

(案)

## 動物用医薬品評価書

酢酸メレンゲステロール

2010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〉……………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〉……………4
7	要 約……………5
8	
9	I. 評価対象動物用医薬品の概要……………6
10	1. 用途……………6
11	2. 有効成分の一般名……………6
12	3. 化学名……………6
13	4. 分子式……………6
14	5. 分子量……………6
15	6. 構造式……………6
16	7. 使用目的及び使用状況……………6
17	
18	II. 安全性に係る知見の概要……………7
19	1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄試験）及び代謝試験……………7
20	（1）薬物動態試験（ウサギ、排泄、経口投与）……………7
21	（2）薬物動態試験（ウサギ、分布・胎盤通過性、経口投与）……………7
22	（3）薬物動態試験（牛、分布・排泄、混餌投与）……………7
23	（4）薬物動態試験（ヒト、排泄、経口投与）……………8
24	（5）代謝試験（ラット）……………8
25	（6）代謝試験（ウサギ）……………9
26	（7）代謝試験（牛）……………9
27	（8）代謝試験（ヒト）……………10
28	（9）MGA 代謝物の同定及び代謝経路……………10
29	2. 残留試験……………12
30	（1）残留試験（牛）①……………12
31	（2）残留試験（牛）②……………12
32	（3）残留試験（牛）③……………13
33	（4）残留試験（牛）④……………13
34	（5）残留試験（牛）⑤……………13
35	（6）残留マーカーについて……………13
36	（7）MGA 及び代謝物の生物活性……………13
37	<del>3.</del> 遺伝毒性試験……………15
38	<del>4.</del> 単回投与毒性試験……………17
39	（1）急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）……………17
40	（2）ウサギ皮膚刺激性試験……………17

1	45. 亜急性毒性試験	17
2	(1) 30日間亜急性毒性試験(マウス)	17
3	(2) 10日間亜急性毒性試験(マウス)(参考試験)	18
4	(3) 20~21日間亜急性毒性試験(マウス)(参考試験)	18
5	(4) 20日間亜急性毒性試験(マウス)(参考試験)①	19
6	(5) 20日間亜急性毒性試験(マウス)(参考試験)②	19
7	(6) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	20
8	(7) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
9	(8) 90日間亜急性毒性試験(ラット)(参考試験)	21
10	(9) 22日間亜急性毒性試験(ウサギ)(参考試験)	22
11	(10) 29日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
12	56. ホルモン作用に関する試験	23
13	(1) 投与試験(サル)①	23
14	(2) 投与試験(サル)②	24
15	(3) 投与試験(サル)③	25
16	(4) 投与試験(牛)①	26
17	(5) 投与試験(牛)②(参考試験)	26
18	87. 慢性毒性/発がん性併合試験	26
19	(1) 慢性毒性/発がん性併合試験(イヌ)	26
20	78. 発がん性試験	28
21	(1) 24.5ヶ月間発がん性試験(マウス)	28
22	(2) 33ヶ月間発がん性試験(マウス)	29
23	(3) 27ヶ月間発がん性試験(マウス)	29
24	(4) 1年間発がん性乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験(マウス)	30
25	(5) 29ヶ月間発がん性試験(マウス)	31
26	(6) 発がん性に関するその他の知見	32
27	9. 生殖・発生毒性試験	32
28	(1) 一世代試験(ラット、投与期間; 交配前~離乳)	32
29	(2) 一世代試験(イヌ、投与期間; 240日間又は発情まで)	33
30	(3) 一世代試験(イヌ、投与期間; 分娩予定前5~16日間又は妊娠期間中)	34
31	(4) 一世代試験(イヌ、投与期間; 交配を含む2年間)	34
32	(5) 一世代試験(牛、投与期間; 妊娠90日から分娩後35日までの236日間)	
33	(参考試験)	35
34	(6) 一世代試験(牛、投与期間; 約210~774日齢)(参考試験)	36
35	(7) 発生毒性試験(ラット、投与期間; 妊娠9~20日)(参考試験)	36
36	(8) 発生毒性試験(ラット、投与期間; 妊娠6日)(参考試験)①	36
37	(9) 催奇形性試験(ウサギ、投与期間; 妊娠6~18日)	37
38	(10) 催奇形性試験(ウサギ、投与期間; 妊娠6日)(参考試験)①	38
39	(11) 催奇形生殖毒性試験(ウサギ、投与期間; 妊娠/授乳期、幼若期又は成	
40	獣期)(参考試験)	38

1	10. 免疫毒性試験	39
2	11. ヒトにおける知見	40
3		
4	Ⅲ. 食品健康影響評価（事務局素案）	41
5	1. 国際機関等の評価書	41
6	（1）JECFA 評価書	41
7	（2）EFSA 評価書-EU における取扱い等	43
8	2. 本委員会の ADI 設定	44
9	3. 食品健康影響評価について	45
10		
11	別紙 1. JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	46
12	別紙 2. 代謝物略称	49
13	〈検査値等略称〉	51
14	〈参照〉	52
15		
16		

1 <審議の経緯>

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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (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*)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常

\* : 2009年7月9日から

5

6

7 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)

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

8

1  
2  
3  
4  
5  
6

## 要 約

ホルモン剤である酢酸メレンゲステロール (CAS No.2919-66-6) について、JECFA 評価書等を基に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

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：酢酸メレンゲステロール

7 英名：Melengestrol acetate

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(17R)-17-acetyl-17-hydroxy-6,10,13-trimethyl-16-

12 methylidene-1,2,8,9,11,12,14,15-octahydrocyclopenta

13 [a]phenanthren-3-one

14 CAS (No. 2919-66-6)

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

16

17 4. 分子式

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

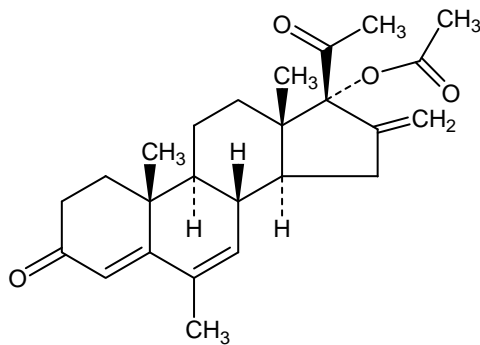
19

20 5. 分子量

21 396.52

22

23 6. 構造式



(参照 2)

(Merck Index から引用)

24

25 7. 使用目的及び使用状況

26 酢酸メレンゲステロールは、合成プロゲステロンであり、経口投与で活性を有する。  
27 海外では、雌の肉牛の飼料効率の改善、成長促進及び発情抑制を目的に使用されており、  
28 承認された投与量は 0.25~0.50 mg/頭/日で、肥育期及び肥育仕上げ期にかけて、通常  
29 90~150 日間混餌投与される。本剤は単独、又は他の成長促進剤と併用して投与される。

30 ヒト用医薬品としては、使用されていない。

31 日本においては、動物用医薬品及びヒト用医薬品として承認されていない。

1 また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。

2 (参照 1~3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 1. Explanation) 参考資料 2-p.3

## 4 II. 安全性に係る知見の概要

5 本評価書は、JECFA (2000<sup>2</sup>、2004 及び 2009 年)、EFSA 評価書等を基に、酢酸メ  
6 レンゲステロール (以下「MGA」という。)の毒性に関する主な知見を整理したもので  
7 ある。 (参照 1、3~12)

### 8 1. 薬物動態試験 (吸収・分布・代謝・排泄試験) 及び代謝試験

#### 9 (1) 薬物動態試験 (ウサギ、排泄、経口投与)

10 2匹のウサギに 47 mg/匹の<sup>14</sup>C-6-methyl標識 MGA (以下「<sup>14</sup>C-MGA」という。)が  
11 単回強制経口投与された。[非 GLP 試験] 7日以内に、投与された放射活性の 59% (尿中  
12 15%及び糞中 44%)が排泄された。1日目が消失のピークで、7日目では 0.1%未満で  
13 あった。

14 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.1) 参考資料 2-p.4

#### 16 (2) 薬物動態試験 (ウサギ、分布・胎盤通過性、経口投与)

17 2匹のウサギの妊娠 14~27日に、0.5 mg/kg 体重/日の MGA (コーンシロップ溶媒)  
18 を経口投与し、その胎盤通過性が調べられた。母動物では、MGA は血漿中にナノグラ  
19 ム/mL レベルで検出され、筋肉では 0.29 及び 0.70 µg/kg、肝臓では 190 及び 160 µg/kg、  
20 腎臓では 2.80 及び 2.50 µg/kg 並びに脂肪 (由来組織不明) では 28 及び 72 µg/kg と測  
21 定された。胎児 4 例の該当する組織中濃度は、筋肉では 0.88~0.10 µg/kg、肝臓では  
22 5.10~7.10 µg/kg、腎臓では 0.60~1.10 µg/kg、及び脂肪では 3.10~7.10 µg/kg であった。  
23 胎盤中濃度は、0.69~0.95 µg/kg であった。対照群では、全ての組織で検出限界 (LOD)  
24 未満であった。

25 本試験から、MGA は胎盤通過性を有しているが限定的である (significant, but  
26 limited) ことが示された (Lange et al., 2002)。

27 (参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.1.1-p.72) 参考資料 3-p.57

#### 29 (3) 薬物動態試験 (牛、分布・排泄、混餌投与)

30 4頭の未経産牛に約 0.5 mg/頭/日の MGA を 4ヶ月間混餌投与し、その後、3頭には  
31 [<sup>3</sup>H-6-methyl]標識 MGA (以下「<sup>3</sup>H-MGA」という。)が 21日間、他の 1頭には <sup>14</sup>C-MGA  
32 が 7日間、ゼラチンカプセルで投与され、吸収、排泄及び組織中濃度が調べられた。[非  
33 GLP 試験]

34 投与 <sup>3</sup>H-MGA 放射活性の約 72%が排泄され、用いた燃焼法ではトリチウムの回収は  
35 低かった。同様のパターンが <sup>14</sup>C-MGA を投与された 1頭でも認められた。糞及び尿中  
36 に排泄された放射活性比は約 6:1 であった。

37 試験終了時に、被験動物はと殺され、組織及び器官中の総放射活性が液体シンチレー

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値 (参照 1)

<sup>2</sup> 2000 年に JECFA に提出された毒性試験の殆どは、1979 年以前に当時の基準に従って実施されたもので GLP を遵守していない。適正な手順及び実施基準に従ってより最近、実施された試験結果は、それらの古い試験結果と一致するものであった。(参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 1. EXPLANATION)



1 ション分析法により測定された。最高濃度が、胆汁（平均 110  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGA}_{\text{eq}}$ ）、空腸  
2 内容物（4.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）及び大腸（7.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）に見られた（Krzeminski et al., 1981）。これらの  
3 結果は、胆汁が排泄の主要経路であることを示した以前の試験（Neff, 1964）（胆管にカニ  
4 ューレを挿入した未経産牛を用いた試験）結果と一致した。牛における糞中 MGA のも  
5 う一つの由来は未吸収物質であり、経口投与された非標識 MGA の 10~17 %が吸収され  
6 ずに消化管を通過することが報告されている（Davis, 1973）。

7 組織及び器官中の MGA の分析により、最高総放射活性が肝臓（平均 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
8  $^3\text{H-MGA}_{\text{eq}}$ ）及び脂肪（7.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）に見られた。排泄器官の中では、最高濃度が消化管  
9 壁（2~11  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）で見られ、次が唾液腺（3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、腎臓（1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）であった。乳腺、  
10 卵管、副腎及び胸腺には、2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を超える濃度の  $^3\text{H-MGA}$  が検出されたが、他の全て  
11 の組織では約 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （筋肉 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）であった。検出限界（LOD）は、0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
12  $^3\text{H-MGA}_{\text{eq}}$  であった。

13 （参照 3、5）（JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.1; FAO FNP41/13-p.75）参考資料 2-p.4; 4-p.78

14  
15 本試験では、被験動物は最終カプセル投与 6 時間後にと殺されている。 $^3\text{H-MGA}$  を投  
16 与した 3 頭の個体毎の組織中総残留結果を表 1 に示した（Krzeminski et al., 1981）。

17  
18 表 1  $^3\text{H-MGA}$  を投与した牛の組織中総残留（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

牛	No.1	No.2	No.3	平均
腎周囲脂肪	7.5	7.7	8.0	7.7
筋肉	0.6	1.0	0.5	0.7
肝臓	12	15	9.0	12
腎臓	1.7	1.8	1.2	1.6

19 本試験の定量限界（LOQ）は、約 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGA}_{\text{eq}}$

20 （参照 5）（FAO FNP41/13-p.75）参考資料 4-p.78

#### 21 22 （4）薬物動態試験（ヒト、排泄、経口投与）

23 34~57 歳の女性 6 名に、 $^{14}\text{C-MGA}$ （3 名には 3.2~4.8 mg、他の 3 名には 93.5~95.8 mg）  
24 が単回経口投与された（1.11~3.01  $\mu\text{Ci}$ ）。低用量を投与された女性では 3~7 日後に、高  
25 用量を投与された女性では 5~12 日後に尿及び糞を採取した。放射活性の排泄率は投与  
26 1 日後に急速に低下し、排泄は 10 日以内に概ね完了した。尿及び糞から回収された総放  
27 射活性は 44~87 %（平均 74 %）であった。尿排泄率は高用量と低用量で同程度であっ  
28 したが、糞排泄は低用量の方が緩慢であった。半減期（ $T_{1/2}$ ）は低用量で 3~5 日、高用量  
29 では 1 日未満であった（Cooper, 1967; Cooper et al., 1967）。

30 （参照 3）（JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.1）参考資料 2-p.5

31 [MGA の経口投与後の生体内利用率及び血漿中薬物動態は調べられていない。]

#### 32 33 （5）代謝試験（ラット）

34 アロクロール誘導ラット肝ミクロソームを用いた MGA の *in vitro* 生体内変換試験に  
35 より、7 種類のモノ水酸化代謝物及び 5 種類のジ水酸化代謝物が HPLC で分離され、

1 HPLC/MSにより同定された。しかしながら、化学構造に関する情報は得られなかった  
2 (Metzler, 1999)。

3 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.2) 参考資料 2-p.6

#### 4 5 (6) 代謝試験 (ウサギ)

6 <sup>14</sup>C-MGA が投与されたウサギ 2 匹の尿から非抱合ステロイドがクロロホルムで抽出  
7 された。抱合化分画が加水分解され、グルクロニドに続いて、硫酸塩が得られた。種々  
8 の抱合体の亜分画が分配カラムクロマトグラフィーにより更に分離された。当時の標準  
9 による物理学的測定及び微量化学反応による主要代謝物の同定が試みられた。

10 尿中に排泄された総放射活性のうち僅か 44 %が、非抱合化分画 (14 %) 及び抱合化  
11 分画 (30 %) から回収された。抱合化ステロイドは主にグルクロニドで、硫酸塩は僅か  
12 4.4 %であった。非抱合抽出物及びグルクロニド加水分解物のカラムクロマトグラフィー  
13 の溶出プロフィールから、2 種類の主要なピーク及び数多くの小さなピークが認めら  
14 れた。ピークの一つは、MGA の 6 メチル水酸化代謝物 (17-acetoxy-6-hydroxymethyl-16-  
15 methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione ; 以下「代謝物 C」という。) であり、グルクロ  
16 ニド及び非抱合体として排泄された。もう一つの尿中モノ水酸化代謝物は、17-acetoxy-  
17 2 $\alpha$ -hydroxy-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione (以下「2 $\alpha$ -hydroxy-  
18 MGA」という。) と推定されたが測定されなかった。尿中の他の放射活性ピーク及び糞  
19 中に排泄された放射活性物の同定は試みられなかった (Cooper, 1967)。

20 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.2) 参考資料 2-p.6

#### 21 22 (7) 代謝試験 (牛)

23 4 頭の未経産牛に非標識 MGA が混餌投与された後、<sup>3</sup>H-又は <sup>14</sup>C-MGA が経口投与さ  
24 れ、脂肪、肝臓、腎臓及び筋肉についてガスクロマトグラフィー (GC) 又は液体シン  
25 チレーション (LC) により MGA が分析された (1. (3) 薬物動態試験 (牛、分布・  
26 排泄、混餌投与) 参照)。

27 投与 6 時間後、未変化体の MGA が脂肪中の総放射活性の 75~86 %、肝臓の 29 %、  
28 筋肉の 48 %、腎臓の 29 %を占めた (Krzeminski et al., 1981) (表 2)。

29  
30 表 2 各組織中の総放射活性に占める未変化体 MGA の割合 (%)

牛	No.1	No.2	No.3	No.4
組織	% <sup>3</sup> H-MGA	% <sup>3</sup> H-MGA	% <sup>3</sup> H-MGA	% <sup>14</sup> C-MGA
腎周囲脂肪	78	86	94	75
筋肉	31	72	40	45
肝臓	30	30	28	37
腎臓	24	34	130	30

31  
32 (参照 3、5) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.2) 参考資料 2-p.5、(FAO FNP41/13-p.75) 参考資料 4-p.78

