

(案)

## 動物用医薬品評価書

酢酸メレンゲステロール

2011年2月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○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
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄試験）及び代謝試験	7
(1) 薬物動態試験（ウサギ、排泄、経口投与）	7
(2) 薬物動態試験（ウサギ、分布・胎盤通過性、経口投与）	7
(3) 薬物動態試験（牛、分布・排泄、混餌投与）	7
(4) 薬物動態試験（ヒト、排泄、経口投与）	8
(5) 代謝試験（ラット）	9
(6) 代謝試験（ウサギ）	9
(7) 代謝試験（ヒト）	9
(8) MGA 代謝物の同定及び代謝経路	10
2. 残留試験	11
(1) 残留試験（牛）①	11
(2) 残留試験（牛）②	12
(3) 残留試験（牛）③	12
(4) 残留試験（牛）④	12
(5) 残留試験（牛）⑤	13
(6) 残留マーカーについて	13
(7) 未変化体の残留（牛）	13
(8) MGA 及び代謝物の生物活性	14
3. 遺伝毒性試験	15
4. 単回投与毒性試験	17
(1) 急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）	17
(2) ウサギ皮膚刺激性試験	18

1	5. 亜急性毒性試験	18
2	(1) 30日間亜急性毒性試験(マウス)	18
3	(2) 10日間亜急性毒性試験(マウス)(参考試験)	18
4	(3) 20~21日間亜急性毒性予備試験(マウス)(参考試験)	19
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	6. ホルモン作用に関する試験	24
13	(1) 投与試験(サル)①	24
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)	28
18	7. 慢性毒性試験	28
19	(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	28
20	8. 発がん性試験	30
21	(1) 24.5ヶ月間発がん性試験(マウス)	30
22	(2) 33ヶ月間発がん性試験(マウス)	31
23	(3) 27ヶ月間発がん性試験(マウス)	31
24	(4) 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験(マウス)	33
25	(5) 29ヶ月間発がん性試験(マウス)	33
26	(6) 発がん性に関するその他の知見	35
27	9. 生殖・発生毒性試験	35
28	(1) 一世代繁殖生殖毒性試験(ラット、投与期間;交配前~離乳)	35
29	(2) 一世代繁殖生殖毒性試験(イヌ、投与期間;240日間又は発情まで)(参考試	
30	験)	37
31	(3) 一世代繁殖生殖毒性試験(イヌ、投与期間;分娩予定前5~16日間又は妊娠	
32	期間中)(参考試験)	37
33	(4) 一世代繁殖生殖毒性試験(イヌ、投与期間;交配を含む2年間)	37
34	(5) 一世代繁殖試験(牛、投与期間;妊娠90日から分娩後35日までの236日間)	
35	(参考試験)	38
36	(6) 一世代繁殖試験(牛、投与期間;約210~774日齢)(参考試験)	39
37	(7) 発生毒性試験(ラット、投与期間;妊娠9~20日)(参考試験)	39
38	(8) 発生毒性試験(ラット、投与期間;妊娠6~20日)(参考試験)④	40
39	(9) 催奇形発生毒性試験(ウサギ、投与期間;妊娠6~18日)	40
40	(10) 催奇形性試験(ウサギ、投与期間;妊娠6日)(参考試験)④	41

1	(1 1) 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)	
2	(参考試験) .....	42
3	1 0. 免疫毒性試験 .....	43
4	1 1. ヒトにおける知見 .....	44
5		
6	Ⅲ. 食品健康影響評価 (事務局素案) .....	46
7	1. 国際機関等の評価書 .....	46
8	(1) JECFA 評価書 .....	46
9	(2) EFSA 評価書-EU における取扱い等 .....	47
10	2. 本委員会の ADI 設定 .....	49
11	3. 食品健康影響評価について .....	50
12		
13		
14	別紙 1. JECFA における各種試験の無毒性量等の比較 .....	51
15	別紙 2. 代謝物略称 .....	54
16	・ 検査値等略称 .....	55
17	・ 参照 .....	56
18		
19		
20		

1 <審議の経緯>

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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）  
小泉 直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

(2011年1月6日まで)

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\*：2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\*：2011年1月13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 文至  
能美 健彦 渡邊 敏明

8

9

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

## 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

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  $C_{25}H_{32}O_4$

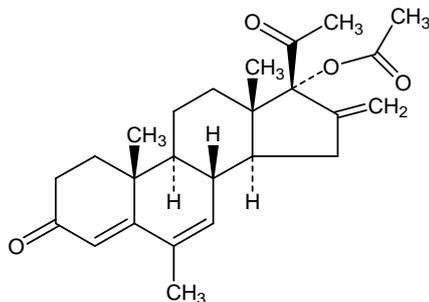
19

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、合成プロゲステロゲンであり、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。

32 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。

<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)

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

## II. 安全性に係る知見の概要

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ある。 (参照 1、3~24)

### 1. 薬物動態試験 (吸収・分布・代謝・排泄試験) 及び代謝試験

#### (1) 薬物動態試験 (ウサギ、排泄、経口投与)

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 15 % 及び糞中 44 %) が排泄された。消失率は 1 日目が消失のピークで、7 日目では 0.1 % 未満であった。7 日目までに、投与された放射活性の 59 % (尿中 15 % 及び糞中 44 %) が排泄された。

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

(参照 xx) [参考資料 23-p.467; 見直し資料 2-3.0 Pharmacokinetic and Metabolic Studies -[2]]

#### (2) 薬物動態試験 (ウサギ、分布・胎盤通過性、経口投与)

~~妊娠 14~27 日の 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) 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、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 と測定されたであった。胎児 4 例の該当対応する組織中濃度の MGA 量は、筋肉では 0.88~0.101.00 µg/kg、肝臓では 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。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) 未満であった。

本試験から、MGA は胎盤通過性を有していることが確認された (Lange et al., 2002)。

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

(参照 xx) [参考資料 11-p.157; 追加文献 1]

#### (3) 薬物動態試験 (牛、分布・排泄、混餌投与)

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 [<sup>3</sup>H-6-methyl] 標識 MGA (以下「<sup>3</sup>H-MGA」という。) ~~を~~ 21 日間、他の 1 頭には <sup>14</sup>C-MGA ~~を~~ 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 GLP 試験]

用いた燃焼法ではトリチウムの回収は低く、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。糞及び尿中に排泄された放射活性比は約 6:1 であった。

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

9 組織及び器官中の MGA の分析によりでは、重要な 4 種類の臓器又は組織のうち肝臓  
 10 で最高総放射活性が肝臓（平均 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ ）及び脂肪（7.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）に見られ  
 11 （平均 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ ）、次が脂肪であった（7.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ ）。排泄器官の  
 12 中では、最高濃度が消化管壁（2~11  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ ）で見られ、次が唾液腺（3  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
 13  $^3\text{H-MGAeq}$ ）、腎臓（1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ ）であった。乳腺、卵管、副腎及び胸腺には、  
 14 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$  を超える濃度の  $^3\text{H-MGA}$  が検出されたが、他の全ての組織では約 1  
 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ （筋肉 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ ）であった。検出限界（LOD）は、0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
 16  $^3\text{H-MGAeq}$  であった。

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

18 （参照 xx） [参考資料 12-p.168; 追加文献 2]

19 （参照 xx） [参考資料 23-p.467, 470; 見直し資料 2- 3.0 Pharmacokinetic and Metabolic Studies - [1], 4.0  
 20 Residue Depletion Studies - [6]]

21  
 22 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  
 23 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）。

24  
 25 表 1  $^3\text{H-MGA}$  を投与した牛の組織中総残留 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$   $^3\text{H-MGAeq}$ )

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

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

27 （参照 5） [参考資料 4-p.78; FAO FNP41/13]

28  
 29 (4) 薬物動態試験（ヒト、排泄、経口投与）

30 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)  
 31 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投与後 3~7 日に、  
 32 高用量を投与された女性では投与後 5~12 日間に尿及び糞を採取した。放射活性の排泄  
 33 率は投与 1 日後に急速に低下し、排泄は 10 日以内に概ね完了した。尿及び糞から回収  
 34 された総放射活性は 44~87 %（平均 74 %）であった。尿排泄率は高用量と低用量で同  
 35 程度であったが、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

1 日、高用量では1日未満であった (Cooper, 1967; Cooper et al., 1967)。

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

3 (参照 xx) [参考資料 23-p.467; 見直し資料 2-3.0 Pharmacokinetic and Metabolic Studies - [3]]

#### 4 5 (5) 代謝試験 (ラット)

6 アロクロール誘導ラット肝マイクロソームを用いた MGA の *in vitro* 生体内変換試験に  
7 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、  
8 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  
9 (Metzler, 1999)。

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

#### 11 12 (6) 代謝試験 (ウサギ)

13 <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  
14 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、硫酸抱合体が得られた。  
15 種々の抱合体の重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。し、  
16 当時の標準による従った物理学的測定及び微量化学反応による主要代謝物の同定が試  
17 みられた。

18 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  
19 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、硫酸抱合体は  
20 僅か 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  
21 フィーの溶出プロファイルから、2 種類の主要なピーク及び数多くの小さなピークが認  
22 められた。ピークの一つは、MGA の 6 メチル水酸化代謝物 (17-acetoxy-6-  
23 hydroxymethyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione ; 以下「代謝物 C」という。)   
24 であり、グルクロ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  
25 物は、17-acetoxy-2 $\alpha$ -hydroxy-6-methyl-16-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione (以  
26 下「2 $\alpha$ -hydroxy-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  
27 性ピーク及び糞中に排泄された放射活性物の同定は試みられなかった (Cooper, 1967)。

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

29 (参照 xx) [参考資料 23-p.467; 見直し資料 2-3.0 Pharmacokinetic and Metabolic Studies - [2]]

#### 30 31 (7) 代謝試験 (ヒト)

32 <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  
33 抱合代謝物の処理がされた。

34 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  
35 テロイドであった。抱合体の約25 %が~~グルクロニド~~グルクロン酸抱合体で、14 %が硫酸  
36 抱合体であった。残る加水分解物は同定されなかった。尿の遊離非抱合化分画及び抱合  
37 体化分画をセライトカラムによるクロマトグラフィーで分離後したところ、22ピークが  
38 得られ、少なくとも13種類の異なった代謝物を示してが含まれていた。代謝物の一つは、  
39 2 $\alpha$ -hydroxy-MGAと同定された。この代謝物は抱合体及び非抱合体で存在し、投与され  
40 た<sup>14</sup>C-MGAの約2 %を占めた。代謝物Cは検出されなかった。投与された<sup>14</sup>C-MGAの約

1 11%に、残る12種類の代謝物に関与して含まれていたが、化学構造は同定できな  
2 った。全ての代謝物はMGAのステロイド骨格そのものを保持していると推定された。代  
3 謝物の一つはMGAより極性が低く、他はモノ、ジ又はトリ水酸化誘導体で、そのうち少  
4 なくとも7種類の代謝物には極性から一つ以上の水酸基が存在すると推測された。7種類  
5 の化合物は、親化合物の4,6-dien-3-one体及び親化合物の20位ケトン体であった。これ  
6 らのうち5種類は17 $\alpha$ 位が酢酸基エステルのままであると思われたが、残りの2種類は明  
7 らかに17 $\alpha$ 位が水酸化物基であった。少なくとも1種類の極性のより高い代謝物の少なく  
8 とも一つに21位の水酸化が生じていると予想されたが、21位水酸化代謝物は同定されな  
9 かった。

10 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  
11 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。親水性抱合体  
12 代謝物の特徴付けはできなかった (Cooper, 1967; Cooper et al., 1967)。

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

14 (参照 xx) [参考資料 23-p.467; 見直し資料 2-3.0 Pharmacokinetic and Metabolic Studies - [3]]

## 16 (8) MGA 代謝物の同定及び代謝経路

17 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、  
18 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  
19 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  
20  $\times$ 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、  
21 HPLC/MS 及び核磁気共鳴 (NMR) により構造が明らかにされた。

