

(案)

動物用医薬品評価書

クロルマジノン

令和8年（2026年）8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＞	5
要 約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 使用目的及び使用状況	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) 薬物動態試験（ラット、イヌ）	10
(2) 薬物動態試験（ラット）	10
(3) 薬物動態試験（ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）	14
(4) 薬物動態試験（イヌ、サル及びヒト）＜参考資料＞	16
(5) 薬物動態試験（牛）	17
(6) 薬物動態試験（山羊）	17
(7) 薬物動態試験（ヒト）	18
(8) 薬物動態試験（ヒト）	20
(9) 薬物動態試験（ヒト）	21
(10) 代謝試験	21
2. 残留試験	21
(1) 残留試験（牛）	21
3. 遺伝毒性試験	22
4. 急性毒性試験	24
5. 亜急性毒性試験	25
(1) 21 日間亜急性毒性試験（ラット①）＜参考資料＞	25
(2) 30 日間亜急性毒性試験（ラット②）	25
(3) 30 日間亜急性毒性試験（ラット③）	26
(4) 33 日間亜急性毒性試験（モルモット）	27
(5) 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ①）	28
(6) 5 か月又は 7 か月間亜急性毒性試験（イヌ②）	29

(7) 20 日間亜急性毒性試験 (牛) <参考資料>	30
6. 慢性毒性及び発がん性試験	30
(1) 6 か月間慢性毒性試験 (ラット)	30
(2) 2~6 か月間投与試験 (モルモット) <参考資料>	31
(3) 発がん性試験 (マウス①) <参考資料>	31
(4) 発がん性試験 (マウス②) <参考資料>	32
(5) 発がん性試験 (マウス③) <参考資料>	33
(6) 発がん性試験 (マウス④) <参考資料>	33
(7) 発がん性試験 (マウス及びラット) <参考資料>	33
(8) 104 週間発がん性試験 (ラット) <参考資料>	34
(9) 5 年間発がん性試験 (イヌ)	34
7. 生殖発生毒性試験	36
(1) 3 世代繁殖試験 (マウス) <参考資料>	36
(2) 雄交配前投与試験 (ラット)	36
(3) 雌交配前投与試験 (ラット)	37
(4) 妊娠初期投与試験 (ラット)	38
(5) 妊娠初期投与試験 (ラット) <参考資料>	38
(6) 妊娠中期投与試験 (マウス)	39
(7) 妊娠中期投与試験 (マウス、皮下投与) <参考資料> 1978 年	39
(8) 器官形成期投与試験 (マウス)	40
(9) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料>	40
(10) 器官形成期投与/発生毒性試験 (ラット)	40
(11) 妊娠中期投与試験 (ラット)	42
(12) 妊娠中期・後期投与試験 (ラット)	42
(13) 妊娠中期投与試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	43
(14) 器官形成期投与試験 (ウサギ①)	43
(15) 器官形成期投与試験 (ウサギ②)	44
(16) 生殖発生毒性試験 (イヌ、豚及び牛) <参考資料>	44
8. 一般薬理試験	46
9. ホルモン作用に関する試験	49
(1) 子宮肥大・抗子宮肥大作用試験 (マウス)	49
(2) 脱落膜腫形成試験 (マウス) <参考資料>	49
(3) ゴナドトロピン分泌抑制作用試験 (マウス) <参考資料>	50
(4) 肝グリコーゲン沈着作用試験 (マウス) <参考資料>	50
(5) 内分泌器官への作用及び筋肥大作用試験 (ラット)	50
(6) 抗アンドロゲン活性試験 (ラット①)	51
(7) グルココルチコイド活性試験 (ラット)	51
(8) 抗アンドロゲン作用及び抗筋肥大作用試験 (ラット) <参考資料>	51

（９）ACTH 分泌抑制作用試験（ラット）＜参考資料＞	52
（１０）抗肉芽形成作用試験（ラット）＜参考資料＞	52
（１１）抗アンドロゲン活性試験（ラット②）＜参考資料＞	52
（１２）妊娠維持作用（ラット）＜参考資料＞	53
（１３）分娩遅延作用（ラット）＜参考資料＞	53
（１４）雄の生殖能及び性行動に及ぼす影響（ラット）＜参考資料＞	53
（１５）胎児の雄性化・雌性化検討試験（ラット①）＜参考資料＞	54
（１６）胎児の雄性化・雌性化検討試験（ラット②）＜参考資料＞	54
（１７）プロゲステロン様作用試験（ウサギ）	54
（１８）胎児の雄性化・雌性化検討試験（ウサギ）	55
（１９）黄体ホルモン様作用試験（ウサギ、Clauberg 変法）＜参考資料＞	55
（２０）黄体ホルモン様作用試験（ウサギ）＜参考資料＞	56
（２１）子宮内膜増殖試験（ウサギ）＜参考資料＞	56
（２２）ホルモン受容体結合性試験＜参考資料＞	56
10. その他の試験	57
（１）抗原性試験（モルモット、ウサギ及びイヌ）	57
（２）細胞形質転換試験	58
11. ヒトにおける知見	58
（１）血栓症	58
（２）髄膜腫	59
Ⅲ. 国際機関等における評価	61
1. IARC の評価（1974 年、1979 年、1999 年、2008 年）	61
2. EMA の評価（2000 年）	61
3. FDA の評価（1972 年）	61
Ⅳ. 食品健康影響評価	62
＜別紙 1：代謝物略称＞	69
＜別紙 2：検査値等略称＞	74
＜参照＞	76

<審議の経緯>

2007年 2月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0205009 号）、関係資料の接受

2007年 2月 8日 第 177 回食品安全委員会（要請事項説明）

2025年 11月 13日 第 282 回動物用医薬品専門調査会

2025年 12月 25日 第 283 回動物用医薬品専門調査会

2026年 2月 5日 第 285 回動物用医薬品専門調査会

2026年 3月 18日 第 286 回動物用医薬品専門調査会

2026年 6月 29日 第 288 回動物用医薬品専門調査会

2026年 8月 25日 第 1035 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年 6月 30日まで） （2011年 1月 6日まで） （2012年 6月 30日まで）

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

（2015年 6月 30日まで） （2017年 1月 6日まで） （2018年 6月 30日まで）

熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	山本 茂貴
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 淑子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

（2021年 6月 30日まで） （2024年 6月 30日まで）

佐藤 洋（委員長）	山本 茂貴（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

（2026 年 1 月 6 日まで）

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

（2026 年 1 月 7 日から）

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

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2026 年 3 月 31 日まで）

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

（2026 年 4 月 1 日から）

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

*：2026 年 5 月 28 日から

<第 286 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

池原 賢代（農薬第一専門調査会専門委員）

要 約

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

評価に用いた試験成績等は、薬物動態（ラット、ウサギ、イヌ、牛、山羊及びヒト）、残留（牛）、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット、モルモット、イヌ及び牛）、慢性毒性及び発がん性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（マウス、ラット及びウサギ）、ホルモン作用に関する試験（マウス、ラット及びウサギ）等の試験成績である。

遺伝毒性試験において、クロルマジノン酢酸エステル（CMA）は一部の試験で陽性結果がみられたが、経口投与による *in vivo* 試験の結果はほとんどが陰性であり、陽性結果は DNA に対する直接的な作用ではなく、活性酸素種を介した二次的なものであると推察されることから、CMA の遺伝毒性には閾値が設定できると考えた。したがって、CMA は、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

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

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

生殖発生毒性試験において、ラットでは妊娠交配の遅延や交尾率・受胎率の低下、マウス及びウサギでは胚・胎児死亡や生存胎児体重低値等がみられた。ラットにおいて催奇形性はみられなかったが、マウス及びウサギでは口蓋裂の増加がみられたことから CMA は催奇形性を有すると考えられ、これは CMA のグルココルチコイド活性による可能性が考えられた。

ホルモン作用に関する試験の結果、CMA はプロゲステロン様作用が強調されたステロイドであり、グルココルチコイド様作用も示すが、その作用はプロゲステロン様作用より高用量側で顕在化する可能性が示唆された。

各種毒性試験で得られた NOAEL 等のうち最小値は、イヌを用いた亜急性毒性試験における NOAEL の 0.06 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、ADI は安全係数 100 で除した 0.0006 mg/kg 体重/日と算出される。しかし、イヌを用いた 5 年間発がん性試験では、0.25 mg/kg 体重/日投与により良性混合性乳腺腫瘍等がみられた。これを根拠に ADI を設定する場合、NOAEL が得られていないこと及び腫

瘍性病変がみられていることから、安全係数として 20 を追加することが適当と考えられ、ADI は安全係数 2,000 で除した 0.00013 mg/kg 体重/日と算出される。この値は、イヌを用いた亜急性毒性試験の NOAEL を根拠とした場合の値より低いことから、0.00013 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI と設定した。

一方、各種ホルモン作用に関する試験で得られた NOAEL 等のうち最小値は、ウサギを用いたプロゲステロン様作用試験における子宮内膜過形成に基づく LOAEL の 0.005 mg/kg 体重/日であった。LOAEL であることに加え、ホルモン作用に基づく影響であり、CMA にはホルモン作用によると考えられる催奇形性があることから、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。これらのことから、LOAEL の 0.005 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 500 で除した 0.00001 mg/kg 体重/日を薬理学的 ADI と設定した。

薬理学的 ADI (0.00001 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.00013 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、CMA の ADI を 0.00001mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

ホルモン剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロルマジノン

英名：Chlormadinone

3. 化学名

クロルマジノン

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

CAS No.：1961-77-9

クロルマジノン酢酸エステル

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

CAS No.：302-22-7

4. 分子式

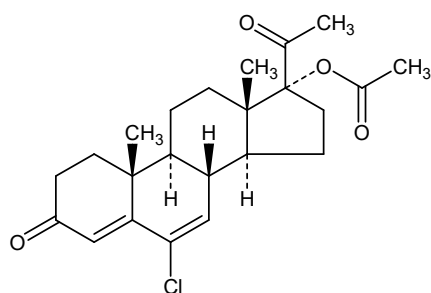
$C_{21}H_{27}ClO_3$ （クロルマジノン酢酸エステル： $C_{23}H_{29}ClO_4$ ）

5. 分子量

362.89 （クロルマジノン酢酸エステル：404.93）

6. 構造式

クロルマジノン酢酸エステル：



(参照 1、2)

7. 使用目的及び使用状況

クロルマジノンは、1959年に米国 Syntex 社により開発された 17 α -アセトキシプロゲステロン誘導体である。黄体ホルモンとしての作用を示す合成プロゲステロンであり、視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモンの放出を阻害することにより、脳下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌を阻害する。通常、クロルマ

ジノン酢酸エステル（CMA: Chlormadinone acetate）が用いられる。（参照 2、3）

EU では、2000 年時点では、発情の同期化を目的に、牛に対して 12 mg/頭/日、羊及び山羊に対して 2.5 mg/頭/日、馬に対して 12 mg/頭/日の用量で 20 日間までの反復経口投与により用いられていた（参照 3）。2025 年時点では、牛に対する製剤が承認されている（参照 4）。

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

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

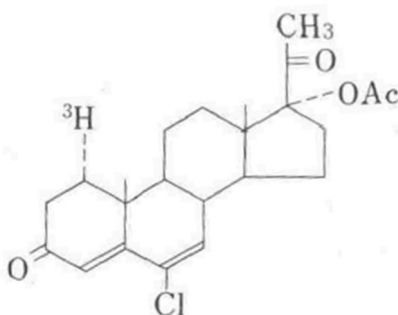
II. 安全性に係る知見の概要

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

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

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

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[1 α - ³ H]-CMA	 (参照 12)
[¹⁴ C-Acetoxy]-CMA	アセチル基の 1 位炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[1-2- ³ H]-CMA	CMA 本体の 1 位又は 2 位を ³ H で標識したもの
[¹⁴ C]-CMA	¹⁴ C で標識したもので標識位置が不明なもの
[³ H]-CMA	³ H で標識したもので標識位置が不明なもの
標識 CMA	放射標識種及び標識位置が不明のもの

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット、イヌ）

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

(2) 薬物動態試験（ラット）

① 単回経口投与

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

結果を表 2 に示した。

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

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

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

	± 1.8	± 1.2	± 13.7	± 17.6	± 3.4	± 3.0	± 1.6	± 1.2	
筋肉	8.1 ± 1.1	8.5 ± 0.8	12.3 ± 2.3	12.1 ± 0.5	8.5 ± 0.8	9.2 ± 1.4	3.3 ± 0.7	1.9 ± 0.1	10
血清	6.6 ± 0.3	6.6 ± 0.7	9.3 ± 1.5	7.5 ± 0.9	6.0 ± 1.8	-	-	-	-
血清中 未変化体	3.3 ± 0.4	3.4 ± 0.4	5.2 ± 1.1	3.5 ± 0.4	2.0 ± 0.4	-	0.53 ± 0.2	0.1 ± 0.01	9

a：投与後 4～48 時間の消失半減期（時間）

-：データなし又は未算出

② 反復経口投与

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

結果を表 3 に示した。

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

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

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

③ 単回経口投与（妊娠動物）

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

結果を表 4 に示した。

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

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

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

④ 全身オートラジオグラフィー

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

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

(3) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)