33  
34 牛では、MGA の投与量の約 15 %が未変化のまま尿中に排泄されたが、尿中代謝物に

1 関する情報は得られなかった (Lauderdale, 1977a)。

2 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.2) 参考資料 2-p.5

#### 3 4 (8) 代謝試験 (ヒト)

5 <sup>14</sup>C-MGAが経口投与された女性6名のうち4例の尿について従来の加水分解法により  
6 抱合代謝物の処理がされた。

7 尿から回収された放射活性の68 %が親水性MGA代謝物抱合体で、22 %が非抱合体ス  
8 テロイドであった。抱合体の約25 %がグルクロニドで、14 %が硫酸塩であった。残る加  
9 水分解物は同定されなかった。尿の遊離分画及び抱合体分画をセライトカラムによるク  
10 ロマトグラフィーで分離後、22ピークが得られ、少なくとも13種類の異なった代謝物を  
11 示していた。代謝物の一つは、2 $\alpha$ -hydroxy-MGAと同定された。この代謝物は抱合体及  
12 び非抱合体で存在し、投与された<sup>14</sup>C-MGAの約2 %を占めた。代謝物Cは検出されな  
13 かった。投与された<sup>14</sup>C-MGAの約11 %が、残る12種類の代謝物に関与していたが、化学  
14 構造は同定できなかった。全ての代謝物はMGAのステロイド骨格そのものを保持してい  
15 ると推定された。代謝物の一つはMGAより極性が低く、他はモノ、ジ又はトリ水酸化誘  
16 導体で、そのうち少なくとも7種類の極性から一つ以上の水酸基が存在すると推測され  
17 た。7種類の化合物は、4,6-dien-3-one及び親化合物の20位ケトン体であった。これらの  
18 うち5種類が17 $\alpha$ 酢酸基を持っていると思われたが、残りの2種類は明らかに17 $\alpha$ 水酸化物  
19 であった。少なくとも1種類の極性のより高い代謝物に21位水酸化が生じていると予想  
20 されたが、21位水酸化代謝物は同定されなかった。

21 糞では、放射活性の35 %は非抱合体で、22 %が抱合体であった。非抱合体及び抱合体  
22 加水分解物のクロマトグラフィーにより未変化体MGAの存在が示された。親水性抱合化  
23 代謝物の特徴付けはできなかった (Cooper, 1967; Cooper et al., 1967)。

24 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.2) 参考資料 2-p.6

#### 25 26 (9) MGA 代謝物の同定及び代謝経路

27 MGA が混餌投与された牛の組織及び排泄物中の代謝物濃度は非常に低かったため、  
28 本試験では、*in vitro* 試験系で代謝物を生成及び分離する手法により、MGA の代謝様式  
29 が明らかにされた。試験系は、肉牛から調整された肝ミクロソーム、肝 S9 分画 (9,000  
30  $\times$ g 上清) 及び肝スライスを用いて行われた。代謝物を半定量 HPLC で分離し、HPLC、  
31 HPLC/MS 及び核磁気共鳴 (NMR) により構造が明らかにされた。

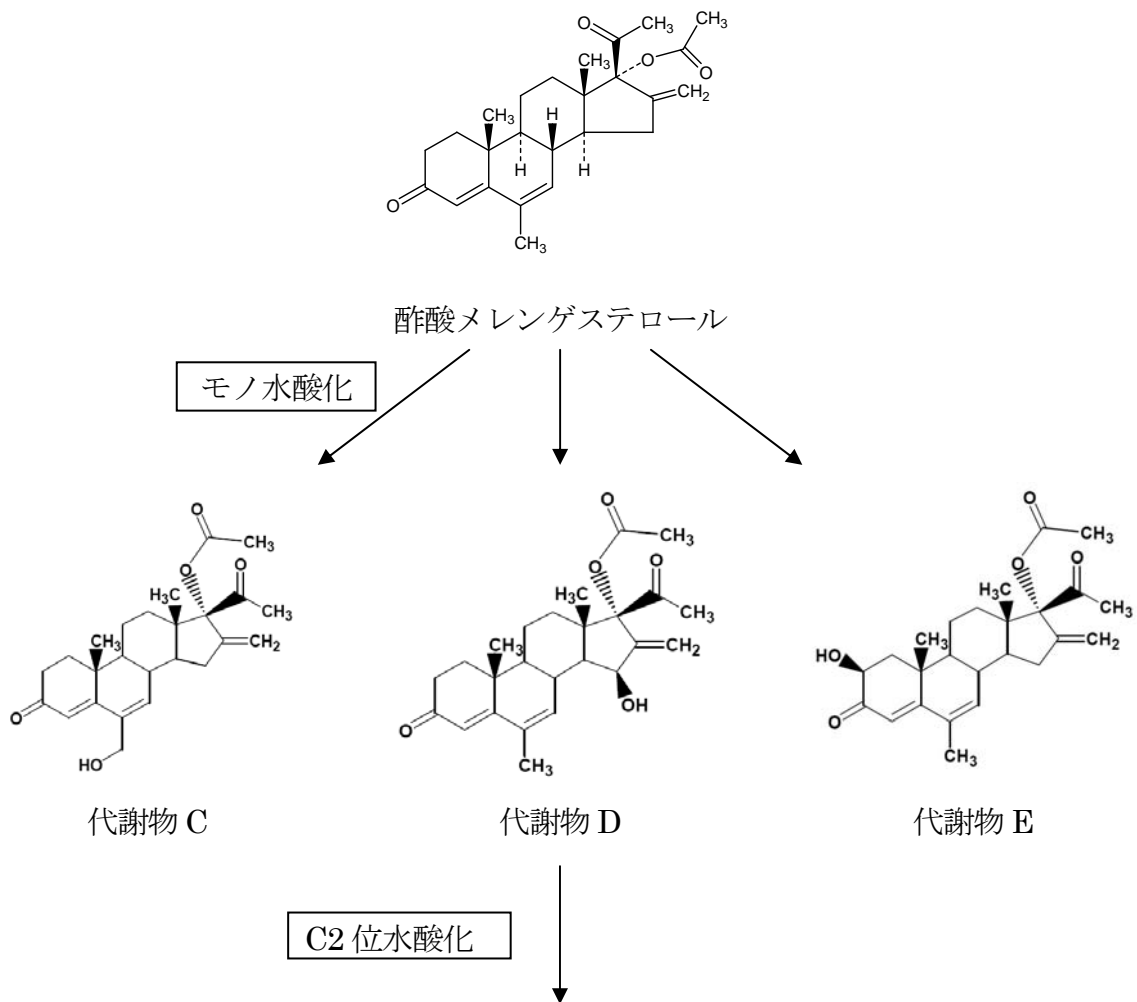
32 牛肝ミクロソームからモノ水酸化代謝物 3 種類、ジ水酸化代謝物 1 種類及び痕跡量の  
33 代謝物数種類が生成された。これらの代謝物が多い順に、2 $\beta$ -hydroxy-MGA (代謝物 E)、  
34 6-hydroxymethyl-MGA (代謝物 C)、15 $\beta$ -hydroxy-MGA (代謝物 D) 及び  
35 2 $\beta$ ,15 $\beta$ -dihydroxy-MGA (代謝物 B) であった。代謝物 A は痕跡量しか生成しなかった  
36 ため、その構造は決められなかった。他の痕跡量の代謝物はモノ及びジ水酸化物と同定  
37 された。牛肝スライス又は牛肝 S9 分画中に MGA の抱合物又は他の代謝物は存在し  
38 なかった。

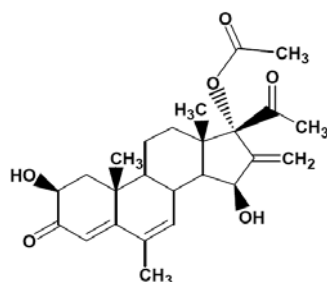
39 ラットミクロソーム、ヒトミクロソーム及びヒト組換えチトクロム P450 から代謝物  
40 B、C、D 及び E 並びに他の少数の代謝物が生成された。少数の代謝物については、モ

1 ノ水酸化及びジ水酸化物と同定されたが、構造を決めるには量的に不十分であった。ヒ  
2 トチトクロム P450 による MGA の代謝は、主に CYP3A4 酵素によるものであった。  
3 (参照 6) (JECFA, 62nd, 3.7 Metabolism-p.22) 参考資料 5-p.90  
4

5 MGAの生体内変換から提唱された代謝経路には、MGAから代謝物C、D及びEへのモ  
6 ノ水酸化が含まれる。代謝物Bは、代謝物DのC2位の水酸化により生成されるもので、  
7 代謝物Eからではないと推測された。このことは、代謝物Dが分離され、代謝物Eは分離  
8 されなかったマイクロソームの培養物中から、代謝物Bが生成されことと一致する。  
9 (参照7) (FAO FNP 41/16, p48) 参考資料6-p.98  
10

11 上記の試験結果から推定される MGA の代謝経路を図 1 に示した。  
12





代謝物 B

図 1 MGA の代謝経路

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

3頭の未經産 Holstein 牛に 4.0 mg の <sup>3</sup>H-MGA が 15 日間経口投与された。投与により定常状態となった日に、1 日投与量の 83 ± 13 % が糞尿中から回収された。最終投与 1、4、10 日後にと殺し、可食組織中の総残留物が調べられた (Neff & Thornton, 1964b)。その結果から、腎周囲脂肪、内臓脂肪及び大網脂肪中の総残留濃度は同程度であり、同じ比率で消失することが確認された。この 8 倍過剰投与 [0.5 mg/頭/日 × 8 = 4 mg] の時でさえも、筋肉中には放射活性の LOD を超える残留は見られなかった (表 3)。

表 3 牛組織中の <sup>3</sup>H-MGA 残留の消失 (MGAeq µg/kg 組織)

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

※ 本試験の LOQ 値は記載されていない。

(参照 5) (FAO FNP41/13-p.77) 参考資料 4-p.80

(2) 残留試験 (牛) ②

5頭の未經産牛 (試験開始時体重 234~280 kg、終了時 320~380 kg) に 0.5 mg/頭/日の MGA が 126 日間混餌投与され、休薬 2 日後にと殺された。筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中には定量できる残留物は見られなかった (Krzeminsky et al., 1971a)。LOQ は 25 µg/kg であった。

(参照 5) (FAO FNP41/13-p.77) 参考資料 4-p.80

1 (3) 残留試験 (牛) ③

2 5頭/群の Angus 肉牛 (試験開始時平均体重 241 kg) に 10.0 mg/頭/日の MGA が 113  
3 日間混餌投与された。投与期間中の 32、61、88 日目及び投与終了 2、4、6、8、10 日  
4 後に腎周囲脂肪の生検サンプルが採取された (Krzeminsky et al., 1971d)。投与終了 4 日後  
5 で 1/10 例、8 日後で 5/10 例、10 日後で 9/10 例が LOQ (25 µg/kg) 未満であった。

6 (参照 5) (FAO FNP41/13-p.77) 参考資料 4-p.80

7  
8 (4) 残留試験 (牛) ④

9 総計 79 頭の未経産牛に 0.4 mg/頭/日の MGA が 48 日間混餌投与された。そのうち 47  
10 例についてはそのまま 14 日間投与を続けた。残り 32 例については、MGA を 0.25 mg/  
11 頭/日に減じて 14 日間与えられた。0.4 mg/頭/日投与群については投与終了 0、1、2、4、  
12 6 日後に、0.25 mg/頭/日投与群は投与終了 0、1、2 日後に脂肪の生検サンプルが採取さ  
13 れた。

14 何れのサンプルにも LOQ (10 µg/kg) を超える残留は認められなかった (Krzeminsky et  
15 al., 1973a)。

16 (参照 5) (FAO FNP41/13-p.77) 参考資料 4-p.80

17  
18 (5) 残留試験 (牛) ⑤

19 2頭/群の未経産牛に 0、0.5、1.5、5 mg/頭/日の MGA が 8 週間混餌投与され、投与  
20 終了時にと殺し、各種組織中濃度が調べられた。MGA 濃度が血漿中は酵素免疫法で、  
21 腎臓及び筋肉中は LC/MS 法で、腎周囲脂肪中は GC/MS 法により測定された。

22 MGA は脂溶性で脂肪に蓄積し、血漿中濃度より約 200 倍高いことが示された。次に  
23 高濃度なのが肝臓で、血漿中濃度より約 20~40 倍高く、腎臓及び筋肉では最低量である  
24 が、血漿中濃度より約 5 倍高かった。0.5、1.5、5 mg/頭/日を投与後の腎周囲脂肪中濃  
25 度は、2頭それぞれ、6.5 及び 8.4 µg/kg、24.1 及び 33.9 µg/kg、56.3 及び 60.9 µg/kg で  
26 あった。肝臓中濃度は、それぞれ、0.8 及び 1.0 µg/kg、2.3 及び 7.7 µg/kg、5.1 及び 7.6  
27 µg/kg であった。腎臓及び筋肉中濃度は、3 投与群全てにおいて 2 µg/kg 以下であった  
28 (Daxenberger et al., 1999)。

29 追加の 2 頭/群に 0.5 mg MGA/日が 8 週間混餌投与され、と殺前 48 時間の休薬期間が  
30 設けられた。脂肪中に残った量に殆ど差はなかった (Daxenberger et al., 1999)。

31 (参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.1.1-p.71) 参考資料 3-p.56

32  
33 (6) 残留マーカーについて

34 JECFA では、第 54 回会合において、牛における残留マーカーである MGA が肝臓中  
35 の総残留の 33 %、脂肪中の 85 %を占めていると言及している。

36 (参照 6) (JECFA 62<sup>nd</sup>, 3.7.Residue data-p.24) 参考資料 5-p.92

37  
38 (7) MGA 及び代謝物の生物活性

39 ① MGA 及びその代謝物のステロイド受容体特異性と相対的活性 (JECFA 62<sup>nd</sup>)

40 牛及び *in vitro* 試験系において生成される MGA 代謝物は量的に非常に少ないため、

1 *in vivo* での牛又は実験動物モデルにおける有効性又は毒性に関する試験は不十分な試  
2 験である。そのため、*in vitro* での受容体活性化及び遺伝子発現系により、ヒトプロゲ  
3 ステロン受容体 (PR) B サブタイプ、ヒトグルココルチコイド受容体 (GR)、ヒトアン  
4 ドロゲン受容体 (AR) 及びヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  サブタイプ (ER $\alpha$ ) に対する MGA  
5 とその代謝物のアゴニストとしての相対的生物活性が調べられた。MGA 並びに代謝物  
6 B、C、D 及び E の純度は HPLC-UV で 95 % 以上であった。

7 本試験の結果から、JECFA では、MGA 及びその代謝物は第一にプロゲステロンと  
8 して、第二にグルココルチコイドとして生物作用を発揮すると結論付けられた。それぞ  
9 れの生理学的な濃度では、AR 及び ER $\alpha$  試験で活性は示されなかった。

10 MGA に対する各代謝物の相対的な生物活性又は効力 (薬理的に同等な作用に至る  
11 mg/kg 投与量) が調べられた。代謝物 E が代謝物の中で最も強いことが示された。代謝  
12 物 E と MGA の相対的プロゲステロン活性が全てのデータに濃度-作用曲線を適用す  
13 ることにより比較された。両物質の濃度-作用曲線は平行しており、最大値の 10 %、  
14 50 % 又は 90 % の反応を誘導するために必要な MGA 及び代謝物 E の濃度が推定された。  
15 MGA に対する代謝物 E の相対的活性は 10 % 誘導レベルで 12.2 %、50 % 誘導レベルで  
16 12.0 %、90 % 誘導レベルで 11.8 % であった。

17 (参照 6) (JECFA 62<sup>nd</sup>, 3.7. Steroid receptor specificity...-p.23) 参考資料 5-p.91

## 18 19 ② MGA のホルモン活性 (JECFA 70<sup>th</sup>)

### 20 a. プロゲステロン活性

21 MGA のホルモン活性に関する初期の試験では、MGA は、プロゲステロン活性及びグ  
22 ルココルチコイド活性の両方を有することが示された (Lauderdale et al., 1977)。サイトゾ  
23 ル分画中の牛子宮プロゲステロン受容体からのプロゲステロン類似体である  
24 16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy-19-nor[6,7-<sup>3</sup>H]pregn-4-ene-3,20-dione の置換を *in vitro* で測定  
25 すると、MGA は強力なプロゲステロン受容体結合親和性を示した。MGA の相対的結合  
26 親和性はプロゲステロンの 526 % であるが、牛肝細胞から生成した 3 種類の MGA 代謝  
27 物の親和性はプロゲステロンの 25~85 % であった (Bauer et al., 2000)。ヒト乳がん細胞株  
28 MCF-7 を用いた試験では、被験物質を細胞中に取り込ませると、MGA のヒトプロゲス  
29 テロン受容体に対する相対的結合親和性はプロゲステロンに比べて 11 倍上昇した。ヒ  
30 トプロゲステロン受容体は牛プロゲステロン受容体と 90 % の相同性を持つ (Perry et al.,  
31 2005)。牛を用いた *in vivo* 試験からでは、非経口的に投与による発情周期の抑制によ  
32 りを測定すると、MGA のプロゲステロン活性はプロゲステロンの約 125 倍であること  
33 が示された (Lauderdale et al., 1977; Lauderdale, 1983)。

### 34 35 b. エストロゲン活性

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

37 マスのエストロゲン受容体を発現している組換え酵母試験系 (感度が 0.1~1 nmol エ  
38 ストラジオール/L まで) においては、MGA は 0.1 及び 1  $\mu$ mol/L (~40,000 及び 400,000  
39 pg/mL) で非活性であるが、10  $\mu$ mol/L (4,000,000 pg/mL) で活性を示した。

40 ニジマス肝細胞凝集体培養におけるビテロゲニン遺伝子発現試験 (感度が 10 nmol エ

1 ストラジオール/L まで) では、MGA は 1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$  ( $\sim 400,000$  及び  $4,000,000$   
2  $\text{pg/mL}$ ) で非活性であった (Le Gueval & Padkel, 2001)。

