発生毒性試験 (10) の前 (ラット皮下投与の後) でよいかご検討
24 ください。
 - 25 ・移動後の試験名は、現状のままでよいかご検討ください。
26

27 **(20) 妊娠維持作用 (ラット) <参考資料⁴¹> 1965 年**

28 ラット (Wistar 系、5 匹/群、雌) に、CMA を妊娠 8 日の卵巣摘出後から妊娠 21
29 日まで反復皮下投与 (1.0、4.0 又は 8.0 mg/匹/日、溶媒：ゴマ油) し、妊娠 22 日
30 に剖検して生存胎児数、吸収胎児数及び胎児体重を確認した。

31 対照群、1.0 mg/匹投与群及び 4.0 mg/匹投与群は全例、妊娠は中断され胎児の発
32 育はみられなかった。一方、8.0 mg/匹/日投与群では全個体で妊娠が継続し、妊娠
33 22 日まで生存胎児がみられた。(参照 50_(1))
34

35 **(21) 着床に及ぼす影響 (ラット) <参考資料⁴²> 1965 年**

36 妊娠ラット (Wistar 系、10 匹/群) に CMA を妊娠 1 日から妊娠 6 日まで反復皮
37 下投与 (1.0 mg/匹/日、溶媒：ゴマ油) し、妊娠 10 日に試験開腹により着床の数を
38 肉眼的に確認した。その後、妊娠動物は分娩まで妊娠を継続させ、分娩後速やかに
39 剖検し、黄体数、生存胎児数及び胎児体重を確認した。

40 着床数及び胎児吸収率に対する CMA 投与の影響はみられなかった。(参照 50_(2))
41

⁴⁰ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 66) の換算値により推定

⁴¹ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

⁴² 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

1 【中西専門委員】

2 この試験も生殖発生毒性試験に移動してもいいように感じます。

3
4 【事務局】

5 審議後、移動いたします。

- 6 ・移動先は、同じく生殖発生毒性試験に移動するホルモン作用試験（19）の次でよ
- 7 いかご検討ください。
- 8 ・移動後の試験名は、現状のままでよいかご検討ください。

9
10 (22) 分娩遅延作用（ラット）＜参考資料⁴³>1965年

11 ラット（Wistar系、49匹/対照群、5匹/投与群）に、CMA又はプロゲステロン
12 を妊娠20日から分娩発来まで（最長妊娠25日まで）反復皮下投与（0.4、1.0又は
13 4.0mg/匹/日、溶媒：ゴマ油）し、分娩後又は分娩しない個体は妊娠26日に剖検し
14 て分娩状況及び生存胎児の有無を確認した。妊娠24日午前10時以降の分娩を遅
15 延と判断した。

16 CMAは1mg/匹/日以上投与で分娩遅延及び不完全分娩がみられ、プロゲステ
17 ロンと同程度あるいはやや強い分娩遅延作用を示した。（参照50_(6)）

18
19 (23) 雄の生殖能及び性行動に及ぼす影響（ラット）＜参考資料⁴⁴>1972年

20 ラット（SD、雄、6～10匹/群）にCMA10mg/匹を6週間皮下投与し、投与期
21 間中及び最終投与12週間後まで正常雌と同居させ、性行動（マウンティング率及
22 び数）観察、射精に要する時間、雌を妊娠させる雄の割合を測定した。また、最
23 終投与翌日、4、8及び12週間後に剖検し、精巣、精囊及び腹側前立腺重量を測定
24 し、精巣については組織学的検査を実施した。

25 最終投与翌日及び4週間後では、精巣、精囊及び前立腺相対重量減少がみられた
26 が、いずれも8週間後以降は対照群との差はみられなくなり、可逆的な影響であ
27 った。組織学的検査では精細管萎縮がみられた。期間を通し、マウンティング率及び
28 回数に対照群との差はみられなかったが、妊娠率は投与開始2週間後、最終投与翌
29 日及び4週間後で低値がみられ、射精までの時間が延長した。8週間後以降は妊娠
30 率に対照群との差はみられなくなり、可逆的な影響であった。（参照53）

31
32 【中西専門委員】

- 33 ・（精巣、精囊、前立腺重量減少について）原著でも述べられているとおり、作用が可
34 逆的であることを明記してはいかがでしょうか？
- 35 ・（妊娠率低値について）こちらも作用が可逆的であることを示すデータだと思いま
36 す。

37
38 <ホルモン作用に関する試験のまとめ>小川専門委員、中西専門委員、事務局

39 CMA、代謝物A及び代謝物BはヒトhPR、hAR及びhGRに結合強い親和性を示
40 し、代謝物A及び代謝物Bの結合性はいずれの受容体に対してもCMAより低かつ
41 た。ウサギを用いた試験ではプロゲステロン様作用が、ラットを用いた試験では抗ア
42 ンドロゲン作用が示唆された。ウサギのPRではアゴニスト活性、ラットARではア

43 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

44 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

1 ~~ンタゴニスト活性を示した。CMA 及び代謝物 B はラットにおいてグルココルチコイ~~
2 ~~ド活性も示した。~~

3 CMA の黄体ホルモン様活性はプロゲステロンよりも強く、経口投与時にも皮下投
4 与時に匹敵するをしのぐ活性を示したが、動物種や指標により異なることが示された。
5 マウスでは、ゴナドトロピン分泌抑制効果はプロゲステロンと同程度であった。~~古~~
6 ~~典的指標 (ACTH 抑制効果 (ラット)、肝グリコーゲン沈着 (マウス)、抗肉芽形成 (ラ~~
7 ~~ット) 等) を用いた試験ではコルチコイド様作用は明確ではないか限定的であった。~~
8 一方で試験系・指標が異なるが、未成熟ラットを用いた試験では高用量条件で胸腺・
9 副腎重量の低下がみられ、グルココルチコイド様作用が示唆された。~~コルチコイド様~~
10 ~~作用、性ステロイド作用 (アンドロゲン、アナボリック、エストロゲン等) 及び中枢~~
11 ~~作用 (麻酔作用) はみられないか僅かであった。~~