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

また、胆管カニュレーションを施したラット、ウサギ及びイヌに、 $[1\alpha\text{-}^3\text{H}]\text{-CMA}$ (0.18~1.5 mg、50~78 μCi) /20%DMSO 生理食塩水を単回静脈内投与した。また、非標識 CMA をラット及びウサギに 100 mg/kg 体重/Tween 80 生理食塩水、イヌ (3 匹) に 150 mg/kg 体重を単回経口投与 (ゼラチンカプセル) した。これらの動物から投与 48 時間後まで経時的に胆汁を採取した。尿、糞及び胆汁抽出物について、一部脱抱合化処理後、カラムクロマトグラフィー又は TLC で分離して、UV、IR、NMR 又は MS スペクトル法を用いて代謝物の構造推定を行った。

結果を表 5 及び表 6 に示した。

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

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

主要代謝物の一つである代謝物 B はラット胆汁中において大部分がグルクロン酸抱合されていた。その異性体である代謝物 A はラット胆汁中には検出されな

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

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

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

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

-: データなし

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

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

a：脱抱合処理後の遊離体を分析した
 ND：不検出（検出限界値は不明）
 -：データなし

（４）薬物動態試験（イヌ、サル及びヒト）＜参考資料¹＞

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

① 分布及び排泄

薬物動態学的パラメーター並びに尿及び糞中排泄率を表 7 に示した。

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

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

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

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

a：サンプル収集期間はイヌ及びサルで 6 日間、ヒトで 5 日間

② 代謝

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

また、標識 CMA 投与 24 時間後までの血漿中の未変化体及び抱合体の割合は、イヌではヒトやサルと比較して、未変化体が顕著に多いことが示された。（参照 11）

¹ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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

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

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

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

(5) 薬物動態試験 (牛)

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

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

(6) 薬物動態試験 (山羊)

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

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

(7) 薬物動態試験（ヒト）

① 単回投与試験（健康成人男性）

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

薬物動態パラメーターを表 9 に示した。

CMA の尿中未変化体排泄については、いずれの群においても投与量の 0.14～0.21%と極めて低かった。（参照 13）

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

	投与量（mg/人）		
	50（徐放性製剤）	25（普通製剤）	50（普通製剤）
T _{max} (hr)	5.1 ± 0.6	3.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5
C _{max} (ng/mL)	22.6 ± 2.2	18.8 ± 1.8	31.2 ± 3.1
T _{1/2} (hr)	10.2 ± 1.1	6.9 ± 0.5	7.8 ± 0.7
AUC (ng・hr/mL)	352.7 ± 37.5	199.9 ± 18.2	317.8 ± 40.5
投与 24 時間後までの尿中 未変化体総排泄量 (μg)	70.7 ± 9.2 (0.14) ^a	52.6 ± 8.9 (0.21) ^a	85.5 ± 8.8 (0.17) ^a

a : ()内は%TAR

② 単回投与試験（健康成人男性）

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

薬物動態パラメーターを表 10 に示した。

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

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

	徐放性製剤（50 mg/人）		普通製剤（25 mg/人）
	空腹時投与	食後投与	食後投与
T _{max} (hr)	6.0 ± 1.2	6.0 ± 0.4	3.0 ± 0.7
C _{max} (ng/mL)	28.5 ± 3.2	40.3 ± 3.0	34.1 ± 4.4
T _{1/2} (hr)	7.5 ± 1.1	10.5 ± 1.0	8.0 ± 0.6

AUC (ng·hr/mL)	332.7 ± 59.3	541.1 ± 45.8	277.0 ± 20.2
----------------	--------------	--------------	--------------

③ 反復投与試験（成人男性）

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

血漿中 CMA 濃度の経時的推移を表 11 に示した。

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

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

徐放性製剤 (50 mg/人)		普通製剤 (25 mg/人を 2 回/日)	
初回投与後時間	CMA 濃度	初回投与後時間	CMA 濃度
0 (初回投与直前)	0	0 (初回投与直前)	0
-a	-	1	18.7 ± 8.6
2	19.4 ± 6.1	3	27.4 ± 6.1
5	38.5 ± 5.3	5	20.7 ± 5.4
8	19.1 ± 1.5	10	10.6 ± 2.4
24	10.7 ± 1.5	24	9.2 ± 2.4
29	35.2 ± 7.0	27	35.0 ± 7.9
48	14.7 ± 1.9	48	17.1 ± 4.2
53	40.0 ± 7.0	51	38.3 ± 8.9
72	17.7 ± 2.9	72	16.5 ± 3.3
77	37.8 ± 6.5	75	45.5 ± 7.6
96	16.2 ± 3.3	96	19.0 ± 4.6
101	37.0 ± 6.2	99	47.6 ± 7.9
120	15.2 ± 3.7	120	23.1 ± 5.1
-	-	121	48.1 ± 11.2
122	25.8 ± 6.7	123	40.9 ± 8.1
125	46.3 ± 6.6	125	33.4 ± 7.8
128	38.3 ± 5.1	130	21.0 ± 5.4
144	17.0 ± 3.2	144	21.4 ± 4.5

a : 採血スケジュールにおいて未設定

④ 排泄試験（健康女性）

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

（8）薬物動態試験（ヒト）

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

結果を表 12 に示した。

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

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

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

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

a : dpm/mL（尿）、dpm/g（組織）

b : 3 日間の合計

- : データなし

(9) 薬物動態試験 (ヒト)

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

(10) 代謝試験

代謝については、動物種間でかなり多様性が認められる。

① 代謝試験 (ウサギ)

CMA は、C2 位の水酸化及び C6 位の脱塩素化並びにステロイド環の二重結合の一つ又は両方の水素付加の 2 経路で代謝され则认为られている。少量ではあるが、C21 位が酸化された代謝物も検出されている。(参照 3)

② 代謝試験 (*in vitro*)

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

代謝物の顕著な腸肝循環が起こる動物種 (例、ラット) もあれば、起こらない動物種 (例、ヒト) もある则认为られる。(参照 3)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

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

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

乳汁中濃度は、最終投与 1 日後において、8 例中 5 例で LOQ を上回り、平均 2.1 ng/g であった。最終投与 2 日後では、8 例中 2 例で LOQ を上回り、平均 1

ng/g であった。最終投与 7 日後では 1 例のみが LOQ を上回る値 2.1 ng/g を示した。(参照 3)

3. 遺伝毒性試験

CMA の遺伝毒性試験結果を表 13 に示した。(参照 3、17～23)

表 13 CMA の遺伝毒性試験結果

表 18 CMA の遺伝毒性試験結果				
試験		対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	Salmonella typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537	0、100、1,000、10,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 17)
		S. typhimurium TA100、TA1535、TA1537、TA1538	～1,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 18)
		S. typhimurium 5 菌株	－ (±S9)	陰性 (参照 3)
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	～100 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 18)
		ヒトリンパ球	CMA 単独を 4.0、8.1、12.1、16.2 µg/mL 48 時間処理	陽性 (参照 19)
			CMA 16.2 µg/mL と同時に SOD 及び CAT を添加 (10、20 µg/mL) 48 時間処理	異常細胞は CMA 単独に比べ、SOD 同時処理の場合増加、CAT 同時処理及び SOD と CAT との同時処理の場合減少 (参照 19)
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	CMA 単独を 4.0、8.1、12.1、16.2 µg/mL 48 時間処理	陽性 (参照 19)
			CMA 16.2 µg/mL と同時に SOD 及び CAT を添加 (10、20 µg/mL) 48 時間処理	SCEs/cell は CMA 単独に比べ、SOD 同時処理の場合増加、CAT 同時処理及び SOD と CAT との同時処理の場合減少 (参照 19)
	DNA 付加体試験	Wistar 系ラット (雌雄) 肝細胞	0.12、0.4、1.2、4.0、12.1 µg/mL (-S9)	雌：陽性 雄：弱陽性 (参照 18、20)
ラット肝細胞		－	陽性	

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

—：詳細不明

a：単回投与 3 日後に 2/3 肝部分切除し、肝切除 2 日後に細胞採取

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

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

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

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

CMA は、ステロイド骨格の C-6 と C-7 位間に二重結合を有しており代謝の過程で生じる活性酸素種が DNA 損傷性に関与していると推察されている（参照 24）。また、活性酸素種を消去する条件で染色体異常及び姉妹染色分体交換の発生頻度が低下したことから、陽性結果は CMA の代謝の過程で発生する活性酸素による間接的な影響と考えた。

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

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

4. 急性毒性試験

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

結果を表 14 に示した。

経口投与の場合、両動物種の雌雄とも症状の変化、死亡はみられず、剖検でも異常はみられなかった。（参照 3、28、29）

表 14 CMA の急性毒性試験結果

投与経路	動物種等	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
経口	マウス (dd 系) 雌雄各 7 匹	>15,000	所見なし
	マウス	6,400	—
	ラット (Wistar 系) 雌雄各 7 匹	>10,000	所見なし
	ラット	6,400	—
皮下	マウス (dd 系) 雌雄各 7 匹	>10,000	活動量減少、被毛状態悪化 投与部位の硬化、痂皮形成及び検体残留
	ラット (Wistar 系) 雌雄各 7 匹	>10,000	活動量減少、立毛 投与部位の硬化、脱毛、痂皮形成、嚢形成

			及び検体残留 副腎、胸腺、精巣、前立腺及び精嚢萎縮
腹腔内	マウス (dd 系) 雌雄各 8 匹	雄：3,000 (2,040～4,410) ^a 雌：4,050 (2,680～6,120) ^a	活動量減少、立毛、身悶え、うずくまり、 眼瞼下垂、死亡 肝臓、腸管、膀胱、子宮等の表面及び腹壁 に検体残留 肝葉間及び肝臓と横隔膜の癒着
	ラット (Wistar 系) 雌雄各 8 匹	>5,000	活動量減少、立毛、身悶え 肝臓及び脾臓の表面、腹壁、陰嚢内等に検 体残留 肝葉間及び肝臓と脾臓、横隔膜、脾臓等の 癒着 副腎、胸腺、精巣、前立腺及び精嚢萎縮

ー：詳細不明

a：95%信頼限界

5. 亜急性毒性試験

(1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料²>

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

EMEA 評価書では副腎皮質、前立腺及び下垂体副腎皮質刺激ホルモン産生細胞の萎縮が認められたとしている。(参照 3)

(2) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット②)

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

毒性所見を表 15 に示した。

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

² 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

追加試験では、30 日間投与終了時にみられた明らかな副腎重量減少及び血中 11-OHCS 低値が、最終投与 30 日後には回復した。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、60 mg/kg 体重/日以上投与群から、雄では副腎、前立腺及び精嚢の萎縮等、雌では副腎や卵巣の萎縮及び子宮内膜増殖等が認められたことから、LOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 28)

表 15 ラットを用いた CMA の 30 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,500	体重増加抑制 活動量低下、被毛状態悪化 肝臓相対重量増加 腎臓及び心臓絶対重量減少 精巣絶対及び相対重量減少 精細管の萎縮、精子数の減少、間質のライディヒ細胞の萎縮及び核の濃縮傾向	肝臓絶対及び相対重量増加
300 以上	T.Chol の高値 副腎絶対及び相対重量減少 前立腺の萎縮	乳腺発達 ALT 高値 子宮絶対及び相対重量減少 胸腺皮質の萎縮 乳腺腺房の増殖
60 以上	血中 11-OHCS 低値 脾臓絶対重量減少 前立腺及び精嚢絶対及び相対重量減少 副腎皮質萎縮 精嚢の萎縮（腺上皮細胞萎縮）	T.Chol 高値 血中 11-OHCS 低値 副腎及び卵巣絶対及び相対重量減少 副腎皮質萎縮 卵巣萎縮、黄体数減少 子宮内膜増殖

(3) 30 日間亜急性毒性試験（ラット③）

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

毒性所見を表 16 に示した。

一般状態及び血液検査に異常はみられなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群から T.Chol 高値及び子宮重量減少がみられたことから、雌のみによる試験ではあるが、LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3、30)

