

酢酸クロルマジノン (CAS no. 302-22-7)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
－	○	○	○	－	－	－	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

酢酸クロルマジノンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、プロゲステロン様作用、糖質コルチコイド様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、プロゲステロン作用または抗プロゲステロン作用、糖質コルチコイド作用または抗糖質コルチコイド作用等を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.005、0.045mg/kg/day を 5 日間経口投与した雌 NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、0.005mg/kg/day 以上のばく露群で子宮内膜細胞増殖スコアの高値、0.045mg/kg/day のばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：プロゲステロン様作用

- Imai ら(1991)によって、酢酸クロルマジノン 1.7、3.3、10mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与)した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、1.7mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、精嚢相対重量の低値が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 3.3mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与、副腎性アンドロゲン硫酸デヒドロエピアンドロステロン及びアンドロステンジオンを同時投与、黄体形成ホルモン受容体アンタゴニスト Leuprolide を徐放性投与)した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精嚢相対重量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Mieda ら(1994)によって、酢酸クロルマジノン 2、10、50mg/kg/day を 15 週齢から 11 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で精嚢相対重量の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、副腎相対重量の低値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中黄体ホルモン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Gould ら(1984)によって、酢酸クロルマジノン 4 mg/kg/day を 13 日間経口投与(エストロゲン受容体アゴニストクメステロール 200µg/monkey/day を 14 日間経口投与し 10 日目から 5 日間同

時投与)した卵巢摘出チンパージー雌への影響が検討されている。その結果として、循環血液中黄体ホルモン濃度、循環血液中卵胞刺激ホルモン濃度の高値(同時投与期間中)が認められた。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、プロゲステロン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Imai ら(1990)によって、酢酸クロルマジノン 5、10、20mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、腹側前立腺中オルニチンデカルボキシラーゼ活性の高値が認められた。なお、体重、精囊相対重量には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 10、20mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量の高値、20mg/kg/day のばく露群で精囊相対重量の高値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用

- Honma ら(1995)によって、酢酸クロルマジノン 16mg/kg/day を 11 週齢に 5 週間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、前立腺絶対重量、精巣のテストステロン産生能(標識プレグネノロンを基質とする)、精巣中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、精巣絶対重量、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 0.5mg/kg/day を 2～4 年齢から 8 週間経口投与した雄 Beagle イヌへの影響が検討されているが、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった(ただし、投与期間中及び投与期間後に一過的な変動あり)。

また、酢酸クロルマジノン 2 mg/kg を 2～4 年齢に単回経口投与した雄 Beagle イヌへの影響が検討されているが、血漿中テストステロン濃度には影響は認められなかった(ただし、投与期間中及び投与期間後に一過的な変動あり)。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Kobayashi ら(2011)によって、酢酸クロルマジノン 30、100mg/kg/day を 14 日間経口投与(日毎 2 回分割投与)した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺相対重量、精囊相対重量、前立腺中テストステロン濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で前立腺中ジヒドロテストステロン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Shibata ら(2003)によって、酢酸クロルマジノン 30mg/kg を 11 週齢以上から単回皮下投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与 24 時間後)が検討されている。その結果として、前立腺中ジヒドロテストステロン濃度の低値が認められた。なお、前立腺中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 20、30mg/kg/day を 11 週齢以上から 4 日間投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺中血流量の低値が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 10mg/kg/day を 11 週齢以上から 5 日間投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、腹側前立腺毛細管内腔面積の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

(2) 副腎影響

- Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 21.5、100mg/kg/day を 6 日間経口投与した未成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で胸腺相対重量、副腎相対重量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：糖質コルチコイド様作用

- Labrie ら(1987)によって、酢酸クロルマジノン 6、20mg/kg/day を 14 日間皮下投与(日毎 2 回分割投与)した精巣摘出成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day 以上のばく露群で副腎絶対重量の低値、前立腺中オルニチンデカルボキシラーゼ比活性、腹側前立腺相対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン作用

(3) 抗エストロゲン作用

- Krämer ら(2006)によって、酢酸クロルマジノン 0.1、1 μ M(=40.5、405 μ g/L)の濃度に 7 日間ばく露(17 β -エストラジオール 100pM 共存下)したヒト乳がん細胞 HCC1500 (エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=40.5 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 0.1、1 μ M(=40.5、405 μ g/L)の濃度に 7 日間ばく露(上皮成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子及びインシュリン様成長因子各 1 pM 及び 17 β -エストラジオール 100pM 共存下)したヒト乳がん細胞 HCC1500 (エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、1 μ M(=405 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

(4) アンドロゲン作用

- Térouanne ら(2002)によって、酢酸クロルマジノン 0.001、0.01、0.03、0.1、0.3、1 μ M(=0.405、4.05、12.2、40.5、122、405 μ g/L)の濃度に 30 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PALM(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、およそ EC₆₀ 値 1 μ M(=405 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