22 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  
23 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)、  
24 6-hydroxymethyl-MGA (代謝物 C)、15 $\beta$ -hydroxy-MGA (代謝物 D) 及び 2 $\beta$ ,15 $\beta$ -  
25 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ため、  
26 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された。  
27 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なかった。

28 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  
29 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  
30 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  
31 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。

32 (参照 6) [参考資料 5-p.90; JECFA, 62<sup>nd</sup>, 3.7 Metabolism]

34 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  
35 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、  
36 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  
37 されなかったミクロソームの培養物中から、代謝物Bが生成されことと一致する。

38 (参照7) [参考資料6-p.98; FAO FNP 41/16, p48]

40 上記の試験結果から推定される MGA の代謝経路を図 1 に示した。

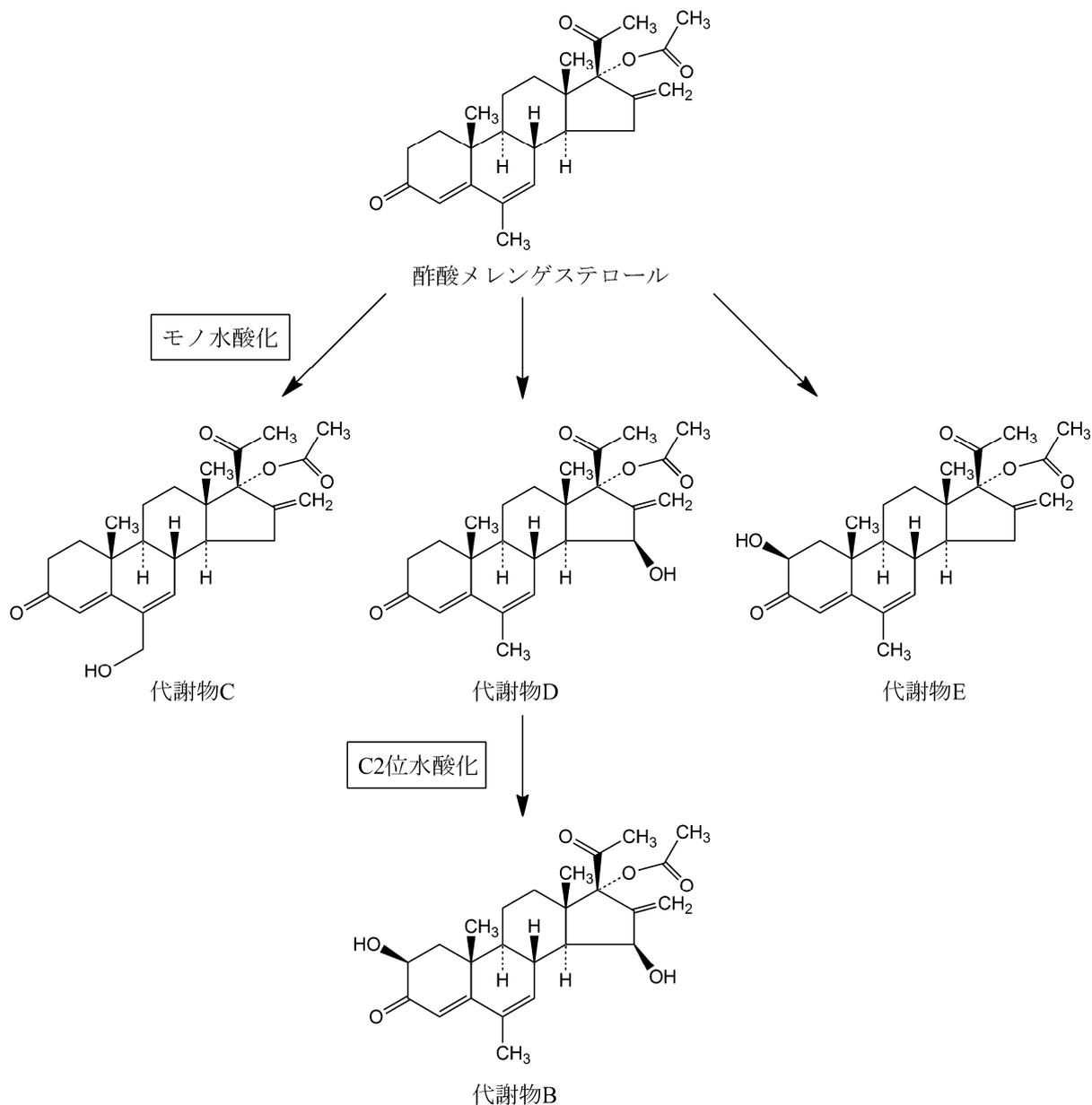


図 1 MGA の代謝経路

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛) ①

3頭の未経産 Holstein 牛に 4.0 mg の  $^3\text{H}$ -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おいて、1 日投与量の  $83 \pm 13\%$  が糞尿中から回収された。最終投与 1、4、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 [ $0.5 \text{ mg/頭/日} \times 8 = 4 \text{ mg}$ ] 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 2)。

1 表 2 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

2 ※ 本試験の LOQ 値は記載されていない。

3 (参照 5) [参考資料 4-p.80; FAO FNP41/13]

4 (参照 xx) [参考資料 23-p.470; 見直し資料 2-4.0 Residue Depletion Studies - [5]]

5  
6 (2) 残留試験 (牛) ②

7 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  
8 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  
9 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  
10 であった。

11 (参照 5) [参考資料 4-p.80; FAO FNP41/13]

12  
13 (3) 残留試験 (牛) ③

14 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  
15 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  
16 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  
17 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。

18 (参照 5) [参考資料 4-p.80; FAO FNP41/13]

19 (参照 xx) [参考資料 23-p.472; 見直し資料 2-5.0 Residues Depletion Studies - [10]]

20  
21 (4) 残留試験 (牛) ④

22 総計 79 頭の未經産牛に 0.4 mg/頭/日の MGA が 48 日間混餌投与された。そのうち 47  
23 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/  
24 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、  
25 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  
26 れた。

27 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  
28 al., 1973a)。

29 (参照 5) [参考資料 4-p.80; FAO FNP41/13]

30 (参照 xx) [参考資料 23-p.472; 見直し資料 2-5.0 Residue Depletion Studies - [11]]

1 (5) 残留試験 (牛) ⑤

2 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  
3 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MGA濃度は酵素  
4 免疫法で、腎臓及び筋肉中濃度はLC/MS法で、腎周囲脂肪中濃度はGC/MS法により  
5 測定された。

6 MGAは脂溶性で脂肪に蓄積し、腎周囲脂肪中濃度は、血漿中濃度より約200倍高い  
7 く、MGAは脂溶性で脂肪に蓄積することが示された。次に高濃度なのが肝臓で、血漿  
8 中濃度より約20~40倍高く、腎臓及び筋肉では最低量であるが、血漿中濃度より約5  
9 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度は、2頭それぞれ、6.5  
10 及び8.4 µg/kg、24.1及び33.9 µg/kg、56.3及び60.9 µg/kgであった。肝臓中濃度は、  
11 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 µg/kgであった。腎臓及  
12 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 (Daxenberger et al., 1999)。

13 追加の2頭/群に0.5 mg MGA/日のMGAが8週間混餌投与され、その後、と殺前48  
14 時間の休薬期間が設けられた。脂肪中に残った留量に殆ど差はなかった (Daxenberger et al.,  
15 1999)。

16 (参照4) [参考資料3-p.56; JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.1.1]

17  
18 (6) 残留マーカ-について

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

21 (参照6) [参考資料5-p.92; JECFA 62<sup>nd</sup>, 3.7.Residue data]

22  
23 (7) 未変化体の残留 (牛)

24 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  
25 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  
26 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・  
27 排泄、混餌投与) 参照)。

28 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%、  
29 筋肉の48%、腎臓の29%を占めた (Krzeminski et al., 1981) (表3)。

30  
31 表3 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

32 ※ 平均値の計算には用いられていない。

33  
34 (参照3、5) [参考資料2-p.5; JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.1.2] [参考資料4-p.78; FAO FNP41/13]

1 (参照 xx) [参考資料 12-p.168; 追加文献 2]

2 (参照 xx) [参考資料 23-p.467, 470; 見直し資料 2- 3.0 Pharmacokinetic and Metabolic Studies - [1], 4.0  
3 Residue Depletion Studies - [6]]

4  
5 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  
6 関する情報は得られなかった (Lauderdale, 1977a)。

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

8 《事務局より》表 3 の数値は原文どおりです (有効数字 2 桁)。JECFA を基本とした本評価書本文の百分率  
9 は、<sup>3</sup>H-MGA の平均を主体にしています。<sup>3</sup>H-MGA のみの記載とするか、原文に沿う形とするか、どちら  
10 がよろしいでしょうか。

11 【専門委員コメント】表 3 は削除してよいと思います。

12 →《事務局より》混乱するため、削除したいと思います。

## 13 (8) MGA 及び代謝物の生物活性

### 14 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>)

15 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、  
16 *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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 B、C、D 及び E の純度は HPLC-UV で 95 %以上であった。

22 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  
23 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  
24 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。

25 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  
26 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  
27 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  
28 ることにより、代謝物 E と MGA の相対的プロゲステロン活性が比較された。両物質  
29 の濃度-作用曲線は平行しており、最大値の 10 %、50 %又は 90 %の反応を誘導するた  
30 めに必要な MGA 及び代謝物 E の濃度が推定された。MGA に対する代謝物 E の相対的  
31 活性は 10 %誘導レベルで 12.2 %、50 %誘導レベルで 12.0 %、90 %誘導レベルで 11.8 %  
32 であった。

33 (参照 6) [参考資料 5-p.91; JECFA 62<sup>nd</sup>, 3.7]

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

#### 35 a. プロゲステロン活性

36 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  
37 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)。*in vitro*  
38 でサイトゾ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  
39  
40

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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.,  
8 2005)。牛を用いた *in vivo* 試験では、非経口的投与による発情周期の抑制を測定すると、  
9 MGA のプロゲステロン活性はプロゲステロンの約 125 倍であることが示された  
10 (Lauderdale et al., 1977; Lauderdale, 1983)。

#### 11 12 b. エストロゲン活性

13 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。

14 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  
15 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  
16 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。

17 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  
18 ストラジオール/L まで) では、MGA は 1 及び 10  $\mu$ mol/L (~400,000 及び 4,000,000  
19 pg/mL) で非活性であった (Le Gueval & Padkel, 2001)。

20 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  
21 セイ系においては、MGA は pmol~nmol/L 濃度 ( $10^{-11}$ ~ $10^{-9}$  mol/L: ~4~400 pg/mL) で  
22 は活性を示さず、より高い (nmol~ $\mu$ mol/L) 濃度 ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  mol/L: ~4,000~400,000  
23 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  $\mu$ mol/L  
24 (~4,000,000 pg/mL) では再び非活性であった (Perry et al., 2005)。

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

#### 28 29 c. アンドロゲン活性

30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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  
35 (Bauer et al., 2000)。

36 (参照 4) [参考資料 3-p.58; JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.1.3]

### 37 38 3. 遺伝毒性試験

39 遺伝毒性試験の結果を表 43 及び表 54 に示した。

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

表 43 MGA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537 [非 GLP 試験]	250~3,000 µg/プレート (± S9*) <sup>1)</sup>	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 [GLP 対応試験]	250~3,000 µg/プレート (± S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> , <i>lacI</i> 遺伝子 変異	400 µmol/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 µg/mL (± S9) <sup>2)</sup>	陰性
	V79 細胞 (hprt 座位)	50~100 µmol/mL	陰性
小核試験	V79 細胞 [GLP 対応試験]	20~100 µmol/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>43)</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>54)</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 試験で陽性、もう一つ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。