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

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

（４）33 日間亜急性毒性試験（モルモット）

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

毒性所見を表 17 に示した。

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

血液学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、雄では 0.1%以上投与群で精囊の絶対及び相対重量の減少並びに精囊及び前立腺の用量依存的な分泌物の減少を伴った腺上皮の萎縮等、雌では 0.01%以上の投与群で子宮内膜の増殖がみられたことから、雄の NOAEL を 0.01%（4～6 mg/kg 体重/日に相当）、雌の LOAEL を 0.01%（4～6 mg/kg 体重/日に相当）と判断した。（参照31）

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

投与量 (%)	雄	雌
1.0	死亡（摂餌拒否による衰弱）（3 例） 血清中コルチゾール増加 前立腺絶対及び相対重量減少	死亡（摂餌拒否による衰弱）（4 例） 副腎相対重量増加

0.1 以上	副腎相対重量増加 精囊絶対及び相対重量減少 精囊及び前立腺の腺上皮の萎縮（分泌物の減少を伴う）	
0.01	毒性影響なし	子宮内膜増殖（0.01%以上）

（５）３か月間亜急性毒性試験（イヌ①）

イヌ（ビーグル種、約 8～10 か月齢、雌雄各 5 匹/群）に CMA を 3 か月間混餌投与（0、20 又は 200 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。試験期間中、症状観察、体重及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血清生化学的検査及び各種ホルモン測定を経時的に実施した。投与終了直前に BSP 排泄（肝機能）試験及び眼検査を実施した。投与期間終了翌日に雌雄各 3 匹/群、1 か月間の休薬後に雌雄各 2 匹/群を剖検し、主要臓器の重量測定及び全身諸臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 18 に示した。

試験期間中、いずれの群においても死亡は認められなかった。

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20 mg/kg 体重/日以上 of 雌雄で、体重減少及び増加抑制、肝臓及び副腎の組織形態学的変化並びに CMA のホルモンの様作用を示唆する生殖器及び副生殖器並びに乳腺の組織形態学的変化と血中ホルモン変動がみられたことから、LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 32）

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

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

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

DHT：ジヒドロテストステロン

a：電顕所見

b：各投与群で1例ずつのみ。

（6）5 か月又は7 か月間亜急性毒性試験（イヌ②）

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

毒性所見を表 19 に示した。

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

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

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

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
0.6	多飲、高血糖、糸球体障害、子宮蓄膿症
0.06	毒性影響なし

(7) 20日間亜急性毒性試験（牛）＜参考資料³＞

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

EMEAは、毒性影響がみられたとの報告はなかったとしている。（参照3）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 6か月間慢性毒性試験（ラット）

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

毒性所見を表20に示した。

投与期間中、被験物質に起因する死亡例は認められなかった。

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、5.1 mg/kg体重/日相当以上で雄ではALT高値及び血中11-OHCS低値、雌では副腎及び子宮重量減少並びに子宮萎縮が認められたことから、LOAELを5.1 mg/kg体重/日と判断した。（参照33）

表20 ラットを用いたCMAの6か月間慢性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
514	腎臓及び脾臓絶対及び相対重量減少 精細管の萎縮、精子数減少	ALP及びT.Chol高値 卵巣黄体数減少

³ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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

a：電顕所見

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

（２）２～６ か月間投与試験（モルモット）＜参考資料⁴＞

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

EMEA は、腎障害が発現したとしている。（参照 3）

（３）発がん性試験（マウス①）＜参考資料⁵＞

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

投与量、系統及び供試動物数を表 21 に、乳腺腫瘍発生率及び発生までの期間を表 22 に示した。

雌では、いずれの系統のマウスにおいても 0.6～0.8 mg/kg 体重/日投与群で、乳腺腫瘍発生までの期間が延長した。また、（C3H×RIII）F₁ の 0.6～0.8 mg/kg 体重投与群では乳腺腫瘍の発生は顕著に抑制されたが、0.06～0.08 mg/kg 体重投与群では抑制はみられなかった。以上のことから、雌においては、0.6～0.8 mg/kg 体重投与群で常に発がん性を抑制する作用を示し、卵巣機能の一部を抑制するためと考えられた。一方、（C3H×RIII）F₁ の去勢雄では、両投与群において乳腺腫瘍の発生率及び発生までの期間に影響は認められなかった。試験者は、本試験条件下では発がん性はみられなかったとしている。（参照 34、35、36）

⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁵ 検査対象臓器が限られていることから、参考資料とした。

表 21 マウスを用いた CMA の発がん性試験における投与量、系統及び供試動物数

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

表 22 マウスを用いた CMA の発がん性試験における
乳腺腫瘍発生率及び発生までの期間

系統・性別	投与量 (mg/kg 体重)	有効 動物数 ^a	腫瘍発生 動物数	腫瘍発生率 (%)	発生までの 期間 (日)
RIII・雌	0.6～0.8	30	18	60	459±57
	0.06～0.08	19	10	52.6	444±96
	0	73	50	68.5	339 ± 44
C3H・雌	0.6～0.8	36	24	66.6	453±30
	0.06～0.08	43	28	65.4	390±27
	0	92	54	58.7	386±12
(C3H×RIII) F ₁ 雌	0.6～0.8	40	34	85	255±23
	0.06～0.08	46	45	97	215±12
	0	167	161	96.3	213±11
(C3H×RIII) F ₁ 雄	0.6	28	2	7.1	560
	0.06	26	7	26.1	617 ± 33
	0	61	10	16.4	576 ± 54

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

(4) 発がん性試験 (マウス②) <参考資料⁶⁾>

マウス乳腺腫瘍ウイルスを発現していない (MTV⁻) マウス (CF-LP 系、雌雄、匹数不明) に、CMA を 80 週間混餌投与 (0.02～0.05、0.5～1.5 又は 2～4 mg/kg 体重/日)、又はメストラノール⁷⁾と併用投与 (CMA：メストラノール=25：1) し、発がん性試験が実施された。

EMEA 及び IARC は、CMA 単独投与群では雌雄とも腫瘍発生の増加は認められず、メストラノールとの併用投与群では、下垂体腫瘍の発生率が 5～10 倍に増

⁶⁾ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁷⁾ 合成エストロゲン

加したが、他の組織の腫瘍発生率の増加は認められなかったとしている。(参照 3、35、36)

(5) 発がん性試験(マウス③) <参考資料⁸>

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

EMEAは、乳腺腫瘍発生率は対照群においても高く、0.06~0.08 mg/kg 体重/日投与群の雌及び去勢雄において増加は認められなかったが、去勢後の副腎腺腫の進行は抑制され、0.6~0.8 mg/kg 体重/日投与群では、乳腺腫瘍発生までの期間が雌で僅かに延長したが、去勢雄では変化は認められなかったとしている。(参照 3)

(6) 発がん性試験(マウス④) <参考資料⁹>

マウス(RIII系、C3H系、C3H系とRIII系のF₁(以下「(C3H×RIII) F₁」という。))の雌並びに(C3H×RIII) F₁の正常雄及び去勢雄、匹数不明)に、CMA(97.5%)とエチニルエストラジオール¹⁰(2.5%)の配合剤を混餌投与(0又は8 ppm(0又は20~30 µg/匹に相当)し、発がん性試験が実施された。

雌では、乳腺腫瘍の発生率及び発生までの期間ともに影響はみられなかった。一方、雄では、乳腺腫瘍の発生率が増加((C3H×RIII) F₁雄で対照群 0% (0/76例)に対し 31.2% (10/32例)、(C3H×RIII) F₁去勢雄で対照群 16.4% (10/61例)に対し 77.8% (23/28例))し、発生までの期間も短縮した。(参照 3、35、36)

(7) 発がん性試験(マウス及びラット) <参考資料¹¹>

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

IARCは、マウスにおいては肝腫瘍の発生頻度がやや増加したが、統計学的な有意差はなく、ラットにおいては肝細胞腺腫の発生はみられなかったとしている。(参照 18)

⁸ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁹ エチニルエストラジオールとの合剤による試験であることから、参考資料とした。

¹⁰ 合成エストロゲン

¹¹ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

(8) 104 週間発がん性試験（ラット）＜参考資料¹²⁾＞

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

EMEA 及び IARC は、腫瘍発生率に変化は認められなかったとしている。（参照 3、35、36）

(9) 5 年間発がん性試験（イヌ）¹³⁾

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

結果を表 23 に示した。

① 2 年時点

一般状態等に異常はみられなかった。対照群では 4 例に投与群と同様の小結節が一過性（投与 21～24 か月目のみ）に触知されたが、剖検では乳腺異常増殖はみられなかった。

② 4 年時点

投与群では、投与開始 16～31 か月にかけて、体重が有意に高値を示したが、その後対照群との差は減少した。試験者らは、1 例で認められた腺がんは、1 例で 1 つ認められたのみであることから、自然発生性病変と考察している。

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

③ 5 年時点

試験期間は 7 年で計画されていたが、状態悪化のため、5 年目終了時に全個体を安楽死した。対照群では良性混合性乳腺腫瘍が 1 例に認められたのみであった。

¹²⁾ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹³⁾ 1 用量のみでの試験であるが、長期にわたる試験で一貫して影響がみられていることから、評価に参照した。

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

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

表 23 イヌを用いた CMA の 5 年間発がん性試験における毒性所見

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

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験（マウス）＜参考資料¹⁴＞

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

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

(2) 雄交配前投与試験（ラット）

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

毒性所見を表 24 に示した。

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

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、親動物において 60 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で副腎、精巣、精囊及び前立腺の相対重量の減少がみられたことから、親動物の一般毒性に対する NOAEL を 6 mg/kg 体重/日、300 mg/kg 体重/日投与群で交尾率、受胎/妊娠率及び着床率の低下がみられたことから、雄の繁殖能に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。また、胎児については、300 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児体重高値、尾椎化骨数のばらつきがみられたことから、胎児に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 42）

表 24 ラットを用いた CMA の雄交配前投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物		胎児
	雄	雌	

¹⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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

a : 60 mg/kg 体重/日以下

（３）雌交配前投与試験（ラット）

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

毒性所見を表 25 に示した。

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物では一般毒性では毒性影響がみられなかったことから、一般毒性の NOAEL を最高用量である 300 mg/kg 体重/日、300 mg/kg 体重/日投与群において妊娠交配の遅延がみられたことから、雌の繁殖能に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。また、胎児については 0.6 mg/kg 体重/日以上の投与群で胎児体重の高値がみられたことから胎児に対する LOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 42）

表 25 ラットを用いた CMA の雌交配前投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重 日)	母動物	胎児
300	妊娠交配遅延	生存胎児体重の

0.6 以上	毒性影響なし (60 mg/kg 体重/日以下)	高値
--------	--------------------------	----

(4) 妊娠初期投与試験 (ラット)

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

毒性所見を表 26 に示した。

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

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

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

表 26 ラットを用いた CMA の妊娠初期投与試験における毒性所見

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

(5) 妊娠初期投与試験 (ラット) <参考資料¹⁵⁾>

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

着床数及び胎児吸収率に対する CMA 投与の影響はみられなかった。(参照 54)

¹⁵⁾ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

(6) 妊娠中期投与試験（マウス）

マウス（ICR 系、9～11 週齢、8～10 匹/群）に、CMA の懸濁液を妊娠 7 日から 12 日まで 6 日間経口投与（0（溶媒）、10 又は 100 mg/kg 体重/日、溶媒：2% tween80 生理食塩液）し、妊娠中期投与試験が実施された。妊娠期間中、母動物の一般状態観察及び体重測定を行い、妊娠 18 日に剖検し、着床数及び死亡・吸収胎児数の確認、生存胎児体重測定及び外表検査を実施した。

毒性所見を表 27 に示した。

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で死亡率増加及び生存胎児体重低値がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。本試験条件下では催奇形性はみられなかった。（参照 43）

表 27 マウスを用いた CMA の妊娠中期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
100	体重増加抑制 ^a	胎児死亡率増加 生存胎児体重低値
10	毒性影響なし	毒性影響なし

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

(7) 妊娠中期投与試験（マウス、皮下投与）＜参考資料¹⁶>1978 年

マウス（ICR 系、9～11 週齢、5～13 匹/群）に、CMA の懸濁液を妊娠 7 日から 12 日まで 6 日間皮下投与（0（溶媒）、1、10 又は 100 mg/kg 体重/日、溶媒：2% tween80 生理食塩液）し、妊娠中期投与試験が実施された。妊娠期間中、母動物の一般状態観察及び体重測定を行い、妊娠 18 日に剖検し、着床数及び死亡・吸収胎児数の確認、生存胎児体重測定及び外表検査を実施した。