3 エストロゲン活性のマーカーとして MCF-7 細胞の増殖を用いる *in vitro* バイオアッ  
4 セイ系においては、MGA は  $\text{pmol}\sim\text{nmol/L}$  濃度 ( $10^{-11}\sim 10^{-9}$   $\text{mol/L}$ :  $\sim 4\sim 400$   $\text{pg/mL}$ ) で  
5 は活性を示さず、より高い ( $\text{nmol}\sim\mu\text{mol/L}$ ) 濃度 ( $10^{-8}\sim 10^{-6}$   $\text{mol/L}$ :  $\sim 4,000\sim 400,000$   
6  $\text{pg/mL}$ ) では小さいが統計的に有意な細胞増殖の上昇を示したが、 $10$   $\mu\text{mol/L}$   
7 ( $\sim 4,000,000$   $\text{pg/mL}$ ) では再び非活性であった (Perry et al., 2005)。

8 *in vitro* でエストロゲン活性を示した濃度は、 $0.5$   $\text{mg}$  MGA を毎日投与された牛にお  
9 いて達した *in vivo* 血漿中濃度 (約  $25\sim 50$   $\text{pg/mL}$ ) より、相当高いものである (Daxenberger  
10 et al., 1999; Hageleit et al., 2000; Pfaffl et al., 2002)。

### 11 c. アンドロゲン活性

12 組換えヒトアンドロゲン受容体又はヒト性ホルモン結合グロブリンに対する相対的  
13 な結合親和性試験において測定されたように、ジヒドロテストステロン等の天然のリガ  
14 ンドと比較すると、MGA は顕著なアンドロゲン活性を持たない。対照的に、アンドロ  
15 ゲン性アナボリックステロイドの酢酸トレンボロン、 $17\beta$ -トレンボロンは組換えヒトア  
16 ンドロゲン受容体に対しジヒドロテストステロンと同程度の相対的結合親和性を示す  
17 (Bauer et al., 2000)。

18 (参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.1.3-p.73) 参考資料 3-p.58

### 21 3. 遺伝毒性試験

22 遺伝毒性試験の結果を表 54 及び表 65 に示した。

23 (参照 3、4) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.4, Table 2; JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.3) 参考資料 2-p.24, 26; 3-p.66

24 表 4 MGA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

25 検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537 [非 GLP 試験]	250~3,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ( $\pm$ S9*) <sup>1)</sup>	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 [GLP 対応試験]	250~3,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ( $\pm$ S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> , <i>lacI</i> 遺伝子 変異	400 $\mu\text{mol/mL}$	陰性
前進突然変異試験	V79 細胞 (hprt 座位) [GLP 対応試験]	2.5~10 $\mu\text{g/mL}$ ( $\pm$ S9) <sup>2)</sup>	陰性
	V79 細胞 (hprt 座位)	50~100 $\mu\text{mol/mL}$	陰性
小核試験	V79 細胞 [GLP 対応試験]	20~100 $\mu\text{mol/mL}$	陰性



DNA 損傷（不定期 DNA 合成）試験	ラット初代肝細胞 [非 GLP 試験]	0.25~1,000 µg/mL	陰性 <sup>4)</sup>
DNA 損傷（アルカリ溶出）試験	V79 細胞	0.03~1.0 mmol/L (±S9) <sup>3)</sup>	陰性 <sup>5)</sup>

\* S9 ; げっ歯類肝 9,000g 上清

1) 代謝活性化系については不明。

2) S9 (+) 5 µg/mL<sup>3)</sup>の 1 試験で要請、2 番目の試験では有意な影響なし。

3) S9 の由来はマウス又はラットの肝~~な~~のかは不明。

4) ≥500 µg/プレートで細胞毒性有。

5) S9 (+) 1.0 mmol/L で細胞毒性有。

表 5 MGA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄 [GLP 対応試験]	250~100 mg/kg 体重、24 時間間隔で腹腔内注射 2 回。	陰性

2000 年の JECFA による評価以来、MGA の遺伝毒性について追加の *in vitro* 試験が実施された (Metzler & Pfeiffer, 2001) が、詳細についてはあまり提供なかった。追加の試験は、V79 細胞における *HPRT* 座遺伝子変異、V79 細胞における小核試験、*Escherichia coli* における *lacI* 変異であるが、何れも陰性であった。75~100 µmol/L の MGA で V79 細胞の核に明瞭なアポトーシスの徴候が認められ、DNA ゲル電気泳動によりアポトーシス細胞に典型的な DNA ラダーが確認された。使用された MGA の市販サンプルが HPLC 分析されたが、質量スペクトルから、幾つかの MGA 代謝物の質量スペクトルと同一のスペクトルを有する、多くの不純物が存在することが明らかとなった。不純物を除いた再試験により、MGA の純品にはアポトーシス活性はなく、不純物がアポトーシスを誘起したことが示された。

(参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.3-p.82) 参考資料 3-p.67

プロゲステロゲンの大部分には遺伝毒性はないが、MGA と構造的な類似性のあるいくつかのプロゲステロゲン (17-hydroxy-3-oxo-pregna-4,6-diene 構造を有する) は遺伝毒性を有する可能性がある。MGA 自身についての遺伝毒性試験は一様に陰性であるため、構造的な相似性を有するそれらのものとは異なるようである。MGA には遺伝毒性はないという前回の JECFA の評価が再確認された。

(参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 4. COMMENTS-p.86) 参考資料 3-p.71

以上のことから、MGA は生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

<sup>3</sup> 本文中には “5 g/mL” であるが、“5 µg/mL” の間違いと思われる。

1 4.4. 単回投与毒性試験

2 (1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

3 MGA の急性毒性試験が、マウス、ラット及びウサギを用いて経口、皮膚、皮下及び  
4 腹腔内投与により実施された。[非 GLP 試験] 溶媒を大量投与しなければならないこと  
5 より限定的な試験となっているが、その結果 (表 46) から、げっ歯類における経口又は  
6 腹腔内投与による MGA の急性毒性は低いことが示された。何れの試験においても死亡  
7 例はなく、報告された唯一の反応は鎮静であった。

8

9 表 6 MGA の急性毒性試験結果

種 (系統)	雌雄	投与経路	溶媒	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス (NR)	NR	腹腔内	NR	>2,500
マウス (TUC/ICR)	雌雄	腹腔内	水	>1,000
ラット (TUC/SPD)	雄	腹腔内	水	>2,000
ラット (TUC/SPD)	雄	皮下	NR	>5,000
ラット (NR)	NR	経口	メチルセルロース	>8,000
ラット (SD)	雌雄	経口	コーンオイル	>33
ラット (SD)	雌雄	経口	プロピレングリコール	>22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (擦過)	コーンオイル	>22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (正常)	コーンオイル	>22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (擦過)	プロピレングリコール	>22
ウサギ (アルビノ)	雌雄	皮膚 (正常)	プロピレングリコール	>22

10 NR ; 記載なし (not reported)

11 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.1) 参考資料 2-p.7, 8

12

13 (2) ウサギ皮膚刺激性試験

14 最大適用量である 22 mg/kg 体重の MGA をウサギの正常及び擦過皮膚に適用したと  
15 ころ、毒性反応は起きなかった。

16 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.1) 参考資料 2-p.7

17

18 4.5. 亜急性毒性試験

19 (1) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス)

20 雌雄各 5 匹/群の成獣 TUC-ICR マウスに、0、1、3、10、30 mg/kg 体重/日の MGA  
21 が 30 日間強制経口投与された。[非 GLP 試験] 対照群には、溶媒 (0.25 %メチルセルロ  
22 ース) のみが与えられた。一般状態及び体重が毎日記録された。終了時には、Ht、Hb  
23 及び白血球分画の測定並びに肉眼的及び組織学的検査が実施された。

24 3 mg/kg 体重/日投与群の体重が僅かに増加し、30 mg/kg 体重/日投与群の体重が対照  
25 群より低下した。投与による一般状態及び血液学的な変化は見られなかった。MGA の  
26 プロゲステロン作用のため、高用量で子宮及び卵巣重量が減少し、3 mg/kg 体重/日以上  
27 投与群では黄体は見られなかった。投与による肉眼的及び顕微鏡的病変は報告されな

1 った。体重抑制は、MGA のコルチコステロイド活性によると思われた (Goyings &  
2 Kaczkofsky, 1969b)。

3 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.9

4 本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群で黄体が見られなくなったことから、  
5 NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 6 (2) 10 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験)

7 MGA の発情抑制の最小有効投与量 (minimally effective dose) 及び発がん性試験の  
8 用量設定を目的とした予備試験において、雌 5 匹/群の ICH マウスに、0.033、0.166、  
9 0.33、1.3、3、5、7.5 mg/kg 体重/日の MGA が 10 日間経口投与された。[非 GLP 試験  
10 無投与対照群がなく、投与方法の詳細及び溶媒が記載されていない。被験動物は、体重変  
11 化及び膈垢による性周期観察のため、更に 20~23 日間飼育された。

12 発情抑制に対する最小有効投与量は、個体差が大きく 3~5 mg/kg 体重/日であり、平  
13 均 4.2 mg/kg 体重/日と計算された。投与に関連した体重の変化及び死亡例は観察されな  
14 かった (Goying & Kaczkofsky, 1969a)。

15 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.8

16 本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群で発情抑制が見られていることから、  
17 NOAEL は 1.3 mg/kg 体重/日と考えられた。

18 [NOAEL を記載しましたが、投与期間が短いこと及び発情抑制に対する有意差が不明であることから、  
19 NOAEL を削除し、参考試験として取扱いたいと考えております。]

20 [専門委員コメント 1] 評価方法も不明瞭なので、参考試験とすることに同意します。

21 [専門委員コメント 2] 同意します。

## 22 (3) 20~21 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験)

23 MGA の血清プロラクチン及び成長ホルモン濃度並びに乳腺腫瘍発達に対する影響を  
24 調べるため、春機発動期の雌 5 匹/群の C3Han/f マウスに、0、0.05、0.25、0.5、1.5、  
25 2.5、5、25 mg/kg 体重/日相当量の MGA が 20~21 日間混餌投与された。[非 GLP 試験  
26 終了時には、体重を記録し、子宮及び卵巣を組織学的に調べ、プロラクチン及び成長ホ  
27 ルモンの血清中濃度が放射免疫法により測定された。

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

32 25 mg/kg 体重/日投与群の血清プロラクチン濃度は、対照群及び他の投与群と比較し  
33 て統計学的に有意に高かった。成長ホルモンの血清中濃度には変化はなかった  
34 (Lauderdale et al., 1972)。

35 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.9, 36

37 本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の体重が有意に増加していることから、  
38 雌の NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた組織学的検査が報告されていないこと  
39 から、NOAEL は設定できなかつた。

40 (参考) JECFA では、C3Han/f マウスの体重が 2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に増加し、プロラクチン  
41

1 の血清中濃度及び卵巣ではなく子宮の重量が 25 mg/kg 体重/日投与群で増加したことから、NOAEL を 1.5  
2 mg/kg 体重/日としている。(参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 3.COMMENTS) 参考資料 2-p.36

3 [NOAEL を設定していますが、投与期間が短いことから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

4 [専門委員コメント 1] 評価自体は妥当と思われます。20~21 日間投与の試験は、亜急性毒性試験として評価  
5 されて来なかったのでしょうか？

6 [専門委員コメント 2] 投与期間が短いのみでは、強調できません。組織学的検索を実施していないことを根  
7 拠にして、参考データとすべきです。

#### 8 9 (4) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験) ①

10 性成熟雌 5 匹/群の ICR 及び CH3Han/f マウスに、0、0.25、0.5、2.5、5、10、15、  
11 20、25、40 mg/kg 体重/日の MGA が 20 日間混餌投与された。終了時には、被験動物  
12 を剖検し、乳腺を顕微鏡的に調べ、乳管の分岐 (duct branching) を基にその発達が調  
13 べられた。[非 GLP 試験]

14 試験を通して死亡例は、報告されなかった。

15 対照群と比較すると、ICR マウスでは乳管の増殖に相違はなかったが、C3Han/f マウ  
16 スでは 15 mg/kg 体重/日以上投与群で乳管の増殖に有意な用量相関的増加が示された。  
17 試験計画の不備の報告書が不完全だったこと及び C3Han/f マウス対照群の乳腺発達の  
18 程度が高い (high grading) ことから、NOAEL は設定できなかったとされた (Charron et  
19 al., 1973)。

20 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.9

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

23 [投与期間が短いことから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

24 [専門委員コメント 1] 「試験の不備」の内容が不明ですが、こうした試験を明記する必要はないように思わ  
25 れます。

26 [専門委員コメント 2] 参考試験としての取扱いに同意します。

#### 27 28 (5) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験) ②

29 離乳 C3Han/f マウスの雌に、0、0.5、1.5、2.5、5、10、25 mg/kg 体重/日の MGA  
30 が 20 日間混餌投与された (動物数不明)。[非 GLP 試験] 本試験では、プロラクチン阻害  
31 剤である 6-methyl-8 $\beta$ -ergoline-acetonitrile (以下「MEA」という。) の存在下及び非存  
32 在下において、血清プロラクチン濃度及び乳腺発達に及ぼす MGA の影響が調べられた。  
33 一般状態は毎日、体重は試験の開始時及び終了時に測定されたが、観察結果は報告され  
34 なかった。終了時には、血清プロラクチン濃度を測定し、マウスの乳管増殖を組織学的  
35 に調べ、6 段階で採点された。

36 MGA は、全投与群で血清プロラクチン濃度及び乳腺発達に統計学的に有意な上昇を  
37 誘起し ( $p < 0.05$ )、この効果は MEA により部分的に阻害された。血清プロラクチン濃  
38 度と乳腺発達の間には統計学的に有意な相関はなかった (Skinner et al., 1980)。

39 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.10

40 本試験において、全投与群に血清プロラクチン濃度及び乳腺発達に有意な増加が認め

1 られたことから、NOAELは求められず、LOAEL が 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

2  
3 追加の試験により、同量の MGA 及び MEA を 20 日間投与された雌 C3Han/f マウス  
4 において、MGA で誘導された血清プロラクチン濃度の上昇及び MEA によるその阻害  
5 が確認された (Lauderdale et al., 1980)。

6 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.10

7 [LOAEL を設定していますが、投与期間が短いことから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

8 [専門委員コメント 1] 動物数なども不明であり、明記しなくても良いように思います。

9 [専門委員コメント 2] 投与期間が短いから NOAEL は出せないという論理は通じません。LOAEL を出すべ  
10 きと思います。

### 11 12 (6) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

13 雌雄各 5 匹/群の幼若 Wistar ラットに 0、1、3、10 mg/kg 体重/日の MGA が 28 日間  
14 強制経口投与された。[非 GLP 試験] 一般状態及び体重が毎日記録され、摂餌量は毎週測  
15 定された。終了時には、全ての動物について血液学的パラメーター、肝臓、腎臓、生殖  
16 器官、副腎、脾臓及び胸腺の重量並びに肉眼所見が記録された。雌雄各 2 例/群について  
17 18 種類の器官及び組織の病理組織学的検査が実施された。

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

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

22 雌では、対照群と比較すると、副腎、子宮及び卵巣の絶対及び相対重量が全投与群で  
23 有意に低下した [P 値不明]。雄では、3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で副腎重量が低下し、  
24 10 mg/kg 体重/日投与群で胸腺、脾臓の重量並びに肝臓、腎臓及び精巣の絶対重量 (相  
25 対重量ではなく) が低下した。副腎及び雌生殖器官の萎縮を除くと、3 及び 10 mg/kg  
26 体重/日投与群の雄の副生殖腺の縮小が、唯一の投与による肉眼的変化であった。殆どの  
27 投与群の雌の卵巣に黄体が見られなかった。副腎には皮質重量の低下及び帯状分化の不  
28 良が観察された。雌の胸骨骨髄に用量依存的な脂肪増加が観察された。

29 著者らはこれらの効果が MGA のプロゲステロン及びコルチコステロイド活性に起因  
30 するものとしているが、結果からは、MGA が全ての用量で毒性を示しているが発現し  
31 ているとみなしている (Webster & Frielink, 1962b)。

32 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.10

33 本試験において、雌では全投与群において副腎、子宮及び卵巣の絶対及び相対重量が  
34 有意に低下し、殆どの卵巣に黄体が見られなかったことから、雌に対する NOAEL は求  
35 められず、LOAEL が 1 mg/kg 体重/日であるとと考えられた。一方、雄では 3 mg/kg 体重  
36 /日投与群で副腎重量が低下及び副生殖腺の縮小が見られたことから、雄に対する  
37 NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた病理組織学的検査が全動物に行われて  
38 いないことから、NOAEL は設定できなかつた。

39 [専門委員コメント]「雌雄各 2 例/群について 18 種類の器官及び組織の病理組織学的検査が実施された。」に  
40 ついて、全ての動物の臓器について組織学的検査を実施すべきです、したがって、毒性評価できません。

1 (7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

2 雌雄各 10 匹/群の SD ラットに、0、0.015、0.15、0.3 mg/kg 体重/日の MGA が 90  
3 日間混餌投与された。[GLP 対応試験]

4 毎日の一般状態の観察では有害反応は認められず、死亡例も観察されなかった。

5 体重及び摂餌量では、投与群と対照群の間に有意な差は見られなかった。体重増加量  
6 及び摂餌量には、0.3 mg/kg 体重/日投与群の雌で軽度の低下が見られた。