12 また、ラットでは、CMA の妊娠維持作用はプロゲステロンと同等であり、分娩遅
13 延効果はプロゲステロンと同程度あるいはやや強かった。~~着床阻害、胎児再吸収、胎~~
14 ~~児発育阻害及び胎児形成異常はみられなかった。~~雄性化作用 (雌胎児 AGD の伸長)
15 は示さなかったが、一部の報告において、雌性化作用 (雄胎児 AGD の短縮) がみら
16 れた。

17 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 は黄体ホルモ
18 ン様作用が強調されたステロイドであり、ラット妊娠過程に対しては、雄胎児雌性化
19 の報告を除き阻害作用はみられず、プロゲステロンと同様に作用すると考えた。

21 【事務局】

22 ホルモン作用試験のまとめは、参照 47、48、50 の考察や結論部分を参考に作成しま
23 した。この記載でよいかご検討ください。

25 【小川専門委員】

- 26 ・「ヒト PR、AR 及び GR」とした方が、以下のウサギ、ラットの表記と揃ってわか
27 りやすいかと思います。
28 ・40 行 (パラ 2) 以下も動物種がもう少しわかるようにしていただければ如何でしょ
29 うか？

31 【中西専門委員】

- 32 ・(1 パラ目について) この表現だと、hPR、hAR 及び hGR、いずれに対しても同レ
33 ベルの親和性と誤解を招くと思いますので、以下のように修正してはいかがでしょうか？
34 (事務局：ご提案頂いた通り青字で修正済み)
35 ・(1~2 パラ目について) 転写活性化能を検討しているわけではないので、このアゴ
36 ニスト/アンタゴニストという表現は強すぎると思います。またグルココルチコイ
37 ドの作用については、次のパラグラフの「コルチコイド様作用・・・は見られない
38 か僅かであった。」という部分と矛盾します。なので、以下のように修正してはいか
39 がでしょうか？ (事務局：ご提案頂いた通り青字で修正済み)
40 ・(中枢作用について) 原著考察では progesterone 様中枢作用との関連で言及されて
41 いますが、陰性試験であり、ホルモン作用のまとめとしては割愛してもいいのでは
42 ないかと思います。
43 ・(着床阻害等について) (19) と (21) の試験を生殖発生毒性試験に移動するなら、
44 この記述は不要になると思います。またここで「胎児形成異常はみられなかった。」
45 と書くと、催奇形性に関する記述と矛盾するような印象をうけるので、やはり (19)

と (21) の試験は生殖発生毒性試験に移動して、まとめて考察すべきと思います。

【事務局】

中西専門委員に頂いた修正案の通り修正し、動物種を追記しました。この記載でよいかご確認ください。

10. その他の試験

(1) 抗原性試験 (モルモット、ウサギ及びイヌ) 1977年

モルモット (Hartley 系、体重: 250~300 g、雄 5 匹/群) を用いた CMA (溶媒: 2% Tween80 生理食塩水) の皮下投与 (感作量 [mg/匹]/惹起量 [mg/匹]: 10/100、1/10 又は 0.1/1) 又は経口投与 (感作量 [mg/匹]/惹起量 [mg/匹]: 10×3 回/10 又は 10×3 回/1) による感作及び惹起において、アナフィラキシーショック症状はみられなかった。また、皮下投与 (感作量 [mg/匹]/惹起量 [mg/匹]: 1×3 回/100) 又は経口投与 (感作量 [mg/匹]/惹起量 [mg/匹]: 10×3 回/100) において Arthus 反応はみられなかった。

ウサギ (NZW 系、体重 2.5~3 kg、雄 2 匹/群) に CMA (溶媒: complete Freund's adjuvant 用液) を皮下投与 (0.1 または 1 mg/匹を 10 日間隔で 3 回) 及びイヌ (ビーグル、体重 8~10 kg、雌雄各 1 匹/群) に CMA を経口投与 (200 mg/kg 体重を 1 か月間) 後に血清を採取した。CMA に対する抗体産生の有無を Ouchterlony 法、免疫電気泳動及び向流電気泳動法による寒天ゲル内沈降反応並びにモルモットを用いた passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 反応により検討した。

寒天ゲル内沈降反応において沈降線の形成はみられず、PCA 反応も陰性であった。(参照 28) [文献 (臼井ら_基礎と臨床, 11 : 571, 1977)]

(2) 細胞形質転換試験

IARC は、ラット (系統、性別及び匹数不明) に CMA を 6 回経口投与 (100 mg/kg 体重/日) し、肝細胞について形質転換試験を実施した結果、陰性であったとしている。

(参照 18) [IARC : Monograph vol72 p.273 (Martelli et al., 1996b)]

11. ヒトにおける知見

(1) 血栓症

ヒトにおいて、CMA あるいは合成黄体ホルモンとエストロゲンの配合経口避妊薬の有害事象として血栓症が指摘されている。

2013 年、EMA は、EU で承認された CMA 等の合成黄体ホルモンを有効成分として含むヒトの配合経口避妊薬 (CHCs: Combined Hormonal Contraceptives) の静脈血栓塞栓症 (VTE: Venous thromboembolism or blood clots in veins) のリスクについてレビューを開始し、2014 年、CHCs 全体としてのベネフィットは、引き続きリスクを上回り、既知である VTE のリスクは小さいが、CMA を含む CHCs については、VTE のリスクを他の CHCs と比較するためのデータが不十分であるため結論を出すことはできないとした。