母動物では胎児死亡、吸収とほぼ並行して体重増加抑制がみられた。

胎児では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で体重低値及び口蓋裂の増加が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児死亡・吸収率増加がみられた。試験者は、催奇形性が経口投与と比較して強く表れた理由として、1) CMA の吸収の違い、2) 投与部位での局所刺激のストレスによる副腎からのホルモン分泌の促進を挙げているが、詳細は不明と考察している。（参照 43）

¹⁶ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

(8) 器官形成期投与試験（マウス）

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

胎児の毒性所見を表 28 に示した。

CF-1 マウスでは、胎児の死亡・吸収率に影響はみられなかった。

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、dds マウスでは、胎児において最低用量である 1 mg/kg 体重/日から口蓋裂の発生率が増加したことから、胎児に対する LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。母動物の毒性に関する情報が不足しているが、口蓋裂の増加は明確であることから、催奇形性がみられたと判断した。（参照 3、44）

表 28 マウスを用いた CMA の器官形成期投与試験における毒性所見

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

注：p<0.1

(9) 発生毒性試験（マウス）＜参考資料¹⁷⁾＞

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

EMEA は、10 mg/kg 体重/日投与群のみに奇形の発現頻度の有意な増加が認められたとし、(8) の結果も踏まえ催奇形性の閾値は約 10 mg/kg 体重/日としている。（参照 3）

(10) 器官形成期投与/発生毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、13～25 匹/群）に、CMA の懸濁液を妊娠 7 日から 18 日までの 12 日間経口投与（0（溶媒）、10、100 又は 300 mg/kg 体重/日、溶媒：2%

¹⁷⁾ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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

毒性所見を表 29 に示した。

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

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

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

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎重量の減少、児動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児体重の低値、尾椎化骨数の減少及び AGD への影響がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。本試験条件下では催奇形性はみられなかった。

（参照 3、45）

表 29 ラットを用いた CMA の器官形成期投与/発生毒性試験における毒性所見

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

100 以上	副腎重量減少	毒性影響なし ^a	毒性影響なし ^a	
10	毒性影響なし			

a : 100 以下

b : 300 以下

(1 1) 妊娠中期投与試験（ラット）

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

母動物では被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、CMA 投与群で投与の影響がみられなかったことから、母動物及び胎児の NOAEL を最高用量である 100 mg/kg 体重/日と判断した。本試験条件下では催奇形性はみられなかった。（参照 43）

(1 2) 妊娠中期・後期投与試験（ラット）

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

毒性所見を表 30 に示した。

いずれの投与時期、投与量においても、CMA は胎児吸収率に影響を示さなかった。雌胎児の AGD に影響はみられなかった。胎児の外表及び骨格異常の発現頻度について、口蓋裂を含めて対照群と CMA 投与群との顕著な差はみられなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、妊娠 14～20 日に 8.0 mg/日を投与した群の雄胎児で AGD の短縮がみられたことから、NOAEL を 4.0 mg/匹/日（10 mg/kg 体重/日相当¹⁸）と設定した。（参照 54）

¹⁸ Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 70) の換算値により推定

表 30 ラットを用いた CMA の妊娠中期・後期投与試験における毒性所見

投与日	投与量 (mg/匹/日)	胎児
妊娠 8～14 日	8.0 以下	毒性影響なし
妊娠 14 日	56.0 以下	毒性影響なし
妊娠 14～20 日	8.0	雄胎児 AGD 短縮
	4.0 以下	毒性影響なし

(13) 妊娠中期投与試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁹＞

ラット（Wistar 系、9～10 週齢、9～12 匹/群）に、CMA の懸濁液を、妊娠 9 日から 14 日までの 6 日間皮下投与（0 (溶媒)、1 又は 10 mg/kg 体重/日、溶媒：2% tween80 生理食塩液）し、妊娠中期投与試験が実施された。妊娠期間中、経時的に母動物の体重測定を行い、妊娠 20 日に剖検して内臓諸器官の観察、妊娠状態、着床数及び死亡・吸収胚数を確認し、生存胎児の体重測定及び外表検査を実施した。

母動物では被験物質投与に起因する影響はみられなかった。胎児では形態異常の発現はみられなかった。また、生存率上昇がみられたが、試験者は黄体ホルモンの妊娠維持作用によると考察している。（参照 43）

(14) 器官形成期投与試験（ウサギ①）

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

毒性所見を表 31 に示した。

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

EMEA は、催奇形性の閾値は 3～8 mg/kg 体重/日としている。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、母動物については評価項目が限定的であること、体重等のデータが示されていないことから、NOAEL は判断できないと考えた。胎児については、全ての投与群で胎児体重の低値がみられたことから、胎児の発生毒性に関する LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。また、強い胚・胎児毒性を伴う条件下で催奇形性がみられた。（参照 3、44）

表 31 ウサギを用いた CMA の器官形成期投与試験における毒性所見

¹⁹ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

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

（１５）器官形成期投与試験（ウサギ②）

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

毒性所見を表 32 に示した。

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物では 32 mg/kg 体重/日投与群で体重減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 8 mg/kg 体重/日、胎児では 2 mg/kg 体重/日以上投与群で尾椎の化骨遅延が認められたことから、胎児に対する LOAEL を 2 mg/kg 体重/日と判断した。また、催奇形性がみられた。（参照 45）

表 32 ウサギを用いた CMA の器官形成期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
32	体重減少	胚死亡・吸収率増加 外表奇形
8 以上	毒性影響なし（8 mg/kg 体重/日以下）	生存胎児体重低値 口蓋裂
2 以上		尾椎化骨遅延

（１６）生殖発生毒性試験（イヌ、豚及び牛）＜参考資料²⁰＞

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

²⁰ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

<催奇形性に関する試験のまとめ>

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

また、後述のホルモン作用に関する試験 9.（22）において、CMA はグルココルチコイド受容体に弱い結合性を示し、亜急性毒性試験 [5.（5）] 及び後述のホルモン作用に関する試験 9.（9）において、グルココルチコイド作用との関連を示唆する副腎及び胸腺の重量減少及び萎縮、リンパ球減少並びに血中コルチゾール及び 11-OHCS の低値がみられた。

グルココルチコイドは一般的に催奇形性を引き起こすことから、CMA の催奇形性は、グルココルチコイド活性に起因する可能性が考えられた。グルココルチコイド受容体がマウスの間葉細胞や上皮細胞に発現しており、特に発生期の頭蓋顔面間葉等ではその発現が増加して感受性が高まることから、これらの細胞がグルココルチコイドによる口蓋裂の形成に関与していると考えられている（参照46）。また、グルココルチコイドにより口蓋棚挙上に重要な役割を持つヒアルロン酸の合成酵素である HAS2 が阻害され、ヒアルロン酸の産生能が低下することが、口蓋裂の形成に関与しているという報告もある（参照47、48、49）。

グルココルチコイドによる口蓋裂発現が知られているマウス及びウサギを用いた先述の経口投与による試験において、dds 系マウスにおいては最低用量である 1 mg/kg 体重/日で口蓋裂の増加がみられたが、CF-1 系マウスでは 1 mg/kg 体重/日、ウサギでは 2 mg/kg 体重/日で口蓋裂の増加はみられていない。また、後述のIV. 食品健康影響評価で設定した本剤の ADI は、各種ホルモン作用に関する試験で得られた LOAEL 0.005 mg/kg 体重/日に基づいており、口蓋裂の増加がみられた用量と十分な差がある。さらに、この LOAEL でみられている子宮内膜過形成はプロゲステロン様作用によるものであるが、後述の<ホルモン作用に関する試験のまとめ>において、グルココルチコイド様作用はプロゲステロン様作用より高用量側で顕在化する可能性が示唆されている。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、CMA は催奇形性を有するが、一部の試験で NOAEL が得られていないことを考慮しても、本剤の ADI に基づく適切なリスク管理により安全性は担保できると考えた。

8. 一般薬理試験

CMA の一般薬理作用が検討された。

実施された試験項目及び結果を表 33 に示した。(参照50、52)

表 33 CMA の一般薬理試験成績

対象	検査項目	動物種 (匹数)	投与 経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
中 枢 神 経 系	一般症状	マウス dd 系 雄 3 匹/群	腹 腔 内 又 は 経 口	腹腔内：50、 100、250、 500、1,000 経口：2,000	腹腔内 ≥50：軽度の身悶え ≥100：軽度の自発運動低下、懸垂反 応抑制、体温低下及び軽度の眼瞼下 垂 ≥250：群居行動の消失及び筋緊張の 低下 ≥500：受動性、探索行動、同側性屈 曲反射及び耳介反射の低下 ≥1,000：鎮痛及び Straub の挙尾反 応 経口 ≥2,000：軽度の体温低下
	一 般 活 動 性	ラット Wistar 系 雄 6 匹/群	腹 腔 内	40～320	影響なし
	抗 痙 攣 作 用	マウス dd 系 雄 10 匹/ 群	腹 腔 内 経口	不明	腹腔内投与では、最大電撃痙攣及び ペンテトラゾール誘発強直性伸展痙 攣を用量依存的に抑制し、ED ₅₀ はそ れぞれ 107 及び 145 mg/kg 体重であ った。ペンテトラゾール誘発最小全 身痙攣並びに硝酸ストリキニーネ誘 発間代性及び強直性痙攣は 500 mg/kg 体重でも抑制しなかった。 経口投与では 2 g/kg 体重でも最大電 撃痙攣に対する抑制作用はみられな かった。
	鎮痛作用	マウス dd 系 雄 10 又は	腹 腔 内	不明	酢酸 writhing 法、熱板法及び Haffner 変法において鎮痛作用を示し、ED ₅₀ はそれぞれ 288、342 及び 520 mg/kg

		18 匹/群			体重であった。
	睡眠 (ヘキソバルビタール投与)	マウス ddy 系 雄 10 匹/群	腹腔内	0、50、100、200、400	≧400：有意な延長
	筋弛緩作用	マウス ddy 系 雄 20 匹/群	腹腔内	0、400、800、1,600、3,200	≧400：筋弛緩作用あり
	体温	ラット Donryu 系 雄 6 匹/群	腹腔内	10～320	対照群との有意差なし
	解熱作用	ラット Donryu 系 雄 6 匹/群	腹腔内	10～320	解熱作用なし
	条件回避反応	ラット Wistar 系 雄 5 匹/群	腹腔内	200	影響なし
	脊髄反射電位	ラット Wistar 系 雄	静脈内	20	影響なし
	自発脳波及び脳波覚醒反応 (ガラミン不動化下)	ネコ 雑種 雌雄	腹腔内	100	自発脳波に CMA 投与による変化はみられず、覚醒反応に対しても 3 例中 1 例に刺激終了後の覚醒反応の延長傾向がみられた他に影響を示さなかった。
	麻酔作用	マウス dds 系 雌 5 匹	腹腔内	3.0 mg/匹	麻酔作用なし
呼吸・循環器系	血圧、心拍数	ラット Wistar 系 雄 3～6 匹/群	経口 腹腔内	経口：100、500 腹腔内：30、100	有意な影響なし
	血圧、呼吸、心拍数、心電図	イヌ 雑種 雌雄 5 匹/群	十二指腸内	50、500	血圧、呼吸、心拍数に有意な変化を示さず、心電図波形にも影響を与えなかった。 Na、Ach 又は His の静脈内投与によ

					るによる昇圧又は降圧作用に影響を与えなかった。
	血圧、心拍数、心電図 ^a	イヌ雑種 雌雄 5 匹/群	経口	50、500	影響なし
摘出臓器	右心房	モルモット Hartley 系雄 ウサギ 日本白色種雄	マグヌス法		10 ⁻⁵ g/mL まで影響なし
	回腸	モルモット Hartley 系雄			Ach、His、BaCl ₂ 、5-HT 及び Nic による収縮に対する抑制作用の ID ₅₀ : 2.3~8.0×10 ⁻⁵ g/mL
	子宮	ラット Wistar 系雄			Ach による収縮に対する抑制作用の ID ₅₀ : 1.3×10 ⁻⁴ g/mL 5-HT による収縮に対する抑制作用の ID ₅₀ : 8×10 ⁻⁵ g/mL
	輸精管	ラット Wistar 系雄			Na による収縮に対して 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL まで影響なし
	空腸	ウサギ 日本白色種雄			自動運動に対する抑制作用の ID ₅₀ : 5.7×10 ⁻⁵ g/mL 電気刺激による運動抑制に対して 10 ⁻⁴ g/mL で影響なし
その他	抗炎症作用	ラット Wistar 系雄	経口	単回 : 10 ~ 270 7 日間反復 : 10 ~ 90 mg/kg 体重/日	カラゲニン足浮腫法 : 抗炎症作用なし。 肉芽腫法 : 30 以上の反復投与で浸出液量及び肉芽囊重量を有意に抑制し、抗炎症作用を示した。
	毛細血管透過性	ラット Wistar 系	皮内	5、50、500 µg/0.05 mL	影響なし