7 血液像及び尿分析には影響は見られなかった。

8 血清コレステロール濃度及び ALT 活性が 0.15 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群の雌で増  
9 加したが、ALT 活性は正常範囲であった。

10 雌では卵巣、子宮及び副腎の重量に用量依存的な低下が見られ、0.3 mg/kg 体重/日投  
11 与群で有意であった [P 値不明]。投与に関連した唯一の肉眼的所見は、全投与群の雌の乳  
12 腺の腫大であった。

13 病理組織学的変化としては、乳腺過形成、中程度の乳頭状子宮内膜過形成 (papillary  
14 endometrial hyperplasia)、黄体形成不全及び骨髄形成不全低形成であり、これらの変  
15 化の発生頻度は 0.15 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群で有意 [P 値不明]であったが、0.015  
16 mg/kg 体重/日投与群でも幾らかは有意ではないが、複数動物に観察された (Paterson &  
17 Hall, 1983)。

18 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.11, 37

19 本試験において、0.15 mg/kg 体重/日投与群において乳腺過形成、中程度の乳頭状子  
20 宮内膜過形成、黄体形成不全及び骨髄形成不全低形成が有意に見られており、0.015  
21 mg/kg 体重/日投与群においても見られていることから、NOAEL は求められず、LOAEL  
22 が 0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

23 (参考) JECFA では、0.015 mg/kg 体重/日が最小有効投与量 (minimally effective dose) であると結論して  
24 いる。(参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 3.COMMENTS) 参考資料 2-p.37

25 [JECFA では最小有効投与量と判断しています。0.015 mg/kg 体重/日投与群で見られた病理組織学的所見の  
26 頻度は不明であることから、LOAEL として記載しました。しかし、有意に見られたとは記載されておりませ  
27 んので、NOAEL として考えた方がよろしいでしょうか。]

28 [専門委員コメント 1] 有意な所見から考えても良いと思います。

29 [専門委員コメント 2] 病理組織学的所見の頻度は不明であることから、LOAEL とすべきです。

30  
31 (8) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参考試験)

32 雌雄各 25 匹/群の離乳 F344 ラット (繁殖毒性試験でステロイドが子宮内暴露された  
33 F1 世代) に、0、0.055 mg/kg 体重/日の MGA が 90 日間混餌投与された。[GLP 対応試験]  
34 更に、終了時には、特定の雌についてプロゲステロン、プロラクチン及びエストロゲンの  
35 血清中濃度が放射免疫法により調べられた。最終と殺前に、全ての雌について発情の  
36 有無が調べられた。

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

38 雌の血液像には Ht、RBC 及び Hb に、軽度であるが有意な増加が見られた。

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

1 雌の卵巣及び副腎重量、雄の精巣重量が有意に低下した。  
2 ホルモン濃度、性周期及び卵巣の組織学的所見は対照と変わらなかったため、卵巣機  
3 能には投与による影響は見られなかった。  
4 他の投与による肉眼的及び組織学的変化は見られなかった。  
5 観察されたこれらの影響は、MGA のプロゲステロン及びコルチコステロイド活性に  
6 によるものと推定された (Wood et al., 1983)。

7 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.12, 37

8 本試験において、0.055 mg/kg 体重/日投与群で雌に Ht、RBC 及び Hb の有意な増加、  
9 尿潜血の有意な増加、卵巣及び副腎重量の有意な低下、雄に精巣重量の有意な低下が見  
10 られたことから、NOAEL は求められず、LOAEL は 0.055 mg/kg 体重/日と考えられた。  
11 [LOAEL を設定していますが、1 用量設定であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

12 [専門委員コメント 1] 同意します。

13 [専門委員コメント 2] 同意します。

#### 14 15 (9) 22 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) (参考試験)

16 雌雄各 4 匹/群の成熟アルビノウサギに、20 mg/kg 体重/日の MGA が 22 日間、隔日  
17 で筋肉内投与された。対照群には同量の溶媒が与えられた。[非 GLP 試験] 毒性兆候、体  
18 重及び血液学的パラメーターについて中間チェックがなされた。試験終了時に、血清生  
19 化学検査並びに肉眼的及び組織学的変化についての剖検が実施された。

20 最後の週に全ての動物が下痢、痩せ及び飲水量増加を伴う顕著な体重減少を示した。  
21 血液学的所見は、相対的リンパ球数の顕著な減少で WBC の減少にも反映した。この  
22 影響は 11 日目の最初の出血から試験期間を通じて持続した。凝固反応の低下によって  
23 示される血小板機能の障害が認められた。

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

26 MGA により、コレステロール及び血糖値の上昇、AST、乳酸脱水素酵素及び ALP 活  
27 性の上昇、高脂血清中のカルシウム及びリンの中程度の減少を含む血清化学パラメータ  
28 ーに顕著な変化を引き起こした。

29 投与に関連する肉眼的所見は、腫大し変色した肝臓、筋肉萎縮及び副腎萎縮であった。  
30 組織学的所見は、グリコーゲン沈着、細胞質空胞化を伴う肝細胞腫脹、副腎の球状帯  
31 の顆粒の減少及び軽度の尿細管の石灰沈着であった。

32 これらの有害事象は、MGA のコルチコステロイド活性によるものと推察された  
33 (Goyings & Kaczkofski, 1969c)。

34 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.12

35 本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群に血清生化学パラメーター、肉眼所見及び  
36 組織学的所見が見られたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は 20 mg/kg 体重/  
37 日と考えられた。

38 [LOAEL を設定していますが、1 用量設定であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

39 [専門委員コメント 1] 筋肉内投与でもあり、記載しなくても良いように思われます。

40 [専門委員コメント 2] 参考試験としての取扱いに同意します。

41

## 1 (10) 29日間亜急性毒性試験 (イヌ)

2 雌雄各2匹/群のBeagle犬(1~2歳齢)に、0、1、3、10 mg/kg 体重/日のMGAがゼ  
3 ラチンカプセルで29日間経口投与された。[非GLP試験]

4 死亡例はなかった。

5 ~~投与による唯一の一般状態は、3及び10 mg/kg 体重/日投与群に見られた~~では、一過  
6 性で軽度~中程度の利尿作用でありが見られ、試験終了時には10 mg/kg 体重/日投与群  
7 で尿の比重低下を伴っていた。

8 全ての投与動物が、体重の軽度の低下及び摂餌量の増加を示した。

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

11 3及び10 mg/kg 体重/日投与群では、中間検査及び終了時にALP活性が軽度に上昇し  
12 た動物が見られ、終了時には10 mg/kg 体重/日投与群の雌にALT活性が中等度に上昇  
13 した。

14 全投与群で、肝臓の絶対及び相対重量の用量相関的な増加並びに副腎重量の低下が見  
15 られた。腎臓(全投与群)、膵臓(3及び10 mg/kg 体重/日投与群)及び精巣(1及び10  
16 mg/kg 体重/日投与群)の重量が増加し、子宮(10 mg/kg 体重/日)、脾臓(全投与群)  
17 及び肺(全投与群)の重量が低下したが、厳密に用量依存的ではなかった。

18 全投与群に病理組織学的変化が見られ、肝臓、尿細管上皮及び副腎束状層(細く見え  
19 る)に脂肪染色されない陰性の蒼白化淡明な細胞質を有する狭小化した細胞(グリコー  
20 ゲンの浸潤を示唆)が見られた。10 mg/kg 体重/日投与群の全例の骨髄に未熟赤血球の  
21 軽度の増加が見られたが、末梢血には影響は見られなかった(Clark & Albert, 1962)。

22 (参照3)(JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMSNTS) 参考資料2-p.13, 38

23 本試験において、全投与群で肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに副腎重量の低下が  
24 見られたことから、NOAELは求められず、LOAELは1 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 25 5.6. ホルモン作用に関する試験

### 26 (1) 投与試験(サル) ①

27 予備的用量設定試験において、雌8頭/群の性成熟に達したアカゲザルに、0、1.5、15、  
28 75、150 µg/kg 体重/日のMGAが注入されたリングが月経後の一月経周期である2日目  
29 ~から36日罫目まで与えられた。[非GLP試験] 一般状態、排卵及び月経周期について調  
30 べられた。黄体形成ホルモン(LH)及び卵胞刺激ホルモン(FSH)の血清中濃度が、  
31 ベースラインとしての開始時、及びLHピークが通常起きる月経周期中の8~16日に測  
32 定された。プロラクチンは分析されなかった。血清中の性腺ステロイド(エストラジオ  
33 ール、エストロン及びプロゲステロン)については、月経周期中の6~16日は隔日に、  
34 その後試験終了までは4日毎に測定された。血液学的検査及び血清生化学検査(エネル  
35 ギー代謝及び肝機能の8種類の指標)のための血液サンプルが、投与開始前及び排卵後  
36 に採取された(23及び35日)。試験終了時には、それぞれのサルについてグルコース負  
37 荷試験が実施された。排卵日は、エストロゲン低下を伴う周排卵期のLHサージの日と  
38 決められ、排卵は、月経周期の20日目に腹腔鏡検査により確認された。

39 投与期間中に排卵したサルの割合は、88%(対照群及び1.5 µg/kg 体重/日群)から他  
40



1 の投与群の 38、25、12 %にまで有意な低下を示した。月経周期については、対照群 (31  
2 日) 及び低用量 2 群 (29 日) と比較すると、2 高用量群で 36 日及び 38 日に延長した。  
3 全てのサルについて、FSH ではなく LH の変化パターンが、排卵の出現及び月経周期の  
4 期間と一致した。投与群の違い、月経周期の時期の違い又は排卵の有無によ~~ら~~て~~よ~~る、  
5 エストロゲン又はプロゲステロン~~分泌~~に対する有意な影響は見られなかった。

6 投与群と対照群の間又は各群のベースラインと終了時のサンプルの間に、血清生化学  
7 検査、グルコース負荷試験及び血液学的検査の結果に有意な差は見られなかった。LH  
8 サージの変化及び排卵抑制が、最も感度の高いエンドポイントであった (Hobson et al.,  
9 1976)。

10 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.14, 33

11 本試験において、15 µg/kg 体重/日以上投与群で、排卵抑制が有意に低下を示した~~見ら~~  
12 ~~れた~~ことから、NOAEL は 1.5 µg/kg 体重/日と考えられた。

13 [公比が中間用量/最低用量=15/1.5=10、高用量/中間用量=75/15=5、最高用量/高用量=150/75=2 となっていま  
14 す。中間用量 15 µg/kg 体重/日と最低用量 1.5 µg/kg 体重/日との公比がとても大きい状態ですが、ADI の根拠  
15 に用いることは可能でしょうか。]

16 [専門委員コメント 1] 確かに公比にばらつきがあり、問題となる部分が公比 10 となっていますが、やむを  
17 得ないのではないのでしょうか。

18 [専門委員コメント 2] 公比が離れていますが、本試験条件下では、NOAEL は 1.5 µg/kg 体重/日で仕方ない  
19 と思います。

## 20 21 (2) 投与試験 (サル) ②

22 雌 6 頭/群の性成熟に達したカニクイザルに、0 (プロピレングリコール溶媒のみ)、2.5、  
23 5、10 µg/kg 体重/日の MGA が経鼻胃チューブにより一月経周期 (35 日開目まで) 経口  
24 投与された。[非 GLP 試験] 一般状態及び月経が毎日観察され、血液サンプルが採取され  
25 た。放射免疫分析により、ゴナドトロピン (LH 及び FSH)、生殖腺ステロイド (エス  
26 トラジオール及びプロゲステロン) 及びコルチゾールが測定された。排卵が、エストラ  
27 ジオール及びプロゲステロンの血清プロファイル並びに LH サージから判定された。

28 5 及び 10 µg/kg 体重/日投与群の 2 例以外全てが投与期間中に排卵した。対照群の 1  
29 例、2.5 µg/kg 体重/日投与群の 2 例、5 µg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 10 µg/kg 体重/  
30 日投与群の 2 例が卵胞期の延長を示し、対照群より長い月経周期を示した ( $P < 0.06$ )。

31 FSH 及びプロゲステロンの毎日のホルモン平均濃度及び最高濃度の経時的変化の濃  
32 度、並びに血中濃度時間曲線下面積 (AUC) からについて、~~FSH 又はプロゲステロン~~  
33 ~~に対する投与に関連する~~した影響は見られなかった。一方、黄体期相の LH の AUC は、  
34 2.5 及び 5 µg/kg 体重/日投与群で低下した (10 µg/kg 体重/日投与群では低下は見られな  
35 かった)。5 及び 10 µg/kg 体重/日投与群で血清エストラジオール濃度が黄体期及び卵胞  
36 期に抑制されたが、排卵期までに対照濃度にまで達した。全群においてコルチゾール濃  
37 度は投与期間中徐々に増加し、霊長類で生殖過程を妨げることが知られているストレス  
38 を誘発されていることが示唆された (Chenault et al., 1990)。

39 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.14

40 本試験において、2.5 及び 5 µg/kg 体重/日投与群で黄体期相に LH の AUC の低下が

1 見られていることから、NOAEL は求められず、LOAEL は 2.5 µg/kg 体重/日と考えら  
2 れた。

3 [専門委員コメント 1] この試験の内容は、ADI 設定や無毒性量一覧表に反映されていませんが、LH の AUC  
4 の低下は、最高用量では見られず、6 頭の試験ですので、有意差はない変化のようです。この試験から、  
5 NOAEL や LOAEL を導くのは難しいのではないのでしょうか。

6

### 7 (3) 投与試験 (サル) ③

8 成獣カニクイザル (5~11 歳齢、雌 8 頭/群) に、0、5、10、25 µg/kg 体重/日の MGA  
9 が三連続月経周期 (最大 105 日) にわたって経口投与された。[GLP 対応試験] 放射免疫  
10 法によるエストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH 及びコルチゾールの血清中濃  
11 度の測定のため、投与前の最終月経周期及び投与期間の最終周期 (第 3 周期) に血液サ  
12 ンプルが毎日採取された。プロゲステロン濃度のみについては、投与開始後の第 1 周期  
13 では 2 日毎に、第 2 周期以降は 3 日毎に測定された。排卵の有無は血清プロゲステロン  
14 2 ng/mL 以上の増加により、排卵時期は排卵期の LH サージ、エストラジオールのピー  
15 ク及び黄体期のプロゲステロンの上昇により決められた。

16 25 µg/kg 体重/日投与群で月経及び排卵を示したのは有意に少なかった (3/8 例)。10  
17 µg/kg 体重/日投与群 (5/7 例) 及び 25 µg/kg 体重/日投与群 (5/8 例) では周期の変化が  
18 有意に多く見られた。用量相関的な第 1 周期の延長は、他の周期における動物において  
19 は統計学的な有意性には及ばなかったには至らなかった。

20 FSH 及びコルチゾールの血清中濃度は、MGA により影響されなかった。何れのホル  
21 モン作用パラメーターについても、5 µg/kg 体重/日投与群では、生物学的な意義のある  
22 影響はないと著者らは結論付けたが、最低用量 (5 µg/kg 体重/日) の影響は、統計学的  
23 な有意差はないが、高用量投与群で見られたホルモン反応と一致していた (Chenault et al.,  
24 1993)。

25 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料 2-p.15

26 JECFA では、5 µg/kg 体重/日で見られた影響は、統計学的な有意差はなかったが、高  
27 用量のホルモン作用と一致するものであることから、5 µg/kg 体重/日が最小有効投与量  
28 であり、ホルモン作用に対する NOAEL に近いとみなしている。

29 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.15, 39

30 本試験において、5 µg/kg 体重/日で見られた影響は、統計学的な有意差は見られな  
31 かったことから、高用量群で見られた作用と同じであることから、LOAEL は 5 µg/kg  
32 体重/日と考えられた。

33 [事務局より :

34 JECFA は、本試験の結果をもとに、MGA の ADI を設定しています (安全係数 200、ADI 0.03 µg/kg 体重  
35 /日)。本試験において、5 µg/kg 体重/日投与群に見られた作用は、上記に記載されておらず、また、統計学  
36 的な有意差はないようです。しかし、高用量投与群で見られた作用と同じであることから、JECFA は、5 µg/kg  
37 体重/日を最小有効投与量 (minimally effective dose) と結論しています。

38 JECFA と同様にこの投与量を閾値として捉えるかどうか、捉える場合にこの用量を LOAEL として考えるの  
39 か、それとも最小有効投与量として LOAEL とは別に考えて ADI 設定とするのか、ご検討いただきたいと思  
40 います。]

41 [専門委員コメント 1] ホルモン反応の内容が不明瞭ですし、有意な変化を採用すると、「本試験において、

1 10 µg/kg 体重/日で周期の変化が有意に見られたことから、NOAELは5 µg/kg 体重/日投与群と考えられた。」  
2 としてはいかがでしょうか。  
3 [専門委員コメント2] LOAEL と考えるべきです。

4

#### 5 (4) 投与試験 (牛) ①

6 5~18頭/群の未経産牛に0.16、0.7、1.1 µg/kg 体重/日のMGAが発情後15~116日間  
7 混餌投与され、MGAのプロゲステロン作用が調べられた。

8 0.16 µg/kg 体重/日投与群(5例)では、全ての動物に見られた黄体形成を阻害するこ  
9 となく発情期の動物数を40%減少した。0.7及び1.1 µg/kg 体重/日が投与された5~18  
10 頭/群では、卵胞液重量は有意に増加及び、黄体を有する動物の数は6%以下  
11 へ減少が見られた(Zimbelman & Smith, 1966a,b; Piedkalns, 1971)。

12 (参照3)(JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2) 参考資料2-p.16

13 本試験において、NOAELは決められなかった。

14 [専門委員コメント]「発情期の動物数を40%減少した。」について、この変化は有害作用と見なさないの  
15 でしょうか?