その後、2024 年に、VTE のリスクに関する後ろ向きコホート研究の結果に基づき、CMA 及びエチニルエストラジオールを含む CHCs を使用した女性における VTE の年間リスクは 10,000 人あたり 6~9 人と推定され、CHCs を使用していない女性では 10,000 人あたり 2 人、CMA 以外の合成黄体ホルモン及びエチニルエストラジオールを含む CHCs を使用した女性では 10,000 人あたり 5~7 人との年

1 間症例数と比較された結果、VTE に関するリスクの情報を製品情報に反映すべき
2 と結論された。(参照 6、7、54、55、56、57)

3 4 (2) 髄膜腫 **池原専門参考人、事務局**

5 PMDA は、海外の疫学調査において CMA 又はメドロキシプロゲステロン酢酸
6 エステル投与後の女性において髄膜腫の発生リスクの増加が示されていること、
7 CMA 投与後に髄膜腫を発現した男性の副作用報告が認められていること、副作用
8 報告において CMA 又はメドロキシプロゲステロン酢酸エステルの投与中止後に髄
9 膜腫が縮小した症例が認められていることから、2024 年に使用上の注意を改訂し
10 た。(参照 58)

11 その根拠とされた海外の疫学調査では、フランス国民健康データシステム
12 (SNDS) に登録されている女性 ~~108,366 人~~ から、症例群として 2009 年 1 月 1 日
13 から 2018 年 12 月 31 日の間に髄膜腫の頭蓋内手術を受けた ~~女性~~ 18,061 人 (平均
14 年齢 57.6 歳) 及び対照群として出生年、居住地をマッチした ~~女性~~ 90,305 人 (1 症
15 例あたり対照 5 人) を対象に、CMA 使用 (手術のための入院の前年に少なくとも
16 1 回使用) と髄膜腫 ~~発生~~ との関連が症例対照研究により検討された。

17 CMA の使用者数 (率) は、対照群 946 ~~人件~~ (1.0%) に対し、症例群では 628 ~~人~~
18 ~~件~~ (3.5%) であり、CMA ばく露と髄膜腫の ~~過剰~~ リスクとの間に関連が認められた
19 (オッズ比: 3.87、95%信頼区間: 3.48~4.30)。短期的 (オッズ比: 1.50、95%信
20 頼区間: 1.20~1.87) 及び長期的ばく露 (オッズ比: 5.55、95%信頼区間: 4.90~
21 6.28) とともにリスクとの関連が認められた。

22 本研究には、一部の症例の追跡期間が短いこと、髄膜腫の手術を受けた症例を対
23 象としているため ~~発生率を過少評価している可能性が高い有病数が過少推定とな~~
24 ~~っている~~ こと、さらに、遺伝的要因 (神経線維腫症 2 型遺伝子変異) や頭部への高
25 線量放射線ばく露などの重要な交絡因子について調整していないことなど限界が
26 あると考えられた。(参照 59)

27
28 また、EMA は 2022 年に、高用量 (5~10 mg) を長期使用すると髄膜腫のリス
29 クが増加するため、必要最小量・期間で使用する、使用する場合は髄膜腫の症状を
30 観察し髄膜腫と診断された場合は使用中止する、髄膜腫の患者及び髄膜腫の既往歴
31 のある患者には禁忌としている。(参照 60)

32 33 <ヒトにおける知見のまとめ> **事務局**

34 ヒトにおける知見は CMA として 1~100 mg の用量で人用医薬品として使用され
35 た場合の知見である ~~み~~ (参照 6、7、61、62)。一方、動物用医薬品としては、2000 年
36 時点では、EU において、発情の同期化を目的に牛等に対して 2.5~12 mg/頭/日の用
37 量で 20 日間までの反復経口投与により用いられていた (参照 3)。

38 牛を用いた CMA の残留試験 [II. 2.] においては、筋肉及び腎臓では最終投与翌
39 日以降、脂肪及び肝臓では最終投与 8 日後以降、LOQ 未満となり、乳汁では最終投
40 与 7 日後まで検出数や残留濃度は減少した。また、後述の IV. 食品健康影響評価で設
41 定した本剤の ADI に基づく適切なリスク管理が実施された場合 ~~人用医薬品としての~~
42 ~~用量に比べて~~、食品を通じた摂取による ~~限定した~~ ばく露レベルは、人用医薬品として
43 の使用によるばく露レベルより ~~一般に~~ 低いと考えられる。

44 ~~従って~~ 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 の食品
45 を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断した。

1
2 **【事務局】**

3 日本やEUでは、クロルマジノン（経口錠）が承認されており、ヒトに
4 おける知見がございます。食品を通じた摂取に限定した研究はなく、また、人用医薬
5 品としての用量（※）は食品を通じた摂取量よりも高いと考え、「CMAの食品を通じ
6 た摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった」との案にしていますが、この
7 案でよいかご確認ください。

8
9 **※人用医薬品としての用量：**

- 10 ・1970年まで、人用医薬品として女性の生殖障害（月経困難症、子宮内膜症）に使用
11 されていた（10 mg/日まで）。（参照 3_12）
12 ・2002年時点では、CMAを1~2 mg含む避妊薬（エチニルエストラジオール又はメ
13 ストラノールとの合剤）がドイツ等で使用されている（参照 63_p434, 440, 459）
14 ・EUでは2024年時点で、CMAを2~10 mg含む製剤が承認されている（参照 61、
15 62）。
16 ・国内では無月経、前立腺肥大症等に対し2~100 mg 経口投与する製剤が承認され
17 ている（参照 6、7、58）。

18
19 **【小川専門委員】**

- 20 ・これまでに、類似の前例（人用医薬品の残留動物用医薬品評価）ではどうでしょ
21 か？
22 ・人用医薬品として1~100 mgの用量使用された場合は、血栓症などの健康影響が
23 報告されている。食品を通じた摂取量ばく露に掛かる健康影響に関する知見は報告
24 されていない。ということでは如何でしょうか？

