

内閣府食品安全委員会事務局
平成 30 年度食品安全総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴い暫定基準の設定された動物用医薬品
(ホルモン剤等)に係る食品健康影響評価に関する文献調査

報告書

平成 31 年 3 月

株式会社 NTT データ経営研究所

はじめに

食品安全委員会では、食品衛生法の一部を改正する法律（平成 15 年法律第 55 号）の施行により導入された ポジティブリスト制度において、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）758 物質について、厚生労働大臣からの評価依頼により、順次食品健康影響評価を行っているところである。

これらの物質については、「原則として国内で過去に実施された評価結果に加え、国外で過去に実施された評価結果も活用して評価を進める」とされている。

本調査事業では、クロルマジノン酢酸エステル、酢酸トレンボロンおよびゼラノールの 3 物質について、過去に国内外で実施されたリスク評価を活用するため、以下の調査を行った。

酢酸トレンボロンおよびゼラノールについては、FAO/WHO 合同残留添加物専門会議による評価書が発刊されて以降の文献から食品健康影響評価に資する文献を、有識者による検討委員会の協力を得て、選択・抽出した。

クロルマジノン酢酸エステルについては、ヒト用医薬品としても使用されている物質であることから、ヒト用及び動物用医薬品としての両方の使用用途に関するリスク評価情報を経緯、発刊年代、評価内容等を明らかにするための机上調査を行った。

平成 31 年 3 月

株式会社 NTT データ経営研究所

目次

はじめに	1
目次	2
第1章 調査の概要.....	5
1.1 調査の対象と調査および趣旨	5
1.2 クロルマジノン酢酸エステルの調査結果	6
1.3 酢酸トレンボロンおよびゼラノールの調査	7
第2章 クロルマジノン酢酸エステルの調査.....	9
2.1 国内のヒト用医薬品インタビューフォームの収集及び文献収集	9
2.11 毒性試験	10
2.12 薬物動態	11
2.13 副作用（国内ヒト用医薬品）	13
2.2 海外におけるヒト用及び動物用医薬品の評価状況	21
2.2.1 欧州における評価状況	21
2.2.2 米国における評価状況	24
2.3 国際機関による評価状況	26
2.4 その他（日本の環境省）	27
2.5 まとめ	27
第3章 酢酸トレンボロン及びゼラノールの調査.....	28
3.1 キーワード検索による文献収集	28
3.2 有識者検討委員会の設置と有識者による原著の文献の確認	30
3.2.1 有識者検討委員会の設置および開催状況	30
3.2.2 検討委員会による原著での文献確認	31
3.2.3 検討委員会で文献の精査・選択（記載判断）	32

3.3 論点に沿った文献収集のまとめ	36
3.3.1 酢酸トレンボロン	36
3.3.2 ゼラノール	36
3.4 代謝経路に関するまとめ	42
3.4.1 酢酸トレンボロン	42
3.4.2 ゼラノール	43
参考文献および参考ウェブサイト一覧（原著論文以外）	44
参考文献（原著論文）	47
別添資料一覧	48
おわりに	71

略号の説明

略号	説明
ADI	Acceptable Daily Intake (一日摂取許容量)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (フランス医薬品安全庁)
CASRN	CAS Registry Number (CAS 登録番号)
CYP	Cytochrome P450
EFSA	European Food Safety Authority (欧州食品安全機関)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (国際連合食糧農業機関)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GLP	Good Laboratory Practice
IARC	International Agency for Research on Cancer (国際がん研究機関)
IF	Interview Form インタビューフォーム (医薬品概要説明書)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (国際連合食糧農業機関/世界保健機関 合同残留添加物専門会議)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (無毒性量)
NOEL	Non Observed Effect Level (無影響量)
PMID	PubMed Unique Identifier
TOXNET	TOXicology Data NETwork
VTE	Venous Thromboembolism (静脈血栓塞栓症)
WHO	World Health Organization (世界保健機関)