43) ≥ 500 µg/プレート mL で細胞毒性有。

54) S9 (+) 1.0 mmol/L で細胞毒性有。

表 54 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されなかった。追加の試験は、V79 細胞における *HPRT* 座遺伝子変異、V79 細胞における小核試験、*Escherichia coli* における *lacI* 変異であるが、何れも陰性であった。

<sup>3)</sup> 原文には “5 g/mL” とあるが、“5 µg/mL” の間違いと思われる。

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

2 ~~プロゲステロゲンの大部分には遺伝毒性はないが、MGA と構造的な類似性のある幾~~  
3 ~~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~~  
4 ~~性を有する可能性がある。MGA 自身についての遺伝毒性試験は一律に陰性であるため、~~  
5 ~~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~~  
6 ~~いという前回の JECFA の評価が再確認された。【文献確認後削除】~~

7  
8 【専門委員コメント】文献確認後削除となっていました。文献を読むと、ただ削除するのではなく、適切に  
9 記述することが必要かと思いました。

10 標準的な遺伝毒性試験では、ほとんどのプロゲステロゲンが陰性である。しかし、  
11 17-hydroxy-3-oxo-pregna-4,6-diene 構造を持つ一部の合成プロゲステロゲンは代謝活  
12 性化を受けて遺伝毒性陽性を示す。MGA から同様の活性代謝物が生成するとの報告は  
13 これまでにないものの、あらゆる標的細胞において適切な代謝系存在下で DNA 損傷を  
14 誘発しないとは言い切ることはできない。しかしながら、遺伝毒性陽性となる化合物の  
15 構造の特徴が MGA にはなく、標準的な遺伝毒性試験で陰性であること、類似構造を持  
16 つ合成プロゲステロゲンがヒト細胞に DNA 付加体を生成した報告がないこと、プロゲ  
17 ステロゲンの発がん性に関するこれまでの疫学的なデータを総括して考慮すると、MGA  
18 はヒトに対する遺伝毒性物質ではないと結論付けられる (Joosten et al., 2004; Brambilla &  
19 Martelli, 2002)。

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

21 (参照 xx, xx) [参考資料 20-p.253; 追加文献 10] [参考資料 21-p.275; 追加文献 11]

22 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  
23 れた。

#### 24 25 4. 単回投与毒性試験

##### 26 (1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

27 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  
28 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  
29 により限定的な試験となっているが、その結果 (表 65) から、げっ歯類における経口又は  
30 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  
31 例はなく、報告された唯一の反応は鎮静であった。

32 33 表 65 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

NR ; 記載なし (not reported)

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

(参照 xx) [参考資料 22-p.313; 見直し資料 1-2.1.1 Acute Toxicity Studies - [Ref. 1~8]]

## (2) ウサギ皮膚刺激性試験

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

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

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス)

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 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 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。

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

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

(参照 xx) [参考資料 22-p.330; 見直し用資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 14]]

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、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (2) 10 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験)

MGA の発情抑制の最小有効投与用量 (minimally effective dose) 及び発がん性試験の用量設定を目的とした予備試験において、雌 5 匹/群の ICH マウスに、0.033、0.166、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] 無投与対照群がなく、投与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。

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

1 なかった (Goying & Kaczkofsky, 1969a)。

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

3 (参照 xx) [参考資料 22-p.328; 見直し用資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 13]]

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

6  
7 (3) 20~21 日間亜急性毒性予備試験 (マウス) (参考試験)

8 MGA の血清プロラクチン及び成長ホルモン濃度並びに乳腺発達に対する影響を調べるため、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、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] 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ルモンの血清中濃度が放射免疫法により測定された。

13 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かった。

17 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 (Lauderdale et al., 1972)。

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

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

23  
24 (4) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験) ①

25 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、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べられた。[非 GLP 試験]

29 試験を通して死亡例は、報告されなかった。

30 対照群と比較すると、ICR マウスでは乳管の増殖に相違差はなかったが、C3Han/f マウスでは 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增加が示された。試験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程度が高い (high grading) ことから、NOAEL は設定できなかつたとされた (Charron et al., 1973)。

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

35 (参照 xx) [参考資料 22-p.334; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 16]]

36 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 は設定できなかつた。本専門調査会では、本試験を参考試験とした。

38  
39 (5) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験) ②

40 雌 20 匹/群の離乳 C3Han/f マウスの雌に、0、0.5、1.5、2.5、5、10、25 mg/kg 体重

1 /日の MGA 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  
2 ラクチン阻害剤である 6-methyl-8β-ergoline-acetonitrile (以下「MEA」という。)の存  
3 在下及び非存在下において、血清プロラクチン濃度及び乳腺発達に及ぼす MGA の影響  
4 が調べられた。一般状態は毎日、体重は試験の開始時及び終了時に測定されたが、観察  
5 結果は報告されなかった。終了時には、血清プロラクチン濃度を測定し、マウスの乳管  
6 増殖を組織学的に調べ、6 段階で採点された。

7 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  
8 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  
9 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)。

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

11 (参照 xx) [参考資料 22-p.332; 見直し用資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 15]]

12 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  
13 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。

14  
15 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  
16 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  
17 が確認された (Lauderdale et al., 1980)。

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

19 (参照 xx) [参考資料 22-p.418; 見直し資料 1-3.0 Additional Studies - [Ref. 52]]

## 20 21 (6) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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。

27 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  
28 が、1 mg/kg 体重/日投与群では有意でなかった。

29 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  
30 パ球数の絶対数の減少を示した。

31 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  
32 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、  
33 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  
34 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  
35 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  
36 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  
37 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。

38 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  
39 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が発現しているとみな  
40 している (Webster & Frielink, 1962b)。

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

2 (参照 xx) [参考資料 22-p.337; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 18]]

3 本試験において、病理組織学的検査が全動物に行われていないことから、NOAEL は  
4 設定できなかった。

#### 5 6 (7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

7 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  
8 日間混餌投与された。[GLP 対応試験]

9 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。

10 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  
11 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。

12 血液像及び尿分析には影響は見られなかった。

13 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  
14 加したが、ALT 活性は正常範囲であった。

15 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  
16 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  
17 腺の腫大であった。

18 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  
19 endometrial hyperplasia)、黄体形成不全及び骨髄低形成であり、これらの変化の発生  
20 頻度は 0.15 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群で有意 [P 値不明]であったが、0.015 mg/kg 体  
21 重/日投与群では有意ではないが、複数動物に観察された (Paterson & Hall, 1983)。

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

23 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  
24 宮内膜過形成、黄体形成不全及び骨髄低形成が有意に見られており、0.015 mg/kg 体重/  
25 日投与群においても有意ではないが見られていることから、NOAEL は求められず、  
26 LOAEL は 0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### 27 28 (8) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参考試験)

29 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 MGA が子宮内暴露  
30 された F1 世代<sup>4</sup>) に、0、0.055 mg/kg 体重/日の MGA が 90 日間混餌投与された。[GLP  
31 対応試験] 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  
32 ストロゲンの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  
33 いて発情の有無が調べられた。

34 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。

35 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。

36 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  
37 加であった。

38 雌の卵巣及び副腎重量、雄の精巣重量が有意に低下した。

39 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

---

<sup>4</sup> 9. (1) 一代繁殖試験 (ラット、投与期間; 交配前~離乳) で得られた F1 世代。

1 能には投与による影響は見られなかった。

2 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。

3 ~~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~~  
4 ~~よるものと推定された~~ (Wood et al., 1983)。

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

6 (参照 xx) [参考資料 22-p.341; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 20]]

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

9  
10 ※ 評価書案中、「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よるも  
11 のと推定された」について：

12 【専門委員コメント 1】 JECFA 原文の訳としては結構だと思います。しかし、文章を読む限りは根拠が分か  
13 りません。参考試験扱いでもありますので、確認できない考察事項は削除してよいと思います。

14 【専門委員コメント 2】 この部分は Wood 等の論文 (Wood et al., 1983) を引用した記載でしょうか。入手が  
15 困難で確認も難しく、評価に直接影響がないのであれば「削除」で良いと考えます。

16 【専門委員コメント 3】 論文の考察部分が記載されているものと思います。本調査会で科学的な根拠がないと  
17 判断されるのであれば、削除する方が良いと思います。

18 【専門委員コメント 4】 この部分は推測なので、削除してよいと思います。また、本試験の参考扱いに同意し  
19 ます。

20 →《事務局より》推定となりますので、削除したいと思います。

## 21 (9) 22 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) (参考試験)

22 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  
23 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  
24 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  
25 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。

26 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。

27 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  
28 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  
29 示される血小板機能の障害が認められた。

30 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  
31 胸腔内の出血により死亡した。

32 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  
33 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  
34 ーに顕著な変化を引き起こした。

35 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。

36 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  
37 の顆粒の減少及び軽度の尿細管の石灰沈着であった。

38 ~~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~~  
39 ~~(Goyings & Kaczkofwski, 1969c)。~~

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

2 (参照 xx) [参考資料 22-p.346; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 22]]

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

5 ※ 評価書案中、「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。」につい  
6 て:

7 【専門委員コメント 1】 JECFA 原文の訳としては結構だと思います。(8) と同様、文章を読む限りは根拠が  
8 分かりません。参考試験扱いでもありますので、確認できない考察事項は削除してよいと思います。

9 【専門委員コメント 2】 これも論文 (Goyings & Kaczkofski, 1969c) の確認が難しいのであれば、「削除」  
10 で良いと思います。

11 【専門委員コメント 3】 論文の考察部分が記載されているものと思います。本調査会で科学的根拠がないと判  
12 断されるのであれば、削除する方向が良いと思います。

13 【専門委員コメント 4】 この部分は推測なので、削除してよいと思います。また、本試験の参考扱いに同意し  
14 ます。

15 →《事務局より》推定となりますので、削除したいと思います。

#### 16 17 (10) 29 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

18 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  
19 ラチンカプセルで 29 日間経口投与された。[非 GLP 試験]

20 死亡例はなかった。

21 3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では、一過性で軽度~中程度の利尿作用が見られ、試  
22 験終了時には 10 mg/kg 体重/日投与群で尿の比重低下を伴っていた。

23 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。

24 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  
25 群での WBC の増加であり、1 例では異常な高値を示した。

26 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  
27 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  
28 した。

29 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  
30 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  
31 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)  
32 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。

33 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  
34 る) に脂肪染色陰性の淡明な細胞質を有する狭小化した細胞 (グリコーゲンの浸潤を示  
35 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軽度の増加が見  
36 られたが、末梢血には影響は見られなかった (Clark & Albert, 1962)。

37 (参照 3) [参考資料 2-p.13, 38; JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.2, 3. COMMENTS]

38 (参照 xx) [参考資料 22-p.339; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 19]]

39 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  
40 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。

41

## 6. ホルモン作用に関する試験

### (1) 投与試験 (サル) ①

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、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 日目から 36 日目まで与えられた。[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、ベースラインとしての開始時、及び LH ピークが通常起きる月経周期中の 8~16 日に測定された。プロラクチンは分析されなかった。血清中の性腺ステロイド (エストラジオール、エストロン及びプロゲステロン) については、月経周期中の 6~16 日は隔日に、その後試験終了までは 4 日毎に測定された。血液学的検査及び血清生化学検査 (エネルギー代謝及び肝機能の 8 種類の指標) のための血液サンプルが、投与開始前及び排卵後に採取された (23 及び 35 日)。試験終了時には、それぞれのサルについてグルコース負荷試験が実施された。排卵日は、エストロゲン低下を伴う周排卵期の LH サージの日と決められ、排卵は、月経周期の 20 日目に腹腔鏡検査により確認された。

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

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

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

(参照 xx) [参考資料 22-p.349; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 23]]

本試験において、15 µg/kg 体重/日以上投与群で、排卵抑制が有意に見られたことから、NOAEL は 1.5 µg/kg 体重/日 ~15 µg/kg 体重/日未滿 と考えられた。