25
26 **【寺岡専門委員】**

27 医薬品と比較した場合、投与量がかなり異なるので、事務局案で問題ないと思います。

28
29 **【島田専門委員】**

30 「実際ヒトへの医薬品としての投与量では、上記に示したような副作用報告があるも
31 のの、食品としてヒトが摂取する量は、医薬品の1/100以下（10%以下）と想定され
32 る。現状では、CMAの食品を通じた摂取量での健康影響への懸念を示す知見は得ら
33 れていない」という案を提案します。

34
35 **【事務局】**

- 36 ・昨年度ご審議いただいたピペロニルブトキシド（国内では人用医薬品として使用さ
37 れていませんが、過去、海外では頭虱の治療に使用）においては、「食品を通じた摂
38 取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった」としていましたが、今回は有害
39 事象が報告されているため、単純に懸念を示す所見はなかったとは言えないと考
40 え、案の通りの記載としていました。
41 ・ピペロニルブトキシド以前の事例では、まとめの文章は記載していませんでした。
42 ・また、人用医薬品として使用される成分ではありませんが、農動薬評価書において
43 は、「摂取経路を限定しない把握方法でのばく露レベルに比べて、食品を通じた摂
44 取に限定したばく露レベルは一般に低いと考えられる。したがって、〇〇（成分）
45 の食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断した」と記載

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

した例があります。(クロチアニジン、イミダクロプリド)

- ・まとめの文章は、人用医薬品としての用量に比べて、食品を通じた摂取によるばく露レベルが低いと思われる根拠が分かりやすいよう修正しました。小川専門委員、島田専門委員からも修正案をご提案いただいていますので、どのような結論とすべきか、ご検討ください。

1 Ⅲ. 国際機関等における評価

2 1. IARC の評価 (1974 年、1979 年、1999 年、2008 年)

3 CMA について、マウス、ラット及びイヌで経口投与試験が、CMA とエストロゲン
4 の配合剤について、マウスで経口投与試験が実施され、発がん性が評価されてお
5 り、「CMA 並びに CMA とメストラノール又はエチニルエストラジオールとの配合
6 剤は、実験動物における発がん性についての限定的な証拠がある」としている。また、
7 CMA を含む複数の成分について、合剤の経口避妊薬としてグループ 1 (ヒトに対
8 して発がん性がある)、プロゲスターゲン単剤の避妊薬としてグループ 2B (ヒトに
9 対して発がん性がある可能性がある) に分類しており、2008 年の最新の評価にお
10 いても変更はない。(参照 19、35、36、63、64) [参 19, 5.5 Evaluation, p293-294,
11 565、参 35, 4.1 Animal Data, p154、参 36, 4.1 Experimental data, p372、参
12 63_p175、参 64_p311]

13 14 2. EMA の評価 (2000 年)

15 CMA は、イヌ (ビーグル種) で乳腺腫瘍を誘発したことから 1970 年代初期にヒ
16 ト用医薬品としての使用が中止されたが、CMA は他のプロゲスターゲンと同様に
17 遺伝毒性はなく、発がん性は標的組織におけるホルモンレセプターとの黄体ホルモ
18 ン様相互作用によって生じるものと考察した。結論としては、エストロゲンを前処
19 置した幼若ウサギに CMA を 5 日間以上経口投与した際の子宮内膜増殖に基づいた
20 ホルモン作用としての NOAEL 0.007 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、
21 ADI を 0.00007 mg/kg 体重/日と設定した。抗アンドロゲン、抗エストロゲン及び
22 グルココルチコイド作用は比較的弱いと報告されているとした。また、CMA の催
23 奇形性は用量及び動物種によるとし、経口投与での閾値はマウスで約 10 mg/kg 体
24 重/日、ウサギで 3~8 mg/kg 体重/日であり、ラットでは 300 mg/kg 体重/日でも影
25 響がみられなかったとした。

26 なお、ヒトの最小影響量は、0.05 mg/人/日を投与された女性の子宮頸管粘液に変
27 化が生じたことから 0.001 mg/kg 体重/日と示唆されたが、この試験は限定された
28 人数で実施され、群当たりの人数も異なり、対照群も設定されなかったことから、
29 ヒトにおけるホルモン作用としての NOAEL は設定しなかった。(参照 3) [参 3、
30 para2, para7, para13, para14]

31 32 3. FDA の評価 (1972 年)

33 米国では 1965 年から、CMA がヒトの経口避妊薬 (配合剤) の成分として使用さ
34 れていたが、イヌにおいて CMA 投与により乳腺腫瘍が発生したことを考慮し、
35 1972 年、FDA は当該医薬品について市場からの撤去を決定した。(参照 35、65)

1 IV. 食品健康影響評価

2 ホルモン剤である動物用医薬品クロルマジノンについて食品健康影響評価を実
3 施した。

4 ³H 又は ¹⁴C で標識した CMA によるラットを用いた薬物動態試験の結果、CMA
5 は経口投与後速やかに吸収され、放射能濃度は概ね投与 2 時間後に最高血中濃度に
6 達した後、経時的に漸減した。放射能濃度は、肝臓、腎臓、脂肪及び副腎に比較的
7 高濃度分布するが経時的に漸減し、反復経口投与による蓄積性はみられなかった。
8 CMA の尿及び糞中排泄率には種差がみられるが、各動物及びヒトにおける主要排
9 泄経路は糞中で、その大部分は胆汁排泄が寄与しており、腸肝循環の関与が示唆さ
10 れた。CMA を経口投与したラット、ウサギ、イヌ及びヒトの尿、胆汁又は糞中
11 には、未変化体、非抱合型代謝物として 13 化合物及び抱合型代謝物として 3 化合物
12 が検出された。主な酸化的代謝物であるヒドロキシ体の代謝物 A はラット（糞）及
13 びヒト（尿・糞）で、代謝物 B はラット（胆汁・糞）で、ジヒドロキシ体の代謝物
14 I 及び J はラット（胆汁・糞）、ウサギ（胆汁）及びヒト（尿）で主要代謝物として
15 検出された。ラット及びイヌの胆汁中の主要代謝物は、代謝物 N、O 及び P であ
16 った。CMA 及び一部の代謝物の乳汁移行が牛及び山羊で認められた。