第1章 調査の概要

1.1 調査の対象と調査および趣旨

本調査事業では、動物用医薬品（ホルモン剤）として使用される、クロルマジノン酢酸エステル、酢酸トレンボロンおよびゼラノールの3物質を調査対象とした。

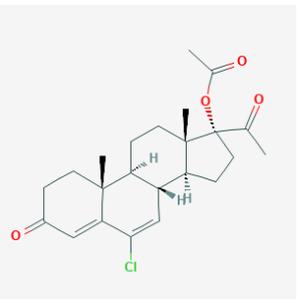
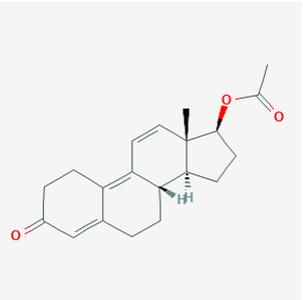
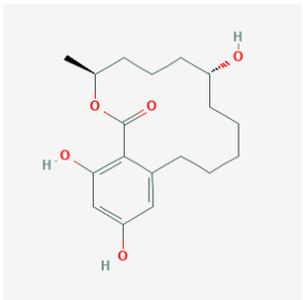
クロルマジノン酢酸エステルは、合成プロゲステロンである。動物用医薬品としては、発情同期化目的のために発情抑制剤として使用される。本邦やJECFAでの評価は過去にされていない。

酢酸トレンボロンは、同化作用を持つ合成ステロイドである。動物用医薬品としては牛の耳に皮下インプラントし、牛の体重、飼料効率を向上する目的等に使用される。JECFAでは1987年^{1,2}および1989年^{3,4}に評価されている。

ゼラノールは、非ステロイド性同化剤である。動物用医薬品としては、牛の耳に皮下インプラントし、体重増加量及び飼料効率を向上する目的等に使用される。JECFAでは1987年に評価されている^{5,6}。

下表（表1）に、調査対象の3物質の概略を示す。

表1、本調査事業の調査対象物質

物質名	クロルマジノン酢酸エステル	酢酸トレンボロン	ゼラノール
英語表記	Chlormadinone acetate	Trenbolone acetate	Zeranol
構造式			
化学式	C ₂₁ H ₂₇ ClO ₃	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	C ₁₈ H ₂₆ O ₅
CASRN	302-22-7	10161-34-9	26538-44-3
JECFA 評価書の発行年	なし	1987年 ^{1,2} 1989年 ^{3,4}	1987年 ^{5,6}

構造式は、いずれも米国国立衛生研究所のウェブサイトである、PubChemより引用した。

本事業では国内外で過去に実施された評価結果を活用するために、クロルマジノン酢酸エステルについては、過去に評価された実績の探索を行った。

酢酸トレンボロンおよびゼラノールについては、JECFAによる評価以降に出版された文献の中から、有識者の協力を得て食品健康影響評価に有用な文献を抽出した。

1.2 クロルマジノン酢酸エステルの調査結果

クロルマジノン酢酸エステルは、1959年に合成された合成プロゲステロンである⁷。ヒト用医薬品としては、経口避妊薬⁸や生殖障害治療薬⁹として販売され、日本でも1965年から販売されている（現在の販売名：ルトラール錠、効能効果：無月経、月経周期異常等⁷）。

販売後、イヌで観察された哺乳動物の毒性の懸念から、1970年代に米英では発売中止になっている^{7,8}。米国では、現在（2018年4月）も市場撤退・撤去されたヒト用医薬品のリストに記載されている¹⁰。しかし、米英以外の多くの国で現在でもクロルマジノン酢酸エステルを成分に含む避妊薬が販売されている¹¹。

また、日本及び韓国ではヒト用医薬品の前立腺癌治療薬としても、それぞれプロスタール、PROSTAL-L¹²として販売されている。

動物医薬品としては、国内で雌イヌの発情抑制剤¹³として承認されている（家畜を対象動物とする承認はない）。海外では、欧州において2000年にウシ組織の残留基準設定に係る評価が実施されている。