16

#### 17 (5) 投与試験 (牛) ② (参考試験)

18 未経産牛に1.8 µg/kg 体重/日のMGAが2.5~11.3ヶ月齢の期間、混餌投与された(頭  
19 数不明)。

20 非投与牛のランダムな値に比べ、投与群では、全発情周期を通じてエストラジオール  
21 -17β及びエストロンの血清中濃度が有意に増加し、プロゲステロン濃度が低下した  
22 (Purchas et al., 1971a; Lauderdale 1977b)。MGA投与動物のホルモン濃度は発情前期の濃度  
23 に類似していた(Echternkamp & Hansel, 1971; Henricks et al., 1971; Weetemann et al., 1972)。

24 MGAは、コルチゾールの血清中濃度を対照群の約50%に、コルチコステロイド濃度  
25 を対照群の1.4 ng/mLから0.6 ng/mLまで抑制した(Purchas et al., 1971a,b; Lauderdale,  
26 1977b)。この作用は、プロゲステロンによって誘起されるコルチコトロピン放出ホルモ  
27 ンの産生に対する既知のネガティブフィードバックによるものである(Manigli et al., 1966;  
28 Purchas et al., 1971b)。成長ホルモンの血清中濃度に有意な変化はなかった(Purchas et al.,  
29 1971b)。

30 (参照3)(JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMENTS) 参考資料2-p.16, 39

31 [1 用量設定であること、頭数が不明であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

32 [専門委員コメント] 同意します。

33

### 34 8-7. 慢性毒性/発がん性併合試験

#### 35 (1) 慢性毒性/発がん性併合試験 (イヌ)

36 Beagle 犬(年齢記載なし)に、MGAがゼラチンカプセルで2年間経口投与された。

37 0(雄3例、雌10例)、1 µg/kg 体重/日(雄3例、雌20例)及び2 µg/kg 体重/日(雄  
38 3例、雌10例)の投与量で2年間投与する群及び8 µg/kg 体重/日(雄3例、雌10例)  
39 で1年間投与後、更に続けて4 µg/kg 体重/日を1年間投与(以下この項において「高用  
40 量」という。)する群を設けた(投与量、投与期間及び動物数を表8に示した)。[非 GLP

1 試験 本試験の目的は、雌で発情を抑制する投与量付近での MGA の影響を調べること  
2 である。

3  
4 表 7 イヌの慢性毒性/発がん性併合試験における投与量、投与期間及び動物数

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

5 ※ 8 µg/kg 体重/日を 1 年間投与後、引き続き 4 µg/kg 体重/日を 1 年間投与した。

6  
7 1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群の雌雄又は高用量投与群の雄では、投与による有害作用  
8 は見られなかったが、MGA は、高用量投与群の全ての雌で発情を抑制した。高用量投  
9 与群では、2 年目に子宮蓄膿症、難産等の MGA のプロゲステロン活性が関与する一般  
10 状態を示した。

11 血清生化学検査及び尿検査が、投与期間中の 8 回の間隔をおいて行われ、1 及び 2 µg/kg  
12 体重/日投与群の雌雄に統計学的に有意な異常は示されなかったが、最終の 2 回の採材に  
13 おいて高用量投与群の雌に血清 ALP 活性の有意な上昇が見られた。血清生化学又は尿  
14 検査の他の測定項目は、用量依存的又は経時的な関係は見られないか、正常範囲内に留  
15 まった。

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

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

24 肉眼的及び顕微鏡的検査により、触診可能な乳腺腫瘍 (mammary nodule) が対照群、  
25 1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群の雌各 1 例に明らかとなった。組織学的には、これらの腫  
26 瘍は、悪性又は前腫瘍性変化を伴わない正常な小葉腺~~腺~~房組織で構成されているように  
27 見えた。プロゲステロンに感受性のある雌において、MGA は、8 µg/kg 体重/日で乳腺  
28 に腫瘍性変化を誘起することはなかった。

29 高用量投与群の雌に見られた唯一の投与による病理組織学的変化は、プロゲステロン  
30 様物質に特徴的な子宮内膜の変化であった。投与群内で交配を行うと、プロゲステロン  
31 作用が、MGA に長期間暴露された雌に見られる最も感受性の高いエンドポイントであ  
32 った。これらの影響は全て、MGA のホルモン活性に関連するものと思われた (Goyings,  
33 1973)。

34 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.3, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.22, 41  
35 本試験において、高用量投与群の雌に、投与 2 年目に子宮蓄膿症、難産等のプロゲス

1 テロン活性が関与する一般状態が見られ、血清 ALP 活性が増加し、投与 18 ヶ月後には  
2 WBC の増加、RBC、Hb 及び Ht の減少が見られた。また、プロゲステロン活性に特徴  
3 的な子宮内膜の変化も観察されている。以上のことから、NOAEL は、1 µg/kg 体重/日  
4 と考えられた。発がん性は認められなかったしかしながら、2 µg/kg 体重/日投与群にお  
5 ける所見が記載されておらず、NOAEL は設定できなかった。

6 [本試験における、2 µg/kg 体重/日投与群の所見が記載されていません。]

7 [専門委員コメント 1] NOAEL の根拠が不明であるので、「NOAEL は 1 µg/kg 体重/日と考えられた。」とい  
8 う評価はできません。また、この試験からは、発がん性は検索できないのではないのでしょうか。

9 [専門委員コメント 2] ADI の設定根拠とした投与量に「発情抑制及び子宮内膜の変化」の記載がなく、根拠  
10 が不明です。

## 11 12 7.8. 発がん性試験

13 [今回、亜急性毒性試験の結果から、乳腺発達又は乳管増殖が MGA の直接的な作用ではなく、プロラクチン  
14 濃度上昇によるものであるという見解から、発がん性に閾値があるのではないかと考え、NOAEL を設定して  
15 います。]

### 16 (1) 24.5 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

17 雌雄各 61~71 匹/群の幼若 ICR 交雑種マウスに、0、0.017、17 mg/kg 体重/日の MGA  
18 が 24.5 ヶ月間混餌投与された。[非 GLP 試験] 一般状態、死亡及び体重増加が調べられ、  
19 また、死亡動物、中間と殺動物及び終了時の生存動物について、肉眼的及び顕微鏡的検  
20 査が実施された。

21 全ての重量測定について、17 mg/kg 体重/日投与群の雌雄は対照群及び 0.017 mg/kg  
22 体重/日投与群に比べ有意に重かった。

23 17 mg/kg 体重/日投与群の雌の生存率は 746 日目で 4.4 %と、対照群の 21 %より有意  
24 な低下を示した。生存率の低下は MGA による肥満のストレスが原因であった。

25 良性及び悪性腫瘍の発生数について、投与群の雄では変化はなかったが、雌では対照  
26 群の 28 %から、0.017 mg/kg 体重/日投与群で 12 %、17 mg/kg 体重/日投与群では 18 %  
27 に低下した。17 mg/kg 体重/日投与群の雌の腫瘍による死亡率は、対照群より低かった。  
28 乳腺がんが全群において数例の雌に観察されたが、17 mg/kg 体重/日投与群で最も多か  
29 った (対照群で 2 例、0.017 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、17 mg/kg 体重/日投与群で 4  
30 例)。他の腫瘍又は肉眼的及び病理組織学的な非腫瘍性病変には、投与による増加は見  
31 られなかった (Lauderdale & Goyings, 1972)。

32 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.3, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.17, 39

33 本試験において、17 mg/kg 体重/日投与群に乳腺がんが、僅かで有意ではない増加が  
34 観察されたことから、ICR マウスにおける MGA の発がん性について確かな結論は導き  
35 出せなかった。

36 ※「生存率の低下は MGA により肥満のストレスが原因であった。」について、

37 [専門委員コメント 1] 背景データはあるのでしょうか？

38 [専門委員コメント 2] 推察の範疇なので、記載しない方が良いと思います。

39

1 (2) 33 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

2 雌雄各 64~71 匹/群の離乳未成熟 C3Han/f マウスに、0、0.017、17 mg/kg 体重/日の  
3 MGA が最大 33 ヶ月間混餌投与された (Lauderdale & Goyings, 1972)。[非 GLP 試験] 以前  
4 に行われた短期試験から、この系統のマウスは ICR マウスよりも、高用量の MGA の乳  
5 腺発達に対するホルモン作用の影響への感受性が高いことが示されている (Lauderdale et  
6 al., 1972)。

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

9 雄では、悪性腫瘍数には影響せず良性腫瘍発生率が低下した。雌では、対照群 (27 例)  
10 と比較すると悪性腫瘍発生率が 0.017 mg/kg 体重/日投与群 (19 例) で減少し、17 mg/kg  
11 体重/日投与群 (41 例) では有意に増加した。悪性腫瘍の高発生は乳腺がんの増加によ  
12 るものであった (対照群の 8 例から 0.017 mg/kg 体重/日投与群の 10 例及び 17 mg/kg  
13 体重/日投与群の 35 例)。良性腫瘍発生率は投与群で僅かに減少した。非腫瘍性の肉眼的  
14 及び病理組織学的な唯一の病変は、17 mg/kg 体重/日投与群の雌 4 例の子宮内膜過形成  
15 であったが、統計学的には有意差はなかった。

16 C3Han/f マウスは MGA のホルモン作用に対する感受性が高いため、乳腺腫瘍の増加  
17 率は、MGA の直接的な発がん作用ではなく、乳腺発達におけるプロラクチン濃度上昇  
18 によるプロモーション作用によるものであると考えられた。

19 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.3, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.18, 40

21 (3) 27 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

22 5 種類の日齢 (16 匹/日齢) からなる雌 80 匹/群の春機発動後の C3Han/f マウスに、0、  
23 0.5、1、1.5、2.5、5、10、15、25 mg/kg 体重/日の MGA が 27 ヶ月間混餌投与された。  
24 日齢は、試験開始時に 63~84、77~91、84~105、98~112、119~126 日齢であった (Goying  
25 et al., 1976)。

26 以前の試験結果 (データの提出なし) から、44 日齢の雌 C3Han/f マウスは 100 日齢  
27 よりも血清プロラクチン濃度が高いことが示されている。本試験では、若齢時より MGA  
28 を投与されたマウスは、プロラクチンに対する感受性がより高く、より大きい乳腺発達  
29 を示しはより顕著であり、乳腺腫瘍ウイルス等の乳腺腫瘍形成に関わる他の因子とのに  
30 による相互作用のためのより可能性の高い場所を提供するという前提に基づいているを  
31 受けやすいことを示唆している。本試験は死亡率が 90 %に達した 27 ヶ月で終了した。

32 [非 GLP 試験]

33 投与による一般症状は観察されず、投与群間の体重は同程度であった。

34 全ての腫瘍及び乳腺腫瘍の発生に、有意な日齢の影響が見られ、投与群及び対照群の  
35 両方とも、最も日齢の若い群に、より高い発生率が認められた。全ての対照群の乳腺腫  
36 瘍の平均発生率は 3.8 %であり、試験開始時の日齢が若い同じ系統のマウス (42~44 日  
37 齢) の 25 %より著しく低かった (Lauderdale & Goyings, 1972)。腫瘍又は乳腺腫瘍を有す  
38 るマウス数に明瞭な用量反応関係は観察されず、最も高い発生が 10 mg/kg 体重/日投与  
39 群で見られ、次が 1.5、5、2.5、25 mg/kg 体重/日投与群であった。最も若い日齢群にお  
40 ける発生は、対照群より有意な差が認められた。全ての腫瘍の発生率が高くなったのは

1 乳腺腫瘍数の増加によるものである。15 mg/kg 体重/日投与群における発生率が低い原因は特定されなかった。最初の腫瘍の検出時期に MGA の影響は見られなかった。

2  
3 子宮の変化を除くと、報告された他の肉眼的及び顕微鏡的病変は自然発生的であると  
4 考えられ、投与によらず全群に観察された。対照群と比較すると 5 mg/kg 体重/日以上投  
5 与群で検出された内膜炎を伴う嚢胞状子宮内膜過形成の有意な増加は、プロゲステロン  
6 作用であることが示唆された。

7 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.3, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.18, 40

8 本試験において、プロラクチンに感受性の高い若齢群により高い腫瘍の発生が見られて  
9 いる。これは、MGA は、直接作用する発がん性物質ではなく、放出されたプロラク  
10 チンが腫瘍の原因となっていることを示唆している。乳腺腫瘍に対する NOAEL は、1  
11 mg/kg 体重/日と考えられた。

12 (参考) JECFA においても、同じ結論を示しており、MGA は C3Han/f マウスにおいて直接作用する発がん  
13 物質ではないが、プロラクチンの放出を増加することにより腫瘍を誘発するとした。また、乳腺腫瘍の誘導  
14 に関する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であるとしている。

15 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.40

#### 16 17 (4) ~~1年間発がん性~~乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験 (マウス)

18 雌 20 匹/群の成獣 C3Han/f マウス (44 日齢) に、0、0.5、1.5、2.5、5、10、25 mg/kg  
19 体重/日の MGA が 1 年間混餌投与 (以下この項において「MGA 単独群」という。) さ  
20 れ、MGA の長期投与と血清プロラクチン濃度、乳管の増殖及び乳腺腫瘍発達との関係  
21 が調べられた。0、5、10、25 mg/kg 体重/日の MGA が混餌投与された追加群にはプロ  
22 ラクチン阻害剤である MEA 100 µg/マウスが連日皮下投与 (以下この項において「MGA  
23 +MEA 投与群」という。) された。各群の構成を表 7 に示した。[GLP 対応試験] 最終と  
24 殺時に、放射免疫法によるプロラクチン濃度の測定のための採血並びに乳腺の発達の組  
25 織学的検査及び乳管の分岐についての 6 段階スケールでの評価が実施された。

26  
27 表 8 1 年間発がん性試験における群構成

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

28 ○ ; 設定、— ; 非設定

29  
30 毎日の検査には、投与による有害作用は見られなかった。

31 2 週間毎の平均体重は 25 mg/kg 体重/日投与群で MEA の有無に関わらず増加し、終  
32 了時には、対照群よりそれぞれ 16 % (MGA 単独群) 及び 19 % (MGA+MEA 投与群)  
33 増加した。

34 生存率は、全投与群と対照群間で同程度であった。

35 対照群と比較すると、全投与群で血清プロラクチン濃度が上昇し、10 mg/kg 体重/日  
36 以上の MGA 単独群及び 25 mg/kg 体重/日の MGA+MEA 投与群で有意に増加した。

1 MGA+MEA 投与群のホルモン濃度はMGA 単独群より低かった。

2 乳腺発達の増加傾向は 2.5 mg/kg 体重/日の MGA を投与した群で観察され、より高用  
3 量では、MEA の有無に関わらず有意であった (Raczniak et al., 1981)。

4 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.3, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.19, 40

5 本試験において、MGA 全 10 mg/kg 体重/日以上 投与群で血清プロラクチン濃度が有  
6 意に上昇していることから、ホルモン作用に対する NOAEL は求められず、5 mg/kg 体  
7 重/日 LOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

8 [専門委員コメント 1] プロラクチンの増加は、投与に関連した影響とすべきと考えますが、有意な増加を  
9 示す濃度から、とすると、NOAEL は 5 mg/kg 体重/日になるのではないのでしょうか。

10 [専門委員コメント 2] 血中プロラクチンの測定及び乳腺組織の発達を検討した試験であり、このような試験  
11 に対して「発がん性試験」という用語を使用するのは不自然です。「乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特  
12 殊試験」など別の名称を使用すべきです。

### 13 14 (5) 29 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

15 マウスの乳腺腫瘍の発生率の増加は、MGA によって誘導された血清プロラクチン濃  
16 度の上昇によるものであるという仮説を調べるために、雌 80 匹/群の C3Han/f マウス (44  
17 日齢) に、0、0.5、1.5、2.5、5、10、25 mg/kg 体重/日の MGA が最大 29 ヶ月間混餌  
18 投与 (以下この項において「MGA 単独群」という。) された。0、5、10、25 mg/kg 体  
19 重/日の追加群には、乳腺腫瘍の形成増加がプロラクチン阻害剤の存在によって低下する  
20 はずであるという仮定に基づき、プロラクチン阻害剤である MEA 100 µg/マウスが連日  
21 皮下投与された (以下この項において「MGA+MEA 投与群」という。)[GLP 対応試験  
22 雌 80 匹/群の死亡率が 90 %に達するまで最大 833 日間投与された。

23 1 年目では、体重増加量が MGA 濃度の増加と共に直線的に増加し、MGA 15 mg/kg  
24 飼料 (kg 体重当たりの投与量 (mg/kg 体重/日) は不明。) 群で対照群より有意な差を示  
25 した。2 年目では、全ての MGA 投与群で体重増加量が低下し、MEA はこの変化に有意  
26 な影響を示さなかった。