17 残留試験では、牛に CMA を 20 日間経口投与した試験において、脂肪、肝臓及
18 び乳汁に残留がみられ、脂肪及び肝臓では最終投与 8 日後で定量限界未満とな
19 ったが、乳汁では最終投与 7 日後においても定量限界を上回る残留が示された。一方、
20 筋肉及び腎臓で最終投与翌日には定量限界未満となった。

21 生体にとって問題となる遺伝毒性はみられなかった。

22 各種毒性試験結果から、CMA 投与による影響は、主に CMA のホルモン作用に
23 起因すると考えられる雌雄の生殖器、副生殖器、乳腺及び副腎の重量変化、組織学
24 的変化等にみられた。

25 発がん性試験において、イヌで乳腺腫瘍の増加がみられたが、CMA は生体にと
26 って問題となる遺伝毒性はないと判断されたことから、評価に当たり閾値を設定す
27 ることは可能であると考えられた。

28 生殖毒性については、雌雄ラットへの交配前投与試験において妊娠交配の遅延及
29 び交尾/受胎率の低下がみられた。マウス及びウサギの妊娠中期投与試験又は器官
30 形成期投与試験では、胚・胎児死亡や生存胎児体重低値等の毒性が発現した。ラッ
31 トにおいては催奇形性はみられなかったが、マウス及びウサギでは口蓋裂の増加が
32 みられたことから CMA は催奇形性を有すると考えられた。これは CMA のグルコ
33 コルチコイド活性による可能性が考えられたが、後述の本剤の ADI に基づく適切
34 なリスク管理により、安全性は担保できると判断した。

35 CMA のホルモン作用に関連する試験において、*in vitro* では、各種受容体（プロ
36 ゲステロン、アンドロゲン及びグルコルチコイド）に対する結合親和性が確認さ
37 れており、*in vivo* ではウサギにおいてプロゲステロン作用による子宮内膜の増殖
38 が、ラットにおいて抗アンドロゲン作用による副生殖器（精囊、前立腺）の重量減
39 少が、妊娠ラットにおいて雄胎児の雌性化（AGD 短縮）等がみられた。

40 ヒトにおける知見について、CMA の食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念
41 を示す知見はなかった。

42 各試験における無毒性量等を表 34 に示した。

43 各種毒性試験で得られた NOAEL 等のうち最小値は、イヌを用いた亜急性毒性試
44 験における多飲、高血糖、糸球体障害及び子宮蓄膿症に基づく NOAEL の 0.06

1 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、ADIは安全係数 100 で除した 0.0006
2 mg/kg 体重/日と算出される。しかし、イヌを用いた 5 年間発がん性試験では、1 用
3 量のみで実施されており NOAEL は得られていないが、0.25 mg/kg 体重/日投与に
4 より良性混合性乳腺腫瘍等がみられたが、1 用量のみで実施されており、NOAEL
5 は得られていない寺岡専門委員。これを根拠に ADI を設定する場合、NOAEL が
6 得られていないこと及び腫瘍性病変がみられていることから、安全係数として○を
7 追加することが適当と考えられ、ADIは 0.000xx mg/kg 体重/日と算出される。こ
8 の値は、イヌを用いた亜急性毒性試験の NOAEL を根拠とした場合の 0.0006 mg/kg
9 体重/日より低いことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は 0.000xx
10 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI と設定した。

11 一方、各種ホルモン作用に関する試験で得られた NOAEL 等のうち最小値は、ウ
12 サギを用いたプロゲステロン様活性検討試験における子宮内膜過形成に基づく
13 LOAEL の 0.005 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
14 は、LOAEL であることから安全係数として○を追加することが適当と判断した。
15 これらのことから、0.005 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数○で除した 0.0000x
16 mg/kg 体重/日を薬理的 ADI と設定した。

17 薬理的 ADI (0.0000x mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.000xx mg/kg 体
18 重/日) に比べ低い値であることから、ADI の設定に当たっては、0.0000x mg/kg 体
19 重/日と設定することが適当と考えられた。

20

21 【事務局】

22 ①各試験の投与量、所見、NOAEL 等を机上配布資料 2 にまとめました。ADI 設定根
23 拠試験について、案の通りでよいかご検討ください。

24

25 ②LOAEL を基に ADI を設定した過去の事例での追加の安全係数を机上配布資料 3
26 にまとめました。追加の安全係数の値についてご検討ください。

27

28 ・毒性学的 ADI

29 SF 1,000 : ADI は 0.00025 mg/kg 体重/日

30 SF 2,000 : ADI は 0.00013 mg/kg 体重/日

31

32 ・薬理的 ADI

33 SF 200 : ADI は 0.000025 mg/kg 体重/日

34 SF 300 : ADI は 0.000017 mg/kg 体重/日

35 SF 500 : ADI は 0.00001 mg/kg 体重/日

36

37 【小川専門委員】

38 毒性学的 ADI : 腫瘍性病変増加を根拠とした LOAEL であるため、カルバリルに準
39 拠すると 2000 となります。

40 薬理的 ADI : ホルモン影響を根拠とした LOAEL ですので、UF を十分にとりたい
41 ところです。

42

43 【寺岡専門委員】

44 ①原案に賛成です。

45 ②毒性学的 ADI : 1 用量なのは残念ですが、良性とは言え腫瘍性病変も出ているので、

1 見逃せないと思います。机上配布資料 2 の No. 7 が最も高い SF ですが、本委員会の
2 立場からすると SF2000 を選んではいかがでしょうか。
3 薬理学的 ADI: 毒性学的 ADI と同様、前例に従い、特別な理由がないとすれば、SF500
4 を選びたいです。