(5) 抗アンドロゲン作用

- Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.001 から 10 μ M(=0.405 から 4,050 μ g/L)までの濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 サイトゾル中ヒトアンドロゲン受容体による標識メチルトリエノロン 0.5nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.0047 μ M(=1.90 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 4.64、21.5mg/kg/day を 7 日間経口投与(及びテストステロン 1 mg/animal/day を 7 日間皮下投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、4.64mg/kg/day 以上のばく露群で総付属性腺相対重量、精嚢相対重量の低値が認められた。

- Térouanne ら(2002)によって、酢酸クロルマジノン 0.001、0.01、0.1、1 μ M(=0.405、4.05、40.5、405 μ g/L)の濃度に 2 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PALM (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 標識体 1 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、およそ Ki 値 0.033 μ M(=13 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 0.001、0.01、0.03、0.1、0.3、1 μM (=0.405、4.05、12.2、40.5、122、405 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 30 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.5nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 PALM(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、およそ IC_{40} 値 0.3 μM (=122 $\mu\text{g/L}$)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

- Botella ら(1987)によって、酢酸クロルマジノン 0.02、0.2、2 μM (=8.01、80.1、810 $\mu\text{g/L}$)の濃度でラット前立腺サイトゾル中アンドロゲン受容体による標識 α -メチルミボレロン 2 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、2 μM (=801 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で結合阻害が認められた。

なお、抗アンドロゲン作用のみならずアンドロゲン作用も示唆された。

- Mieda ら(1994)によって、酢酸クロルマジノン 15、45、135mg/kg/day を 4 週齢から 7 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 1 mg/kg/day を 7 日間皮下投与)した精巣摘出雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、45mg/kg/day 以上のばく露群で精囊相対重量の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、精囊相対重量、肛門挙筋相対重量の低値が認められた。

(6) プロゲステロン作用または抗プロゲステロン作用

- Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.001 から 10 μM (=0.405 から 4,050 $\mu\text{g/L}$)までの濃度でヒト前立腺がん細胞 LNCaP サイトゾル中ヒトプロゲステロン受容体によるプロゲステロン受容体アゴニスト R5020 標識体 2 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 0.0074 μM (=3.00 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。

(7) (抗)糖質コルチコイド作用または抗糖質コルチコイド作用

- Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.001~10 μM (=0.405~4,050 $\mu\text{g/L}$)の濃度でヒト骨髄腫細胞 IM-9 サイトゾル中ヒトグルココルチコイド受容体による標識デキサメタゾン 1.5nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 0.032 μM (=13.0 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。

(8) ステロイド産生及び代謝への影響

- Honma ら(1995)によって、酢酸クロルマジノン 0.1、1、10、100 μM (=40.5、405、4,050、40,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度でラット精巣ホモジネートへの影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 100 μM (=40,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度でテストステロン産生(標識プレグネノロンを基質とする)の阻害が認められた。なお、テストステロン産生能(標識 20 α -ヒドロキシコレステロールを基質とする)には影響は認められなかった。

(9) 子宮内膜腺がん細胞への影響

- Misao ら(1998)によって、酢酸クロルマジノン 1 μM (=405 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮内膜腺がん細胞 Ishikawa への影響が検討されている。その結果として、性ホルモン結合グロブリン mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、この影響はプロゲステロン受容体アゴニスト Onapristone (試験濃度記載なし)の阻害を受けなかった。

