

(案)

## 動物用医薬品評価書

# クロルマジノン

### 【事務局】

- ・今回の調査会では、「2. 残留試験」までを中心にご確認お願いいたします。
- ・「3. 遺伝毒性試験」については、第 282 回動薬調査会で審議済みですので、第 282 回資料から転記しておりますが、修正した点を赤字にしておりますのでご確認お願いいたします。
- ・毒性試験以降については、次回以降の調査会でご審議いただく予定です。
- ・コメント照会後の修正点は赤字にしております。

### 【小川専門委員】

遺伝毒性までの部分につきましては、私からはコメントはございません。

### 【熊本専門委員】

確認いたしました。特にコメントはございません。

令和 7 年（2025 年）12 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> ..... 2
5	<食品安全委員会委員名簿> ..... 2
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> ..... 3
7	要約 ..... 4
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要 ..... 5
9	1. 用途 ..... 5
10	2. 有効成分の一般名 ..... 5
11	3. 化学名 ..... 5
12	4. 分子式 ..... 5
13	5. 分子量 ..... 5
14	6. 構造式 ..... 5
15	7. 使用目的及び使用状況 ..... 5
16	II. 安全性に係る知見の概要 ..... 7
17	1. 薬物動態試験 ..... 7
18	(1) 薬物動態試験 (ラット、イヌ) ..... 7
19	(2) 薬物動態試験 (ラット) ..... 7
20	(3) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト) ..... 10
21	(4) 薬物動態試験 (イヌ、サル及びヒト) ..... 12
22	(5) 薬物動態試験 (牛) ..... 13
23	(6) 薬物動態試験 (山羊) ..... 14
24	(7) 薬物動態試験 (ヒト) ..... 14
25	(8) 薬物動態試験 (ヒト) ..... 16
26	(9) 薬物動態試験 (ヒト) ..... 17
27	(10) 代謝試験 ..... 17
28	2. 残留試験 ..... 19
29	(1) 残留試験 (牛) ..... 19
30	3. 遺伝毒性試験 ..... 19
31	<別紙1: 代謝物略称> ..... 24
32	<別紙2: 検査値等略称> (審議後整理します。) ..... 25
33	<参照> ..... 27
34	
35	
36	
37	
38	

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

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	

(2024年7月1日から)

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

1

2 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2025年10月1日から)

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

\* : 2025年11月13日から

3

4

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

## 要 約

ホルモン剤である「クロルマジノン」(CAS No.1961-77-9) について、EMA 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

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

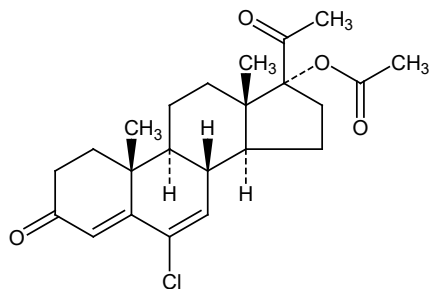
19  $C_{21}H_{27}ClO_3$  (クロルマジノン酢酸エステル： $C_{23}H_{29}ClO_4$ )

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) [The Merck Index]  
[局方解説書 p. C-1567]

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 $\alpha$ -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) [局方  
32 解説書 p. C-1567] [EMA Chlormadinone, 2000 -1, 2]

33 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、  
34 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  
35 反復経口投与により用いられていた (参照 3)。[EMA Chlormadinone, 2000 -1] 2025 年  
36 時点では、牛に対する製剤が承認されている (参照 4)。

37 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

1 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  
2 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）。[添付文書\_ジ  
3 ースインプラント]また、人用医薬品として、無月経、月経周期異常、機能性子宮出血、  
4 前立腺肥大症、前立腺が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  
5 （参照 6、7）。[IF\_ルトラール錠 2mg] [IF\_プロスターール錠 25\_プロスターールL錠 50mg]  
6 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）。  
7  
8

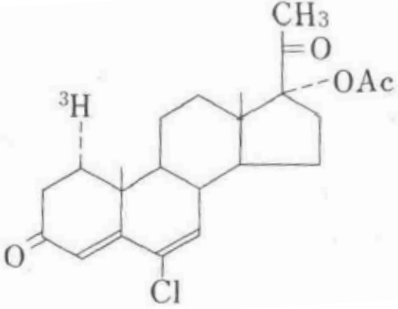
1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、EMA 及び IARC 評価書等を基に、クロルマジノンの毒性に関する  
3 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 $\alpha$ - <sup>3</sup> H]-CMA	 <p>(参照 12)</p>
[ <sup>14</sup> C-Acetoxy]-CMA	-
[1-2- <sup>3</sup> H]-CMA	-
[ <sup>14</sup> C]-CMA	<sup>14</sup> C で標識したもので標識位置が不明なもの
[ <sup>3</sup> H]-CMA	<sup>3</sup> 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