5
6 【齋藤専門委員】

7 ①ADI 設定根拠の試験は事務局案どおりでよいと思います。

8 ②毒性学的 ADI は、SF 1,000 (追加 SF:10→LOAEL 採用、良性であるが腫瘍性病変
9 あり)

10 薬理学的 ADI は、SF 500 (追加 SF:5→LOAEL 採用、ホルモン作用に起因する催奇
11 形性あり)

12
13 以上のことから、クロルマジノンの食品健康影響評価については、ADI として次
14 の値を採用することが適当と考えられる。

15
16 ADI ***** mg/kg 体重/日 (クロルマジノン酢酸エステルとして)

17
18 ばく露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認
19 することとする。

20
21

表 34 毒性試験及びホルモン作用検討試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	食品安全委員会動物用医薬品 専門調査会
マウス	妊娠中期投与(5)	0、10、100 (妊娠 7~12 日)	-	母動物：10 体重増加抑制 胎児：10 死亡率増加、体重低値 催奇形性なし
	器官形成期投与(6)	0、1、3、10、50 (妊娠 8~15、14~17 又は 8~17 日)	-	胎児：1 (LOAEL) 口蓋裂 催奇形性あり
	子宮肥大作用及び抗子宮肥大作用(7)	エストラジオール 0.03 µg を 3 日間皮下 投与と同時に CMA を 10、100	-	10 (LOAEL) エストロゲンによる子宮重量 増加の抑制
ラット	30 日間亜急性(2)	0、60、300、1,500	-	60 (LOAEL) 雄：副腎及び副生殖器萎縮等 雌：副腎及び卵巣萎縮、子宮 内膜増殖等
	30 日間亜急性(雌)(3)	0、10、100、1,000	-	10 (LOAEL) T.Chol 高値、子宮重量減少
	6 か月間慢性(1)	0、5.1、51.4、514	-	5.1 (LOAEL) 雄：血中 11-OHCS 低値、 ALT 高値 雌：副腎及び子宮重量減少、 子宮萎縮
	雄交配前投与(2)	0、6、60、300	-	6 (雄) 副腎、精巣、前立腺及び精囊 相対重量減少 60 (繁殖能) 体重増加抑制、交尾率及び受 胎/妊娠率及び着床率低下 60 (胎児) 生存胎児体重高値、尾椎化骨 数のばらつき
	雌交配前投与(3)	0、0.6、6、60、300	-	母動物：300 (一般毒性) 毒性影響なし 60 (繁殖能) 妊娠交配の遅延 胎児：0.6 (LOAEL) 体重高値

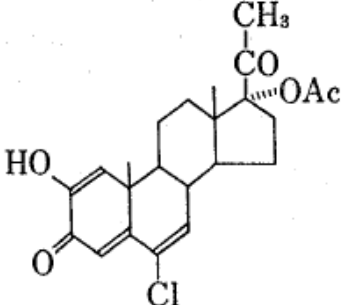
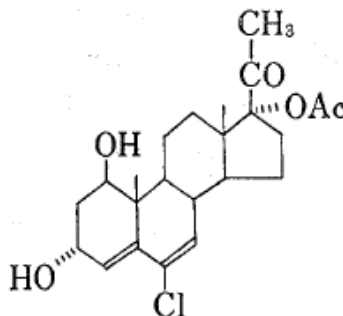
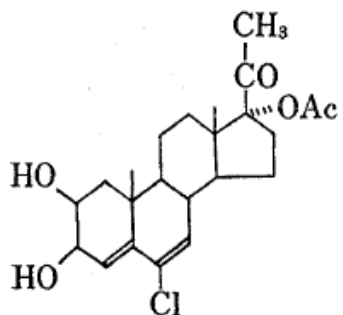
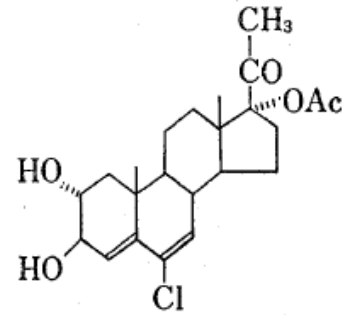
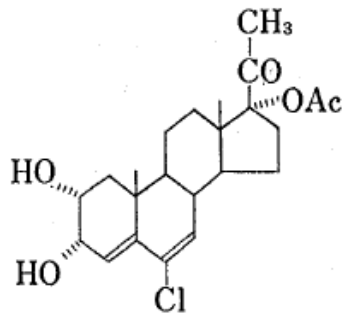
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	食品安全委員会動物用医薬品 専門調査会
	妊娠初期投与 (4)	0、6、60、300 (妊娠 0～7 日)	-	母動物：300 (一般毒性) 毒性影響なし 胎児：6 (LOAEL) 体重高値、尾椎化骨数増加
	器官形成期投与/発生毒性(8)	0、10、100、300 (妊娠 7～18 日)	催奇形性なし	母動物：10 副腎重量減少 児動物：100 生存胎児体重低値、尾椎化骨 数減少、胎児雌雄の AGD 短縮 及び出生児雌の AGD 伸長 催奇形性なし
	妊娠中期投与 (9)	0、1、10、100 (妊娠 9～14 日)	-	母動物及び胎児：100 毒性影響なし 催奇形性なし
	男性ホルモン作用及び筋肥大作用 (8)	16、160	-	16 (LOAEL) 精囊重量増加、副腎重量減少
	抗アンドロゲン活性検討(15)	テストステロン 1 mg/匹を反復皮下投 与後、CMAを4.64又 は21.5を7日間	-	4.64 (LOAEL) テストステロンによる精囊相 対重量及び副生殖腺合計相対 重量増加の抑制
	グルココルチコイド活 性検討(17)	21.5又は100を6日 間	-	21.5 (LOAEL) 副腎重量減少 (代謝物 B)
	感受性期の 検討(19)	5、20 (妊娠 8～14 日) 35、140 (妊娠 14 日) 5、10、20 (妊娠 14～ 20 日)	-	10 雄胎児 AGD 短縮
	ウサギ	器官形成期 投与(10)	0、1、3、10 (妊娠 8～20 日)	-
器官形成期 投与 (11)		0、2、8、32 (妊娠 7～18 日)	-	母動物：8 体重減少 胎児：2 (LOAEL) 尾椎化骨遅延 催奇形性あり