	雄			
横隔膜神経筋標本	ラット Wistar 系 雄			影響なし
尿量、尿中電解質代謝	ラット Wistar 系 雄	経口	5、50、500	尿量及び尿中電解質（Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ ）に影響なし
消化管輸送能	マウス dd 系 雄	経口	200、400、800	腸管内炭末移動率に対する影響なし

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

<一般薬理試験のまとめ>

CMA は、高用量で一部の一般薬理作用を示したが、経口投与では限定的であった。（参照 50）

9. ホルモン作用に関する試験

（1）子宮肥大・抗子宮肥大作用試験（マウス）

マウス（dds 系、体重 8～10 g、雌、10 匹/投与群、20 匹/対照群）にエストラジオールを 3 日間皮下投与（総投与量 0.03 µg、溶媒：ゴマ油）し、同時に CMA を皮下又は経口投与（総投与量：いずれも 0.3 又は 3.0 mg/匹）し、最終投与翌日の子宮重量を測定した。参照 51

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.3 mg/匹投与によりエストロゲンによる子宮重量増加の抑制がみられたことから、LOAEL を 0.3 mg/匹（10 mg/kg 体重/日相当¹⁴）と設定した。（参照 57）

（2）脱落膜腫形成試験（マウス）<参考資料¹⁵>

マウス（dds 系、体重 18～22 g、雌 8～9 匹/群）に卵巣摘出 8 日後から 4 日間エストラジオール 17β（溶媒：ゴマ油）を 1 日 1 回 0.2 µg を背部皮下に投与し、卵巣摘出 12 日後から 9 日間 CMA を皮下投与（総投与量：0.225 又は 0.9 mg/匹）した。卵巣摘出 17 日後に右子宮角に脱落膜腫誘導のためヒスタミン二塩酸塩

¹⁴ 体重範囲 8～10 g のうち 10 g を用いて換算した。

¹⁵ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

0.2 mg を注入した。卵巢摘出 21 日後に左右子宮角の重量増加率及び組織標本について定性的な脱落膜細胞の出現の有無を確認した。

子宮重量増加率に影響はみられなかった。CMA はプロゲステロンの 1/4 の用量で十分な脱落膜腫形成効果を示し、組織学的には定型的な脱落膜細胞の発現がみられた。(参照 57)

(3) ゴナドトロピン分泌抑制作用試験(マウス) <参考資料¹⁶⁾>

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

いずれの投与経路においてもプロゲステロンと同程度の抑制が認められた。(参照 57)

(4) 肝グリコーゲン沈着作用試験(マウス) <参考資料¹⁷⁾>

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

肝グリコーゲンの蓄積作用はみられなかった。(参照 57)

(5) 内分泌器官への作用及び筋肥大作用試験(ラット)

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、経口投与では 8.0 mg/匹以上の投与群で精嚢相対重量増加がみられたことから、LOAEL を 8.0 mg/匹(16 mg/kg 体重/日相当¹⁸⁾)と設定した。(参照 57)

¹⁶⁾ 雌雄を接合した試験であることから、参考資料とした。

¹⁷⁾ 単回腹腔内投与による試験であることから、参考資料とした。

¹⁸⁾ 体重範囲 40~50 g のうち 50 g を用いて換算した。

(6) 抗アンドロゲン活性試験（ラット①）

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、CMA の 4.64 mg/kg 体重/日以上投与群でテストステロンによる精嚢相対重量及び副生殖腺合計相対重量増加の抑制がみられたことから、LOAEL を 4.64 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 51）

(7) グルココルチコイド活性試験（ラット）

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、代謝物 B 投与において 21.5 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎重量減少がみられたことから、LOAEL を 21.5 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 51）

(8) 抗アンドロゲン作用及び抗筋肥大作用試験（ラット）＜参考資料¹⁹＞

ラット（Wistar、体重 40～50 g、去勢雄 7～8 匹/群）に去勢当日からテストステロンプロピオン酸エステル（TP、0.8 mg/匹）及び CMA（10 mg/匹）を同時又は単独で 10 日間頸部皮下に投与し、副性器、肛門挙筋、その他内分泌臓器の重量を測定した。

¹⁹ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

体重には投与による影響は観察されなかった。CMA は TP で惹起される精囊、前立腺及び肛門挙筋相対重量増加を抑制しなかった。TP と同時投与では副腎相対重量減少がみられたが、CMA 単独投与の場合はみられなかった。(参照 57)

(9) ACTH 分泌抑制作用試験 (ラット) <参考資料²⁰⁾>

ラット (Wistar、体重 70~90 g、雄 6~15 匹/群) に CMA を 5 又は 10 日間頸部に反復皮下 (総投与量 : 5 又は 20 mg (5 日間) 又は 10 又は 40 mg (10 日間)) 又は経口投与 (総投与量 : 5 mg (5 日間) 又は 10 mg (10 日間)、11.1 mg/kg 体重/日相当²¹⁾) し、最終投与翌日に血中 11-OHCS 濃度 (皮下投与群のみ) 及び副腎重量を測定した。

いずれの投与経路においても、体重には投与による影響は観察されなかった。経口投与では、10 日間投与でのみ副腎絶対重量がわずかに減少したが、統計学的な有意差はなかった。皮下投与では、血中 11-OHCS 濃度及び副腎絶対重量は 5 日間投与では減少しなかったが、10 日間投与では減少した。(参照 57)

(10) 抗肉芽形成作用試験 (ラット) <参考資料²²⁾>

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

胸腺絶対重量に影響はみられなかった。CMA の抗炎症作用は肉芽腫重量増加抑制効果で比較した場合、対照として用いたコルチゾール酢酸塩の 1/6 程度の相対力価であった。(参照 57)

(11) 抗アンドロゲン活性試験 (ラット②) <参考資料²³⁾>

ラット (系統不明、体重 : 55~65 g、雄 5 匹/群) に、精巣摘出 15 日後から 3 日間、TP (50 µg/匹) 及び CMA 又は各代謝物 (代謝物 A、I、Q、R 及び S、2 mg/匹) を皮下投与 (溶媒 : ゴマ油) し、最終投与 24 時間後に前立腺及び精囊を摘出し重量を測定した。

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

²⁰⁾ 経口投与は 1 用量のみでの試験であることから、参考資料とした。

²¹⁾ 体重範囲 70~90g のうち 90g を用いて換算した。

²²⁾ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

²³⁾ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

(12) 妊娠維持作用（ラット）＜参考資料²⁴＞

ラット（Wistar 系、5 匹/群、雌）に、CMA 又はプロゲステロンを妊娠 8 日の卵巣摘出後から妊娠 21 日まで反復皮下投与（CMA：1.0、4.0 又は 8.0 mg/匹/日、プロゲステロン：2.0 又は 8.0 mg/匹/日、溶媒：ゴマ油）し、妊娠 22 日に剖検して生存胎児数、吸収胎児数及び胎児体重を確認した。

CMA は 8.0 mg/匹/日投与により全個体で妊娠が継続し、プロゲステロンと同程度の妊娠維持作用を示した（参照 54）

(13) 分娩遅延作用（ラット）＜参考資料²⁵＞

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

CMA は 1 mg/匹/日以上投与で分娩遅延及び不完全分娩がみられ、プロゲステロンと同程度あるいはやや強い分娩遅延作用を示した。（参照 54）

(14) 雄の生殖能及び性行動に及ぼす影響（ラット）＜参考資料²⁶＞

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

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

²⁴ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

²⁵ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

²⁶ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

(15) 胎児の雄性化・雌性化検討試験（ラット①）＜参考資料²⁷⁾＞

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

雌胎児の AGD に影響はみられなかった。雄胎児の AGD は 8 mg/日投与群では対照群と比較して短縮し雌性化を示した。（参照54）

(16) 胎児の雄性化・雌性化検討試験（ラット②）＜参考資料²⁸⁾＞

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

胎児は雌雄とも外性器及び内部生殖器（卵巣、子宮及び精巣）に肉眼的異常はみられなかった。また、AGD について 0.1～10 mg/日の各投与群と対照群の差はみられず、雄性化・雌性化作用は示さなかった。（参照55）

(17) プロゲステロン様作用試験（ウサギ）

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

結果を表 34 に示した。

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.005 mg/kg 体重/日以上投与群で子宮内膜過形成がみられたことから、LOAEL を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 51）

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

群	投与量	子宮
---	-----	----

²⁷⁾ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

²⁸⁾ 皮下投与による試験であることから、参考資料とした。

	(mg/kg 体重/日)	内膜増殖スコア ^a	相対重量 (g/kg 体重) ^b
対照	0	0.33	1.09 ± 0.36
CMA	0.005	1.42	1.72 ± 0.52
	0.045	1.92	2.67 ± 0.54*
代謝物 A	0.005	1.33	1.93 ± 0.46
	0.045	1.75	2.48 ± 0.57*
代謝物 B	0.005	1.0	1.83 ± 0.43
	0.045	2.0	2.44 ± 0.97*

a : 中央値

b : 6 匹の平均 ± 標準偏差

* : p < 0.05 vs. 対照群

(18) 胎児の雄性化・雌性化検討試験 (ウサギ)

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最高用量においても作用がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 1.5 mg/日 (0.468 mg/kg 体重/日相当) と設定した。(参照56)

(19) 黄体ホルモン様作用試験 (ウサギ、Clauberg 変法) <参考資料²⁹⁾>

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

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

²⁹⁾ 系統及び匹数不明であることに加え、投与量も 1 用量のみであることから、参考資料とした。

(20) 黄体ホルモン様作用試験 (ウサギ) <参考資料³⁰⁾>

幼若ウサギ (系統不明、体重：0.8～1.2 kg、雌 7 匹/群) に、エストラジオール 17β を 6 日間反復皮下投与 (0.005 mg/匹、溶媒：ゴマ油) 後、CMA を 5 日間皮下 (総投与量：0.02 又は 0.08 mg/匹) 又は経口投与 (総投与量：0 (溶媒)、0.01 又は 0.04 mg/匹、溶媒：0.9%NaCl /0.5%CMC/0.4%ポリソルベート 80 /0.9%ベンジルアルコール 水溶液) した。同様に対照として、プロゲステロンを皮下投与 (総投与量：0.5 又は 2.0 mg/匹) 又はノルエチステロンを 5 日間経口投与 (総投与量：0.5 又は 2.0 mg/匹) した。最終投与の翌日に剖検し、子宮を摘出して子宮内膜の Carbonic esterase 活性を測定した。

CMA は黄体ホルモン様作用を有し、経口投与ではノルエチステロンの 38.5 倍、皮下投与ではプロゲステロンの 32.4 倍の相対力価を示した。(参照 57)

(21) 子宮内膜増殖試験 (ウサギ) <参考資料³¹⁾>

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

10 µg/L 以上の投与群の各 5～6 例で明瞭に子宮内膜増殖がみられたが、対照群では全例でみられなかった。なお、実験方法に記載のない用量ではあるが、試験者は CMA 濃度が 5 又は 8 µg/L (0.000666 又は 0.00106 mg/kg 体重/日相当) の場合は有意な反応はみられなかったとしている。(参照 52)

(22) ホルモン受容体結合性試験<参考資料³²⁾>

CMA、代謝物 A 及び代謝物 B のヒトホルモン受容体に対する結合性試験が実施された。プロゲステロン受容体については MCF-7 細胞³³⁾を、アンドロゲン受容体については LNCaP 細胞³⁴⁾を、グルココルチコイド受容体については IM-9 細胞³⁵⁾を用いて評価した。

³⁰⁾ 子宮の重量測定及び病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

³¹⁾ 一部用量群の試験条件の詳細が不明であること、統計解析手法が適切ではないこと等、定量的評価に限界があることから、参考資料とした。

³²⁾ *in vitro* での試験であることから、参考資料とした。

³³⁾ MCF-7：ヒト乳がん細胞由来株

³⁴⁾ LNCaP 細胞：ヒト前立腺癌細胞由来株

³⁵⁾ IM-9 細胞：ヒト B リンパ芽球細胞株

CMA の結合性はプロゲステロン受容体で最も高く、アンドロゲン受容体ではその 1.5 倍、グルココルチコイド受容体では 6.4 倍低かった。一方、各代謝物の結合性はいずれの受容体に対しても CMA より低かった。(参照 51)

<ホルモン作用に関する試験のまとめ>

CMA はヒト PR、AR 及び GR に結合性を示すが、結合性（親和性）は PR が最も高く、AR がこれに次ぎ、GR は相対的に低かった。また、代謝物 A 及び代謝物 B の結合性はいずれの受容体に対しても CMA より低かった。