調査の結果について、経時的に俯瞰するために年表を作成した（表2）。体系的な、リスク評価の情報としては、欧州医薬品庁による2000年以降の評価、およびIARC(国際がん研究機関)による評価がある¹⁴。また、米国ではTOXNET®にて学術機関等による化合物データベースの統合がされており、クロルマジノン酢酸エステルについても、発がん性、毒性等の情報の取りまとめが収載されている（第2章中の「2.2.2 米国における評価」参照）。

表 2、クロルマジノン酢酸エステルの販売、リスク評価重要情報の年表

	日本	米国	欧州	その他 (含国際機関)
1965年 ごろ	ヒト用医薬品として使用され始める (日本でもルトラール錠が1965年4月に販売開始)			
1970年代	前立腺癌治療薬として開発され、非臨床試験の和文文献が多数出版される。	犬での乳腺腫瘍の誘発の報告を期に米英のヒト用医薬品市場から撤退		IARCによる発がん性評価(74年、79年モノグラフ)
1980年代 後半	ヒト用前立腺がん治療薬として販売開始			IARCによる発がん性評価(87年 suppl. 7)
1999年				IARCによる発がん性評価(99年モノグラフ)
2000年			EMAによる動物医薬品としてのリスク評価	
2013年			EMAがヒト用医薬品静脈血栓塞栓症のリスクに関してレビューを開始	
2014年			EMAがヒト用医薬品の静脈血栓塞栓症リスク評価をするものの、データ不足として結論せず	
2016年	環境省による文献信頼度調査		EMAがうつと不安についてヒト用医薬品の製品情報改訂を勧告	
現状	ヒト用医薬品として生殖障害薬、前立腺がん治療薬として販売	ヒト用医薬品として販売されていない	多数の国でヒト用の避妊薬として販売中	韓国ではヒト用前立腺癌治療薬として販売

1.3 酢酸トレンボロンおよびゼラノールの調査

酢酸トレンボロンおよびゼラノールについて、それぞれ JECFA の評価以降から直近（酢酸トレンボロン：1990年1月1日から2017年12月31日、ゼラノール：1989年1月1日から2017年12月31日）までに出版された原著文献の調査を行った。データベースとしては PubMed を使用し、物質名にて検索を行った。その結果、それぞれ、446報および376報の文献が抽出された。

抽出された文献を整理し、有識者検討委員会を経て、リスク評価書に記載すべきと判断された文献を各8報選択した。下表（表3，4）に、選択された文献および、情報の分類（薬物動態、病理・毒性等の別）を示す。

表 3、抽出された文献（酢酸トレンボロン）

分類	ジャーナル名, 発行年	筆頭著者名	論文タイトル
毒性	Steroids. 2015	Donner DG	Improvements in body composition, cardiometabolic risk factors and insulin sensitivity with trenbolone in normogonadic rats.
薬物動態 (含代謝)	Environ Toxicol Chem. 2014	Blackwell BR	Characterization of trenbolone acetate and estradiol metabolite excretion profiles in implanted steers.
薬物動態 (含代謝)	J AOAC Int. 2008	MacNeil JD	Distribution of trenbolone residues in liver and various muscle groups of heifers that received multiple implants at the recommended site of application.
病理・毒性	Mutat Res. 2008	Kayani MA	The detection and assessment of the aneugenic potential of selected oestrogens, progestins and androgens using the in vitro cytokinesis blocked micronucleus assay.
病理・毒性	Arch Toxicol. 2008	Dorn SB	Induction of micronuclei in V79 cells by the anabolic doping steroids tetrahydrogestrinone and trenbolone.
生殖	Toxicol Sci. 2002	Wilson VS	In vitro and in vivo effects of 17beta-trenbolone: a feedlot effluent contaminant.
病理・毒性	Carcinogenesis. 1995	Tsutsui T	Effects of testosterone, testosterone propionate, 17 beta-trenbolone and progesterone on cell transformation and mutagenesis in Syrian hamster embryo cells.
薬物動態 (含代謝)	J Chromatogr. 1991	Spranger B	Disposition of 17 beta-trenbolone in humans.