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<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> はラットでは 16 時間、イヌでは 30 時  
14 間であった。(参照 3) [EMA Chlormadinone, 2000 -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 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-CMA を単回  
19 経口投与 (20 mg/kg 体重 [13  $\mu$ 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 LSC  
21 で測定した。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  
22 ーを加え、LSC により総 <sup>3</sup>H 量を測定した。また、血清に CMA を加えてヘプ  
23 タン抽出後、TLC で分離した CMA 部分を取り、MeOH から再結晶を繰り返した  
24 後、この比放射能から血清中未変化体 CMA-<sup>3</sup>H を測定した。齋藤専門委員、大山  
25 専門委員

26 結果を表 2 に示した。

27 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、  
28 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  
29 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  
30 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

1 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) [神戸川ら、  
2 基礎と臨床、Vol. 11 (2), 1977]

3  
4 表2 ラットにおける[1 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-CMAの単回経口投与後の  
5 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 <sub>1/2</sub> <sup>a</sup>
	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

6 a: 投与後4~48時間の消失半減期 (時間)

7 -: データなし又は未算出

8  
9 ② 反復経口投与

10 ラット (Wistar系、体重: 240~280g、雄5匹/時点) に、[1 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-CMAを4週  
11 間反復経口投与 (20 mg/kg 体重/日 [8  $\mu$ Ci/匹相当]) し、薬物動態試験が実施され  
12 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、  
13 総法で捕集した<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oの放射能濃度をLSCで測定した。

14 結果を表3に示した。

1 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  
 2 投与による放射能濃度の顕著な増加はみられず、蓄積性は示さなかった。(参照 9)  
 3 [神戸川ら、基礎と臨床、11,2, 1977] 齋藤専門委員、大山専門委員

5 【齋藤専門委員】

- 6 ・ (p8 10～11 行目について) 原著(参照 9)に従った記載にはなっていますが、現在の
- 7 表記法に合わせて追記した方が、読む側には親切だと思います。(以下の追記部分も
- 8 同様)
- 9 ・ (p9 1 行目について) 1～4 週の推移には大きな変化はありませんが、臓器ごとに放
- 10 射能濃度は異なりますので、この一文があった方が誤解がないかと思ひます。

12 【大山専門委員】

13 (p8 12～13 行目について) 少し手を加えました。もし  $^3\text{H}_2\text{O}$  を記載するということ  
 14 なら①も同様とする必要があると思ひますが、 $^3\text{H}$  標識体の燃焼法として  $^3\text{H}_2\text{O}$  の測  
 15 定は常法ですので削除することで良いかと思ひました。

16 表 3 ラットにおける[1 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-CMA の反復経口投与後の  
 17 組織中放射能濃度 (dpm/mg) (平均  $\pm$  標準誤差)

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

19 ③ 単回経口投与 (妊娠動物)

20 妊娠ラット (系統不明、体重 : 218～260 g、3 匹/時点) に、[1 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-CMA を妊娠  
 21 20 日に単回経口投与 (20 mg/kg 体重 [10.3  $\mu\text{Ci}$ /匹相当]) し、薬物動態試験が実施  
 22 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  
 23 し、それぞれの放射能濃度を LSC で測定した。齋藤専門委員

24 結果を表 4 に示した。

25 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  
 26 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  
 27 を介した胎児移行は少ないことが示された。(参照 9) [神戸川ら、基礎と臨床、11,2,  
 28

1977]

表4 ラットにおける $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$ 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 $\mu\text{Ci/g}$ (平均 $\pm$ 標準誤差)

測定対象		投与後時間			
		1	2	15	24
母動物	脳	6.9 $\pm$ 0.4	9.8 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.1
	下垂体	21.6 $\pm$ 1.6	24.9 $\pm$ 4.4	10.4 $\pm$ 1.1	7.1 $\pm$ 0.2
	胸腺	10.9 $\pm$ 0.8	15.8 $\pm$ 1.5	5.8 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.3
	肺	14.8 $\pm$ 1.1	20.1 $\pm$ 1.3	10.1 $\pm$ 0.7	6.2 $\pm$ 0.5
	心臓	15.1 $\pm$ 0.4	20.9 $\pm$ 1.6	9.3 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 0.5
	肝臓	137.2 $\pm$ 4.1	201.9 $\pm$ 24	86.1 $\pm$ 3.7	44.2 $\pm$ 1.3
	腎臓	42.1 $\pm$ 1.0	47.9 $\pm$ 5.8	23.9 $\pm$ 1.3	12.3 $\pm$ 0.5
	脾臓	14.2 $\pm$ 0.3	18.1 $\pm$ 2.8	9.5 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 0.2
	胃	31.8 $\pm$ 1.8	25.4 $\pm$ 0.4	11.0 $\pm$ 2.2	5.9 $\pm$ 0.5
	副腎	40.0 $\pm$ 2.2	57.7 $\pm$ 7.6	24.4 $\pm$ 1.4	13.8 $\pm$ 0.5
	脂肪	47.5 $\pm$ 4.6	78.5 $\pm$ 38.6	64.8 $\pm$ 5.5	25.2 $\pm$ 1.0
	筋肉	8.8 $\pm$ 0.5	12.2 $\pm$ 2.7	6.8 $\pm$ 1.1	3.1 $\pm$ 0.4
	卵巣	31.0 $\pm$ 2.2	47.2 $\pm$ 7.4	19.2 $\pm$ 1.0	14.2 $\pm$ 0.6
	子宮	12.3 $\pm$ 1.9	13.2 $\pm$ 2.9	6.8 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.2
胎盤	10.7 $\pm$ 0.1	19.1 $\pm$ 4.6	7.6 $\pm$ 1.0	4.2 $\pm$ 0.1	
胎児	肝臓	11.4 $\pm$ 0.6	10.6 $\pm$ 2.8	8.1 $\pm$ 1.0	4.7 $\pm$ 0.1
	筋肉	12.7 $\pm$ 2.4	11.8 $\pm$ 0.2	6.9 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 0.1