想定される作用メカニズム:性ホルモン結合グロブリン(SHBG)発現抑制作用と一部促進作用

参考文献

- Schneider J, Kneip C and Jahnel U (2009) Comparative effects of chlormadinone acetate and its 3alpha- and 3beta-hydroxy metabolites on progesterone, androgen and glucocorticoid receptors. *Pharmacology*, 84 (2), 74-81.
- Imai K, Takahashi O, Watanabe K, Nakazawa Y, Nakata S and Yamanaka H (1991) [The effects of antiprostatic agents on the accessory sex organs of rats treated with adrenal androgens]. *Hinyokika Kyo. Acta Urologica Japonica*, 37 (12), 1669-1676.
- Mieda M, Ohta Y, Saito T, Takahashi H, Shimazawa E and Miyasaka K (1994) Antiandrogenic activity and endocrinological profile of a novel antiandrogen, TZP-4238, in the rat. *Endocrine Journal*, 41 (4), 445-452.
- Gould KG, Faulkner JR and Pernikoff D (1984) Alteration in circulating LH level and in cervical mucus induced by mid-cycle progesterone in chimpanzees. *Journal of Reproduction and Fertility*, 70 (2), 379-385.
- Imai K, Watanabe K, Takahashi O, Shimizu N, Nakata S, Kawashima K, Suzuki T and Yamanaka H (1990) A study of the androgenic activity of anti-androgen. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 66 (6), 597-606.
- Lax ER, Baumann P and Schriefers H (1984) Changes in the activities of microsomal enzymes involved in hepatic steroid metabolism in the rat after administration of androgenic, estrogenic, progestational, anabolic and catatoxic steroids. *Biochemical Pharmacology*, 33 (8), 1235-1241.
- Honma S, Suzuki K, Takezawa Y, Minato K, Fukabori Y and Yamanaka H (1994) Effects of antiandrogen TZP-4238 on the prostatic androgen receptor and prostatic androgen in rat. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 70 (8), 925-940.
- Honma S, Takezawa Y and Yamanaka H (1995) The effects of antiandrogen TZP-4238 on plasma testosterone and LH and steroidogenesis in rat and canine testis. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 71 (5), 679-694.
- Kobayashi H, Gotanda K, Shibata Y, Watanabe J, Nakano Y, Shinbo A and Suzuki K (2011) Suppressive effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. *Arzneimittelforschung*, 61 (9), 515-520.
- Shibata Y, Ono Y, Kashiwagi B, Suzuki K, Fukabori Y, Honma S and Yamanaka H (2003) Hormonal and morphologic evaluation of the effects of antiandrogens on the blood supply of the rat prostate. *Urology*, 62 (5), 942-946.
- Botella J, Paris J and Lahlou B (1987) The cellular mechanism of the antiandrogenic action of nomegestrol acetate, a new 19-nor progestagen, on the rat prostate. *Acta Endocrinologica*, 115 (4), 544-550.

- Ohta Y, Minato K, Hoshino T, Hirabayashi N and Honma S (1994) The effect of antiandrogen TZP-4238 on corticosteroid hormone in the dog. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 70 (8), 913-924.
- Labrie C, Cusan L, Plante M, Lapointe S and Labrie F (1987) Analysis of the androgenic activity of synthetic "progestins" currently used for the treatment of prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry*, 28 (4), 379-384.
- Tkocz R, Hillesheim HG, Schmidt G and Hoffmann H (1988) Serum lipoprotein changes in female rats treated with progesterone or synthetic gestagens alone or in combination with estradiol. I. Total and fractionated cholesterol and lipoprotein pattern. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 91 (3), 319-326.
- Krämer EA, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D and Mueck AO (2006) The effect of progesterone, testosterone and synthetic progestogens on growth factor- and estradiol-treated human cancerous and benign breast cells. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 129 (1), 77-83.
- Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, Cahill MA, Seeger H and Mueck AO (2012) Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric*, 15 (5), 467-472.
- Térouanne B, Paris F, Servant N, Georget V and Sultan C (2002) Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 198 (1-2), 143-147.
- Kitawaki J, Yamamoto T and Okada H (1988) Induction of estradiol dehydrogenase activity in human uterine endometrium by synthetic steroids. *Journal of Endocrinological Investigation*, 11 (5), 351-354.
- Krämer EA, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D and Mueck AO (2006) Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate and chlormadinone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 98 (2-3), 174-178.
- Misao R, Nakanishi Y, Fujimoto J and Tamaya T (1998) Effect of medroxyprogesterone acetate on sex hormone-binding globulin mRNA expression in the human endometrial cancer cell line Ishikawa. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*, 138 (5), 574-582.
- Nielsen JH (1984) Direct effect of gonadal and contraceptive steroids on insulin release from mouse pancreatic islets in organ culture. *Acta Endocrinologica*, 105 (2), 245-250.
- García Valencia V, Gutierrez M, Cantabrana B and Hidalgo A (1992) Effects of androgens and antiandrogens on the inotropism induced by ouabain and isoproterenol on the left atrium of the rat *in vitro*. *General Pharmacology*, 23 (5), 897-902.

García Valencia V, Sanchez M, Gutierrez M, Cantabrana B and Hidalgo A (1991) Effects of steroidal and non-steroidal antiandrogens on the left atrium of the rat *in vitro*. *General Pharmacology*, 22 (6), 1081-1086.

Glusa E, Graser T, Wagner S and Oettel M (1997) Mechanisms of relaxation of rat aorta in response to progesterone and synthetic progestins. *Maturitas*, 28 (2), 181-191.

Herkert O, Kuhl H, Busse R and Schini-Kerth VB (2000) The progestin levonorgestrel induces endothelium-independent relaxation of rabbit jugular vein via inhibition of calcium entry and protein kinase C: role of cyclic AMP. *British Journal of Pharmacology*, 130 (8), 1911-1918.

(平成 28 年度第 1 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 2-1 より抜粋)