表 4、抽出された文献（ゼラノール）

分類	ジャーナル名, 発行年	筆頭著者名	論文タイトル
ホルモン・ 内分泌	Int J Clin Exp Med. 2015	Bo C, Zhao	Effects of α -zearalanol on spermatogenesis and sex hormone levels of male mice.
ホルモン・ 内分泌	Toxicology. 2013	Wang Y	Effect of zeranone on expression of apoptotic and cell cycle proteins in murine placenta.
薬物動態 (含代謝)	Mol Nutr Food Res. 2010	Pfeiffer E	Glucuronidation of zearalenone, zeranone and four metabolites in vitro: formation of glucuronides by various microsomes and human UDP-glucuronosyltransferase isoforms.
薬物動態 (含代謝)	Toxicol Lett. 2010	Hildebrand A	Aromatic hydroxylation and catechol formation: a novel metabolic pathway of the growth promoter zeranone.
ホルモン・ 内分泌	J Steroid Biochem Mol Biol. 2007	Takemura H	Characterization of the estrogenic activities of zearalenone and zeranone in vivo and in vitro.
病理・毒性	Mutat Res. 1991	Pylkkanen L	Testicular toxicity and mutagenicity of steroidal and non-steroidal estrogens in the male mouse.
薬物動態 (含代謝)	Drug Metab Dispos. 1991	Bories GF	Evidence for glucuronidation and sulfation of zeranone and metabolites (taleranone and zearalenone) by rat and pig hepatic subfractions.
薬物動態 (含代謝)	J Chromatogr. 1989	Bories G	Profiling of free and conjugated [³ H]zeranone metabolites in pig plasma.

酢酸トレンボロンについては、薬物動態、病理・毒性、生殖分野の文献が抽出された。JECFA での評価書に記載がなかった情報としては、ヒトを対象とした体内での代謝物の光学異性体についての文献 (Spranger et al., *J Chromatogr.* 1991) が含まれていた。その他の詳細は、第 3 章および別添資料 3 にて記述する。

ゼラノールについては、ホルモン・内分泌作用、薬物動態、病理・毒性分野の文献が抽出された。JECFA での評価書に記載がなかった情報としては、ゼラノールの CYP による代謝物の安定性および、付加体形成の可能性について検討した論文 (Hildebrand et.al., *Toxicol Lett.* 2010) が含まれていた。その他の詳細は、第 3 章および別添資料 3 にて記述する。

第2章 クロルマジノン酢酸エステル の調査

クロルマジノン酢酸エステルについては、動物医薬品としての評価情報が EMEA(現在の EMA)のみであることから、実験動物を用いた毒性試験の情報を補完するため、国内のヒト用医薬品のインタビューフォームに記載された情報、国内副作用報告、および、海外におけるヒト用および動物用医薬品としての評価状況について調査をした。以降に順に記載する。

2.1 国内のヒト用医薬品インタビューフォームの収集及び文献収集

国内のヒト用医薬品のインタビューフォームは、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の医療用医薬品の添付文書情報検索のウェブサイト (http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html) より一般名にて検索して抽出した。用量違いによる重複を除いて 11 種類のインタビューフォームが特定された。そのうち、1 製品 (エフミン錠) は、販売中止となっていた。下表 (表 5) にインタビューフォームの一覧を示す。

表 5、日本におけるクロルマジノン酢酸エステル含有のヒト用医薬品の IF 一覧

製品名	一般名	製造販売元
プロスタール L 錠 50mg	クロルマジノン酢酸エステル	あすか製薬
プロスタール錠 25	クロルマジノン酢酸エステル	あすか製薬
クロルマジノン酢酸エステル徐放錠 50mg 「KN」	クロルマジノン酢酸エステル	小林化工
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「KN」	クロルマジノン酢酸エステル	小林化工
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「YD」	クロルマジノン酢酸エステル	陽進堂
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「タイヨー」	クロルマジノン酢酸エステル	武田テバファーマ
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「日医工」	クロルマジノン酢酸エステル	日医工
プロスタット錠 25mg	クロルマジノン酢酸エステル	日本新薬
ロンステロン錠 25mg	クロルマジノン酢酸エステル	日新製薬
エフミン錠 25mg (販売中止)	クロルマジノン酢酸エステル	富士製薬工業
ルトラール錠 2mg	クロルマジノン酢酸エステル	富士製薬工業
ルテジオン配合錠	クロルマジノン酢酸エステルメストラノール	あすか製薬