④ 全身オートラジオグラフィー

ラット(Wistar系、体重:200g前後)に、一夜絶食後、 $[^{14}\text{C}\text{-Acetoxy}]\text{-CMA}$ (溶媒:Tween80)を単回経口投与(50mg/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。齋藤専門委員

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、褐色脂肪細胞、大山専門委員であり、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) 神戸川ら、基礎と臨床、11,2,1977]

(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300g、性別不明)に、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$  2mg(5 $\mu\text{Ci}$ )/mL(溶媒:Tween80生理食塩水)及び非標識CMA(20mg/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3kg、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10~15kg、雄)には、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$ (1.45mg、50 $\mu\text{Ci}$ )/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 80mg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能をLSCで測定した。齋藤専門委員

また、胆管カニュレーションを施したラット、ウサギ及びイヌに、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$

1 (0.18~1.5 mg、50~78  $\mu$ Ci) /20%DMSO 生理食塩水を単回静脈内投与した。ま  
 2 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、  
 3 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  
 4 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  
 5 カラムクロマトグラフィー又は TLC で分離して、UV、IR、又は NMR 又は MS ス  
 6 ペクトル法並びに MS を用いて代謝物の構造推定を行った。齋藤専門委員、大山專  
 7 門委員

8 結果を表 5 及び表 6 に示した。

9 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  
 10 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  
 11 れ、それぞれ 42%TAR 及び 34%TAR を示した。胆汁中の総排泄量は、投与後 24  
 12 時間後までに胆汁中の総排泄量は、ラット及びウサギで 60~80%TAR、イヌでは  
 13 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  
 14 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  
 15 泄遅延は腸肝循環の関与が示唆された。

16 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 134 化  
 17 合物 (未変化体及び代謝物 A~M (II~XIV)) が、抱合型の代謝物として 3 化合物  
 18 (代謝物 N~P (XV~XVII)) が検出された。事務局

19 主要代謝物の一つである代謝物 B (3 $\alpha$ -hydroxy CMA、III) はラット胆汁中にお  
 20 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 (3 $\beta$ -  
 21 hydroxy CMA、II) はラット胆汁中には検出されなかったが、ラット糞中並びにヒ  
 22 ト尿及び糞中の主要代謝物であった。CMA の酸化的代謝として少なくとも 3 種 (1-、  
 23 2-、及び 15-水酸化) がみられた。また、ジヒドロキシ体の水酸基の配置には種差  
 24 がみられた。ラット、ウサギ及びヒトの主要代謝物は代謝物 I (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihydroxy  
 25 CMA、X) 及び J (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihydroxy CMA、XI) で、それらの中間体である代謝物  
 26 C (2 $\alpha$ -hydroxy CMA、IV) も検出された。代謝物 H (2 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihydroxy CMA、IX)  
 27 はイヌのみ、代謝物 G (1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -dihydroxy CMA、VIII) はラットのみから検出された。

28 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  
 29 及び P (XV、XVI、XVII) で、遊離代謝物は少量であり、グルコシドや硫酸抱合体  
 30 はみられなかった。(参照 10) [Honma S et al : Chem. Pharm. Bull., Discussion  
 31 p2026-2027, Experimental p2028]

32  
 33 表 5 ラット、ウサギ及びイヌにおける [1 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-CMA 単回投与後の  
 34 尿及び糞中放射能量 (%TAR) <sup>a</sup>

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

35 -: データなし

36

1 表6 ラット、イヌ、ウサギ及びヒトにおける[1 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-CMA 又は非標識 CMA 投与  
 2 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 I	40	10	45	7	5	5	-
代謝物 A II	14	ND	ND	ND	ND	10	12
代謝物 B III	1	14	ND	ND	ND	ND	ND
代謝物 C IV	ND	4	ND	19	20	10	ND
代謝物 D、E V、VI	4	ND	11	ND	15	10	10
代謝物 F VII	1	2	ND	27	2	1	-
代謝物 G VIII	6	10	ND	ND	ND	ND	ND
代謝物 H IX	ND	ND	4	ND	ND	ND	ND
代謝物 I X	6	10	12	6	6	10	1
代謝物 J XI	17	44	ND	ND	25	30	1
代謝物 K、L XII、XIII	ND	2	ND	ND	ND	8	ND