【専門委員コメント 1】機能を見ることで、ある程度ホルモン作用に関する影響は検討できていると考えますが、その結果から、NOAEL を設定することは、できないのではないのでしょうか。あるいは「ホルモン作用に対する NOAEL は 1.5 µg/kg 体重/日と考えられた。」という表現の使用は可能でしょうか。

### (2) 投与試験 (サル) ②

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、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 日目まで) 経口投与された。[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。

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

1 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/  
2 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 ( $P<0.06$ )。

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

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

11 (参照 xx) [参考資料 22-p.350; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 24]]

12 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  
13 見られているが、最高用量である 10 µg/kg 体重/日投与群では見られず、有意差等が不  
14 明であることから、NOAEL は設定できなかつた。

### 15 16 (3) 投与試験 (サル) ③

17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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。

25 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  
26 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  
27 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  
28 は統計学的有意性には至らなかった。

29 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つた。何れのホル  
30 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  
31 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  
32 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.,  
33 1993)。

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

35 (参照 xx) [参考資料 22-p.352; 見直し資料 1-2.1.2 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 25]]

36 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つたが、高  
37 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/日が最小有効投与用  
38 量であり、ホルモン作用に対する NOAEL に近いとみなしている。

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

40 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い

1 が、高用量投与群で見られた作用と同じであることから、LOAELは5 µg/kg 体重/日と  
2 考えられた。

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

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

8

#### 9 (4) 投与試験 (牛) ①

10 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  
11 混餌投与され、MGAのプロゲステロン作用が調べられた。

12 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となく発情期の動物は40%減少した。0.7及び1.1 µg/kg 体重/日が投与された5~18頭/群では、卵胞液重量は有意に増加し、黄体を有する動物数は6%以下に減少した (Zimelman & Smith, 1966a,b; Piedkalns, 1971)。

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

17 (参照 xx、xx、xx) [参考資料 13-p.173; 追加文献 3] [参考資料 14-p.180; 追加文献 4] [参考資料 15-p.  
18 189; 追加文献 5]

19 本試験において、NOAELは決められなかった。

20

#### 21 《修正案》

専門委員 1	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となく発情期の動物は <u>40%減少する傾向を示した</u> 。0.7及び1.1 µg/kg 体重/日が投与された5~18頭/群では、卵胞液重量は有意に増加し、黄体を有する動物数は6%以下に減少した
専門委員 2	0.16 µg/kg 体重/日投与群 (5例) では、 <u>発情期の動物数が40%抑制され、0.3 µg/kg 体重/日投与群 (5例) では80%、それ以上の投与群 (4~8例/群) では完全な抑制が観察された全ての動物に見られた黄体形成を阻害することなく発情期の動物は40%減少した</u> 。また、0.7及び1.1 µg/kg 体重/日が投与された5~18頭/群では、卵胞液重量は有意に増加し、 <u>一方</u> 、黄体を有する動物数は6%以下に減少した
専門委員 3	0.16 µg/kg 体重/日投与群 (5例) では、 <u>全ての動物に見られた</u> 黄体形成を阻害することなく発情期の動物は40%減少した。0.7及び1.1 µg/kg 体重/日が投与された5~18頭/群では、卵胞液重量は有意に増加し、黄体を有する動物数は6%以下に減少した
専門委員 4	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 <u>周期15~1日目から</u> 16日間混餌投与され、MGAのプロゲステロン作用が調べられた。

22

23 【専門委員コメント 1】5頭なので、%を定量的に論じるのは危険と思います。有意差検定も当然行っていないので、せいぜいこの程度の表現ではないでしょうか。著者からすれば不必要ということなのでしょうが、  
24 最大の問題は対照実験を行っていないことであり、実験として成立していないと見なされても仕方がないと思  
25 います。

26 【専門委員コメント 2】

27

1 ・試験設定の記載について；追加文献 3 で示された実験方法と投与期間、投与群数が異なります。JECFA  
2 の報告書では十分に内容が把握できないように思います。まずはここに試験を明瞭に記載すべきと考えま  
3 す。

4 ・提示の文献では排卵抑制が 1 mg/匹以上ですべての個体で観察されていることを示し、0.5~2 mg/匹の用  
5 量で 72 匹の排卵同期化とその後の排卵を調べ、排卵が起こらなかったものを 4 例としています。また、  
6 2 回の交尾（人工授精?）での受胎率は影響を受けていないとしています。記載される作用と扱っている  
7 のではないかと考えますが、生体への影響は出ています。（上記サルでの投与試験のホルモン作用の取扱  
8 いと絡み合うのではないかと考えます。）

9 【専門委員コメント 3】論文には 0.16 µg/kg の混餌投与群では発情が 40 %抑制されること、そして、おの抑  
10 制作用は投与量に依存的であることが記載されています。やはり、牛では他の動物より感受性が高いように  
11 見受けられます。評価書案の I. (7) 使用目的及び使用状況では、0.25~0.5 mg/頭（体重 400 kg で 0.6~1.24  
12 µg/kg 体重、体重 500 kg で 0.5~1 µg/kg 体重）が成長促進や発情に用いられているとあることから、そ  
13 の論文結果（0.16 µg/kg 体重という低い混餌投与量でも発情抑制効果はある）の信憑性が裏付けられていま  
14 す。しかし、そうだからといって、その牛での値を感受性の比較的高くない人間相手の ADI の設定に機械  
15 的に反映させるということには戸惑いを感じますし、また反対にヨーロッパでは慎重な態度もとっておりま  
16 す。このような場合、日本での基本的な考え方はあるのでしょうか。

17 【専門委員コメント 4】この現象は有害とするよりも薬効と捉えることができると思います。

18 【専門委員コメント 5】追加文献上、62.5~400 µg/匹での作用が示唆されており、かなり低用量から作用があ  
19 るものと考えられますが、全臓器を見ていない試験なので、「NOAEL は設定できない」とするのが妥当と  
20 考えます。「ホルモン作用に対する LOAEL は 0.16 µg/kg 体重/日と考えられた。」とするには、各群の匹数  
21 や用量相関性が不明すぎると思います。発情が 40 %減少を有意に見るかどうかが問題かもしれませんが、  
22 この試験の全容は不明瞭であり、この結果を重視することは困難と考えます。

23 →《事務局より》投与試験の概要が分かりづらいため、追加文献 3 及び 4 を元に、以下の通り、差し替え案  
24 を作成いたしました。こちらに対しましてのご意見、追記・修正をお願いいたします。

#### (4) 投与試験（牛）①

4~5 頭/群の未経産牛（推定 400 kg 体重）に 0.16、0.31、0.63、1.3、2.5、5、10、20 µg/kg 体重/日の MGA が発情後 15 日目から 16 日間混餌投与され、MGA のプロゲステロン作用が調べられた。

最低用量である 0.16 µg/kg 体重/日投与群では、全ての動物で排卵が見られたが、発情期の動物は減少する傾向を示した。0.63 µg/kg 体重/日以上では、ほぼ完全に発情及び排卵が抑制された。本試験では、対照群が設定されておらず、1 群の動物数が少ないことから、有意差等が不明であることから、NOAEL は設定できなかった（Zimbelman & Smith, 1966a）。

18 頭/群の未経産牛に 0、0.22、0.44、0.85 mg/頭/日の MGA が 111 日間混餌投与された 0.44 mg/頭/日投与群以上において卵胞液重量は有意に増加し、黄体を有する動物数は 6 %以下に減少した（Zimbelman & Smith, 1966b）。NOAEL は、0.22 mg/頭/日（0.7 µg/kg 体重/日）と考えられた。

25

26

1 (5) 投与試験 (牛) ② (参考試験)

2 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  
3 数不明)。

4 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  
5 -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  
6 (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  
7 に類似していた (Echternkamp & Hansel, 1971; Henricks et al., 1971; Weetemann et al., 1972)。  
8 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を  
9 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, 1977b)。  
10 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ンの産生  
11 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; Purchas  
12 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., 1971b)。

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

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

16  
17 7. 慢性毒性試験

18 (1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

19 性成熟に達した Beagle 犬 (年齢記載なし) に、MGA がゼラチンカプセルで 2 年間経  
20 口投与された。

21 0 (雄 3 匹、雌 10 匹)、1 µg/kg 体重/日 (雄 3 匹、雌 20 匹) 及び 2 µg/kg 体重/日 (雄  
22 3 匹、雌 10 匹) の投与量でそれぞれ 2 年間投与する群及び 8 µg/kg 体重/日 (雄 3 匹、  
23 雌 10 匹) で 1 年間投与後、更に続けて雄は同じ投与量を、雌は 4 µg/kg 体重/日を 1 年  
24 間投与 (以下この項において「高用量」という。) する群を設けた (投与量、投与期間  
25 及び動物数を表 76 に示した)。[非 GLP 試験] 試験期間中、雌には発情期の 120 日後に投  
26 与を開始した。雄は同じ投与群の雌と交配し、高用量投与群の雄については 1 µg/kg 体  
27 重/日投与群の雌ともう一度交配した。高用量投与群の雌は、1 年目に発情が誘起されな  
28 かったため、発情が見られるまで投与を中止し、最初の交配 5 日後に、4 µg/kg 体重/日  
29 の投与を再開した。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  
30 を調べることである。本試験は、イヌを用いた一世代繁殖試験と同時に行われている (9.  
31 (4) 一世代繁殖試験 (イヌ、投与期間; 交配を含む 2 年間) 参照)。  
32

33 表 76 イヌの慢性毒性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

34 ※ 雌のみ 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。雄は 8 µg/kg  
35 体重/日を 2 年間投与した。

1  
2 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  
3 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  
4 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  
5 状態を示したが観察された。

6 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  
7 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  
8 に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  
9 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  
10 まった。

11 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  
12 らの影響は、分葉核好中球 (segmented neutrophils) による WBC の増加、RBC、Hb  
13 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  
14 る雌に起こっていた。

15 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  
16 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。  
17 その他の器官重量には有意な投与による影響は観察されなかった。雄に観察された変化  
18 は投与に関連したものではなかった。

19 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、  
20 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  
21 瘍は、悪性又は前腫瘍性変化を伴わない正常な小葉腺房組織で構成されているように見  
22 えた。プロゲステロンに感受性のある雌において、MGA は、8 µg/kg 体重/日で乳腺に  
23 腫瘍性変化を誘起することはなかった。

24 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  
25 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  
26 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  
27 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,  
28 1973)。なお、一般状態、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査、臓器重量並びに肉眼的  
29 及び病理組織学的検査について、1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群の雌雄並びに高用量投  
30 与群の雄に、対照群との差は見られなかった。

31 (参照 3) [参考資料 2-p.22, 41; JECFA, 54<sup>th</sup>, 2.2.3, 3. COMMENTS]

32 (参照 xx) [参考資料 19-p.244; 追加文献 9]

33 (参照 xx) [参考資料 22-p.357; 見直し資料 1-2.1.1 Subchronic Toxicity Studies - [Ref. 27]]

34 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  
35 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  
36 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  
37 的な子宮内膜の変化も観察されている。しかしながら、2 µg/kg 体重/日投与群における  
38 所見が記載されておらず、NOAEL は設定できなかった。1 及び 2 µg/kg 体重/日投与群  
39 の雌雄並びに高用量投与群の雄に、対照群との差は見られなかったことから、NOAEL  
40 は 2 µg/kg 体重/日と考えられた。

41 【専門委員コメント 1】 兎動物については確かに記載がないのですが、得られたデータからは、毒性試験の評

1 価は可能かと思えます。条件付きで慢性毒性として評価できると思えます。なお、兎動物に対するデータの  
2 記述は除くこと。

3 →《事務局より》兎動物に対するデータとして、交配に関する部分をオレンジ色に着色しました。この着色  
4 部分について削除をしたいと考えています。

5 【専門委員コメント2】追加文献9のSummaryには、“Doses of 1 and 2 µg of MGA/kg in dogs and bitches  
6 and 8 µg/kg in dogs produced no significant differences in clinical observations, hematologic findings,  
7 blood chemical analysis, urinalysis, organ weights, or gross and microscopic observation at necropsy.”と  
8 あり、内容的にも、ほぼ全臓器を検索していることから、NOAELは2 µg/kg 体重/日として良いように思  
9 われます。ただし、子宮頸部～体部の重量は用量相関的に増加していますが、有意差はありません。