抽出されたヒト用医薬品は、プロスタール錠 (前立腺癌、前立腺肥大症等の治療薬)、プロスタールの同等品 (プロスタット錠、ロンステロン錠、エフミン錠、および成分名にて販売

される後発品)、ルトラール錠（月経困難症等の治療薬）およびルテジオン配合錠（クロルマジノン酢酸エステルおよびメストラノールを含有する配合剤であり、機能性子宮出血、無月経等の治療薬）であった。

これらの製品のインタビューフォームに記載項目について、以下に毒性試験、薬物動態、副作用情報について順に記述する。

2.11 毒性試験

毒性試験についての記述内容と、引用文献元の様態（公表文献、書籍（辞典、教科書等）、社内資料の別）についての一覧を下表（表 6）に示す。

先発品であるプロスタール錠、および月経困難症等の治療薬であるルトラール錠をのぞいて、社内資料、書籍（辞典、教科書等）、あるいは引用文献がない記載内容であった。

表 6、クロルマジノン酢酸エステル含有ヒト用医薬品の IF における毒性関連記載および引用文献の種類一覧

製品名	IF の毒性関連記載項目	引用文献種別および数
プロスタール L 錠 50mg	単回投与毒性、反復投与毒性、 生殖発生毒性	和文 7 報、英文 1 報、 および社内資料
プロスタール錠 25		
クロルマジノン酢酸エステル徐放錠 50mg 「KN」	LD ₅₀ 、亜急性毒性、慢性毒性、 生殖発生毒性	日本薬局方医薬品情報
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「KN」	同上（記載も同一）	同上
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「YD」	なし	—
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「タイヨー」	精子形成異常の報告がある （投与経路含め詳細なし）	（出展等なし）
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「日医工」	なし	—
プロスタット錠 25mg	LD ₅₀	社内資料
ロンステロン錠 25mg	なし	—
エフミン錠 25mg（販売中止）	なし	—
ルトラール錠 2mg	急性毒性、亜急性毒性、 慢性毒性、生殖発生毒性	和文 1 報、英文 2 報、 および社内資料
ルテジオン配合錠	単回投与毒性、反復投与毒性	社内資料

下表（表 7）が、プロスタール錠およびルトラール錠について、抽出された原著論文のリストである。

表 7、クロルマジノン酢酸エステル含有ヒト用医薬品の IF における毒性関連記載の原著論文一覧

製品名	毒性関連の引用文献	IF の記載項目
プロスタール L 錠 50mg、 プロスタール錠 25	臼井 哲夫 他、基礎と臨床、 11 : 571, 1977	単回投与毒性試験、反復投与 毒性試験
	臼井 哲夫 他 : 応用薬理, 15 : 1185, 1978	反復投与毒性試験 (イヌ)
	牧野 正雄他 : 基礎と臨床, 11 : 588, 1977	反復投与毒性試験 (ラット)
	鈴木 稔 他 : 応用薬理, 15 : 955, 1978	生殖発生毒性試験 (ラット、マウス)
	鈴木 稔 他 : 応用薬理, 15 : 1211, 1978	生殖発生毒性試験 (ラット)
	鈴木 稔 他 : 応用薬理, 16 : 153, 1978	生殖発生毒性試験 (ラット、 ウサギ)
	Horiuchi. T., et al : J. Toxicol. Sci., 2 : 141, 1977	反復投与毒性試験 (モルモット)
ルトラール錠 2mg	峰下 鉄雄 他 応用薬理, 4(2), 217 1970	単回投与毒性試験 (マウス、 ラット)、 亜急性毒性試験 (ラット)
	Takano, K. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 121 (2), 455	催奇形要因 (マウス、ウサギ)
	Kraay et al., Acta Endocrinol. 1963, 43, 412	胎児男性化作用 (ラット)
	Chambon, Y. et al. : Ann. Endocrinol., 1967, 28 (3), 333	胎児男性化作用 (ウサギ)