3 ND：不検出 **大山専門委員**

4 -: データなし

6 **【事務局】**

7 この色は参照 10 での表記です（調査審議後削除します）。

9 **【大山専門委員】**

- 10 ・ (p11 5~6 行目について) MS も他のスペクトル法と同列で良いと思います。
- 11 ・ (p11 11~13 行目について) 参照 10 の記載の通りとは思いますが、実際には参照
- 12 10 の Fig 1 では、ウサギの 24 時間後は 60%排泄に届いていないように見えます。

14 **【事務局】**

15 参照 10 Fig 1 を確認し、ウサギについては投与 48 時間後までに 60%との記載に修

16 正しました。

18 (4) 薬物動態試験 (イヌ、サル及びヒト)

19 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)

20 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

21 態試験が実施された。

23 ① 分布及び排泄

24 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。

25 T<sub>1/2</sub> 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

26 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<sub>1/2</sub> のみヒトと

27 同様であった。

28 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

29 く排泄された。見かけの V<sub>d</sub> は、イヌではヒト及びサルよりはるかに大きく、また、

30 排泄速度が遅かった。これらは、イヌではある特定の組織が、CMA に対してとり

31 わけ大きな親和性を持っていることを示している。(参照 11) **[補足資料 26、p22]**

32 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

1

## 並びに尿及び糞中放射能量

種	T <sub>1/2</sub> (時間)	V <sub>d</sub> (L/kg)	放射能量 (%TAR) <sup>a</sup>		
			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

2

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

3

4

## ② 代謝

5

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。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-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、サル及びヒトに対し、イヌでは大きく異なっていた。

8

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) **補足資料26 (p2-3)**

11

12

13

14

15

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 <sup>a</sup>	CMA	3α-アリル型 アルコール	3β-アリル型 アルコール	比率 (3α/3β)
イヌ	1及び2	64 <sup>b</sup>	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

16

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、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。

17

18

19

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。

20

21

## (5) 薬物動態試験 (牛)

22

牛(品種、性別及び頭数不明)にCMAを単回経口投与すると、速やかかつ完全に吸収され、投与約5時間後にC<sub>max</sub>(106.6 ng/mL)に達する。初回肝通過時に集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%及び15%)で認められた。未変化体は約14時間のT<sub>1/2</sub>で体循環から消失した。主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%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未満であった。[EMA Chlormadinone, 2000 -3] **齋藤専門委員**

29

30

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<sub>max</sub>の2%及び15%であった。未変化体のT<sub>max</sub>は5時間で、2種類の代謝物のT<sub>max</sub>は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) [EMA Chlormadinone, 2000 -16]

31

32

33

34

1  
2 **【大山専門委員】**

3 (p13 30~31 行目について) 上のパラグラフでも類似の記述がありますが、数値が微妙に異なっています。

5  
6 **【事務局】**

7 原著が不明であり内容を確認できないため、参照 3 の通りに記載していますが、この記載でよいかご検討ください。

9  
10 **(6) 薬物動態試験 (山羊)**

11 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  
12 体重[733  $\mu\text{Ci}$ /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 (3 $\beta$ -OH  
13 体) 画分の放射能濃度を LSC で測定した。大山専門委員

14 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 画分の放射能濃度は血清及び乳汁ともほぼ同様の減衰曲線を示した。乳汁中総放射能濃度の  $T_{1/2}$  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であった。(参照 12) [岩村ら、基礎と臨床、11, 2, 1977、p225-227]事務局

21  
22 **(7) 薬物動態試験 (ヒト)**

23 **① 単回投与試験 (健康成人男性)**

24 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  
25 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。

26 薬物動態パラメーターを表 9 に示した。

27 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~  
28 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えられた。(参照 13) [薬理と治療 TZP-61 の臨床第 I 相試験 単回投与試験、第 1 報、Vol. 16,  
29 5]  
30  
31  
32

33 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  
34 薬物動態パラメーター (平均  $\pm$  標準誤差)

	投与量 (mg/人)		
	50 (徐放性製剤)	25 (普通製剤)	50 (普通製剤)
$T_{\max}$ (hr)	5.1 $\pm$ 0.6	3.8 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.5
$C_{\max}$ (ng/mL)	22.6 $\pm$ 2.2	18.8 $\pm$ 1.8	31.2 $\pm$ 3.1
$T_{1/2}$ (hr)	10.2 $\pm$ 1.1	6.9 $\pm$ 0.5	7.8 $\pm$ 0.7
AUC (ng $\cdot$ hr/mL)	352.7 $\pm$ 37.5	199.9 $\pm$ 18.2	317.8 $\pm$ 40.5
投与 24 時間後までの尿中未変化体総排泄量 ( $\mu\text{g}$ )	70.7 $\pm$ 9.2 (0.14) <sup>a</sup>	52.6 $\pm$ 8.9 (0.21) <sup>a</sup>	85.5 $\pm$ 8.8 (0.17) <sup>a</sup>