10 一方で、資料2のP.23では、その内容で、下から4行目に“The NOEL for hormonal effects was 1 µg/kg  
11 bw per day.”とあり、根拠が不明です。

12 個人的には、追加文献9のデータを採用して、繁殖を行った非定型的な2年間試験ではありますが、本  
13 試験におけるNOAELを2 µg/kg 体重/日として良いように思われます。

14 →《事務局より》メーカー提出資料（見直し資料1）も参考にし、緑字の部分を追記しました。

## 15 16 8. 発がん性試験

17 [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  
18 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  
19 います。]

### 20 (1) 24.5ヶ月間発がん性試験（マウス）

21 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  
22 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、  
23 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  
24 査が実施された。

25 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  
26 体重/日投与群に比べ有意に重かった。

27 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  
28 な低下を示した。

29 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  
30 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%  
31 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。  
32 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  
33 った（対照群で2/71例、0.017 mg/kg 体重/日投与群で1/61例、17 mg/kg 体重/日投与  
34 群で4/68例）。他の腫瘍又は肉眼的及び病理組織学的な非腫瘍性病変には、投与による  
35 増加は見られなかった（Lauderdale & Goyings, 1972）。

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

37 (参照xx) [参考資料22-p.359; 見直し資料1-2.2.2 Chronic Toxicity/Oncogenicity Studies - [Ref. 28]]

38 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  
39 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  
40 出せなかった。

41 →《事務局より》乳がん発生数の母数を追記しました。

1 ※ 評価書案中、「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出せなかった。」について：  
2 【専門委員コメント 1】 61~71 匹/群での 2 から 4 への倍増ですが、発がん性に対して特異的な影響とはなっ  
3 ていないのではと考えます。

4 【専門委員コメント 2】 資料 3 (JECFA 第 54 回レポート ; P.17 下から 3 行目) に、途中死亡もほとんど検  
5 索できていると記載されているので、1 群の母数は 61~71 匹と考えられ、17 mg/kg 体重投与群の 4 例が対  
6 照群の 2 例に比較して増加とは言い難いと思われませんが、明確にされていませので、この試験からは明確  
7 には言えないとするのも容認できると考えます。

## 8 9 (2) 33 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

10 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  
11 MGA が最大 33 ヶ月間混餌投与された (Lauderdale & Goyings, 1972)。[非 GLP 試験] 以前  
12 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  
13 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  
14 al., 1972)。

15 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  
16 に増加し、寿命が短縮された。

17 雄では、悪性腫瘍数には影響せず良性腫瘍発生率が低下した。雌では、対照群 (27/71  
18 例) と比較すると悪性腫瘍発生率が 0.017 mg/kg 体重/日投与群 (19/66 例) で減少し、  
19 17 mg/kg 体重/日投与群 (41/66 例) では有意に増加した。悪性腫瘍の高発生は乳腺が  
20 んの増加によるものであった (対照群の 8/71 例から 0.017 mg/kg 体重/日投与群の 10/66  
21 例及び 17 mg/kg 体重/日投与群の 35/66 例)。良性腫瘍発生率は投与群で僅かに減少し  
22 した。非腫瘍性の肉眼的及び病理組織学的な唯一の病変は、17 mg/kg 体重/日投与群の雌  
23 4 例の子宮内膜過形成であったが、統計学的には有意差はなかった。

24 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  
25 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  
26 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。

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

28 (参照 xx) [参考資料 22-p.363; 見直し資料 1-2.2.2 Chronic Toxicity/Oncogenicity Studies - [Ref. 29]]  
29 《事務局より》この水色着色部分につきましても、推測になるかと思しますので、削除したいと考えておりま  
30 す。

## 31 32 (3) 27 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

33 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、  
34 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。  
35 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  
36 et al., 1976)。

37 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  
38 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  
39 を投与されたマウスは、プロラクチンに対する感受性がより高く、乳腺発達はより顕著  
40 であり、乳腺腫瘍ウイルス等の乳腺腫瘍形成に関わる他の因子による相互作用を受けや

1 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。[非 GLP  
2 試験]

3 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。

4 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  
5 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  
6 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  
7 齢) を用いて行われた別の試験の 25 %より著しく低かった (Lauderdale & Goyings, 1972)。  
8 腫瘍又は乳腺腫瘍を有す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  
9 が 10 mg/kg 体重/日投与群で見られ、次が 1.5、5、2.5、25 mg/kg 体重/日投与群であっ  
10 った。最も若い日齢群における発生は、対照群より有意な差が認められた。全ての腫瘍の  
11 発生率が高くなったのは乳腺腫瘍数の増加によるものである。15 mg/kg 体重/日投与群  
12 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  
13 は見られなかった。

14 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  
15 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  
16 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  
17 作用であることが示唆された。

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

19 (参照 xx) [参照資料 22-p.368; 見直し資料 1-2.2.2 Chronic Toxicity/Oncogenicity Studies - [Ref. 30]]

20 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  
21 ている。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  
22 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  
23 mg/kg 体重/日と考えられた。

24 ※ 評価書案中、「試験開始時の日齢が若い同じ系統のマウス (42~44 日齢) の 25 %より著しく低かった。」  
25 について:

26 【専門委員コメント 1】この部分がなくても理解できるので削除で良いのではないのでしょうか。

27 【専門委員コメント 2】比較対象についての適切なご指摘と思いますが、年齢差による影響を記載すべきでは  
28 と考えます。修正文に同意します。

29 【専門委員コメント 3】この部分の文章をもとにして、何かを言おうとしているのであれば必要でしょうが、  
30 そうでもないので削除で良いと考えます。

31 【専門委員コメント 4】日齢の違いによる試験ですので、修正文の形で残すのが良いと思います。

32 ※ 評価書案中、「腫瘍又は乳腺腫瘍を有するマウス数に明瞭な用量反応関係は観察されず、」について:

33 【専門委員コメント 5】資料 3 (JECFA 第 54 回レポート; P.19 23 行目) には、“No clear dose-response  
34 relationship was observed in the number of tumor-bearing or mammary tumor-bearing mice, the  
35 highest incidences being found at 50, then 7.5, 24, 12.5 and 125 mg/kg of diet”と記載されていますが、コ  
36 メント (P. 40 22 行目) では、“Expert for a lower mammary tumor incidence at 10 mg/kg bw per day, the  
37 incidence increased in a dose-related manner from 1.5 mg/kg bw per day.”とあり、報告書の整合性が不明  
38 瞭です。結果からの記載を採用すると、“明瞭な用量反応関係は観察されず”については、削除しても良いと  
39 思われ、考察としては同意します。  
40

1 (4) 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験 (マウス)

2 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  
3 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  
4 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発達との関係が調  
5 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ラク  
6 チン阻害剤である MEA 100 µg/匹が連日皮下投与 (以下この項において「MGA+MEA  
7 投与群」という。) された。各群の構成を表 87 に示した。[GLP 対応試験] 最終と殺時に、  
8 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織学的  
9 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。

10  
11 表 87 マウスを用いた乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊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	○	—	—	—	○	○	○

12 ○ ; 設定、— ; 非設定

13 毎日の検査には、投与による有害作用は見られなかった。

14 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  
15 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)  
16 増加した。

17 生存率は、全投与群と対照群間で同程度であった。

18 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  
19 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。  
20 MGA+MEA 投与群のホルモン濃度は MGA 単独群より低かった。

21 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  
22 量では、MEA の有無に関わらず有意であった (Raczniak et al., 1981)。

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

24 (参照 xx) [参照資料 22-p.355; 見直し資料 1-2.2.1 Chronic Toxicity Studies - [Ref. 26]]

25 本試験において、MGA 10 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  
26 上昇していることから、ホルモン作用に対する NOAEL は、5 mg/kg 体重/日と考えられ  
27 た。

28 【専門委員コメント】内容的には同意します。この試験は、6. ホルモン作用に関する試験に含める方が良い  
29 かもしれません。その場合、ホルモン作用に関する試験の記載場所は発がん性の後にはいかがでしょう  
30 か。

31  
32  
33 (5) 29 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

34 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  
35 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  
36 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

1 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  
2 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  
3 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/匹が連日皮下  
4 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] 雌  
5 80 匹/群の死亡率が 90 %に達するまで最大 883 日間投与された。

6 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  
7 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  
8 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  
9 な影響を示さなかった。

10 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  
11 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  
12 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  
13 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。  
14 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  
15 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  
16 延長した。

17 投与による非腫瘍性病変は生殖器に限局しており、卵巣嚢腫 (MGA 全投与群、MGA  
18 24 mg/kg 飼料 (kg 当たりの投与量 (mg/kg 体重/日) は不明。) で有意) 及び嚢胞性子  
19 宮内膜腺 (cystic endometrial glands) (MGA 全投与群、MGA 4 mg/kg 飼料 (kg 体重  
20 当たりの投与量 (mg/kg 体重/日) は不明。) で有意) の減少、嚢胞性子宮内膜過形成 (cystic  
21 endometrial hyperplasia) (MGA 全投与群、MGA 1.5~2.5 mg/kg 体重/日投与群で有意)、  
22 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 体重/日投与  
23 群) の増加であった。MEA はこれらの影響を抑制することは出来なかった。

24 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  
25 当た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  
26 瘍発生の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  
27 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  
28 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  
29 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  
30 された。MGA は、MEA 投与の有無に関わらず卵巣の管状腺腫の発達を抑制し、発生率  
31 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。

32 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  
33 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  
34 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  
35 の発生率に投与による影響は見られなかった (Raczniak et al., 1985)。

36 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  
37 マウスの乳腺腫瘍発生を間接的に修飾していると結論した。乳腺の腫瘍発生に関する  
38 NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であったとしている。また、肝細胞腺腫の発生率の増加に  
39 対する最少有効投与量最小誘発用量は 5 mg/kg 体重/日であったとしている。

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

1 (参照 xx) [参照資料 22-p.370; 見直し資料 1-2.2.2 Chronic Toxicity/Oncogenicity Studies - [31]]  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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。

6 ※ 評価書案中、肝臓に対する発がん性、用語（過形成結節と肝細胞腺腫）について：

7 【専門委員コメント 1】結節性過形成と肝腺腫は別物として評価しているようです。追加の記載で対応するし  
8 かないと思います。

9 【専門委員コメント 2】肝臓の腺腫について、資料 3 (JECFA 第 54 回レポート; P. 21 下から 19 行目)には、  
10 “dose-related increase”とありますが、P.41 下から 12 行目には、“the dose-response relationship was not  
11 consistent up to this dose.”とあり、一致していません。マウスでは adenoma と hyperplastic nodule は同  
12 じと認識しています。この記載の理由はわかりません。また、肝腫瘍の発生には、プロゲステロン作用の関  
13 与が疑われますが、MEA による抑制は見られていないとのことですので、確定的なことは言えないと考え  
14 ます。もう少し考察が望まれるように思います。

15 【専門委員コメント 3】当時は過形成結節と肝細胞腺腫は分けていたので、ここでも別物としているはずで  
16 す。

## 17 (6) 発がん性に関するその他の知見

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

25 (参照 4) [参考資料 3-p.63; JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.2.1]

26 (参照 xx, xx) [参照資料 16-p.215; 追加文献 6] [参照資料 17-p.220; 追加文献 7]

## 27 9. 生殖・発生毒性試験

28 二世代生殖発生毒性試験は実施されていない。

### 29 (1) 一世代繁殖生殖毒性試験 (ラット、投与期間; 交配前~離乳)

30 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  
31 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  
32 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。