ウサギ子宮を用いた試験では、皮下投与及び経口投与のいずれにおいてもプロゲステロン様（黄体ホルモン様）作用が示唆され、一部の皮下投与試験ではその活性はプロゲステロンよりも高かった。また、試験系によっては経口投与でも低用量域から作用が示唆された。しかし、用いられた指標及び対照薬は試験間で異なるため、投与経路間の相対力価を一律に比較することには限界があると考えられた。その一方で、ゴナドトロピン分泌抑制効果（マウス）や妊娠維持作用（ラット）はプロゲステロンと同程度、分娩遅延効果（ラット）はプロゲステロンと同程度かやや強い程度であった。これらの試験は動物種及び評価指標が異なるため単純比較はできないが、いずれも CMA はプロゲステロンと同程度～やや強い範囲の作用を示した。なお、ラットを用いた別の試験では抗アンドロゲン作用も示唆された。

古典的指標（ACTH 抑制（ラット）、肝グリコーゲン沈着（マウス）、抗肉芽形成（ラット）等）を用いたコルチコイド様作用試験では、その作用は明確ではないか限定的であった。一方で、試験系や指標は異なるが、未成熟ラットを用いた試験では高用量条件で胸腺及び副腎重量減少がみられ、グルココルチコイド様作用が示唆された。ウサギの試験によるプロゲステロン様（黄体ホルモン様）作用が 0.005～0.045 mg/kg 体重/日の用量域で評価されている一方、ラットの試験によるグルココルチコイド様作用は 21.5～100 mg/kg 体重/日の用量域で評価されている。

以上のことから、試験系や動物種は異なるものの、受容体への親和性や動物実験における表現型を勘案すると、CMA はプロゲステロン様（黄体ホルモン様）作用が強調されたステロイドであり、グルココルチコイド様作用はプロゲステロン様（黄体ホルモン様）作用より高用量側で顕在化する可能性が示唆された。

10. その他の試験

（1）抗原性試験（モルモット、ウサギ及びイヌ）

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

回/100) 又は経口投与 (感作量 [mg/匹]/惹起量 [mg/匹] : 10×3 回/100) において Arthus 反応はみられなかった。

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

寒天ゲル内沈降反応において沈降線の形成はみられず、PCA 反応も陰性であった。(参照 28)

(2) 細胞形質転換試験

IARC は、ラット (系統、性別及び匹数不明) に CMA を 6 回経口投与 (100 mg/kg 体重/日) し、肝細胞について形質転換試験を実施した結果、陰性であったとしている。(参照 18)

1.1. ヒトにおける知見

(1) 血栓症

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

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

その後、2024 年に、VTE のリスクに関する後ろ向きコホート研究の結果に基づき、CMA 及びエチニルエストラジオールを含む CHCs を使用した女性における VTE の年間リスクは 10,000 人当たり 6~9 人と推定され、CHCs を使用していない女性では 10,000 人当たり 2 人、CMA 以外の合成黄体ホルモン及びエチニルエストラジオールを含む CHCs を使用した女性では 10,000 人当たり 5~7 人との年間症例数と比較された結果、VTE に関するリスクの情報を製品情報に反映すべきと結論された。(参照 6、7、58、59、60、61)

（２）髄膜腫

PMDA は、海外の疫学調査において CMA 又はメドロキシプロゲステロン酢酸エステル投与後の女性において髄膜腫の発生リスクの増加が示されていること、CMA 投与後に髄膜腫を発現した男性の副作用報告が認められていること、副作用報告において CMA 又はメドロキシプロゲステロン酢酸エステルの投与中止後に髄膜腫が縮小した症例が認められていることから、2024 年に使用上の注意を改訂した。（参照62）

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

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

本研究には、一部の症例の追跡期間が短いこと、髄膜腫の手術を受けた症例を対象としているため発生率を過少評価している可能性が高いこと、さらに、遺伝的要因（神経線維腫症 2 型遺伝子変異）や頭部への高線量放射線ばく露などの重要な交絡因子について調整していないことなど限界があると考えられた。（参照 63）

また、EMA は 2022 年に、高用量（5～10 mg）を長期使用すると髄膜腫のリスクが増加するため、必要最小量・期間で使用する、使用する場合は髄膜腫の症状を観察し髄膜腫と診断された場合は使用中止する、髄膜腫の患者及び髄膜腫の既往歴のある患者には禁忌としている。（参照64）

＜ヒトにおける知見のまとめ＞

ヒトにおける知見は CMA として 1～100 mg の用量で人用医薬品として使用された場合の知見である（参照 6、7、65、66）。一方、動物用医薬品としては、2000 年時点では、EU において、発情の同期化を目的に牛等に対して 2.5～12 mg/頭/日の用量で 20 日間までの反復経口投与により用いられていた（参照 3）。

牛を用いた CMA の残留試験〔Ⅱ． 2.〕においては、筋肉及び腎臓では最終投与翌日以降、脂肪及び肝臓では最終投与 8 日後以降、LOQ 未満となり、乳汁では最終投与 7 日後まで検出数や残留濃度は減少した。また、後述のⅣ．食品健康影響評価で設定した本剤の ADI に基づく適切なリスク管理が実施された場合、食品を通じた

摂取によるばく露レベルは、人用医薬品としての使用によるばく露レベルより低いと考えられる。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、CMA の食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断した。

Ⅲ. 国際機関等における評価

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

CMA について、マウス、ラット及びイヌで経口投与試験が、CMA とエストロゲンの配合剤について、マウスで経口投与試験が実施され、発がん性が評価されており、「CMA 及び CMA とメストラノール又はエチニルエストラジオールとの配合剤は、実験動物における発がん性についての限定的な証拠がある」としている。また、CMA を含む複数の成分について、合剤の経口避妊薬としてグループ 1（ヒトに対して発がん性がある）、プロゲスターゲン単剤の避妊薬としてグループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある）に分類しており、2008 年の最新の評価においても変更はない。（参照 19、35、36、67、68）

2. EMA の評価（2000 年）

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

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

3. FDA の評価（1972 年）

米国では 1965 年から、CMA がヒトの経口避妊薬（配合剤）の成分として使用されていたが、イヌにおいて CMA 投与により乳腺腫瘍が発生したことを考慮し、1972 年、FDA は当該医薬品について市場からの撤去を決定した。（参照 35、69）

IV. 食品健康影響評価

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

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

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

一部の遺伝毒性試験では陽性結果がみられたが、経口投与による *in vivo* 試験の結果はほとんどが陰性であった。遺伝毒性試験の陽性結果は DNA に対する直接的な作用ではなく、活性酸素種を介した二次的なものであると推察されることから、CMA の遺伝毒性には閾値が設定できると考えた。したがって、CMA は、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

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

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

生殖発生毒性試験については、雌雄ラットへの交配前投与試験において妊娠交配の遅延及び交尾率・受胎率の低下がみられた。マウス及びウサギの妊娠中期投与試験又は器官形成期投与試験では、胚・胎児死亡や生存胎児体重低値等の毒性が発現した。ラットにおいては催奇形性はみられなかったが、マウス及びウサギでは口蓋裂の増加がみられたことから CMA は催奇形性を有すると考えられた。

これは CMA のグルココルチコイド活性による可能性が考えられたが、後述の本剤の ADI に基づく適切なリスク管理により、安全性は担保できると判断した。

CMA のホルモン作用に関する試験の結果、CMA はプロゲステロン様（黄体ホルモン様）作用が強調されたステロイドであり、グルココルチコイド様作用も示すが、その作用はプロゲステロン様（黄体ホルモン様）作用より高用量側で顕在化する可能性が示唆された。

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

各試験における無毒性量等を表 35 に示した。

各種毒性試験で得られた NOAEL 等のうち最小値は、イヌを用いた亜急性毒性試験における多飲、高血糖、糸球体障害及び子宮蓄膿症に基づく NOAEL の 0.06 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、ADI は安全係数 100 で除した 0.0006 mg/kg 体重/日と算出される。しかし、イヌを用いた 5 年間発がん性試験では、1 用量のみで実施されており NOAEL は得られていないが、0.25 mg/kg 体重/日投与により良性混合性乳腺腫瘍等がみられた。これを根拠に ADI を設定する場合、NOAEL が得られていないこと及び腫瘍性病変がみられていることから、安全係数として 20 を追加することが適当と考えられ、ADI は安全係数 2,000 で除した 0.00013 mg/kg 体重/日と算出される。この値は、イヌを用いた亜急性毒性試験の NOAEL を根拠とした場合の 0.0006 mg/kg 体重/日より低いことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は 0.00013 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI と設定した。

一方、各種ホルモン作用に関する試験で得られた NOAEL 等のうち最小値は、ウサギを用いたプロゲステロン様作用試験における子宮内膜過形成に基づく LOAEL の 0.005 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、LOAEL であることに加え、ホルモン作用に基づく影響であり、CMA にはホルモン作用に起因すると考えられる催奇形性があることから安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。これらのことから、0.005 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 500 で除した 0.00001 mg/kg 体重/日を薬理学的 ADI と設定した。

薬理学的 ADI (0.00001 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.00013 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、ADI の設定に当たっては、0.00001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

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

ADI 0.00001 mg/kg 体重/日（クロルマジノン酢酸エステルとして）

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

表 35 毒性試験及びホルモン作用検討試験における無毒性量等

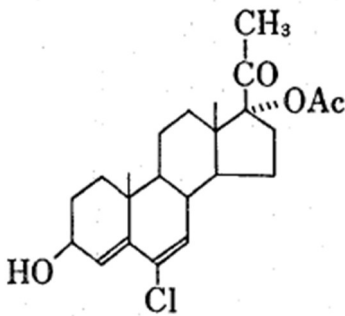
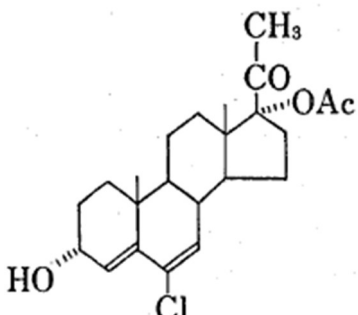
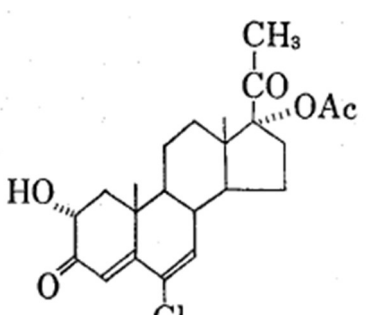
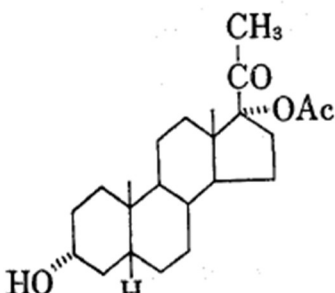
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
マウス	妊娠中期投与	0、10、100 (妊娠 7～12 日)	-	母動物：10 体重増加抑制 胎児：10 死亡率増加、体重低値 催奇形性なし
	器官形成期投与	0、1、3、10、50 (妊娠 8～15、14～17 又は 8～17 日)	-	胎児：1 (LOAEL) 口蓋裂 催奇形性あり
	子宮肥大・抗子宮肥大作用試験	エストラジオール 0.03 µg を 3 日間皮下投与と同時に CMA を 10、100	-	10 (LOAEL) エストロゲンによる子宮重量増加の抑制
ラット	30 日間亜急性	0、60、300、1,500	-	60 (LOAEL) 雄：副腎及び副生殖器萎縮等 雌：副腎及び卵巣萎縮、子宮内膜増殖等
	30 日間亜急性(雌)	0、10、100、1,000	-	10 (LOAEL) T.Chol 高値、子宮重量減少
	6 か月間慢性	0、5.1、51.4、514	-	5.1 (LOAEL) 雄：血中 11-OHCS 低値、ALT 高値 雌：副腎及び子宮重量減少、子宮萎縮