35 a: ( )内は%TAR  
36

② 単回投与試験（健康成人男性）

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

薬物動態パラメーターを表 10 に示した。

食後に投与した場合の血漿中濃度は空腹時投与に比べて C<sub>max</sub> 及び AUC が増加したが、これは主として食事摂取により分泌が亢進した胆汁による CMA の溶解性の増加によるものと考えられた。（参照 14）**【薬理と治療 TZIP-61 の臨床第 I 相試験 単回投与試験、第 2 報、Vol. 16, 5】**

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

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

③ 反復投与試験（健康成人男性）

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

血漿中 CMA 濃度の経時的推移を表 11 に示した。

血漿中 CMA 濃度は投与開始後から漸増し、投与 5～6 日で定常状態に達した。累積尿中排泄量は投与量の約 0.15～0.2% であり、<sup>3</sup>H-CMA をヒトに経口投与した場合未変化体及び代謝物の総和が尿中に 11.2% 排泄されたとの報告があることから、CMA は代謝を受けやすいことが示唆された。（参照 15）**【薬理と治療 TZIP-61 の臨床第 I 相試験 連続投与試験、Vo.16, 5】**

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

徐放性製剤（50 mg/人）		普通製剤（25 mg/人を 2 回/日）	
初回投与後時間	CMA 濃度	初回投与後時間	CMA 濃度
0（初回投与直前）	0	0（初回投与直前）	0
-	-	1	18.7 ± 8.6
2	19.4 ± 6.1	3	27.4 ± 6.1
5	38.5 ± 5.3	5	20.7 ± 5.4
8	19.1 ± 1.5	10	10.6 ± 2.4
24	10.7 ± 1.5	24	9.2 ± 2.4
29	35.2 ± 7.0	27	35.0 ± 7.9
48	14.7 ± 1.9	48	17.1 ± 4.2
53	40.0 ± 7.0	51	38.3 ± 8.9
72	17.7 ± 2.9	72	16.5 ± 3.3
77	37.8 ± 6.5	75	45.5 ± 7.6

96	16.2 ± 3.3	96	19.0 ± 4.6
101	37.0 ± 6.2	99	47.6 ± 7.9
120	15.2 ± 3.7	120	23.1 ± 5.1
-	-	121	48.1 ± 11.2
122	25.8 ± 6.7	123	40.9 ± 8.1
125	46.3 ± 6.6	125	33.4 ± 7.8
128	38.3 ± 5.1	130	21.0 ± 5.4
144	17.0 ± 3.2	144	21.4 ± 4.5

④ 排泄試験（健康女性）

健康女性（人数不明）に<sup>14</sup>C-CMA を 2 mg の用量で投与（投与経路不明）したとき、72 時間以内に 5.5% が尿中に排泄され、主な代謝物は 3 位の水酸化物であった。（参照 6） [IF\_ルトラール錠 2mg p12]

（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-<sup>3</sup>H]-CMA（250 μCi、約 350 μg）を子宮摘出の 8 時間前に静脈内投与した。投与後から 3 日間採取した尿及び子宮を含む各摘出組織について放射能濃度を LSC で測定した。

結果を表 12 に示した。

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

下腹部皮下脂肪の放射能濃度が最も高く、生殖器系においては頸管、頸管粘液の放射能濃度が高かった。（参照 6、16） [IF\_ルトラール錠 2mg p11、Gallegos, A. J. : Contraception, 1970]

表 12 女性患者（子宮筋腫）を対象とした[1-2-<sup>3</sup>H]-CMA の  
静脈内投与後の尿中及び組織中放射能濃度<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	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

1 - : データなし

## 2 3 (9) 薬物動態試験 (ヒト)

4 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  
5 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  
6 った。(参照 6) [IF\_ルトラール錠、p11]

## 7 8 (10) 代謝試験

9 代謝については、動物種間でかなり多様性が認められる。

### 10 11 ① 代謝試験 (ウサギ)

12 CMA は、C2 位の水酸化及び C6 位の脱塩素化並びにステロイド環の二重結合の  
13 一つ又は両方の水素付加の 2 経路で代謝されると考えられている。少量ではあるが、  
14 C21 位が酸化された代謝物も検出されている。(参照 3) [EMA Chlormadinone, 2000 -  
15 3]

### 16 17 ② 代謝試験 (*in vitro*)

18 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、  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 れていない。

24 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  
25 物種 (例、ヒヒ) もあると考えられる。(参照 3) [EMA Chlormadinone, 2000 -3]