33 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。

34 交配前の体重増加には有意な影響は見られなかった。交配前に行った膣の細胞学的検  
35 査により調べられた発情では、0.13 mg/kg 体重/日以上投与群で発情が抑制されたが、  
36 0.06 mg/kg 体重/日以下投与群では 1 例以外を除き全例が発情周期に入った。母動物の  
37 数は対照群及び 0.03 mg/kg 体重/日投与群で少なくとも 25 例、0.06 mg/kg 体重/日投与  
38 群で 7 例、0.13 mg/kg 体重/日以上投与群では 0 又は 1 例であった。

39 母動物の受胎率及び妊娠率は、0.03 mg/kg 体重/日投与群で僅かに低下したが、対照  
40

1 群との間に有意差はなく、0.06 mg/kg 体重/日投与群で 1 例のみが妊娠した。対照群及  
2 び 0.03 mg/kg 体重/日投与群の 10 例の受精動物がを妊娠 13 日にと殺されしたが、着床  
3 率（着床痕の数/黄体数）に差は見られず、胚吸収数は 0.03 mg/kg 体重/日投与群で対  
4 照値の 2 倍増であった。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  
5 び児の性比に投与に関連した変化は見られなかった。

6 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  
7 な差は見られなかったが、~~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~~  
8 ~~測定でより高い平均児体重を示した。~~哺乳期間中の児の死亡率は投与により影響されな  
9 かった。

10 FO 動物がは終了と殺時前に採血されし、~~雌について、血液学的検査（雌雄）、血清生~~  
11 ~~化学検査（のみ）、及び血清プロラクチン、プロゲステロン及びエストロゲン濃度の~~  
12 ~~測定（雌のみ）をされ行~~った。血液学的検査値及び血清生化学検査値に投与の影響は見  
13 られなかった。~~血液像は、1 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び平均赤血球容積の増加、全~~  
14 ~~投与群で有核赤血球の増加、血小板数の減少、異形リンパ球等の僅かで生物学的に重要~~  
15 ~~でない変化が見られた。雌は雄より影響が大きかった。血清生化学値は雄のみ報告され~~  
16 ~~た。観察された唯一の変化は AST 活性であったが、正常範囲内に留まっていた。雌で~~  
17 ~~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なかったが、0.06 mg/kg~~  
18 ~~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、0.13 mg/kg 体重/日以上投~~  
19 ~~与群でプロゲステロン濃度が有意に低下した。~~

20 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に低下を示し、0.06  
21 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  
22 器官の重量に投与による影響は見られなかった。剖検で唯一目立った肉眼認められた所  
23 見は、1 mg/kg 体重/日投与群の雌に見られたおける小型暗色調の副腎の小型暗色調であ  
24 った。

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

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

32 (参照 xx) [参照資料 22-p.374; 見直し資料 1-2.3 Reproduction Studies - [Ref. 32]]

33 本試験において、母雌動物では 0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠率の低下、血清  
34 プロラクチン濃度が有意にな増加し、副腎、卵巢及び子宮重量が有意に用量依存的  
35 な低下を示しが見られたことから、母雌動物における NOAEL は 0.03 mg/kg 体重/日  
36 と考えられた。雄では、投与に関連した影響が見られなかったことから、NOAEL は  
37 最大投与量である 1 mg/kg 体重/日と考えられた。児動物の得られた 0.03 mg/kg 体重/  
38 日投与群では投与に関連した影響が見られなかったことから、児動物に対する NOAEL  
39 は 0.03 mg/kg 体重/日と考えられた。

1 (2) 一世代繁殖生殖毒性試験 (イヌ、投与期間；240 日間又は発情まで) (参考試験)

2 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  
3 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。  
4 被験物質が受胎生殖能に及ぼす影響を評価するため、投与期間中又は投与終了後に発情  
5 を観察し、発情期に交配が行われた。

6 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  
7 部分的な効果を示した影響が見られたとしても一部にすぎないか、又は無影響であった。  
8 1 匹を除き全動物が投与期間中又は投与終了後に性周期を示したが、性周期が抑制され  
9 た動物は、10 µg/kg 体重/日投与群の 42 日から 40 µg/kg 体重/日投与群の 157 日まで、  
10 投与量の増加に従って次第により長い間隔の性周期を示した。性周期を示した雌は全て  
11 交配され、正常な児を分娩した (Sokolowski & Van Ravenswaay, 1969a)。

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

13 (参照 xx) [参照資料 22-p.376; 見直し資料 1-2.3 Reproduction Studies - [Ref. 33]]

14 ~~本試験において、NOAEL は設定できなかった。~~

15  
16 (3) 一世代繁殖生殖毒性試験 (イヌ、投与期間；分娩予定前 5~16 日間又は妊娠期間中)  
17 (参考試験)

18 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  
19 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  
20 口投与された。[非 GLP 試験]

21 被験物質を全妊娠期間中投与した場合に妊娠期間が僅かに延長したが、受胎、妊娠又は  
22 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  
23 児の数は 2 群で同じであった。児は全て外見に正常に見えたが、同時期に分娩した無  
24 処置対照群の雌からの児 (雄 277 g、雌 286 g) と比較するとより重かった (分娩前 5~16  
25 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  
26 g)。

27 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 (雄/雌) はが高か  
28 ったが、偶然発的によるなものと考えられた (Sokolowski & Van Ravenswaay, 1969b)。

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

30 (参照 xx) [参照資料 22-p.378; 見直し資料 1-2.3 Reproduction Studies - [Ref. 34]]

31 《事務局より》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。

32 【専門委員コメント】了解しました。

33  
34 (4) 一世代繁殖生殖毒性試験 (イヌ、投与期間；交配を含む 2 年間)

35 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。

36 0 (雄 3 匹、雌 10 匹)、1 µg/kg 体重/日 (雄 3 匹、雌 20 匹) 及び 2 µg/kg 体重/日 (雄  
37 3 匹、雌 10 匹) の投与量でを 2 年間投与する群及び 8 µg/kg 体重/日 (雄 3 匹、雌 10 匹)  
38 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  
39 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 98 に示した)。[非 GLP  
40 試験] 雌には発情期の 120 日後に投与を開始した。雄は同じ投与群の雌と試験期間中 2

1 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配した。高用量投与  
 2 群の雌は、1 年目に発情が誘起されなかったため、発情が見られるまで投与を中止し、  
 3 最初の交配 5 日後に、4 µg/kg 体重/日の投与を再開した。交配尾、受胎、妊娠、分娩等  
 4 の受胎率生殖能に関する指標及び同腹児の状況一般状態が調べられた。本試験は、イヌ  
 5 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）。  
 6

7 表 98 イヌの一世代繁殖生殖毒性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 ※ 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）。  
 9

10 中間及び終了時と殺時に、高用量投与群で発情が抑制されたが、全例で投与終了後  
 11 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  
 12 娩したが、高用量投与群の平均妊娠数は、受胎数が減少したこと及び交配尾数が限ら  
 13 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。

14 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  
 15 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  
 16 害された結果、死亡児数が有意な産児数の減少となつ増加した。児に異常は見られな  
 17 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  
 18 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 の雄の受胎生殖能に  
 19 対する有害作用は認められなかった。

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

21 (参照 xx) [参照資料 22-p.380; 見直し資料 1-2.3 Reproduction Studies - [Ref. 35, 36]]

22 本試験において、母雌動物では、高用量投与群において、発情抑制、分娩障害が見ら  
 23 れたことから、母雌動物に対する NOAEL は、2 µg/kg 体重/日と考えられた。雄及び児  
 24 動物に対しては、投与に関連する影響が見られなかったことから、NOAEL は 4 µg/kg  
 25 体重/日と考えられた。  
 26

27 (5) 一世代繁殖試験（牛、投与期間；妊娠 90 日から分娩後 35 日までの 236 日間）（参  
 28 考試験）

29 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  
 30 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]

31 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  
 32 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  
 33 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）。  
 34

35 同様な試験計画で、未経産又は経産牛 134 頭に 0（79 頭）、2 µg/kg 体重/日（55 頭）

1 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  
2 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  
3 期間投与された。

4 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  
5 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  
6 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  
7 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例には、  
8 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。

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

10 (参照xx) [参考資料22-p.384; 見直し資料1-2.3 Reproduction Studies - [Ref. 37~39]]

11 《事務局より》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】了解しました。

13 【専門委員コメント2】適用対象動物のデータなので削除してはいかがでしょうか。

#### 14 15 (6) 一世代繁殖試験(牛、投与期間; 約210~774日齢)(参考試験)

16 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  
17 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  
18 655~745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。

19 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  
20 否した。対照群の雄牛と交配した雌牛の受胎率は初回が77%、2回目が43%であ  
21 り、投与群の雄牛と交配した雌牛ではそれぞれ74%と86%であった。対照群の雄  
22 牛と交配した雌牛では交配後43日後の妊娠率は85%で、投与群の雄牛と交配した場  
23 合は91%であった。

24 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  
25 程度及び射精までに要した時間が対照群と比較された同等であった。

26 投与終了32日後のと殺時、投与群の雄牛14例の平均精巣重量は657 gで対照群17  
27 例は668 gであった。

28 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  
29 (Lauderdale, 1970)。

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

31 (参照xx) [参考資料22-p.393; 見直し資料1-2.3 Reproduction Studies - [Ref. 41]]

32 《事務局より》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。

33 【専門委員コメント1】了解しました。

34 【専門委員コメント2】適用対象動物のデータなので削除してはいかがでしょうか。

#### 35 36 (7) 発生毒性試験(ラット、投与期間; 妊娠9~20日)(参考試験)

37 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  
38 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]

39 8例/群の雌が妊娠したのは僅か8例群であった。母動物の体重、着床痕の数(吸収又  
40 は死亡胎児数)、同腹児の重量、胎児の数/腹及び見の性比に投与による影響を示すもの

1 は見られなかった。胎児の生存率、異の症状一般状態及び黄体数は報告されなかった。  
2 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)。

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

4 (参照 xx) [参照資料 22-p.396; 見直し資料 1-2.4 Developmental Studies - [Ref. 42]]

5 《事務局より》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。

6 【専門委員コメント 1】 了解しました。

7 【専門委員コメント 2】 賛同します。

8  
9 (8) 発生毒性試験 (ラット、投与期間; 妊娠 6~20 日) (参考試験) ①

10 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  
11 の持続性徐放製剤が単回皮下投与された。10 匹/群の 2 群には溶媒のみが投与された。  
12 妊娠 20 日に母動物はと殺された。[非 GLP 試験]

13 母動物の臨床的行動、体重変化及び摂餌量は記録されず、母体毒性は評価できなかつ  
14 た。妊娠 20 日に母動物はと殺された。

15 同腹児重量及び平均胎児体重は全投与群で低下し、対照群と比較すると、25 mg/kg  
16 体重以上投与群で有意に低かった。吸収痕胚数は 15 mg/kg 体重以上投与群で増加し、  
17 100 mg/kg 体重投与群で有意差が認められに増加した。骨格異常が 100 mg/kg 体重投与  
18 群の各同腹児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  
19 に、胸骨分節の大きさの減少、小型化、消失欠損等の胸骨分節変異、視索上骨 (supraoptical  
20 bones) の発育不良、恥骨未骨化消失遅延 (absence of pubic bone ossification)、切歯孔  
21 開裂存 (open incisive formation)等の発育遅滞が示され見られた。持続性臍ヘルニア  
22 (persistent umbilical hernia)等の内臓異常が 25 mg/kg 体重投与群で増加し、100  
23 mg/kg 体重投与群で最も重篤であったが、50 mg/kg 体重投与群ではそのような異常は  
24 記録されなかった。肋骨弯曲異常 (rib curvature)が 100 mg/kg 体重投与群の 6 例と  
25 50 mg/kg 体重投与群の 1 例に、短尾が 100 mg/kg 体重投与群の 2 例に発生したこと  
26 についても、MGA の催奇形性作用を現わしているによると考えられた。