これらの原著論文は 1960 年代～1970 年代のものであり、多くが和文の論文であった。これらの論文には、ヒト用医薬品開発のための GLP 試験結果をまとめたものが多く含まれることから信頼度が高く、食品健康影響のリスク評価に有用であると思われるが、ヒト用医薬品としての使用目的に実施された試験であることから高用量で実施されていることに留意が必要である。

2.12 薬物動態

薬物動態についての記述内容と、引用文献元の様態（公表文献、書籍（辞典、教科書等）、社内資料の別）についての一覧を下表（表 8）に示す。

プロスタール錠、ルテジオン配合錠、およびルトラール錠をのぞいて、社内資料、書籍（辞典、教科書等）、あるいは引用文献のない記載内容であり、ルテジオン配合錠の記載内容はプロスタール錠に包含される内容であった。

表 8、クロルマジノン酢酸エステル含有ヒト用医薬品の IF における薬物動態関連記載および引用の種類一覧

製品名	IF の薬物動態関連記載項目	引用文献種別および数
プロスタール L 錠 50mg プロスタール錠 25	血中濃度（ヒト）、血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ）、乳移行（ヤギ）、組織移行性（ラット）、代謝部位及び代謝経路、代謝物の活性の有無及び比率、活性代謝物の速度論的パラメーター（ヒト）、排泄率（ヒト）	和文 5 報、英文 1 報
クロルマジノン酢酸エステル徐放錠 50mgKN」、 クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「KN」	血中濃度（ヒト） 血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ）	社内資料、（財）日本公定書協会編 日本薬局方医薬品情報 2006（JPDI）
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「YD」	血中濃度（ウサギ）詳細なし、代謝部位及び代謝経路（1 行のみ）、排泄部位及び経路（ヒト）	第十七改正日本薬局方解説書
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「タイヨー」	血中濃度（ヒト）、消失速度定数（ヒト）	社内資料
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「日医工」	血中濃度（ヒト）	社内資料
プロスタット錠 25mg	血中濃度（イヌ）	社内資料
ロステロン錠 25mg	血中濃度（ウサギ）	社内資料
エフミン錠 25mg （販売中止）	血中濃度（ヒト）、血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ）、吸収・組織移行性（動物種不明）排泄（ヒト）	医薬品服薬指導情報集（薬効別）、社内資料
ルトラール錠 2mg	吸収（ウサギ）、分布（ヒト）、代謝部位及び代謝経、排泄（ヒト、ラット）	グッドマン・ギルマン薬理書第 8 版、和文 2 報、英文 2 報
ルテジオン配合錠	血中濃度、血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ）、乳汁への移行性、その他の組織への移行性、代謝部位及び代謝経路、排泄率	第十六改正日本薬局方解説書、社内資料、和文 2 報、英文 1 報