### 26 27 【事務局】

28 実験動物の組織中に含まれる代謝物や食用動物の可食部中の代謝物の情報が不足し  
29 ているため、人が摂取する畜産食品に含まれる代謝物が、実験動物体内で生成するか  
30 直接確認できない状況です。

31 しかし、(5) では「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  
32 れ未変化体の  $C_{\text{max}}$  の 2% 及び 15% であった。未変化体の  $T_{\text{max}}$  は 5 時間で、2 種類  
33 の代謝物の  $T_{\text{max}}$  は 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  
34 に排泄される。乳汁中の代謝物の濃度は未変化体濃度の 2% 未満であった。」とあるこ  
35 と、EMA は未変化体を残留マーカーとしていること (参照 3\_p4\_16.) から、データ  
36 の不足を考慮しても評価可能か、ご検討ください。

### 37 38 【平塚専門委員】

39 主要代謝物が水酸化体であることから実験動物の組織中に含まれる代謝物や食用動  
40 物の可食部の代謝物を測定すること自体が困難かもしれません。EMA が未変化体を  
41 残留マーカーにしているのもそのような理由があるかもしれません。したがって、現  
42 状の情報で評価するのがベターだと思います。

### 43 44 【齋藤専門委員】

45 可食部中の代謝物の情報が不足していますが、事務局コメントのとおり、(5) で代謝物

1 は2種で低濃度、EMAは未変化体を残留マーカールとしてしていることから、現状の資料  
2 でも評価可能だと思います。

3  
4 【大山専門委員】

5 血漿や乳汁中での主要残留物が未変化体であること、未変化体の臓器組織からの消失  
6 は比較的速やかであることは、ヤギ・牛代謝試験および泌乳牛残留試験の結果から理  
7 解しました。一方、他動物種での胆汁中代謝物プロファイルを見ると肝臓で活発に代  
8 謝を受けている様子が伺われることから、可食部位である畜産動物の肝臓や腎臓中の  
9 残留物プロファイルは、仮に未変化体のみを残留マーカールや暴露評価対象に選定する  
10 としても、まずは確認しておきたいところです。この点、参照3でのEMEA評価に  
11 おける"only the parent compound is considered relevant for the pharmacological  
12 effect"とされている点が確認できれば、未変化体を分析対象とした畜産動物の残留試  
13 験結果等に基づいて評価できるように思われます。

14  
15 【事務局】

16 動薬の評価指針では残留マーカールは設定することになっておらず、通常、人が摂取す  
17 る畜産食品に含まれる代謝物が、毒性試験に使用されている実験動物体内で生成する  
18 かを確認しております。しかし、暫定基準が設定されている成分については、データ  
19 が不足していることも多く、これまでも一部データが不足していても評価している状  
20 況です(例:セファピリン(2018年)、ゲンタマイシン(2018年)、ベタメタゾン(2017  
21 年)。)

22 EMEAが評価に用いていない試験(主に2009年の知見。次回以降ご審議いただく予  
23 定です。)も踏まえると、未変化体と代謝物A及びBは同程度の活性と思われる試験  
24 もあります(前回の調査会の資料3(2)他)。

表□ウサギを用いたエストロジオール前投与後のCMA及び代謝物の  
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 <sup>a</sup>	相対重量(g/kg・体重) <sup>b</sup>
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*
代謝物B	0.005	1.0	1.83 ± 0.43
3 $\alpha$ -OH-CMA	0.045	2.0	2.44 ± 0.97*
代謝物A	0.005	1.33	1.93 ± 0.46
3 $\beta$ -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

25  
26 代謝物A及びBが牛で生成するかは不明ですが、以下のような推定は可能か、ご検  
27 討ください。

- 28 ・(5)の牛へのCMAの単回投与試験において、「初回肝通過時に集中的に代謝が行  
29 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」とあり、「血漿中には  
30 2種類の代謝物が未変化体より低い濃度(未変化体血漿中濃度の1%及び15%)で  
31 認められた」とあることから、実験動物やヒトの糞、尿及び胆汁中に含まれる代謝  
32 物以外の、牛特異的な代謝物は、牛の肝臓や腎臓においても多量には生じない。

1 ・生じたとしても、(2) ④でラットに単回経口投与後の肝臓のオートラジオグラム  
 2 では72時間後には痕跡程度に減衰したこと、(2) ②でラットへの反復経口投与に  
 3 よりいずれの臓器でも放射能濃度の顕著な増加はみられなかったことから、牛への  
 4 反復経口投与においても投与終了後に短期間で減衰する (EU で承認されている製  
 5 剤の休薬期間は7日 (参照 B))。

6  
 7 **【大山専門委員】**

8 ご紹介いただいた他3剤では、確かにほとんど代謝物についての情報が得られていな  
 9 い様子であり、この点、クロルマジノンのほうが、まだデータがあるほうかもしれま  
 10 せん。現有データから評価するというのであれば、蓄積性はなく減衰も早いこと及  
 11 びヤギでの主要代謝物 (A) はラットでも認められており、またラットでは他動物に  
 12 比べ多種類の代謝物が認められていますが、これら以上に畜産動物特異的な代謝物が  
 13 有意に生成することも実際には考えにくいでしょうから、ご提案いただいたような考  
 14 え方で進めることになろうかと思えます。