27 以上のごとく、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な  
28 用量反応関係が見られた (Bollert & Highstrete, 1969)。

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

30 (参照 xx) [参照資料 22-p.397; 見直し資料 1-2.4 Developmental Studies - [Ref. 43]]

31 NOAEL は、持続性徐放製剤のトキシコカイネティクスの情報が無いため、設定する  
32 ことができなかった。

33 《事務局より》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。

34 【専門委員コメント 1】 了解しました。

35 【専門委員コメント 2】 賛同します。

36  
37 (9) 催奇形発生毒性試験 (ウサギ、投与期間; 妊娠 6~18 日)

38 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、  
39 0.4、0.8、1.6、3.2、6.4 mg/kg 体重/日の MGA が経口混餌投与された。陽性対照群に  
40 は、MGA 10 mg/ウサギ匹が同じ期間、毎日皮下投与された。[非 GLP 試験] 母動物につ

1 いて一般状態が毎日、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  
2 科的に摘出し、妊娠率、吸収痕~~胚~~及び浸軟胎児の数、同腹児及び胎児の重量、総胎児数  
3 及び生存胎児数、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  
4 が調べられた。~~着床率は調べられなかった。~~

5 母動物の体重は、0.16 mg/kg 体重/日以下投与群で増加したが、より高用量では低下  
6 する傾向を示したがが見られ、対照群と比較すると 1.6 mg/kg 体重/日以上投与群で有意  
7 に低い平均値を示しかつた。母動物毒性に関する他の指標には報告が見られなかった。

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

14 口蓋裂、彎曲足、臍ヘルニア及び不完全な骨格骨化等を含む顕著な催奇形性作用が、  
15 0.8 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  
16 は胎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、本試  
17 験で認められた胎児に対するこの胎児毒性及び催奇形性の影響は、MGA のコルチコス  
18 テロイド活性に起因していると考えられる。1.6 mg/kg 体重/日投与群で雄/雌比が  
19 36 %に低下した (Goyings et al., 1975)。

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

21 (参照 xx) [参照資料 22-p.400; 見直し資料 1-2.4 Developmental Studies - [Ref. 44]]

22 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  
23 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  
24 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。

#### 25 26 (10) 催奇形性試験 (ウサギ、投与期間; 妊娠 6 日) (参考試験) ④

27 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  
28 体重/日の MGA の持続性徐放製剤が単回 ~~筋肉内~~投与された。母動物は妊娠 28 日に  
29 剖検された。[非 GLP 試験]

30 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た  
31 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。

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

33 (参照 xx) [参照資料 22-p.402; 見直し資料 1-2.4 Developmental Studies - [Ref. 45]]

34  
35 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  
36 体重の MGA の持続性徐放製剤が単回 ~~筋肉内~~投与された。胎児を妊娠 28 日に外科  
37 的に摘出した。[非 GLP 試験]

38 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 例が妊娠して  
39 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常よ  
40 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 であった。

1 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 14 腹の  
2 うち 2 腹で ~~4~~5 例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/腹及び並  
3 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。

4 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、  
5 34/36 例に口蓋裂、18/62 例に外脳症、6/62 例に両側性水晶体欠損、3/62 例に不規則な  
6 脳形態、2/62 例に膈ヘルニア及び無眼瞼並びに 9/62 例に肥大肝が観察された。脊椎破  
7 裂が数例の胎児に示された。

8 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  
9 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。  
10 母動物の一般状態は報告されなかった (Bollert et al., 1970b)。

11  
12 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  
13 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  
14 キネティクスについての情報が得られていない。

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

16 (参照 xx) [参考資料 22-p.402; 見直し資料 1-2.4 Developmental Studies - [Ref. 45]]  
17 《事務局より》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。  
18 【専門委員コメント】了解しました。

19  
20  
21 (1 1) 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  
22 考試験)

23 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  
24 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  
25 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  
26 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)  
27 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)  
28 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  
29 び幼若期試験では、生後 25 週齢で産児がと殺された。

30 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  
31 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  
32 投与群には停留睾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  
33 はゼラノールが投与された動物の 4 例には停留睾丸が見られた。

34 成獣期に MGA が投与された雄の精巣に軽度の精上皮損失脱落が見られた。

35 幼若期に MGA が投与された雄では、FSH 及び LH の基準濃度が 6 週齢ではより  
36 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。  
37 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  
38 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  
39 に変化は見られなかった (Rajpert-De Meyts et al., 2001)。

40 (参照 4) [参考資料 3-p.67; JECFA, 70<sup>th</sup>, 2.4]  
41 《事務局より》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。

1 【専門委員コメント】 了解しました。

2  
3 10. 免疫毒性試験

4 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  
5 頬袋の肉芽腫の誘導にラットの背部皮下に作出した気腫にクロトンオイルを注射して  
6 炎症を起こした試験において、MGA は抗炎症作用を示し、ヒドロコルチゾンとほぼ同  
7 じ能力を有する (Duncan et al., 1964)。ヒトでは、デキサメタゾンの約 1/40 の血清コルチ  
8 ゴール濃度抑制活性を有する (Nugent et al., 1975)。実験動物を用いた試験において、高用  
9 量の MGA は、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロンのような高用量のグルココル  
10 チコイドと同程度の抗炎症及び免疫抑制を示した (Kountz & Wechter, 1977)。

11 MGA の免疫毒性試験を表 109 にまとめた。

12  
13 表 109 免疫毒性試験の概要

試験	動物種	投与量	概要
14	不明	高用量 (不明)	高用量の MGA は、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。
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 の 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 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れなかった。
65	ウサギ及びイヌ	50 mg/週 (ウサギ) 及び 1 日 2 回 40~360 mg/kg 体重 (イヌ)	ウサギにおいては同種異系皮膚移植片の生存を延長、イヌでは 2 回/1 日の投与では異種異系腎移植の生存の延長なし。
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的に延長。
87	雌カニクイザル	25 µg/kg 体重/日以下	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、 <u>が</u> プロゲステロン作用の最小有効投与用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。

98	未経産牛	0.245 mg/kg 体重/日、2.5 ヶ月間	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。
110	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、中程度の軽いアレルギー誘発を起こす <i>Mannheimia haemolytica</i> (牛に呼吸器疾患を引き起こす細菌) を接種した。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、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。

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

(参照 xx) [参考資料 18-p.215; 追加文献 8]

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用量では免疫毒性作用は持たないと結論していると考えられる。

#### 11. ヒトにおける知見

臨床ヒトにおける試験の成績から、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ことが示されている (表 110)。

《事務局より》「ヒトにおける試験」に修文しております。

【専門委員コメント 1】いずれもかなり古く、限られた条件での投与と見受けられますが、“大量連日”という表現は不明瞭に思われ、また、耐用性が十分に良いと言い切れるのか、躊躇されます。肝臓に対する影響も明らかと言えるのか、コメントがほしいと考えます。

表 110 ヒト臨床における試験の概要

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	20 mg/ヒトの投与において、血漿コルチゾール濃度が投与前の 20 % にまで抑制された。副腎反応性の抑制に関する NOAEL は 10 mg/ヒトであった。(Nugent et al., 1975)
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 BUN 濃度には明らかな悪影響は認められなかった。(Liggins, 1963; Phillips, 1969)
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 BUN の増加 (27 %)、浮腫 (16 %) 等 (Segaloff, 1965)

女性（人数不明）	5、7.5、10 mg/日、月経周期 21 日目から 20 日間	経口	7.5 mg/日以上 <u>の投与で月経開始の遅延。NOAELは5 mg/日（80 µg/kg 体重/日）の投与では遅延しなかった。</u> （Duncan et al., 1964）
<del>ボランテニ</del> 女性 3 名	2.5 mg/日（エチニルエストラジオール 0.05 mg/日を併用）	不明経口	月経周期 6 日目からの投与では子宮内膜の腺及び血管の発達が抑制（過形成の抑制）された。（Duncan et al., 1964）
エストロゲン服用で薬物刺激された無月経女性 11 名	5、7.5、10 mg の単回投与又は 2.5 mg/日の 5 回投与（42 µg/kg 体重/日相当量）	不明経口	消退出血が見られた。（Duncan et al., 1964）
詳細不明	10 mg/ヒト	不明	副腎の反応性を抑制しない用量である 10 mg/ヒト（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。

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

（参照 xx） [参考資料 18-p.215; 追加文献 8]

ヒトでは、MGA は治療薬として使用されていないが、関連物質である酢酸メゲストロール（以下「MA」という。）及び酢酸メドロキシプロゲステロン（以下「MPA」という。）が避妊、子宮内膜症及び乳房、子宮内膜、卵巣、精巣がんの治療に用いられている。子宮内膜症及びがん治療に経口的に用いられる MA 又は MPA の量は、30~80 mg/日の範囲である。避妊に経口的に使用される MPA の量は低く、2.5~10 mg/日の範囲の一方で、MA は 0.35~0.5 mg/日の範囲と報告されている。エストロゲンで薬物刺激された女性の月経の抑制及び子宮頸管粘膜の変化の両方にに基づき、MGA は MA ほどの効力を持たないと推測されている。牛プロゲステロン受容体に対する MPA の相対的結合親和性は、プロゲステロンに比べて 233 %であったが、MGA では 526 %であった。ヒト及び実験動物におけるデータでは、子宮内膜における活性について MGA は MPA の約 4 倍の効力を有している。この情報と、MPA の最低薬理学的活性用量の情報とともに、どんな薬理学的影響でも明確に認識できるよう発現させるためには、ヒトにおける MGA の経口投与量を 0.5 mg/日（体重 60 kg のヒトで 8 µg/kg 体重）以上必要であることを示唆した。

（参照 4） [参考資料 3-p.70; JECFA, 70<sup>th</sup>, 4]

【専門委員コメント 2】 2.5 mg/ヒトでの子宮内膜及び血管の発達抑制や消退出血は、MGA の作用ではないのでしょうか。

牛でホルモン作用が現れる用量とヒトでとの間で大きな隔たりがありますが、霊長類（サル）での間（アカゲザルとカニクイザル）でも NOAEL と LOAEL の差はありますが、同一種間で 4 倍程度の差があるようです。ヒトにおいても同様にばらつきがあると考えられるので、現時点の ADI 案では問題があるのではないのでしょうか。

### 1 Ⅲ. 食品健康影響評価（事務局素案）

#### 2 1. 国際機関等の評価書

##### 3 (1) JECFA 評価書

###### 4 ① 2000年のJECFA 会合の評価（2000年）の概要

5 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  
6 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  
7 MGA の最小有効投与用量（minimally effective dose）である 5 µg/kg 体重/日に安全係  
8 数 200 を適用することにより、0~0.03 µg/kg 体重/日の ADI が設定されたしている。  
9 この安全係数 200 は、ADI が明瞭な NOAEL に基づいていないために用いられた。

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

###### 11 ② 2009年のJECFA 会合における評価の要旨（2009年）の概要

12 2009年の JECFA において再評価された際の要旨概要は以下のとおりである。

13 • in vitro 受容体試験により、MGA がプロゲステロン活性と及びグルココルチ  
14 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、  
15 一方、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も  
16 弱いエストロゲン活性しか示さない。

17 • 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  
18 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  
19 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  
20 濃度の推定値、又はやウサギにおける MGA を経口投与した時後の血漿中 MGA 濃  
21 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  
22 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  
23 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。

24 • 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  
25 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。

26 • 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ゲンの  
27 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  
28 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  
29 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  
30 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  
31 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く  
32 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  
33 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  
34 何らかの影響を及ぼす残留 MGA 濃度摂取量には至らない。

35 36 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  
37 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。

38 • 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  
39 値の暴露は十分な安全域がある。

40 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  
41 拠も提供しないと JECFA では結論している。

【とけこみ】

2009 年の JECFA による再評価の概要は以下のとおりである。

- 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* での比較的高濃度においても弱いエストロゲン活性しか示さない。
  - 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 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すおそれは殆どない。
  - 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何らかの影響を及ぼす可能性があるとは思われない。
  - 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。
- 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する NOAEL に対して、ADI 上限値の暴露は十分な安全域がある。
- 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 上限値の暴露は十分な安全域がある。