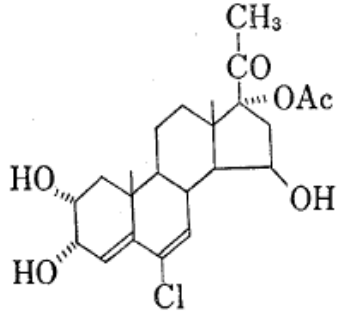
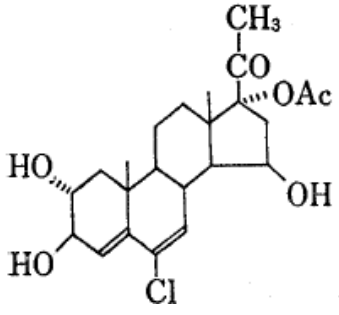
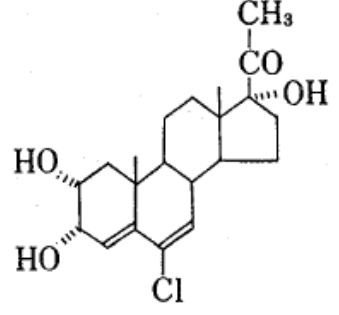
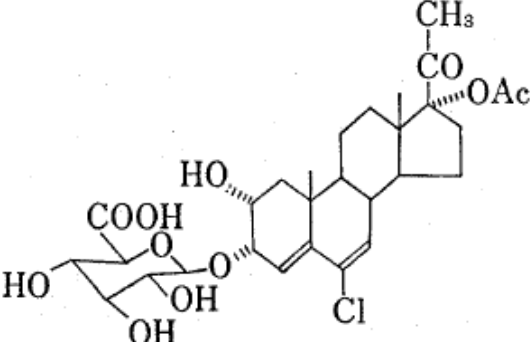
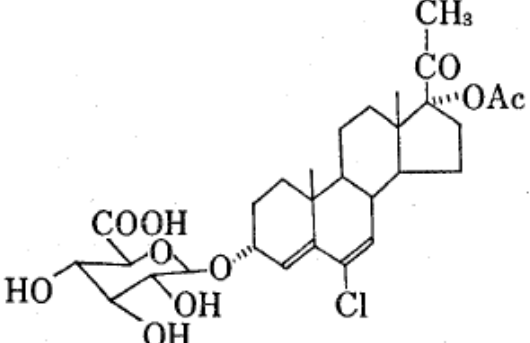
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	食品安全委員会動物用医薬品 専門調査会
	プロゲステロン活性検討(2)	β エストラジオール 0.005 mg/kg 体重/日 を 6 日間反復皮下投 与後、CMA0、0.005、 0.045 を 5 日間	-	0.005 (LOAEL) 子宮内膜過形成
	黄体ホルモン様作用(3)	エストロン 0.3 μg/日 を 5 日間反復皮下投 与後、CMA0.033 を 5 日間	-	0.033 (LOAEL) 子宮内膜増殖
	子宮内膜増殖作用	不明	0.007 子宮内膜増殖	-
	胎児の雄性化・雌性化検討(18)③	0.17、0.25、0.33 又は 0.23、0.31、 0.468	-	0.468 雄性化・雌性化作用なし
	モルモット	33 日間亜急性(4)	0、4~6、40~60、400 ~600 相当	-
イヌ	3 か月間亜急性(5)	0、20、200	-	20 (LOAEL) 体重減少及び増加抑制、肝臓、 副腎、生殖器、副生殖器及び乳 腺の組織形態学的変化、血中ホ ルモン変動等
	5 か月間亜急性(6)	0、0.06、0.6	0.06 多飲、高血糖、 糸球体障害、子 宮蓄膿症	0.06 多飲、高血糖、糸球体障害、子 宮蓄膿症
	5 年間発がん性(9)	0.25	-	0.25 (LOAEL) 良性混合性乳腺腫瘍等
ADI			NOAEL:0.007 SF:100 ADI:0.00007	LOAEL:0.005 SF: ADI:
ADI 設定根拠資料			ウサギ子宮内 膜増殖作用試 験	ウサギプロゲステロン様活性 検討試験(2)