15  
 16 **2. 残留試験**

17 **(1) 残留試験 (牛)**

18 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、  
 19 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  
 20 (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  
 21 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  
 22 がHPLC (LOQ: 0.25 ng/g) により測定された。

23 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  
 24 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  
 25 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、  
 26 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  
 27 はいずれの組織においてもLOQ未満であった。

28 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  
 29 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  
 30 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  
 31 照3) [EMA Chlormadinone, 2000 -15]

32  
 33 **3. 遺伝毒性試験**

34 CMAの遺伝毒性試験結果を表13に示した。(参照3、17~23)

35  
 36 表13 CMAの遺伝毒性試験結果 **赤沼専門委員**

試験	対象	用量	結果
in vitro 復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhi-</i> <i>murium</i> 5菌株	— (±S9)	陰性 (参照3)
	<i>S. typhimurium</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、	~1,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照18)

	TA1537、TA1538		
染色体異常試験	ヒトリンパ球	~100 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 18)
染色体異常試験及び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 時間処理培養	陽性 (参照 19)
		CMA 16.2 µg/mL と同時に SOD 及び CAT を単独又は併用投与 (10、20 µg/mL) 48 時間処理培養	異常細胞及び SCEs/cell は CMA 単独に比べよみ、SOD 同時処理単独の場合増加、CAT 同時処理単独及び SOD と CAT との同時処理併用の場合減少 (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	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)
		CMA 16.2 µg/mL と同時に SOD 及び CAT を投与 (10、20 µg/mL) 48 時間処理	
<p>【赤沼専門委員】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・同じ出典で処理濃度も結果も同じですが、染色体異常試験と姉妹染色分体交換は試験の種類が違うので分けた方が良いと思います。</li> <li>・処理後さらに培養する場合もあるので「処理」としました。</li> <li>・CMA「単独」と紛らわしいので、「単独」→「同時処理」ではいかがでしょうか。</li> </ul>			
DNA 付加体試験	ラット肝細胞	—	陽性 (参照 3)
	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 (参照 18、20)
	<p>【赤沼専門委員】 他の in vitro 試験には動物の系統が記載されていません。入れる場合は他の試験も入れた方が良いと思います。</p> <p>【事務局】 系統が確認できる試験は追記しました。</p>		
不定期 DNA 合成試験	ヒト肝細胞	—	陽性 (参照 3)
	ラット肝細胞	—	陰性 (参照 3)
	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)
	ヒト肝細胞	—	陰性 (参照 3)

		ヒト (男女) の肝細胞	0.81、2.0、4.0、8.1、20.2 µg/mL、20 時間処理	陽性 (参照 18、21)
	不定期 DNA 合成修復試験	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)
	【赤沼専門委員】 不定期 DNA 合成試験として良いと思います			
<i>in vivo</i>	細胞発生試験	ヒトリンパ球	—	陰性 (参照 3)
	【赤沼専門委員】 試験名が通常、用いられないものであり、詳細がわからないので、どのような試験かわかりません。削除してはいかがでしょうか。			
	小核試験	ラット肝細胞	— (単回投与)	陽性 (参照 3)
		SD 系ラット (雌) 肝細胞	100 mg/kg 体重、 単回経口投与 <sup>c</sup>	陽性 (参照 18、22)
	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	陰性 (参照 17)
		スイスマウス (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	スイスマウス (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 <sup>b</sup> 、 強制経口投与	陰性 (参照 17)
	形質転換試験	ラット肝細胞	100 mg/kg 体重/日、6 回 経口投与	陰性 (参照 18)

- 1 — : 不明  
2 a : 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  
3 b : 200 mg/kg 体重/日は 1 回又は 5 日間、1,000 mg/kg 体重/日は 1 回  
4 c : 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  
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妹  
3 染色分体交換試験では陽性、並びに経口投与による肝部分切除法による肝小核試験  
4 では弱陽性を示した。一方が、経口投与によるマウス及びラット骨髄細胞の染色体  
5 異常試験では、1,000 mg/kg 体重までの単回及び5日間連続投与の条件においても  
6 陰性であり、並びにラット肝細胞のDNA付加体試験も陰性であった。赤沼専門  
7 委員

8 CMAは、ステロイド骨格のC-6、-7位間に二重結合を有しており代謝の過程で  
9 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おみ(参照24)。  
10 また、前述のように活性酸素種を消去する処置でCATあるいはSODとCATの同  
11 時添加により染色体異常及び姉妹染色分体交換の発生頻度が低下したことから  
12 も。したがって、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接的  
13 な影響と考えた。寺岡専門委員