下表（表 9）に抽出された文献のリストを示す。

表 9、クロルマジノン酢酸エステル含有ヒト用医薬品の IF における薬物動態関連記載の原著論文一覧

製品名	薬物動態関連の引用文献	IF の記載項目
プロスターール錠 50mg、 プロスターール錠 25、 ルテジオン配合錠	木下 裕三 他：薬理と治療， 16：2079，1988	血中濃度（単回投与）（ヒト）、排泄（ヒト）
	木下 裕三 他：薬理と治療， 16：2093，1988	食事の影響（単回投与）（ヒト）
	真下 透 他：薬理と治療，16： 2109，1988	血中濃度（連続投与）（ヒト）
	岩村 敏 他：基礎と臨床，11： 616，1977	乳汁への移行性（ヤギ）
	神戸川 明 他：基礎と臨床， 11：620，1977	代謝部位・代謝経路（ラット）、その他の組織への移行性（ラット）
	Honma, S., et al : Chem. Pharm. Bull., 25：2019，1977	代謝物の活性の有無及び比率（ラット（活性及び比率）、イヌ・ウサギ・ヒト（比率））
ルトラール錠 2mg	宮越洋二：産婦人科の進歩， 1970，22（6），466	吸収（ウサギ）
	森 憲正ほか：産科と婦人科， 1979，46（4），688	分布（乳汁移行性）（ヒト）
	Gallegos, A. J. : Contraception, 1970, 1（3）， 151	その他の組織へ移行性（ヒト）
	Handy, R. W. et al. : Pharmacologist, 1971, 13（2）， 221（入手不可）	排泄（ヒト）
	Hanasono, G. K. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 1972, 22（2），292	排泄（ラット）

抽出された論文には、ラットでの組織分布（神戸川 他，1977）、ヤギでの乳汁移行性（岩村 敏 他，1977）等が含まれており、食品健康影響のリスク評価に有用な知見であると思われる。

2.13 副作用（国内ヒト用医薬品）

副作用のうち重大な副作用の欄の記述内容の一覧を下表（表 10）に示す。いずれも引用文献等はない。

留意点として、プロスターール錠およびその同等品は、25mg 錠または 50mg 錠であり、後述のルトラール錠、ルテジオン配合錠と比較して、高用量である。また、対象疾患の特性上、

投与患者が男性である。一方、ルトラール錠およびルテジオン配合錠は 2mg 錠であり、対象疾患の特性上、投与患者が女性である。

対象疾患、性別、用量の差異はあるものの、全製品で共通する重大な副作用は、血栓症のみであった。血栓症リスクについては、後述のように欧州医薬品庁によって、避妊薬としてクロルマジノン酢酸エステルを使用した場合のリスク評価の対象にもなっている。

表 10、クロルマジノン酢酸エステル含有ヒト用医薬品の IF における重大な副作用および頻度情報一覧

製品名	副作用				
	うっ血性心不全	血栓症	劇症肝炎、肝機能障害、黄疸	糖尿病の悪化あるいは高血糖	
プロスタール L 錠 50mg	0.1%未満	0.1%未満	劇症肝炎 ：頻度不明	肝機能障害、黄疸 ：0.1%未満	頻度不明
プロスタール錠 25	頻度不明				
クロルマジノン酢酸エステル徐放錠 50mg 「KN」	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「KN」	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「YD」	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「タイヨー」	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
クロルマジノン酢酸エステル錠 25mg 「日医工」	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
プロスタット錠 25mg	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
ロンステロン錠 25mg	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
エフミン錠 25mg (販売中止)	頻度不明	頻度不明	頻度不明		頻度不明
ルトラール錠 2mg	/	0.1%未満	/		/
ルテジオン配合錠	/	頻度不明	/		/

(/ は該当の副作用が記載されていないことを示す。)

次に、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が運営する「医薬品副作用データベース」ウェブサイト（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0006.html>）にて、クロルマジノン酢酸エステル単剤および配合剤の副作用報告を検索し、表示可能であった期間（クロルマジノン酢酸エステル単剤：2004年から2018年まで、クロルマジノン酢酸エステル・メストラノールの配合剤：2009年、2017年、2018年）の報告数を集計した。

集計は、下表（表 11）に示すように、クロルマジノン酢酸エステルの単剤（ルトラール錠以外）、ルトラール錠（小児）、ルトラール錠（成人）、およびクロルマジノン酢酸エステルとメラストールの配合剤の4種に分けて集計した。

表 11、副作用報告の各集計の比較

	単剤・ 配合剤の別	クロルマジノン酢酸 エステル含量(mg/錠)	投与患者 の性別	投与患者 の年齢区分
集計 1	単剤	25/50	男性	成人
集計 2	単剤	2	女性	成人
集計 3	単剤	2	不明等	新生児・10歳未満
集計 4	配合剤	2	女性	成人