27 生存率は、MGA 単独群及び MGA+MEA 投与群の両方において、MGA 濃度が増加  
28 すると直線的に減少し、死亡率が 90 %に達した時点は、対照群及び MGA 0.5 mg/kg 体  
29 重/日を投与した群の 30 ヶ月から、MGA 25 mg/kg 体重/日を投与した MGA 単独群では  
30 21 ヶ月、MGA 25 mg/kg 体重/日を投与した MGA+MEA 投与群では 25 ヶ月となった。  
31 22 mg/kg 飼料群 (kg 体重当たりの投与量 (mg/kg 体重/日) は不明。) で対照群と有意  
32 な差が見られた。MGA+MEA 投与群の生存期間は、対応する MGA 単独群より大幅に  
33 延長した。

34 投与による非腫瘍性病変は生殖管生殖器に局限しており、卵巣囊腫 (MGA 全投与群、  
35 MGA 24 mg/kg 飼料 (kg 当たりの投与量 (mg/kg 体重/日) は不明。) で有意) 及び囊胞  
36 性子宮内膜腺 (cystic endometrial glands) (MGA 全投与群、MGA 4 mg/kg 飼料 (kg  
37 体重当たりの投与量 (mg/kg 体重/日) は不明。) で有意) の減少、囊胞性子宮内膜過形  
38 成 (cystic endometrial hyperplasia) (MGA 全投与群、MGA 1.5~2.5 mg/kg 体重/日投  
39 与群で有意)、子宮腺筋症 (MGA 全投与群で有意) 及び急性子宮筋層炎 (MGA 25 mg/kg  
40 体重/日投与群) の増加であった。MEA はこれらの影響を防ぐことは出来なかった。



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

9 肝細胞腺腫の発生率の有意な用量相関的増加が、MEA 投与の有無に関わらず 5 mg/kg  
10 体重/日以上投与群で見られた。1.5 mg/kg 体重/日投与群で腫瘍発生率が増加したが、5  
11 mg/kg 体重/日まで用量反応関係は一定でなかった。肝細胞の過形成結節又は肝細胞がん  
12 の発生率に投与による影響は検出でき見られなかった (Raczniak et al., 1985)。

13 JECFA では、MGA は、恐らくプロラクチンの分泌を促進することにより、雌 C3Han/f  
14 マウスの乳腺腫瘍発生を間接的に修飾非していると結論した。乳腺の腫瘍発生に関する  
15 NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であったとしている。

16 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.3, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.20, 41

17 本試験において、MEA は乳腺腫瘍形成を部分的に阻害し、腫瘍発生を減少させたこ  
18 とから、MGA がプロラクチンの分泌を促進することにより、乳腺腫瘍発生を間接的に  
19 修飾すると考えられた。MGA 1.5 mg/kg 体重/日投与群で乳腺腫瘍の有意な増加が認め  
20 られたことから、乳腺腫瘍発生に関する NOAEL は、0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 21 (6) 発がん性に関するその他の知見

22 プロゲステロン受容体 KO マウスを用いた動物モデルから、プロゲステロン受容体が  
23 乳腺のがん化において成長促進及び腫瘍プロモーションの役割を果たしていることが  
24 示されている (Schairer, 2002; Conneely et al., 2003)。動物園のネコ科動物は乳がんのリスク  
25 が高いが、避妊用インプラントに MGA を使用するとリスクが更に増加すること、また、  
26 殆どのネコ科動物の乳腺腫瘍においてエストロゲン受容体の発現は低いプロゲステ  
27 ロン受容体の発現は維持されていることが注目されている (Munson & Moresco, 2007)。

28 (参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.2.1-p.78) 参考資料 3-p.63

## 29 30 9. 生殖・発生毒性試験

### 31 (1) 一世代試験 (ラット、投与期間; 交配前~離乳)

32 雄 15 匹及び雌 30 匹/群の F344 ラットに、0、0.03、0.06、0.13、0.25、1 mg/kg 体  
33 重/日の MGA が混餌投与された。[GLP 対応試験] 雌は交配前 14 日間、雄は交配前 60 日  
34 間混餌投与され、交配、妊娠、哺乳及び離乳を通じて更に 55 日間継続して投与された。

35 毎日の一般状態の観察では、投与による有害作用は見られなかった。

36 交配前の体重増加には有意な影響は見られなかった。交配前に膣の細胞学的検査によ  
37 り調べられた発情は、0.13 mg/kg 体重/日以上投与群で抑制され、0.06 mg/kg 体重/日  
38 以下投与群では 1 飼<sub>匹</sub>以外全例が発情周期に入った。母動物の数は対照群及び 0.03 mg/kg  
39 体重/日投与群で少なくとも 25 飼<sub>匹</sub>、0.06 mg/kg 体重/日投与群で 7 飼<sub>匹</sub>、0.13 mg/kg

1 体重/日以上投与群では0又は1 飼匹であった。

2 母動物の受胎率及び妊娠率では、0.03 mg/kg 体重/日投与群で僅かに低下したが、対  
3 照群との間に有意差はなく、0.06 mg/kg 体重/日投与群で1 飼匹のみが妊娠した。対照  
4 群及び0.03 mg/kg 体重/日投与群の10 飼匹の受精動物が妊娠13日にと殺されたが、着  
5 床率（着床痕の数/黄体数）に差は見られず、胚吸収数が0.03 mg/kg 体重/日投与群で倍  
6 増した。妊娠期間は投与に影響されなかった。同腹児数、出生児数及び児の性比に投与  
7 に関連した変化は見られなかった。

8 新生児に外見上の異常は観察されなかった。哺乳0、4、14、21日の児の体重に有意  
9 な差はなかったが、対照群と比較すると0.03 mg/kg 体重/日投与群は全ての体重測定で  
10 より高い平均児体重を示した。哺乳期間の児の死亡率は投与により影響されなかった。

11 F0動物が最終了と殺時前に採血され、雌について、血清プロラクチン、プロゲステロ  
12 ン及びエストロゲン濃度が測定された。血液像は、1 mg/kg 体重/日投与群でHb及び平  
13 均赤血球容積の増加、全投与群で有核赤血球の増加、血小板数の減少、異形リンパ球等  
14 の僅かで生物学的に重要でない変化が見られた。雌は雄より影響が大きかった。血清生  
15 化学値は雄のみ報告された。観察された唯一の変化はAST活性であったが、正常範囲  
16 内に留まっていた。雌では、対照群と比較すると血清エストロゲン濃度に影響は見られ  
17 なかったが、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で血清プロラクチン濃度が有意に増加し、  
18 0.13 mg/kg 体重/日以上投与群でプロゲステロン濃度が有意に低下した。

19 全投与群の雌で副腎、卵巢及び子宮の重量が直線的で用量依存的な低下を示し、0.06  
20 mg/kg 体重/日投与群で対照群との間に有意差が見られた。雄の副腎又は選抜された生殖  
21 器官の重量に投与による影響は見られなかった。肉眼的な剖検で唯一目立った肉眼所見  
22 は、1 mg/kg 体重/日投与群の雌に見られた小さな濃い小型暗色調の副腎であった。

23 組織学的検査から、用量相関的な排卵抑制、黄体発達の抑制及び乳頭状子宮内膜過形  
24 成 (papillary endometrial hyperplasia) で示されるように、投与母動物の卵巢及び子  
25 宮に特徴的なプロゲステロン作用が明らかとなった。これらの変化は、0.13 mg/kg 体重  
26 /日以上投与群で有意であった。これらの作用は、MGAのホルモン活性に関連したもの  
27 と考えられた。雄の生殖器官には投与による形態的な変化は見られなかった (Raczniak et  
28 al., 1983)。

29 (参照3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5.a, 3. COMMENTS) 参考資料2-p.24, 42

30 本試験において、母動物では0.06 mg/kg 体重/日上投与群で血清プロラクチン濃度が  
31 有意に増加し、副腎、卵巢及び子宮重量が有意に用量依存的な低下を示したことから、  
32 母動物におけるNOAELは、0.03 mg/kg 体重/日と考えられた。雄及び児動物では、投  
33 与に関連した影響が見られなかったことから、これらに対するNOAELは、最大投与量  
34 である1 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 35 (2) 一世代試験 (イヌ、投与期間; 240日間又は発情まで)

36 雌4匹/群 (年齢不明) のイヌに、1、5、10、20、40、80 µg/kg 体重/日のMGAが240  
37 日間又は発情が起きるまで経口投与された。[非GLP試験] 対照群は設けられなかった。  
38 被験物質が受胎能に及ぼす影響を評価するため、投与期間中又は投与終了後に発情を観  
39 察し、発情期に交配が行われた。  
40

1 20 µg/kg 体重/日以上投与群の全ての雌で発情が抑制された。低用量では、発情に対し  
2 部分的な効果を示したか、又は無影響であった。1 個匹を除き全動物が投与期間中又は  
3 投与終了後に性周期を示したが、性周期が抑制された動物は、10 µg/kg 体重/日投与群の  
4 42 日から 40 µg/kg 体重/日投与群の 157 日まで、投与量の増加に従って次第により長い  
5 間隔の性周期を示した。性周期を示した雌は全て交配され、正常な児を分娩した  
6 (Sokolowski & Van Ravenswaay, 1969a)。

7 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5a) 参考資料 2-p.26

8 本試験において、NOAEL は設定できなかった。

9  
10 (3) 一世代試験 (イヌ、投与期間；分娩予定前 5~16 日間又は妊娠期間中)

11 発情を抑制する最低有効量 100 µg/kg 体重/日匹の MGA が受胎及び妊娠に及ぼす効果  
12 が調べられた。雌 6 匹に分娩予定前の 5~16 日間又は交配日から全妊娠期間中、連日経  
13 口投与された。[GLP 対応試験]

14 被験物質を全妊娠期間中投与した場合に妊娠期間が僅かに延長したが、受胎、妊娠又  
15 は分娩には投与による影響は見られなかった。雌は全て正常に分娩し、出生児及び死産  
16 児の数は 2 群で同じであった。児は全て外見上正常に見えたが、同時期に分娩した無処  
17 置対照群の雌からの児 (雄 277 g、雌 286 g) と比較するとより重かった (分娩前 5~16  
18 日間投与群の平均が雄 314 g、雌 293 g；全妊娠期間中投与群の平均が雄 342 g、雌 325  
19 g)。

20 全妊娠期間中に MGA が投与された群に見られた高い雄/雌の性比は、偶然によるもの  
21 と考えられた (Sokolowski & Van Ravenswaay, 1969b)。

22 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5a) 参考資料 2-p.27

23 [1 用量設定であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

24 [専門委員コメント] 了解しました。

25  
26 (4) 一世代試験 (イヌ、投与期間；交配を含む 2 年間)

27 Beagle 犬 (年齢記載なし) に MGA がゼラチンカプセルで 2 年間経口投与された。

28 0 (雄 3 個匹、雌 10 個匹)、1 µg/kg 体重/日 (雄 3 個匹、雌 20 個匹) 及び 2 µg/kg 体  
29 重/日 (雄 3 個匹、雌 10 個匹) の投与量で 2 年間投与する群及び 8 µg/kg 体重/日 (雄 3  
30 個匹、雌 10 個匹) で 1 年間投与後、更に続けて 4 µg/kg 体重/日を 1 年間投与 (以下こ  
31 の項において「高用量」という。) する群を設けた (投与量、投与期間及び動物数は表 9  
32 に示した)。[非 GLP 試験] 雌には発情期の 120 日後に投与を開始した。雄は同じ投与群  
33 の雌と試験期間中 2 回交配し、高用量群の雄は 1 µg/kg 体重/日投与群の雌ともう一度交  
34 配した。交配、受胎、妊娠、分娩等の受胎率及び同腹児の状況が調べられた。本試験は、  
35 イヌを用いた慢性毒性試験の一部である (7. 慢性毒性試験 (イヌ) 参照)。

36  
37 表 9 イヌの一世代試験における投与量、投与期間及び動物数

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

2		雄3匹、雌10匹
高用量	各1年間*	雄3匹、雌10匹

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

中間及び終了時と殺時、高用量投与群で発情が抑制されたが、全例で投与終了後12~201日以内に発情が戻った。1及び2 µg/kg 体重/日投与群の全ての雌が受胎し、分娩したが、高用量投与群の平均妊娠数は、受胎数の減少及び交配が限られていたことの両方の理由により低下した。妊娠期間に影響は見られなかった。

繁殖成績に関しては、1年目では、8 µg/kg 体重/日までの投与群において、分娩及び同腹児のパラメーターに変化はなかったが、2年目の交配後、高用量投与群で分娩が障害された結果、有意な産児数の減少となった。児に異常は見られなかった。高用量投与群で、雄の児の割合及び平均出生時重量が軽度に低下したが有意差はなかった。全ての群で平均離乳時体重は同程度であった。MGAの雄の受胎能に対する有害作用は認められなかった。

（参照3）（JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5.a, 3. COMMENTS）参考資料2-p.27, 42

本試験において、母動物では、高用量投与群において、発情抑制、分娩障害が見られたことから、母動物に対するNOAELは、2 µg/kg 体重/日と考えられた。

#### （5）一世代試験（牛、投与期間；妊娠90日から分娩後35日までの236日間）（参考試験）

雌63頭の未経産の妊娠Holstein牛（体重不明）に、妊娠90日から分娩後35日までの236日間、0、2 µg/kg 体重/日のMGAが混餌投与された。[非GLP試験]

妊娠、分娩、死産数及び子牛の分娩時体重にMGAの影響は認められなかった。雌牛8頭及び子牛4頭/群の肉眼的及び顕微鏡的観察では、MGAが関与する異常は見られなかった。子宮と及び卵巣の所見は正常範囲内であった（Goyings et al., 1966）。

同様な試験計画で、未経産牛134頭に0（79頭）、2 µg/kg 体重/日（55頭）のMGAが889、736又は371日間混餌投与された（Lauderdale, 1971a）。混餌飼料を除去して分娩させたため、MGAは297~655日間、群によって試験期間の67~74%に当たる期間投与された。

最終投与後の発情期に見られた一時的な受胎率の低下を除き、発情、受胎率及び妊娠率で調べられた繁殖能には投与による影響は見られなかった。MGAが投与された雌牛から生まれた子牛の平均重量（33 kg）は対照群（35 kg）より低下したが、離乳時体重は同程度であった。投与群及び対照群から無作為に選び、終了時にと殺した46 個頭には、卵胞又は黄体の何れの発達にも投与による影響は見られなかった。

（参照3）（JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5a）参考資料2-p.28

[1 用量設定であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

[専門委員コメント] 了解しました。

1 (6) 一世代試験 (牛、投与期間；約 210~774 日齢) (参考試験)

2 雄の子牛に、0 (21 頭)、1 mg/頭 (17 頭) の MGA が約 210 日齢の離乳から 774 日  
3 齢まで混餌投与され、雄牛の受胎能に対する影響が調べられた。繁殖期間は投与  
4 655~745 日後に開始し、雄牛を MGA 1 mg/頭/日が投与された 2 頭の雌と交配させた。

5 対照群と比較して、投与群ではより高い割合での投与群の雄が初回の雌への乗駕を拒  
6 否した。対照群の雄牛と交配した雌牛の受胎率は初回が 74 %、2 回目が 86 %であり、  
7 投与群の雄牛と交配した雌牛ではそれぞれ 85 %と 91 %であった。対照群の雄牛と交配  
8 した雌牛ではの交配後 43 日後の妊娠率は 85 %で、投与群の雄牛と交配した場合は 93 %  
9 であった。

10 MGA が投与された雄牛の精子容積、総精子数、運動精子の割合、精子活力運動性の  
11 程度及び射精までに要した時間がは対照群と比較された同等であった。

12 投与終了 32 日後のと殺時、投与群の雄牛 14 例頭の平均精巣重量は 657 g で対照群  
13 17 例頭は 668 g であった。

14 試験結果から、雄牛の受胎能に明らかな有害作用はないことが示されている  
15 (Lauderdale, 1970)。

16 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5a) 参考資料 2-p.29

17 [1 用量設定であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

18 [専門委員コメント] 了解しました。

19  
20 (7) 発生毒性試験 (ラット、投与期間；妊娠 9~20 日) (参考試験)

21 雌 10 匹/群の SD ラットの妊娠 9~20 日に、2 mg/kg 体重/日 (溶媒記載なし) の MGA  
22 が皮下投与され、妊娠 20 日に母動物はと殺された。[非 GLP 試験]

23 妊娠したのは僅か 8 例/群であった。母動物の体重、着床痕の数 (吸収又は死亡胎児)、  
24 同腹児の重量、児の数/腹及び児の性比に投与による影響を示すものはなかった。生存率、  
25 児の症状及び黄体数は報告されなかった。

26 本試験から MGA の発生毒性について結論は得られなかった (Clark et al., 1963)。

27 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5b) 参考資料 2-p.29

28 [皮下投与であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

29 [専門委員コメント] 了解しました。

30  
31 (8) 発生毒性試験 (ラット、投与期間；妊娠 6 日) (参考試験) ①

32 10 匹/群の妊娠 TUC/SPD ラットの妊娠 6 日に、15、25、50、100 mg/kg 体重の MGA  
33 の持続性徐放製剤が単回皮下投与された。10 例/群の 2 群には溶媒のみが投与された。[非  
34 GLP 試験] 母動物の臨床的行動、体重変化及び摂餌量は記録されず、母体毒性は評価で  
35 きなかった。妊娠 20 日に母動物はと殺された。

36 同腹児重量及び平均児体重は全投与群で低下し、対照群と比較すると、25 mg/kg 体重  
37 以上投与群で有意に低かった。吸収痕数は 15 mg/kg 体重以上投与群で増加し、100  
38 mg/kg 体重投与群で有意差が認められた。骨格異常が 100 mg/kg 体重投与群の各同腹児  
39 に有意に高い割合で見られた。50 及び 100 mg/kg 体重投与群の児の多くに、胸骨分節  
40 の大きさの減少、消失等の胸骨分節変異、視索上骨 (supraoptical bones) の発育不良、