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した。

(2) EFSA 評価書-EU における取扱い等

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、肉の生産において成長促進を目的として、エストラジオール-17β、プロゲステロン、テストステロン、ゼラノール、酢酸トレンボロン及び MGA のを単独又は複合製剤を併用で使用することが禁止された。1999 年に SCVPH (The Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health) は、ホルモンの本質的な観点及び疫学的所見の検討から、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判断し、意見を取りまとめた。MGA については、利用可能な情報は MGA を投与された動物由来の食肉及び食肉製品の消費者に対するリスクの定量的な推定のためには不十分であるとされた。

1 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  
2 なかった。

3 (参照 8~10) [参考資料 7-p.110, 115, 122; EC Opinion 1999]

4 [参考資料 8-p.130, 132; EC Opinion 2000] [参考資料 9-p.145; EC Opinion 2002]

5 更にその後、2007年にEFSAのCONTAM委員会パネル(The Panel on  
6 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  
7 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ヶ月間まで  
8 に得られた科学文献を評価した。

9 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  
10 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  
11 構に関するへの見解新しい知見が定まっていないこと、現れてきている状況である。

12 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  
13 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  
14 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、  
15 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  
16 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  
17 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。

18 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  
19 タからは、リスクを明らかにすることになるの特徴付けのために有益な定量的情報が  
20 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  
21 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。

22 (参照 11) [参考資料 10-p.147; EFSA Opinion 2007]

### 23 【とけこみ】

24 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  
25 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  
26 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  
27 ル、酢酸トレンボロン及びMGAを単独又は併用で使用することが禁止された。1999  
28 年にSCVPH(The Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public  
29 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  
30 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  
31 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  
32 とされた。

33 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。

34 (参照 8~10) [参考資料 7-p.110, 115, 122; EC Opinion 1999]

35 [参考資料 8-p.130, 132; EC Opinion 2000] [参考資料 9-p.145; EC Opinion 2002]

36 その後、2007年にEFSAのCONTAMパネル(The Panel on Contaminants in the  
37 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  
38 ら2007年初めまでに得られた科学文献を評価した。

39 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  
40 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、

1 現れてきている状況である。

2 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  
3 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  
4 (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  
5 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  
6 残留ホルモンの寄与は不明である。

7 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  
8 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  
9 及び2002年)の改訂は必要でないとしている。

10 (参照 11) [参考資料 10-p.147; EFSA Opinion 2007]

## 12 2. 本委員会の ADI 設定

13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 を設定することは可能であると考えられた。

18 *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  
19 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  
20 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  
21 ロゲステロンより強いことが示されている。これらのことから、MGA のプロゲステロ  
22 ン活性に関与する毒性が最も鋭敏なエンドポイントであると考えられた。

23 各種動物における毒性試験の結果、慢性毒性試験の一部であるが、イヌを用いた異世  
24 代繁殖試験における発情抑制、分娩障害に基づく母動物に対する NOAEL は、2 µg/kg  
25 体重/日であった。最も低い用量で認められた影響はイヌを用いた慢性毒性/発がん性併  
26 合試験における発情抑制及び子宮内膜の変化であり、NOAEL 1 µg/kg 体重/日であった  
27 非ヒト霊長類を用いた投与試験において最も低い NOAEL は、アカゲサルを用いた一月  
28 経周期の投与試験における排卵抑制に基づく NOAEL 1.5 µg/kg 体重/日であった。一方、  
29 カニクイザルを用いた三月経周期の投与試験では、最低投与量である 5 µg/kg 体重/日に  
30 おいて、有意ではないが性周期の変化が見られており、この投与量が LOAEL と考えら  
31 れた。MGA の ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 (個体  
32 差 10 及び、種差 10) LOAEL を用いることによる追加の 10 の 1,000 を適用し、0.010.005  
33 µg/kg 体重/日と設定することが適用当と<sup>当</sup>考えられた。

34 【専門委員コメント 1】 NOAEL の根拠が明確ではないですので、1 µg/kg 体重/日とすることは出来ません。  
35 要検討です。

36 【専門委員コメント 2】 EFSA でホルモン剤に対する姿勢が異なっています。まだ残留を容認すべきではない  
37 のではとの考えを持っていますが、いかがなのでしょう。

38 【専門委員コメント 3】 直接の発がん性はないと考えられるので、ADI が設定でき、その値はプロゲステロン  
39 活性によって規定されるということで同意します。問題は、どこからをプロゲステロン活性と取るかです。

40 【専門委員コメント 2】 “有意ではないが性周期の変化が見られており” について、先にも述べましたが有意  
41 差がない作用で ADI を定めるということは、霊長類でホルモンの作用が現れてはいけなとの立場を取る

1 のでしょうか。基準を明確にすべきかと考えます。

2 また、牛でホルモン作用が現れる用量とヒトでとの間で大きな隔たりがありますが、霊長類（サル）での  
3 間（アカゲザルとカニクイザル）でも NOAEL と LOAEL の差はありますが、同一種間で 4 倍程度の差が  
4 あるようです。ヒトにおいても同様にばらつきがあると考えられるので、現時点の ADI 案では問題がある  
5 のではないのでしょうか。

6 【専門委員コメント 4】ADI の設定には直接影響しませんが重要な知見でありますので、イヌ一世代繁殖試験  
7 の結果を記載しました。

8

### 9 3. 食品健康影響評価について

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

12

13 MGA  $0.01 \pm 0.005$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日

14

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

17

1 別紙 1. JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

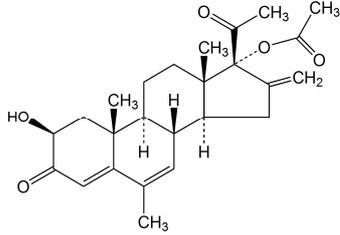
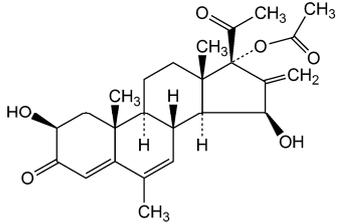
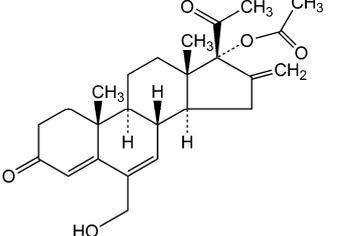
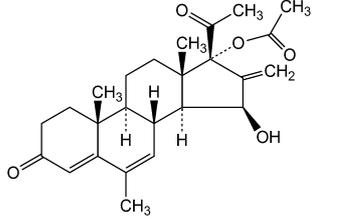
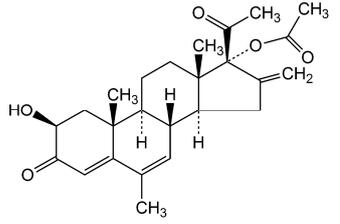
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	10 日間亜急性毒性試験	0.033、0.166、0.33、1.3、3、5、7.5 (経口投与)	4.2 (最小有効投与用量) 発情抑制
	20 日間亜急性毒性試験	0、0.25、0.5、2.5、5、10、15、20、25、40 (混餌投与)	設定できず。 C3Han/f マウスで乳腺発達の高 い。
	20 日間亜急性毒性試験	0、0.5、1.5、2.5、5、19、25 (混餌投与) + MEA	設定できず。 血清プロラクチン濃度及び乳腺発達の上昇
	20~21 日間急性毒性試験	0、0.05、0.25、0.5、1.5、2.5、5、25 (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/匹/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/匹/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 (最小有効投与用量) 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
	一世代繁殖試験 (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。
	発生毒性試験（投与期間；妊娠 6 日）	0、15、25、50、100（皮下投与）	持続性徐放製剤のトキシコカイネティクスの情報がないため設定されず。
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）
	催奇形性試験（投与期間；妊娠 6 日）	0、25、50（皮下投与） 0、5、15（皮下投与）	設定できず。 持続性徐放製剤のトキシコカイネティクスの情報がないため設定されず。
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
	一世代繁殖試験（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。）
	一世代繁殖試験（投与期間；分娩予定前 5~16 日間又は妊娠期間中）	<del>0.01</del> 0.1/匹（経口投与）	設定できず。 児の体重増加
	一世代繁殖試験（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）	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（最小有効投与用量） 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ヶ月齢）	0、0.0018（混餌投与）	設定できず。 ホルモン濃度変化
	一世代繁殖試験（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。
	一世代繁殖試験（投与期間;約210日齢~774日齢）	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  
2

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 

2

3

## 1 &lt;検査値等略称&gt;

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  
4

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 【追加文献】

- 33 1. Lange, I. G., Daxenberger, A., Meyer, H. H. D., Rajpert-De Meyts, E., Skakkebaek,  
34 N. E. & Veeramachaneni, D. N. R.: Qantitative assessment of foetal exposure to  
35 trenbolone acetate, zeranol and melengestrol acetate, following maternal dosing in  
36 rabbits. Xenobiotica, 2002; 32: 641-651
- 37 2. Krzeminski, L. F., Byron, L., Cox, L. & Gosline, E.: (1981) Fate of radioactive  
38 melengestrol acetate in the bovine. Journal of agricultural and food chemistry,  
39 1981; 29: 167-171
- 40 3. Zimbelman, R. G. & Smith, L. W.: Control of ovulation in cattle with melengestrol  
41 acetate. I. Effect of dosage and route of administration. Journal of reproduction

- 1 and fertility, 1966; 11: 185-191 [Zimbelman & Smith, 1966a]
- 2 4. Zimbelman, R. G. & Smith, L. W.: Control of ovulation in cattle with melengestrol  
3 acetate. II. Effects on follicular size and activity. *Journal of reproduction and*  
4 *fertility*, 1966; 11: 193-201 [Zimbelman & Smith, 1966b]
- 5 5. Piedkalns, J: Effect of melengestrol acetate on the bovine ovary. *Zeitschrift fur*  
6 *Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 1971; 122 (1): 85-110
- 7 6. Schairer, C.: Progesterone receptors - animal models and cell signalling in breast  
8 cancer. Implications for breast cancer of inclusion of progestines in hormone  
9 replacement therapies. *Breast Cancer Research*, 2002; 4: 244-248
- 10 7. Conneely, O. M., Mulac-Jericevic, B. & Lydon, J. P.: Progesterone Receptors in  
11 mammary gland development and tumorigenesis. *Journal of mammary gland*  
12 *biology and neoplasia*, 2003; 8: 205-214
- 13 8. Duncan, G. W., Lester, S. C., Hendrix, J. W., Clark, J. J. & Webster, H. D. (1964)  
14 Biological effects of melengestrol acetate. *Fertility and sterility*, 1964; 15: 419-432
- 15 9. Goyings LS, Sokolowski JH, Zimbelman RG, Geng S.: Clinical, morphologic, and  
16 clinicopathologic findings in Beagles treated for two years with melengestrol  
17 acetate. *American journal of veterinary research*, 1977; 38(12): 1923-1931
- 18 10. Joosten HF, van Acker FA, van den Dobbelen DJ, Horbach GJ, Krajnc EI.:  
19 Genotoxicity of hormonal steroids. *Toxicology letters*, 2004; 151(1): 113-134
- 20 11. Brambilla G, Martelli A.: Are some progestines genotoxic liver carcinogens?  
21 *Mutation Research*, 2002; 512(2-3): 155-163
- 22 12. ファイザー株式会社. 酢酸メレンゲステロール残留基準見直し用資料 1: Melengestrol  
23 Acetate (MGA). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. The  
24 Toxicology File, 6 August 1999
- 25 13. ファイザー株式会社. 酢酸メレンゲステロール残留基準見直し用資料 2: Melengestrol  
26 Acetate (MGA). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. The  
27 Residue File, 6 August 1999