14 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26)。  
15 一般的に、*in vivo*での哺乳動物組織は、培養中の細胞よりも優れた抗酸化防御を示  
16 す可能性が高く、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  
17 する化学物質は、DNAに直接酸化損傷を与えるが、その作用には実質的な閾値が  
18 あると予想される(参照25、27)。赤沼専門委員

19 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  
20 って問題となる遺伝毒性はないと考えた。

#### 22 【事務局】

23 11/13の調査会の資料から転記しました。一部、赤字で追記しましたので、ご確認ください(参照25は入手中です)。→赤沼専門委員からご提供いただきました。また、  
24 参照26、27もご紹介いただき、追加しました。

#### 27 【赤沼専門委員】

- 28 ①参照3は詳細がわからないものが多いようですが(他出典と重複の可能性もあると  
29 思われます)、表に入れる必要はありますか？
- 30 ②(p21 6~8行目下線部について)詳細がわからない参照3を除いた場合はヒト肝細  
31 胞におけるDNA付加体形成の出典はなくなりますので、文章が変わります。
- 32 ③(14~18行目について)当初案は参照25(Kirkland)の文献の表現を引用してお  
33 りましたが、他の文献も調査し、活性酸素種による遺伝毒性は「practical threshold」  
34 があると評価されておりましたので、表現を変えてみました。
- 35 ④(「CMAは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた」について)当初の案  
36 がこの結論となっておりましたので、今回はこれを残す形としましたが、閾値を超  
37 えた場合は問題が生じますので、ここでは「活性酸素種の生成を介して二次的に遺  
38 伝毒性を誘発するが、その作用には閾値がある」との記載に留める方が良いでしょう  
39 でしょうか。実際にはマウスへの経口投与で肝小核試験陽性となった肝臓においても、前  
40 癌病変(GGT-positive foci)がみられず(肝小核試験陽性となった文献と同じ22)、  
41 発がん性試験においても肝がんの発生がないことから、その作用は閾値内にとどま  
42 り、生体にとって問題となる遺伝毒性はない、と思われま。

#### 44 【事務局】

- 1 ①参照 3 については詳細不明ですが、海外が評価に用いた知見であるため記載してお  
2 りました。削除すべきかご検討ください。
- 3 ②参照 3 を引用した試験を削除する場合、p21 6~8 行目下線部は「ラット初代培養肝  
4 細胞を用いた DNA 付加体試験並びにラット及びヒト初代培養肝細胞を用いた不定  
5 期 DNA 合成試験で陽性であった。」と修正します。
- 6 ③これまでの評価では、陽性となった試験があるが陽性となった原因やメカニズム等  
7 を考察することにより遺伝毒性を否定可能とされた場合、「生体にとって問題とな  
8 る遺伝毒性はないと考えた」と結論しているため、このままの記載としてよいかご  
9 検討ください。

10  
11

1 <別紙 1：代謝物略称>

2 【事務局】

3 この色は参照 10 での表記です（調査審議後削除します）。

4 また、第 283 回動薬専門調査会のウェブページに掲載する資料では、構造式は省略  
5 します。（転載可か確認中のため。）

6  
7 (省略)

8  
9 (参照 10)

10  
11  
12

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
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
CAT	catalase：カタラーゼ
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use：欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
C <sub>max</sub>	Maximum concentration：最高血中濃度
CMC	Carboxymethyl cellulose：カルボキシメチルセルロース
CVMP	The Committee for Medicinal Products for Veterinary Use：欧州医薬品庁動物用医薬品委員会
DHEA	Dehydroepiandrosterone：ジヒドロエピアンドロステロン
DHT	Dihydrotestosterone：ジヒドロテストステロン
EC	European Commission：欧州委員会
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EMA (EMA)	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004年に EMEA（European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁）から改称）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
GC-MS	Gas Chromatography - Mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー・質量分析
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット値
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
IR	Infrared absorption spectrometry：赤外吸収分光法
JECFA	The Joint FAO/WHO Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	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
PL	Phospholipids：リン脂質
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：欧州医薬品庁ファーマコビジランス・リスク評価委員会
RBC	Red blood cell：赤血球数
SCVPH	Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health：公衆衛生に関する獣医対策科学委員会

SOD	Superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
T <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	Maximum drug concentration time : 最高血中濃度到達時間
UV	Ultra violet : 紫外線
V <sub>d</sub>	Volume of distribution : 分布容積

1  
2

## 1 <参照>

1. Merck Index. 15th Edition, 2013
2. 第十六改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編. 廣川書店, 2011
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 50mg 2020年6月改訂 (第9版)
8. 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号
9. 神戸川明、岩村敏、柚木節子、飯塚和雄、本間誠次郎 : CMA の体内動態 (第3報) —ラットにおける Chlormadinone acetate の分布— 基礎と臨床 1977年; Vol.11 (2): 620-628
10. Honma S., Iwamura S., Iizuka K., Kambegawa A., and Shida K. : Identification and Anti-androgenic Activity of the Metabolites of 17 $\alpha$ -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. 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
26. 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
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