1 恥骨骨化消失遅延 (absence of pubic bone ossification)、切歯孔開裂 (open incisive  
2 formation) 等の発育遅滞が示された。持続性臍ヘルニア (persistent umbilical hernia)  
3 等の内臓異常が 25 mg/kg 体重投与群で増加し、100 mg/kg 体重投与群で最も重篤であ  
4 ったが、50 mg/kg 体重投与群ではそのような異常は記録されなかった。肋骨弯曲異常  
5 (rib curvature) が 100 mg/kg 体重投与群の 6 例、50 mg/kg 体重投与群の 1 例に、短  
6 尾が 100 mg/kg 体重投与群の 2 例に発生したことは、MGA の催奇形性作用を現わして  
7 いると考えられた。25 mg/kg 体重以上投与群で、胎児毒性及び催奇形性に関して直線的  
8 な用量反応関係が見られた (Bollert & Highstrete, 1969)。

9 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5b) 参考資料 2-p.29

10 NOAEL は、持続性徐放剤のトキシコカインेटイクスの情報がないため、設定するこ  
11 とができなかった。

12 [持続性徐放剤の皮下投与であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

13 [専門委員コメント] 了解しました。

#### 14 (9) 催奇形性試験 (ウサギ、投与期間；妊娠 6~18 日)

15 8 匹/群の妊娠 Dutch belted (DB) ウサギの妊娠 6~18 日に、0、0.016、0.064、0.16、  
16 0.4、0.8、1.6、3.2、6.4 mg/kg 体重/日の MGA が経口投与された。陽性対照群には、  
17 MGA 10 mg/ウサギ匹が同じ期間、皮下投与された。[非 GLP 試験] 母動物について一般  
18 状態が毎日、摂餌量及び体重増加量が毎週観察された。胎児を妊娠 28 日に外科的に摘  
19 出し、妊娠率、吸収痕及び浸軟胎児の数、同腹児及び胎児の重量、総胎児数及び生存胎  
20 児数、性比、外表異常並びに内臓及び骨格奇形を基に生殖及び発生への影響が調べられ  
21 た。着床率は調べられなかった。

22 母動物の体重は、0.16 mg/kg 体重/日以下投与群で増加し、より高用量で低下する傾  
23 向を示したが、対照群と比較すると 1.6 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に低い平均値を  
24 示した。母動物毒性に関する他の指標は報告されなかった。

25 MGA は、吸収痕数、浸軟及び死亡胎児数の大幅な増加によって示されるように、0.8  
26 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児毒性を示した。胚死亡率は、3.2 mg/kg 体重/日以上投与  
27 群で 100%に達した。同腹児数は 1.6 mg/kg 体重/日で減少した。生存胎児数、平均同腹  
28 児及び胎児の重量は 0.4 mg/kg 体重/日投与群で減少し、対照群と比較すると 0.8 mg/kg  
29 体重/日以上投与群で有意に低下した。

30 口蓋裂、弯足、臍ヘルニア及び不完全な骨格骨化を含む顕著な催奇形性作用が、0.8  
31 及び 1.6 mg/kg 体重/日で見られた。実験動物、特にウサギではコルチコステロイドは胎  
32 児毒性及び催奇形性を持つことが示されてきている (Walker, 1967) ことから、この胎児  
33 毒性及び催奇形性の影響は、MGA のコルチコステロイド活性に起因していると考えら  
34 れる。1.6 mg/kg 体重/日投与群で雄/雌比が 36%に低下した (Goyings et al., 1975)。

35 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5b, 3. COMMENTS) 参考資料 2-p.30, 43

36 本試験において、胎児で 3.2 mg/kg 体重/日以上投与群で胚死亡率が 100%に達し、0.8  
37 mg/kg 体重/日以上投与群において、生存胎児数、平均同腹児及び胎児の重量が有意に低  
38 下したことから、胎児に対する NOAEL は、0.4 mg/kg 体重/日と考えられた。

1 (10) 催奇形性試験 (ウサギ、投与期間；妊娠 6 日) (参考試験) ①

2 ① 雌 16 匹/群の Dutch belted (DB) ウサギの人工授精後 6 日目に 0、25、50 mg/kg  
3 体重/日の MGA の持続性徐放製剤が単回皮下投与された。母動物は妊娠 28 日に剖検さ  
4 れた。[非 GLP 試験]

5 各投与群の 3、4、7 例のみが妊娠していた。投与群の胚は全て死亡し吸収されてい  
6 たが、溶媒対照群は平均 4 生存胎児及び 1 吸収胚/腹が見られた。

7 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5b) 参考資料 2-p.31

8  
9 ② 雌 20 匹/群の Dutch belted (DB) ウサギの人工授精後 6 日目に、0、5、15 mg/kg  
10 体重の MGA の持続性徐放製剤が単回皮下投与された。胎児を妊娠 28 日に外科的に摘  
11 出した。[非 GLP 試験]

12 15 及び 5 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 28 日にそれぞれ 12 及び 14 例が妊娠し  
13 ていた。15 mg/kg 体重投与群では、調べた 12 腹のうち 1 例だけが生存していたが通  
14 常より小さい胎児であり、平均吸収数/腹及び浸軟胎児/腹は、それぞれ、2.5 と 1.8 であ  
15 った。死亡胎児の形態的な日齢は約 16 日であった。5 mg/kg 体重投与群では、調べた  
16 14 腹のうち 2 腹で 4 例 5 匹が生存していたが通常より小さい胎児であり、1.2 吸収数/  
17 腹及び並びに 2.6 浸軟及び死亡胎児数/腹で、死亡胎児の形態的な日齢は 20 日であった。

18 5 及び 15 mg/kg 体重投与群の母動物の 62 例の生存及び死亡胎児の検査から、58  
19 例に口蓋裂、18 例に外脳症、6 例に両側性水晶体欠損、3 例に不規則な脳形態、  
20 2 例に臍ヘルニア及び無眼瞼並びに 9 例に肥大肝が観察された。脊椎破裂が数例  
21 の胎児に示された。

22 MGA は 15 mg/kg 体重以上で胚障害致死性を、5 mg/kg 体重で胎児毒性を示す。胚毒  
23 性及び発生毒性は、MGA のコルチコステロイド活性に関与するものであると思われた。  
24 母動物の一般状態は報告されなかった (Bollert et al., 1970b)。

25  
26 以上の 2 試験について、NOAEL は設定できなかった。妊娠 6~18 日間の感受性の高  
27 い時期の母動物の全身性暴露を評価する上で必要な MGA の持続性徐放製剤のトキシコ  
28 キネティクスについての情報が得られていない。

29 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.5b) 参考資料 2-p.31

30 [持続性徐放製剤の皮下投与であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

31 [専門委員コメント] 了解しました。

32  
33 (11) 催奇形生殖毒性試験 (ウサギ、投与期間；妊娠/授乳期、幼若期又は成獣期) (参  
34 考試験)

35 ウサギに 0.5 mg/kg 体重/日の MGA (コーンシロップ溶媒) が種々の期間経口投与さ  
36 れ、発生影響が調べられた。本試験の目的は、成熟時の精巣機能及び性機能を調べるこ  
37 とである。比較群には、酢酸トレンボロン又はゼラノールが皮下投与された。各投与期  
38 間において検査した雄ウサギの匹数/群は、妊娠/授乳期 (妊娠 15 日~分娩後 4 週まで)  
39 で 10 匹/群、幼若期 (分娩後 4~12 週) で 10 匹/群、成獣期 (1~2 年目の 12 週間投与)  
40 で 8 匹/群で、妊娠/授乳期に雄を産んだ母動物の数は記載されていない。妊娠/授乳期及

1 び幼若期試験では、生後 25 週齢で産児がと殺された。

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

6 成獣期に MGA が投与された雄の精巣に軽度の精上皮損失が見られた。

7 幼若期に MGA が投与された雄では、FSH 及び LH の基礎濃度が 6 週齢ではより  
8 低かったが 12 週齢では低くなく下せず、エストロンは 6 及び 12 週齢で有意に上昇した。  
9 幼若期に MGA が投与された雄では、精巣上体尾部の貯留精子備蓄が低下したが、これ  
10 は 1 例での所見であり、射精液の精子容積、精子濃度若しくは精子運動性又は精子産生  
11 に変化は見られなかった (Rajpert-De Meyts et al., 2001)。

12 (参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.4-p.82) 参考資料 3-p.67

13 [MGA は、1 用量設定であることから、参考試験として取扱いたいと考えております。]

14 [専門委員コメント] 了解しました。

## 15 16 10. 免疫毒性試験

17 MGA は顕著なかなりの (significant) グルココルチコイド活性を有し、ハムスター  
18 頬袋の肉芽腫の誘導にヒドロコルチゾンとほぼ同じ能力を有する (Duncan et al., 1964)。  
19 ヒトでは、デキサメタゾンの約 1/40 の血清コルチゾール濃度抑制活性を有する (Nugent  
20 et al., 1975)。実験動物を用いた試験において、高用量の MGA は、ヒドロコルチゾン、  
21 メチルプレドニゾロンのような高用量のグルココルチコイドと同程度の抗炎症及び免  
22 疫抑制を示した (Kountz & Wechter, 1977)。

23 MGA の免疫毒性試験を表 10 にまとめた。

24  
25 表 10 免疫毒性試験の概要

試験	動物種	投与量	概要
1	不明	高用量 (不明)	高用量の MGA は、 <del>高用量のグルココルチコイド (ヒドロコルチゾン及びメチルプレドニゾロンのような) と同程度の抗炎症及び免疫抑制を示した。</del>
21	不明	11 mg/kg 体重	クロトンオイル注射による炎症性浮腫の低減。
32	ラット	不明	MGA は、ラットの後肢浮腫の誘導及びアジュバント誘導性関節炎の緩和はにメドロキシプロゲステロンより強い作用を示した。
43	ラット	4 及び 16 mg/kg 体重/日	アレルギー性脳症の実験モデルにおいて、4 mg/kg 体重/日投与で麻痺の開始を遅らせ、16 mg/kg 体重/日投与で、完全に抑制した。
54	不明	5 及び 25 mg/kg 体重/週	25 mg/kg 体重/週 <del>の</del> 3 回/週の皮下投与で、脾臓の萎縮 (25 %)、胸腺の退縮 (15 %)、末梢 WBC の減少等の有害な免疫抑制作用が観察された。5 mg/kg 体重/週 <del>の</del> の投与ではこれらの作用は観察されず、抗体産生には影響さ <del>れ</del> な <del>か</del> った。



65	ウサギ及びイヌ	50 mg/週 (ウサギ) 及び <u>1日2回</u> 40~360 mg/kg 体重 (イヌ)	ウサギにおいてでは同種異系皮膚移植片の生存を延長、イヌでは <u>2回/1日の投与では異同種異系腎移植の生存の延長なし。</u>
76	ラット	5~50 mg/kg 体重/日	抗リンパ球血清との併用により、同種異系心臓移植の生存を用量相関依存性的に延長。
87	雌カニクイザル	25 µg/kg 体重/日以下	<del>血漿コルチゾールの濃度抑制は認められなかった。一方、5 µg/kg 体重/日では、</del> <u>がプロゲステロン作用の最小有効投与量であったのに対して、これを上回る左記用量でも血漿コルチゾールの濃度抑制は認められなかった。</u>
98	未経産牛	0.245 mg/kg 体重/日、 <u>2.5ヶ月間</u>	慢性長期間投与で免疫抑制による明瞭らかな有害作用を示さなかったが、血清中の内因性コルチコステロイド濃度は正常値の 50% に抑制された。
109	雌牛	不明	大腸菌の注入後、子宮の感染耐性抵抗性活性に大きな影響を及ぼさなかった。
1110	未経産牛 (24頭/群)	0 及び 0.5 mg/日 (混餌投与)	MGA を 14 日間投与し、 <u>中程度の軽いアレルギー誘発を起こす Mannheimia haemolytica</u> (牛に呼吸器疾患を引き起こす細菌) を接種した。接種 138 時間後にと殺し、肺を調べた。対照群と比較するとして、 <u>投与群ではアレルギー反応が増大し、と殺後、より多くの牛 (頭数不明) により重篤な肺損傷病変が認められた。</u>

1 (参照 3、4) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.6; JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.5 Immunotoxicity-p.83) 参考資料 2-p.32; 3-p.68

2  
3 JECFA では、以上のことから、MGA がはプロゲステロン作用の最小有効投与量では  
4 免疫毒性作用は持たないと結論している考えられる。

5  
6 11. ヒトにおける知見

7 臨床試験成績から、MGA を大量連日投与しても、ヒトにおける耐容性が十分に良い  
8 ことが示されている (表 11)。

9 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.3) 参考資料 2-p.33

10  
11 表 11 ヒト臨床試験の概要

投与対象	投与量及び期間	投与経路	概要
男女各 4 名	≒20 mg/ヒト	不明	<u>20 mg/ヒトの投与において、血漿コルチゾール濃度が投与前の 20 %にまで抑制された。</u> 副腎反応性の抑制に関する NOAEL は 10 mg/ヒトであった。

子宮内膜腺がんを有する女性3名	20~60 mg/日、5~21ヶ月間	不明	悪性腫瘍の顕著な退縮。肝機能、Hb 又は血中尿素窒素 <u>BUN</u> 濃度には明らかな悪影響は認められなかった。
がん患者 37名	100~300 mg/ヒト/日以上、2~26 週間	不明	食欲増進 (患者の 35%)、顔のむくみ (24%)、血圧の上昇 (14%)、血中尿素窒素 <u>BUN</u> の増加 (27%)、浮腫 (16%) 等
女性 (人数不明)	5、7.5、10 mg/日	経口	7.5 mg/日以上 <u>の投与</u> で月経開始の遅延。 <u>NOAEL は 5 mg/日 (80 µg/kg 体重/日) の投与ではあ遅延しなかった。</u>
ボランティア 3名	2.5 mg/日 (エチニルエストラジオール 0.05 mg/日を併用)	不明	子宮内膜の腺及び血管の発達抑制 (過形成の抑制)。
エストロゲン服用投与無月経女性 11名	5、7.5、10 mg の単回投与又は 2.5 mg/日の 5 回投与 (42 µg/kg 体重/日相当量)	不明	消退出血が見られた。
詳細不明	10 mg/ヒト	不明	副腎の反応性を抑制しない用量が <u>である 10 mg/ヒト (体重 60 kg 換算すると、0.166 mg/kg 体重/日相当) が免疫抑制作用の NOAEL と見なす推定することができる。</u>

1

2 Ⅲ. 食品健康影響評価 (事務局素案)

3 1. 国際機関等の評価書

4 (1) JECFA 評価書

5 ① 2000年のJECFA 会合の評価 (2000年) の概要

6 MGA 残留物の安全性を評価する際、最も適切なエンドポイントは、非ヒト霊長類に  
7 おけるプロゲステロン活性であると結論した。カニクイザルの雌の月経周期に及ぼす  
8 MGA の最小有効投与量 (minimally effective dose) である 5 µg/kg 体重/日に安全係数  
9 200 を適用することにより、0~0.03 µg/kg 体重/日の ADI がを設定されたしている。こ  
10 の安全係数 200 は、ADI が明瞭確な NOAEL に基づいていないために用いられた。

11 (参照 3) (JECFA, 54<sup>th</sup>, 4.EVALUATION) 参考資料 2-p.44

12

13 ② 2009年のJECFA 会合におけるの評価の要旨 (2009年) の概要

14 2009年の JECFA において よる再評価された際の要旨概要 は以下のとおりである。

15 ・ in vitro 受容体試験により、MGA がはプロゲステロン活性と及びグルココルチ  
16 コイド活性の両方を有し、これらが MGA の主要なホルモン活性である。また、一  
17 方、MGA は、in vitro におけるでのエストロゲン活性は比較的高濃度でにおいて  
18 弱いエストロゲン活性しか示さない。

19 ・ 食品中からの MGA 暴露による後のヒト血漿中 MGA 濃度に関する実測データは  
20 ない。各種動物及びヒトにおける吸収及び代謝のデータにおける類似性から推定し

1 た、上記ADIの上限値(0.03 µg/kg 体重/日)をヒトが摂取した時の血漿中MGA  
2 濃度の推定値、又はヤウサギにおけるMGAを経口投与した時後の血漿中MGA濃  
3 度実測値から推定すると、上記ADI上限値がデータとエストロゲン活性との関係か  
4 ら、MGAが投与された牛肉動物の肉を摂取によりしたヒトにおいて、MGAの残留  
5 がエストロゲン作用を及ぼす可能性は非常に低い示すおそれは殆どない。

- 6 • MGAには *in vitro* でも及び *in vivo* でも遺伝毒性はなく、MGAによる閾値のな  
7 い発がんメカニズムが何らかの影響を及ぼす可能性はあるとは思われない。
- 8 • プロゲステロゲンの活性に関しては、エストロゲンと及びプロゲステロトゲンの  
9 の併用経口避妊薬又はホルモン補充療法によりプロゲステロゲンに暴露されたヒト  
10 において、プロゲステロンのプロモーター作用によりヒトの乳がんのリスクがの小  
11 さいが有意にな上昇することが疫学的根拠から示唆されて見られている。プロゲス  
12 トゲン様作用物質は、イニシエーターとしてよりもプロモーターとして作用する  
13 ことが示唆されている。しかしながら、プロゲステロゲン活性による推定に基づ  
14 と、ヒトが肉を摂取することにより上記ADI上限値が投与された肉をヒトが消費暴  
15 露されたとしても、薬理的に活性を示すような摂取量やプロゲステロン受容体に  
16 何らかの影響を及ぼす残留MGA濃度摂取量には至らない。