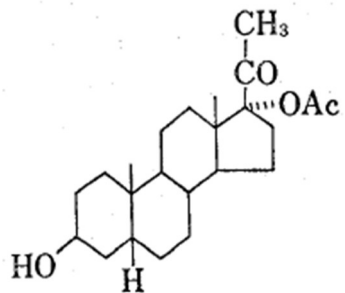
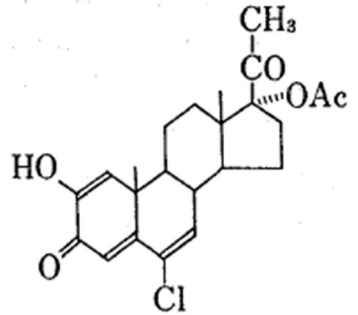
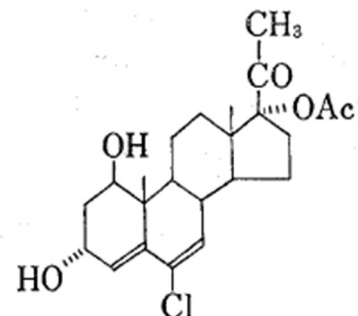
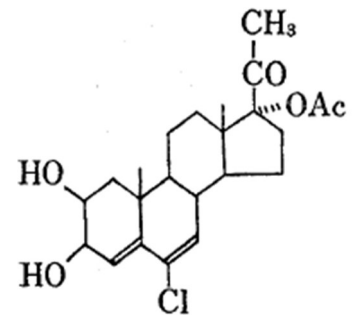
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
	雄交配前投与	0、6、60、300	-	6 (雄) 副腎、精巣、前立腺及び精嚢相対重量減少 60 (繁殖能) 体重増加抑制、交尾率及び受胎/妊娠率及び着床率低下 60 (胎児) 生存胎児体重高値、尾椎化骨数のばらつき
	雌交配前投与	0、0.6、6、60、300	-	母動物：300 (一般毒性) 毒性影響なし 60 (繁殖能) 妊娠交配の遅延 胎児：0.6 (LOAEL) 体重高値
	妊娠初期投与	0、6、60、300 (妊娠 0～7 日)	-	母動物：300 (一般毒性) 毒性影響なし 胎児：6 (LOAEL) 体重高値、尾椎化骨数増加
	器官形成期投与/発生毒性	0、10、100、300 (妊娠 7～18 日)	催奇形性なし	母動物：10 副腎重量減少 児動物：100 生存胎児体重低値、尾椎化骨数減少、胎児雌雄の AGD 短縮及び出生児雌の AGD 伸長 催奇形性なし

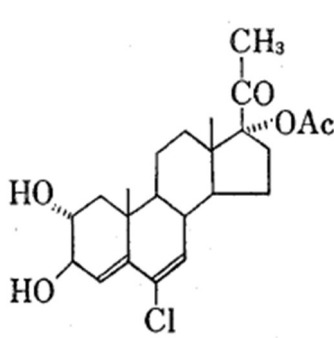
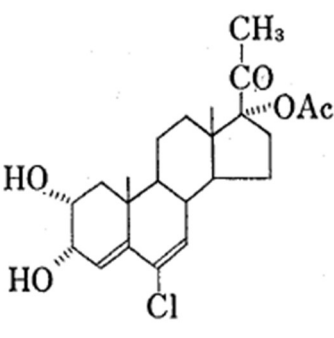
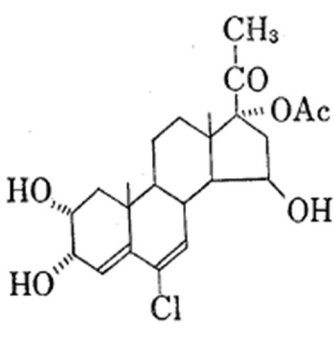
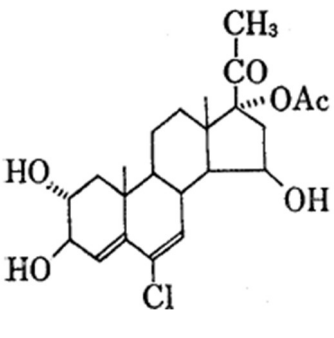
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
	妊娠中期投与	0、1、10、100 (妊娠 9～14 日)	-	母動物及び胎児：100 毒性影響なし 催奇形性なし
	妊娠中期・後期投与	5、20 (妊娠 8～14 日) 35、140 (妊娠 14 日) 5、10、20 (妊娠 14～20 日)	-	10 雄胎児 AGD 短縮
	内分泌器官への作用及び筋肥大作用	16、160	-	16 (LOAEL) 精嚢重量増加、副腎重量減少
	抗アンドロゲン活性試験	テストステロン 1 mg/ 匹を反復皮下投与後、 CMA を 4.64 又は 21.5 を 7 日間	-	4.64 (LOAEL) テストステロンによる精嚢相対重量及び副生殖腺合計相対重量増加の抑制
	グルココルチコイド活性試験	21.5 又は 100 を 6 日間	-	21.5 (LOAEL) 副腎重量減少 (代謝物 B)
	ウサギ			
ウサギ	器官形成期投与	0、1、3、10 (妊娠 8～20 日)	-	胎児：1 (LOAEL) 胎児体重低値 催奇形性あり
	器官形成期投与	0、2、8、32 (妊娠 7～18 日)	-	母動物：8 体重減少 胎児：2 (LOAEL) 尾椎化骨遅延 催奇形性あり
	プロゲステロン活性検討	β エストラジオール 0.005 mg/kg 体重/日を 6 日間反復皮下投与後、 CMA 0、0.005、0.045 を 5 日間	-	0.005 (LOAEL) 子宮内膜過形成

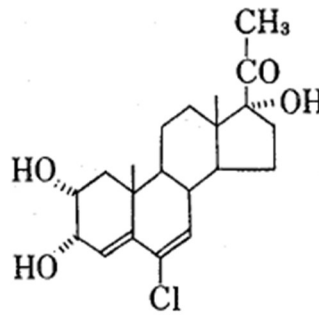
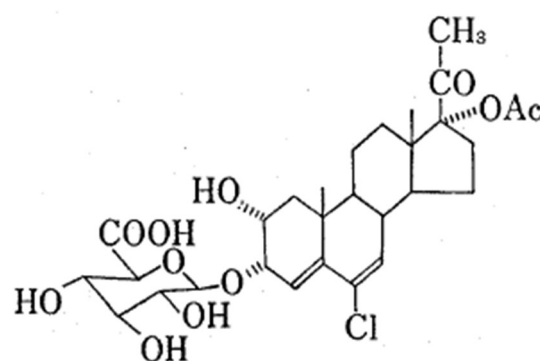
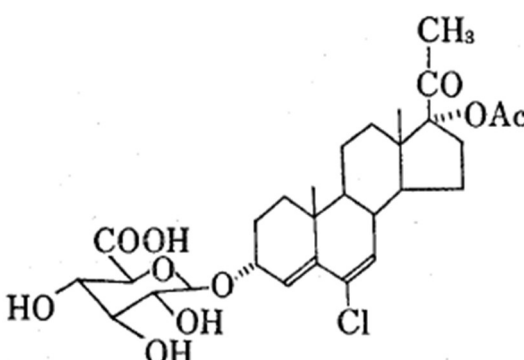
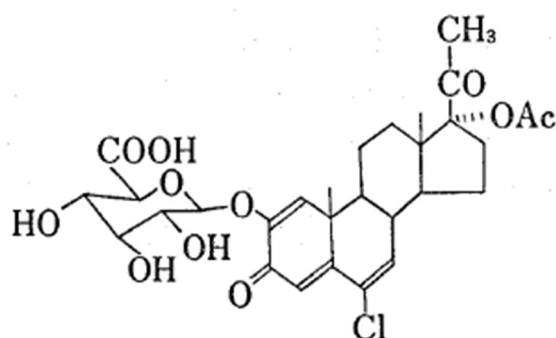
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
	子宮内膜増殖作用	不明	0.007 子宮内膜増殖	-
	胎児の雄性化・雌性化検討	0.17、0.25、0.33 又は 0.23、0.31、0.468	-	0.468 雄性化・雌性化作用なし
	モルモット	0、4～6、40～60、400～600 相当	-	4～6 (雄) 精嚢重量減少、精嚢及び前立腺の腺上皮萎縮 4～6 (LOAEL、雌) 子宮内膜増殖
イヌ	3 か月間亜急性	0、20、200	-	20 (LOAEL) 体重減少及び増加抑制、肝臓、副腎、生殖器、副生殖器及び乳腺の組織形態学的変化、血中ホルモン変動等
	5 か月間亜急性	0、0.06、0.6	0.06 多飲、高血糖、糸球体障害、子宮蓄膿症	0.06 多飲、高血糖、糸球体障害、子宮蓄膿症
	5 年間発がん性	0.25	-	0.25 (LOAEL) 良性混合性乳腺腫瘍等
ADI			NOAEL : 0.007 SF : 100 ADI : 0.00007	LOAEL : 0.005 SF : 500 ADI : 0.00001
ADI 設定根拠資料			ウサギ子宮内膜増殖作用試験	ウサギプロゲステロン様作用試験

<別紙 1 : 代謝物略称>

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

E	17 α -acetoxy-5 β - pregnan-3 β -ol-20-one	
F	2-hydroxy Δ^1 -6-chloro-17- hydroxypregna-4,6- diene-3,20-dione	
G	1 β ,3 α -dihydroxy-6- chloro-17-hydroxy- pregna-4,6-diene-3,20-di- one	
H	2 β ,3 β -dihydroxy-6- chloro-17-hydroxy- pregna-4,6-diene-3,20-di- one	

I	2 α ,3 β -dihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione	
J	2 α ,3 α -dihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione	
K	2 α ,3 α ,15 β -trihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione	
L	2 α ,3 β ,15 β -trihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione	

M	2 α ,3 α ,17 α -trihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione	
N	2 α ,3 α -dihydroxy-6-chloro-17-hydroxy-pregna-4,6-diene-3,20-dione 3-glucuronide	
O	3 α -hydroxy-6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 3-glucuronide	
P	2-hydroxy Δ^1 -6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione 2-glucuronide	
Q	3 β -acetoxy-6-chloro-17-hydroxypregna-4,6-diene-3,20-dione	-

R	2 α , 3 β -diacetoxy CMA	-
S	2 α -acetoxy CMA	-

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

<別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone：副腎皮質刺激ホルモン
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
AGD	Anogenital distance：肛門-生殖器間距離
Alb	Albumin：アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the blood concentration-time curve：血中薬物濃度－時間曲線下面積
BSP	bromosulphophthalein：ブロモスルホフタレイン
CAT	catalase：カタラーゼ
C _{max}	Maximum concentration：最高血中濃度
CMC	Carboxymethyl cellulose：カルボキシメチルセルロース
DHEA	Dehydroepiandrosterone：ジヒドロエピアンドロステロン
DHT	Dihydrotestosterone：ジヒドロテストステロン
EMA (EMA)	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004年に EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州 医薬品審査庁) から改称)
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
GC-MS	Gas Chromatography - Mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー・質量分析
Glu	Glucose：グルコース（血糖）
HAS2	Hyaluronan synthase：ヒアルロン酸合成酵素 2
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット値
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
IR	Infrared absorption spectrometry：赤外吸収分光法
LD ₅₀	50% Lethal Dose：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MS	Mass Spectrometer：質量分析装置
MTV	Mouse mammary tumor virus：マウス乳腺腫瘍ウイルス
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量

NOEL	No Observed Effect Level : 無作用量
NMR	Nuclear Magnetic Resonance : 核磁気共鳴
11-OHCS	11-ヒドロキシコルチコステロイド
PL	Phospholipids : リン脂質
PCV	Packed cell volume : 血中血球容積
RBC	Red blood cell : 赤血球数
SOD	Superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
T _{1/2}	Half life : 消失半減期
T.Chol	Total Cholesterol : 総コレステロール
TG	Triglyceride : トリグリセリド
TLC	Thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
T _{max}	Maximum drug concentration time : 最高血中濃度到達時間
UV	Ultra violet : 紫外線
V _d	Volume of distribution : 分布容積