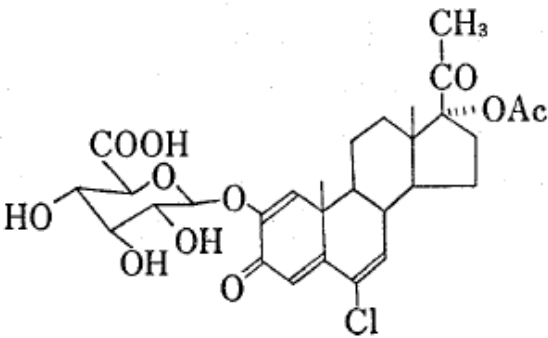
1
2
3

1 <別紙 1 : 代謝物略称>

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

F VII	2-hydroxy Δ^1 -6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2-hydroxy Δ^1 -CMA	
G VIII	1 β ,3 α -dihydroxy-6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 1 β ,3 α -dihydroxy CMA	
H IX	2 β ,3 β -dihydroxy-6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2 β ,3 β -dihydroxy CMA	
I X	2 α ,3 β -dihydroxy-6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2 α ,3 β -dihydroxy CMA	
J XI	2 α ,3 α -dihydroxy-6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2 α ,3 α -dihydroxy CMA	

<p>K XII</p>	<p>2α,3α,15β-trihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione</p> <p>2α,3α,15β-trihydroxy CMA</p>	
<p>L XIII</p>	<p>2α,3β,15β-trihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione</p> <p>2α,3β,15β-trihydroxy CMA</p>	
<p>M XIV</p>	<p>2α,3α,17α-trihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione</p> <p>2α,3α,17α-trihydroxy CMA</p>	
<p>N XV</p>	<p>2α,3α-dihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione 3-glucuronide</p> <p>2α,3α-dihydroxy CMA 3-glucuronide</p>	
<p>O XVI</p>	<p>3α-hydroxy-6-chloro-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-chloro-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-acetoxy-6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione</p> <p>3β-Acetoxy-CMA</p>	<p>-</p>
<p>R</p>	<p>2α,3β-diacetoxy CMA</p>	<p>-</p>
<p>S</p>	<p>2α-acetoxy CMA</p>	<p>-</p>

1
2 注：構造式は参照文献（参照 10：Honma *et al.*, Chem. Pharm. Bull. Vol.25, No.8, 2019-2031,
3 1977）の Chart 2 から、The Pharmaceutical Society of Japan の許可を得て転載
4 (参照 10)

5
6
7

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	bromosulfophthalein：ブロモスルホフタレイン
CAT	catalase：カタラーゼ
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 (EMEA)	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
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
3
4

1 <参照>

1. Merck Index. 15th Edition, 2013
2. 第十八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L錠 25mg 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. 峰下鍈雄、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. 牧野正雄、白井哲夫、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
 34. 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
35. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to man. Sex hormones Vol. 6, 1974
 36. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to human. Sex Hormones (II) Vol. 21, 1979
 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、白井哲夫、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
 46. 和泉昭弘、宮坂克彦、見上崇、桧森憲夫、石森勉、飯塚和雄、平松義郎：Chlormadinone acetate の一般薬理作用 1977年；Vol.11 (2): 556-570
 47. Schneider J., Kneip C., Jahnel U. Comparative Effects of Chlormadinone Acetate and Its 3 α - and 3 β -Hydroxy Metabolites on Progesterone, Androgen and Glucocorticoid Receptors. *Pharmacology* 2009; Vol. 84: 74-81
 48. 三宅有、小林文彦、堀部喜久蔵、糸賀鋭治、嘉久志寿人、野村泰治、門脇真澄、小田口州宏、原勝己、古川隆善、井手誠：Chlormadinone acetate の生物学的活性（I）諸種ホルモン活性に関する解析. *日本内分泌学会雑誌.* 1965年；Vol.41 (9): 1079-1093
 49. Karg H. and Schams D. Beitrag zur Methodik der Rückstandsbestimmung von Gestagenen in der Milch, *Milchwissenschaft,* 1968; Vol.23, 410-414
 50. 三宅有、小林文彦、堀部喜久蔵、嘉久志寿人、原勝己：Chlormadinone acetate の生物学的活性（II）ラットの妊娠、胚仔発育並びに分娩に及ぼす影響. *日本内分泌学会雑誌.* 1965年；Vol.41 (10): 1154-1163
 51. Kraay J.R., Brennan M.D. Evaluation of Chlormadinone acetate and other progestogens for foetal masculinization in rats. *ACTA ENDOCRINOLOGICA.*

- 1963; 43: 412-418
52. Chambon Y., Touret J.L., Depagne A. Étude tératogène de la Δ 6,6-chloro-17 α -acétoxyprogestérone sur les foetus de lapine castrée ou entière. *Annales d'Endocrinologie*. 1967; 28 (3): 333-342
 53. G Dorner, F Gotz, K Mainz Short communications infertility and maintained sexual behaviour in male rats treated with chlormadinone acetate. *J Endocr* 1972; 52: 197-198
 54. EMA: Start of review of combined hormonal contraceptives containing chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, nomegestrol, norelgestromin or norgestimate. 7 February 2013
 55. EMA: Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. 16 January 2014
 56. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 06 – 09 July 2020. 26 November 2020
 57. EMA : Chlormadinone acetate (CMA), ethinylestradiol (EE) : CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - EMEA/H/N/PSR/J/0042
 58. クロルマジノン酢酸エステル及びメドロキシプロゲステロン酢酸エステルの「使用上の注意」の改訂について 2024年12月17日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
 59. Noemie Roland, Anke Neumann, Lea Hoisnard, Lise Duranteau, Sebastien Froelich, Mahmoud Zureik, Alain Weill Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study *BMJ* 2024; 384: e078078
 60. EMA: New measures to minimise risk of meningioma with medicines containing nomegestrol or chlormadinone (2022)
 61. EMA: List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): chlormadinone. Procedure No. PSUSA/00000677/202401
 62. EMA: List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): chlormadinone acetate / ethinylestradiol. Procedure No. PSUSA/00000679/202401
 63. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Vol. 91, Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy, 2007.
 64. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Vol. 100A, Pharmaceuticals, 2012.
 65. FDA: List of drug products that have been withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness. *Federal Register* Vol.63, No.195, 1988
 66. IPCS Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)