17 また、MGAがプロラクチン分泌を刺激することによりマウスに乳腺腫瘍を誘起  
18 発するNOAELに対して、上記ADI上限値の暴露は十分な安全域がある。

- 19 • MGAのグルココルチコイド活性と及び免疫抑制作用に関しても、上記ADI上限  
20 値の暴露は十分な安全域がある。

21 全体として総合的に見て、新たなデータからはADIを見直す必要はためのいかなる根  
22 拠も提供しないとJECFAでは結論しているた。

23 (参照4)(JECFA, 70<sup>th</sup>, 4.EVALUATION-p.87) 参考資料2-p.72

#### 24 【とけこみ】

25 2009年のJECFAによる再評価の概要は以下のとおりである。

- 26 • MGAはプロゲステロン活性及びグルココルチコイド活性の両方を有し、これら  
27 がMGAの主要なホルモン活性である。一方、MGAは、*in vitro*での比較的高濃度  
28 においても弱いエストロゲン活性しか示さない。
- 29 • 食品からのMGA暴露後のヒト血漿中MGA濃度に関するデータはない。各種動  
30 物及びヒトにおける吸収及び代謝における類似性から推定した、ADIの上限値(0.03  
31 µg/kg 体重/日)をヒトが摂取した時の血漿中MGA濃度やウサギにおけるMGA経  
32 口投与後の血漿中MGA濃度データとエストロゲン活性との関係から、MGAが投  
33 与された動物の肉を摂取したヒトにおいて、MGAの残留がエストロゲン作用を示  
34 すおそれは殆どない。
- 35 • MGAは *in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性はなく、閾値のない発がんメカニズムが  
36 何らかの影響を及ぼす可能性はあるとは思われない。
- 37 • プロゲステロゲンの活性に関しては、エストロゲン及びプロゲステロゲンの併用  
38 経口避妊薬又はホルモン補充療法によりプロゲステロゲンに暴露されたヒトにおい  
39 て、乳がんのリスクの小さいが有意な上昇が見られている。プロゲステロゲン様作  
40 用物質は、イニシエーターとしてよりもプロモーターとして作用することが示唆さ

1 れている。しかしながら、プロゲステロゲン活性による推定に基づく、ヒトが肉  
2 を摂取することにより ADI 上限値を暴露されたとしても、薬理的に活性を示すよ  
3 うな摂取量やプロゲステロン受容体に何らかの影響を及ぼす摂取量には至らない。

4 また、MGA がプロラクチン分泌を刺激することによりマウスに乳腺腫瘍を誘起  
5 する NOAEL に対して、ADI 上限値の暴露は十分な安全域がある。

- 6 ・ MGA のグルココルチコイド活性及び免疫抑制作用に関して、ADI 上限値の暴露  
7 は十分な安全域がある。

8 総合的に見て、新たなデータは ADI を見直すためのいかなる根拠も提供しないと結論  
9 した。

10 (参照 4) (JECFA, 70<sup>th</sup>, 4.EVALUATION-p.87) 参考資料 2-p.72

## 11 12 (2) EFSA 評価書 EU における取扱い等

13 1989 年、EC は、成長促進を目的とする、特に抗甲状腺、エストロゲン又は黄体ホ  
14 ルモンの活性を有する物質の家畜への投与を禁止した。結果として、肉の生産にお  
15 いて成長促進を目的として、エストラジオール-17β、プロゲステロン、テストステロン、ゼ  
16 ラノール、酢酸トレンボロン及び MGA のを単独又は複合製剤を併用で使用することが  
17 禁止された。1999 年に SCVPH (≠The Scientific Committee on Veterinary Measures  
18 relating to Public Health) は、ホルモンの本質的な観点及び疫学的所見の検討から、こ  
19 れら 6 種類のホルモンの何れにも閾値は設定することができないとの判断し、意見を取  
20 りまとめた。MGA については、利用可能な情報は MGA を投与された動物由来の食肉  
21 及び食肉製品の消費者に対するリスクの定量的な推定のためには不十分であるとされ  
22 た。

23 その評価この意見は 2000 及び 2002 年でもに再検討されたが、結論は変わることは  
24 なかった。

25 (参照 8~10) (EC Opinion 1999, 2000, 2002) 参考資料 7-p.110, 115, 122; 8-p.130, 132; 9-p.145

26 更にその後、2007 年に EFSA の CONTAM 委員会パネル (The Panel on  
27 Contaminants in the Food Chain) は、これらエストラジオール-17βを除く 65 種類の  
28 ホルモンについて、2002 年から現在の意見書作成までの 2007 年初めの 2~3 ヶ月間ま  
29 だに得られた科学文献を評価した。

30 ステロイドホルモンの複雑な作用機構及びを理解することは、未だ科学的な研究の課  
31 題であり、ホルモンの恒常性を調節する遺伝毒性複雑なゲノム及び非遺伝毒性ゲノム機  
32 構に関するへの見解新しい知見が定まっていなこと、現れてきている状況である。

33 また、残留物を分析するための高感度で再現性のよい手法が必要であること、成長促  
34 進ホルモンの使用を認可した国々における、実際の使用条件下での牛可食組織中の残留  
35 物の量及び性質を定量測定するサーベイランス検査が調査はなされていないことから、  
36 赤肉 (red meat) の消費とホルモン依存性の乳がん及び前立腺がんとの間の相関を示す  
37 疫学的データを示す文献が増加してきているが、数多くの交絡因子が存在するため、牛  
38 肉中の残留ホルモンの残留のがんのリスクに対する貢献度寄与がは現在不明である。

39 以上のことから、本委員会 CONTAM パネルは、一般公開公表されている新しいデー  
40 タからは、リスクを明らかにすることになる特徴付けのために有益な定量的情報がを

1 得られなかったと結論し提供しないため、SCVPH の先の評価上述の意見（1999、2000  
2 及び2002年）の改訂を提唱していないは必要でないとしている。

3 (参照 11) (EFSA Opinion 2007) 参考資料 10-p.147

#### 4 【とけこみ】

5 1989年、ECは、成長促進を目的とする、抗甲状腺、エストロゲン又は黄体ホルモンの  
6 活性を有する物質の家畜への投与を禁止した。結果として、肉の生産において成長促  
7 進を目的として、エストラジオール-17β、プロゲステロン、テストステロン、ゼラノール、  
8 酢酸トレンボロン及びMGAを単独又は併用で使用することが禁止された。1999  
9 年にSCVPH (The Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public  
10 Health) は、これら6種類のホルモンの何れにも閾値は設定することができないとの意  
11 見を取りまとめた。MGAについては、利用可能な情報はMGAを投与された動物由来  
12 の食肉及び食肉製品の消費者に対するリスクの定量的な推定のためには不十分である  
13 とされた。

14 この意見は2000及び2002年に再検討されたが、結論は変わらなかった。

15 (参照 8~10) (EC Opinion 1999, 2000, 2002) 参考資料 7-p.110, 115, 122; 8-p.130, 132; 9-p.145

16 その後、2007年にEFSAのCONTAMパネル (The Panel on Contaminants in the  
17 Food Chain) は、エストラジオール-17βを除く5種類のホルモンについて、2002年から  
18 2007年初めまでに得られた科学文献を評価した。

19 ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究の課題で  
20 あり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、  
21 現れてきている状況である。

22 また、成長促進ホルモンの使用を認可した国における、実際の使用条件下での牛可食  
23 組織中の残留物の量及び性質を測定するサーベイランス調査はなされていない。赤肉  
24 (red meat) の消費とホルモン依存性の乳がん及び前立腺がんとの間の相関を示す疫学  
25 的データを示す文献が増加してきているが、数多くの交絡因子が存在するため、肉中の  
26 残留ホルモンの寄与は不明である。

27 以上のことから、CONTAMパネルは、公表されている新しいデータは、リスクの特  
28 徴付けのために有益な定量的情報を提供しないため、SCVPHの上述の意見(1999、2000  
29 及び2002年)の改訂は必要でないとしている。

30 (参照 11) (EFSA Opinion 2007) 参考資料 10-p.147

## 31 32 2. 本委員会のADI設定

33 各種遺伝毒性試験により、MGAは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないもの  
34 と考えられた。マウスを用いた発がん性試験において、MGAにより乳腺腫瘍が誘起発  
35 されたが、これはMGAの直接作用ではなく、MGAにより分泌されたプロラクチン作  
36 用であることがプロラクチン阻害剤を用いた試験で明らかにされた。したがって、ADI  
37 を設定することは可能であると考えられた。

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



1 別紙 1. JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	10 日間亜急性毒性試験	0.033、0.166、0.33、1.3、3、5、7.5 (経口投与)	4.2 (最小有効投与量) 発情抑制
	20 日間亜急性毒性試験	0、0.25、0.5、2.5、5、10、15、20、25、40 (混餌投与)	設定できず C3Han/f マウスで乳腺発達の高 い。
	20 日間亜急性毒性試験	0、0.5、1.5、2.5、5、19、25 (混餌投与) + MEA	設定できず。 血清プロラクチン濃度及び乳腺発達の上昇
	20~21 日間急性毒性試験	0、0.05、0.25、0.5、1.5、2.5、5、25 (混餌投与)	1.5 体重増加
	30 日間亜急性毒性試験	0、1、3、10、30 (強制経口投与)	1 黄体無形成
	1 年間発がん性試験	0、0.5、1.5、2.5、5、10、15、25 (混餌投与) + MEA 100 µg/マウス/日 (皮下投与)	設定できず。 血清プロラクチン濃度の上昇
	24.5 ヶ月間発がん性試験	0、0.017、17 (混餌投与)	— 乳腺がんの僅かでは有意ではない増加
	27 ヶ月発がん性試験	0、0.5、1、1.5、2.5、5、10、15、25 (混餌投与)	1 乳腺腫瘍増加
	29 ヶ月間発がん性毒性試験	0、0.5、1、1.5、2.5、5、10、15、25 (混餌投与) + MEA 100 µg/マウス/日 (皮下投与)	0.5 乳腺腫瘍発生
	33 ヶ月間発がん性試験	0、0.017、17 (混餌投与)	— 乳腺がんの増加
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、1、3、10 (強制経口投与)	設定できず。 副腎、子宮及び卵巣重量の低下
	90 日間亜急性毒性試験	0、0.015、0.15、0.3 (混餌投与)	0.015 (最小有効投与量) 病理組織学的変化 (乳腺腫大)
	90 日間亜急性毒性試験	0、0.055 (混餌投与)	設定できず。 副腎、卵巣及び精巣重量の低下
	一世代試験 (投与期間 ; 交配前~離乳)	0、0.03、0.06、0.13、0.25、1 (混餌投与)	0.03 繁殖毒性

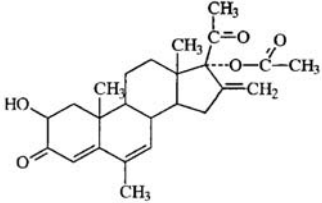
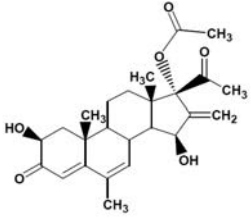
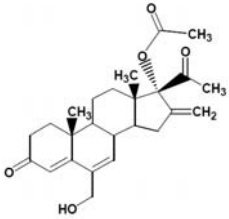
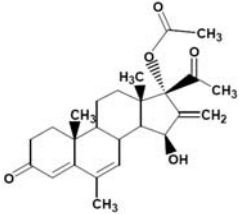
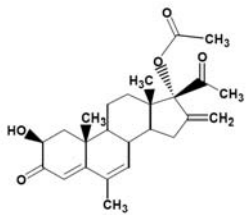
	発生毒性試験（投与期間；妊娠9～20日）	2（皮下投与）	設定されず。
ウサギ	22日間亜急性毒性試験	20 （筋肉内投与）	設定できず。 コレステロール、血糖値、乳酸脱水素酵素及びALP活性の上昇、肝腫大、筋肉萎縮及び副腎萎縮、グリコーゲン沈着、細胞質空胞化を伴う肝細胞腫脹、副腎球状帯の顆粒の減少
	催奇形性試験（投与期間；妊娠6～18日）	0、0.016、0.064、0.16、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4 （経口投与）	児動物：0.4 発生毒性（生存胎児数、平均同腹児及び胎児重量の低下）
イヌ	29日間亜急性毒性試験	0、1、3、10 （経口投与）	設定できず。 体重の軽度の低下及び摂餌量の増加、肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに副腎重量の低下、肝臓、尿細管上皮及び副腎束状層の蒼白化細胞質を有する細胞の出現
	2年間慢性毒性試験	0、0.001、0.002、0.008/0.004 （経口投与）	0.001 ホルモン活性
	一世代試験（投与期間；240日間又は発情まで）	0.001、0.005、0.01、0.02、0.04、0.08 （経口投与）	設定できず。 （NOAELを求めるには不十分な試験であるとされた。）
	一世代試験（投与期間；分娩予定前5～16日間又は妊娠期間中）	0.01（経口投与）	設定できず。 児の体重増加
	一世代試験（投与期間；交配を含む2年間）	0、0.001、0.002、0.008/0.004 （経口投与）	0.002 雌の繁殖能（発情抑制、分娩障害）
サル	投与試験（一月経周期；35日間まで）	0、0.0015、0.015、0.075、0.15 （経口投与）	0.0015 排卵抑制
	投与試験（一月経周期；35日間まで）	0、0.0025、0.005、0.01 （経口投与）	設定できず。 LHの抑制
	投与試験（三連続月経周期；最大105日間）	0、0.005、0.01、0.025 （経口投与）	0.005（最小有効投与量） 月経周期の変化
牛	投与試験（発情後15～116日間）	0.00016、0.0007、0.0011 （混餌投与）	設定できず。 発情抑制



投 与 試 験 (2.5~11.3 月 齡)	0、0.0018 (混餌投与)	設定できず。 ホルモン濃度変化
一世代試験 (投与 期間 ; 妊娠 90 日か ら分娩後 35 日ま での 236 日間)	0、0.002 (混餌投与)	異常は見られなかった。
一世代試験 (投与 期間 ; 約 210 日齡 ~774 日齡)	0、1 mg/頭	異常は見られなかった。
毒性学的 ADI		0~0.00003 mg/kg 体重/日 NOAEL : 0.005 mg/kg 体重/日 SF : 200
毒性学的 ADI 設定根拠資料		サル亜急性毒性試験 (三連続月経周期 間)
ADI		0~0.00003 mg/kg 体重/日

1

1 別紙 2. 代謝物略称

略称	化学名
2 $\alpha$ -hydroxy-MGA	17-acetoxy-2 $\alpha$ -hydroxy-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione 
代謝物 B	2 $\beta$ ,15 $\beta$ -dihydroxy-MGA 
代謝物 C	6-hydroxymethyl-MGA (17-acetoxy-6-hydroxymethyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione) 
代謝物 D	15 $\beta$ -hydroxy-MGA 
代謝物 E	2 $\beta$ -hydroxy-MGA 

1 <検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
EFSA	欧州食品安全機関
FSH	卵胞刺激ホルモン
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析
GLP	優良試験所基準
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS (LC/MS)	高速液体クロマトグラフィー/質量分析
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LH	黄体形成ホルモン
LOD	検出限界
LOQ	定量限界
NMR	核磁気共鳴
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期 (血中濃度半減期)
WBC	白血球数

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平  
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. Merck Index
- 5 3. JECFA: Melengestrol Acetate: Toxicological evaluation of certain veterinary drug  
6 residues in food. The fifty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee  
7 on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 2000; 45 [JECFA, 54<sup>th</sup>と略す]
- 8 4. JECFA: Melengestrol Acetate: Toxicological evaluation of certain veterinary drug  
9 residues in food. The seventieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee  
10 on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 2009; 61: 69~92 [JECFA, 70<sup>th</sup>と  
11 略す]
- 12 5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and  
13 Nutrition Paper 41/13. (2000) [FAO FNP 41/13 と略す]
- 14 6. JECFA: Melengestrol Acetate: Evaluation of certain veterinary drug residues in  
15 food. The sixty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food  
16 Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 2004; 925: 22~26 [JECFA, 62<sup>nd</sup>と略す]
- 17 7. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and  
18 Nutrition Paper 41/16. (2004) [FAO FNP 41/16 と略す]
- 19 8. EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the Scientific Committee on Veterinary  
20 Measures Relating to Public Health. Assessment of Potential Risks to Human  
21 Health From Hormone Residues in Bovine Meat and Meat Products. 1999
- 22 9. EUROPEAN COMMISSION. Review of Specific Documents Relating to the  
23 SCVPH Opinions of 30 April 99 on the Potential Risks to Human Health from  
24 Hormone residues in Bovine Meat and Meat Products. 2000
- 25 10. EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the Scientific Committee on Veterinary  
26 Measures Relating to Public Health on Review of Previous SCVPH opinions of 30  
27 April 1999 and 3 May 2000 on the Potential Risks to Human Health from Hormone  
28 Residues in Bovine Meat and Meat Products. 2002
- 29 11. EFSA: Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a  
30 request from the European Commission related to hormone residues in bovine meat  
31 and meat products. The EFSA Journal 2007; 510:1~62

32