<参照>

1. Merck Index. 15th Edition, 2013
2. 第十八改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編. 廣川書店, 2021
3. EMEA: CHLORMADINONE. Committee for Veterinary Medicinal Products. Summary Report, 2000
4. EU veterinary medicine (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en>) (令和 7 年 11 月 27 日現在)
5. あすかアニマルヘルス株式会社 動物用医薬品添付文書 “ジース® インプラント”, 2016 年 4 月改訂 (第 2 版)
6. 富士製薬工業株式会社 医薬品インタビューフォーム ルトラール®錠 2mg 2013 年 12 月作成 (第 1 版)
7. あすか製薬株式会社 医薬品インタビューフォーム プロスタール®錠 25 プロスタール L 錠 50mg 2020 年 6 月改訂 (第 9 版)
8. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号
9. 神戸川明、岩村敏、柚木節子、飯塚和雄、本間誠次郎 : CMA の体内動態 (第 3 報) —ラットにおける Chlormadinone acetate の分布— 基礎と臨床 1977 年; Vol.11 (2): 620-628
10. Honma S., Iwamura S., Iizuka K., Kambegawa A., and Shida K. : Identification and Anti-androgenic Activity of the Metabolites of 17 α -Acetoxy-6-chloro-pregna-4,6-diene-3,20-dione (Chlormadinone Acetate) in the Rat, Rabbit, Dog and Man. Chem. Pharm. Bull. 1977; 25 (8): 2019-2031
11. R. Hill : CHLORMADINONE ACETATE, Chapter 4. Toxicological Testing – Predictive Value for Clinical Experience, International Aspects of Drug Evaluation and Usage 1973, p33-40
12. 岩村敏、神戸川明 : CMA の体内動態 (第 2 報) —山羊における CMA の乳汁中への排泄— 基礎と臨床 1977 年; Vol.11 (2): 616-619
13. 木下裕三、西村隆一、穂坂正彦 : TZP-61 の臨床第 I 相試験—単回投与試験・第 1 報— 薬理と治療 1988 年; Vol.16 (5): 2079-2091
14. 木下裕三、西村隆一、穂坂正彦 : TZP-61 の臨床第 I 相試験—単回投与試験・第 2 報— 薬理と治療 1988 年; Vol.16 (5): 2093-2108
15. 真下透、今井強一、山中英寿 : TZP-61 の臨床第 I 相試験—連続投与試験— 薬理と治療 1988 年; Vol.16 (5): 2109-2121
16. Gallegos A. J., Gonzalez-Diddi M., Merino G., Martinez-Manautou J. Tissue Localization of Radioactive Chlormadinone Acetate and Progesterone in the Human. Contraception 1970; Vol.1 (3): 151-161

17. 鈴木稔、堀内敏、山本敏之、増田修治、渡辺和夫、美濃屋雅宏、松村浩子：
Chlormadinone acetate の突然変異性に関する考察 1976 年
18. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Vol. 72, Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy, 1999.
19. Siddique Y.H., Afzal M. Induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges by chlormadinone acetate in human lymphocytes: A possible role of reactive oxygen species. Indian Journal of Experimental Biology. 2004; Vol. 42 1078-1083
20. Topinka J., Binkova B., Zhu H.K., Andrae U., Neumann I., Schwarz L.R., Werner S. and Wolff T. DNA-damaging activity of the cyproterone acetate analogues chlormadinone acetate and megestrol acetate in rat liver. Carcinogenesis 1995; vol.16 (7): 1483-1487
21. Matelli A., Mattioli F., Ghia M., Mereto E. and Brambilla G. Comparative study of DNA repair induced by cyproterone acetate and megestrol acetate in primary cultures of human and rat hepatocytes. Carcinogenesis 1996; vol.17 (5): 1153-1156
22. Matelli A., Campart G.B., Ghia M., Allavena A., Mereto E. and Brambilla G. Induction of micronuclei and initiation of enzyme-altered foci in the liver of female rats treated with cyproterone acetate, chlormadinone acetate or megestrol acetate. Carcinogenesis 1996; vol.17 (3): 551-554
23. Siddique Y.H., Afzal M. Evaluation of genotoxic potential of synthetic progestin chlormadinone acetate. Toxicology Letters 2004; 153: 221-225
24. Siddique Y.H., Afzal M. A Review on the Genotoxic Effects of Some Synthetic Progestins. 2008; International Journal of Pharmacology 4 (6): 410-430
25. Eunnara Cho, Ashley Allemang, Marc Audebert, Vinita Chauhan, Stephen Dertinger, Giel Hendriks, et.al., AOP report: Development of an adverse outcome pathway for oxidative DNA damage leading to mutations and chromosomal aberrations. Environ Mol Mutagen. 2022; 63: 118-134
26. Kirkland DJ, Aardema M, Banduhn N, Carmichael P, Fautz R, Meunier J-R, Pfuhler S, In vitro approaches to develop weight of evidence (WoE) and mode of action (MoA) discussions with positive in vitro genotoxicity results. Mutagenesis 2007; 22 (3), 165-175
27. Hermann M. Bolt, Heidi Foth, Jan G. Hengstler, Gisela H. Degen, Carcinogenicity categorization of chemicals—new aspects to be considered in a European perspective. Toxicology Letters 2004; 151: 29–41

28. 臼井哲夫、牧野正雄、堀内敏、永井雅代、江口勝也、楠木福市、真仁田英明、鈴木稔：Chlormadinone acetate の毒性研究－1. 急性毒性、抗原性および亜急性毒性試験－ 基礎と臨床 1977 年；vol.11 (2): 571-587
29. 臼井哲夫、永井雅代、江口勝也、鈴木稔：Chlormadinone acetate の急性毒性試験（補遺）1968 年
30. 峰下鋈雄、村岡義博、大鳥寛、矢原功、狗田忠義、倉本ユミノ、川口順子、岡田照子：S-3850 およびその組成である Chlormadinone acetate と Mestranol のマウスおよびラットにおける毒性試験 応用薬理 1970 年；vol.4 (2): 217-232
31. 堀内敏、牧野正雄、中山隆治、増田修治、伊藤清子、久保秋博義、高橋洋夫、鈴木稔：モルモットでの Chlorimadinone acetate の副腎皮質ホルモンに類似した作用の欠如 1976 年
32. 臼井哲夫、牧野正雄、堀内敏、江口勝也、永井雅代、楠木福市、神戸川明、鈴木稔、渡辺慶一、小松遵至、長谷川英章：Chlormadinone acetate の毒性研究－3. ビーグル犬における慢性毒性試験－ 応用薬理 1978 年；Vol.15 (7): 1185-1209
33. 牧野正雄、臼井哲夫、堀内敏、永井雅代、江口勝也、楠木福市、鈴木稔：Chlormadinone acetate の毒性研究－2. ラットによる慢性毒性試験－ 基礎と臨床 1977 年；vol.11 (2): 588-608
34. Rudali G., Coezy E., Chemama R. Mammary Carcinogenesis in Female and Male Mice Receiving Contraceptives or Gestagens（経口避妊薬あるいは合成黄体ホルモン処置を受けた雌雄マウスにおける乳腺の発癌性、翻訳版：堀内敏、鈴木稔）. J. Natl. Cancer Inst. 1972: vol.49: 813-819
35. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to man. Sex hormones Vol. 6, 1974
36. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to human. Sex Hormones (II) Vol. 21, 1979
37. L W Nelson, W W Carlton, J H Weikel Jr Canine mammary neoplasms and progestogens. JAMA. 1972 Mar 20;219(12):1601-1606.
38. Nelson L.W., Weikel, Jr. J.H., Reno F.E. Mammary Nodules in Dogs during Four Year's Treatment with Megestrol Acetate or Chlormadinone Acetate. J. Natl. Cancer Inst. 1973; 51: 1303-1331
39. J.H. Weikel Jr. L.W. Nelson, F.E. Reno. A four-year evaluation of the chronic toxicity of megestrol acetate in dogs. Toxicology and Applied Pharmacology Volume 33, Issue 3, September 1975, Pages 414-426
40. L W Nelson, W A Kell. Progestogen-Related Gross and Microscopic Changes in Female Beagles. Vet. Pathol. 13: 143-156 (1976)
41. J H Weikel Jr, L W Nelson. Problems in evaluating chronic toxicity of contraceptive steroids in dogs. J Toxicol Environ Health. 1977 Sep;3(1-2):167-77

42. 鈴木稔、江口勝也、牧野正雄、山本敏之、永井雅代：Chlormadinone acetate の毒性研究（第4報） 交配前雄投与、雌投与及び妊娠初期投与による生殖試験 応用薬理 1978年；Vol.15 (7): 1211-1233
43. 鈴木稔、江口勝也、依田方伯：黄体ホルモンのラットとマウスの胎仔に及ぼす影響 応用薬理 1978年；Vol.15 (5): 955-960
44. Takano K., Yamamura H., Suzuki M., Nishimura H. Teratogenic Effect of Chlormadinone Acetate in Mice and Rabbits (マウス、ウサギにおける Chlormadinone acetate の催奇性効果、翻訳版：属美恵子、鈴木稔) . Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966: 121: 455-457
45. 鈴木稔、臼井哲夫、江口勝也、山本敏之、牧野正雄、堀内敏、井上登子、属美恵子、松村浩子：Chlormadinone Acetate の毒性研究（第5報） ラットとウサギによる期間形成期投与試験 応用薬理 1978年；Vol.16 (1): 153-178
46. Abbott B D, McNabb F M A, Lau C. , Glucocorticoid receptor expression during the development of the embryonic mouse secondary palate. J Craniofacial Genet Dev Biol. 1994; 14: 87-96
47. Wei ZHANG, Catherine E. WATSON, Connie LIU, Kevin Jon WILLIAMS, Victoria P. WERTH. Glucocorticoids induce a near-total suppression of hyaluronan synthase mRNA in dermal fibroblasts and in osteoblasts: a molecular mechanism contributing to organ atrophy. Biochem. J. 2000; 349, 91-97
48. Marisa A. Yonemitsu, Tzu-yin Lin, Kai Yu. Hyaluronic acid is required for palatal shelf movement and its interaction with the tongue during palatal shelf elevation. Dev Biol. 2020; 457 (1): 57-68
49. Xia Wang, Chunman Li, Zeyao Zhu, Li Yuan, Wood Yee Chan, Ou Sha. Extracellular Matrix Remodeling During Palate Development. ORGANOGENESIS; 2020, VOL. 16, NO. 2, 43-60
50. 和泉昭弘、宮坂克彦、見上崇、桧森憲夫、石森勉、飯塚和雄、平松義郎：Chlormadinone acetate の一般薬理作用 1977年；Vol.11 (2): 556-570
51. Schneider J., Kneip C., Jahnel U. Comparative Effects of Chlormadinone Acetate and Its 3 α - and 3 β -Hydroxy Metabolites on Progesterone, Androgen and Glucocorticoid Receptors. Pharmacology 2009; Vol. 84: 74-81
52. Karg H. and Schams D. Beitrag zur Methodik der Rückstandsbestimmung von Gestagenen in der Milch, Milchwissenschaft, 1968; Vol.23, 410-414
53. G Dorner, F Gotz, K Mainz Short communications infertility and maintained sexual behaviour in male rats treated with chlormadinone acetate. J Endocr 1972; 52: 197-198
54. 三宅有、小林文彦、堀部喜久蔵、嘉久志寿人、原勝己：Chlormadinone acetate の生物学的活性（Ⅱ）ラットの妊娠、胚仔発育並びに分娩に及ぼす影響。日本内分泌学会雑誌。1965年；Vol.41 (10): 1154-1163

55. Kraay J.R., Brennan M.D. Evaluation of Chlormadinone acetate and other progestogens for foetal masculinization in rats. ACTA ENDOCRINOLOGICA. 1963; 43: 412-418
56. Chambon Y., Touret J.L., Depagne A. Étude tératogène de la Δ 6,6-chloro-17 α -acétoxyprogestérone sur les foetus de lapine castrée ou entière. Annales d'Endocrinologie. 1967; 28 (3): 333-342
57. 三宅 有、小林文彦、堀部喜久蔵、糸賀鋭治、嘉久志寿人、野村泰治、門脇真澄、小田口州宏、原勝己、古川隆善、井手誠：Chlormadinone acetate の生物学的活性（I）諸種ホルモン活性に関する解析. 日本内分泌学会雑誌. 1965 年；Vol.41 (9): 1079-1093
58. EMA: Start of review of combined hormonal contraceptives containing chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norgestrol, norelgestromin or norgestimate. 7 February 2013
59. EMA: Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. 16 January 2014
60. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 06 – 09 July 2020. 26 November 2020
61. EMA : Chlormadinone acetate (CMA), ethinylestradiol (EE) : CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - EMEA/H/N/PSR/J/0042
62. クロルマジノン酢酸エステル及びメドロキシプロゲステロン酢酸エステルの「使用上の注意」の改訂について 2024 年 12 月 17 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
63. Noemie Roland, Anke Neumann, Lea Hoisnard, Lise Duranteau, Sebastien Froelich, Mahmoud Zureik, Alain Weill Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study BMJ 2024; 384: e078078
64. EMA: New measures to minimise risk of meningioma with medicines containing norgestrol or chlormadinone (2022)
65. EMA: List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): chlormadinone. Procedure No. PSUSA/00000677/202401
66. EMA: List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): chlormadinone acetate / ethinylestradiol. Procedure No. PSUSA/00000679/202401
67. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Vol. 91, Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy, 2007.
68. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Vol. 100A, Pharmaceuticals, 2012.

69. FDA: List of drug products that have been withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness. Federal Register Vol.63, No.195, 1988
70. IPCS Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)