クロルマジノン酢酸エステルの単剤のうち、ルトラール錠以外は、プロスタールおよびプロスタールの同等薬であり、前立腺癌等を効能効果とする。その性質上、成人男性に高用量で投与される。ルトラール錠は、生殖障害等を効能効果とし、その性質上、女性に低用量にて投与される。ルトラール錠の副作用が小児に現れた事例（集計 3）は、新生児および10歳未満の症例であり、経胎盤の可能性がある。これらのことから、上述のようにクロルマジノン酢酸エステル副作用報告については、単剤3種類、配合剤1種類の集計を行った。その結果を下表（表 12～15）に示す。

表 12（集計 1）、クロルマジノン酢酸エステル（単剤：ルトラール錠以外）の副作用報告数（2004～2018年合計）

器官別大分類	副作用	合計 報告数	器官別大分類 報告数
肝胆道系障害	急性肝不全	1	50
	胆汁うっ滞	2	
	肝機能異常	18	
	急性肝炎	1	

器官別大分類	副作用	合計報告数	器官別大分類報告数
	劇症肝炎	2	
	黄疸	11	
	肝障害	14	
	薬物性肝障害	1	
代謝および栄養障害	糖尿病	11	27
	耐糖能障害	2	
	コントロール不良の糖尿病	1	
	高血糖	8	
	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	2	
	低血糖	3	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1	17
	肺塞栓症	7	
	肺血栓症	5	
	肺梗塞	1	
	肺動脈血栓症	3	
神経系障害	意識消失	1	9
	頭蓋内静脈洞血栓症	4	
	塞栓性脳卒中	1	
	第3脳神経麻痺	1	
	大脳動脈閉塞	1	
	脳梗塞	1	
血管障害	大静脈血栓症	1	6

器官別大分類	副作用	合計報告数	器官別大分類報告数
	深部静脈血栓症	2	
	動脈閉塞性疾患	2	
	四肢静脈血栓症	1	
臨床検査	血中ブドウ糖増加	3	10
	肝機能検査値上昇	3	
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	
	血中コルチコトロピン減少	1	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	髄膜腫	2	4
	乳癌*	2	
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	1	2
	倦怠感	1	
皮膚および皮下組織障害	発疹	1	2
	そう痒症	1	
生殖系および乳房障害	勃起不全	1	1
心臓障害	うっ血性心不全	2	2
胃腸障害	急性腹症	1	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	1	1
腎および尿路障害	尿閉	1	1

器官別大分類	副作用	合計報告数	器官別大分類報告数
免疫系障害	アナフィラキシー ショック	1	1

*乳がんについて：男性患者における副作用の報告である。集計の間違いではない。

表 13（集計2）、クロルマジノン酢酸エステル（単剤；ルトラール錠（成人））の副作用報告数（2004～2018年合計）

器官別大分類	副作用	合計報告数	器官別大分類報告数
肝胆道系障害	肝機能異常	3	3
神経系障害	頭蓋内静脈洞血栓症	1	2
	脳梗塞	1	
血管障害	深部静脈血栓症	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脳新生物	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疾患進行	1	1
皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹	1	1
生殖系および乳房障害	卵巣過剰刺激症候群	1	1
筋骨格系および結合組織障害	関節リウマチ	1	1

表 14 (集計 3)、クロルマジノン酢酸エステル (単剤:ルトラール錠 (小児)) の副作用報告数 (2016、2018 年合計)

器官別大分類	副作用	合計報告数	器官別大分類報告数
先天性、家族性および遺伝性障害	口唇裂	1	4
	心室中隔欠損症	1	
	先天性膀胱異常	1	
	尿道下裂	1	

表 15 (集計 4)、クロルマジノン酢酸エステル・メラストール配合剤の副作用報告 (2009、2017、2018 年合計)

器官別大分類	副作用	合計報告数	器官別大分類報告数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	3	3
血管障害	静脈血栓症	1	2
	骨盤静脈血栓症	1	

各集計の傾向および特徴について考察する。

集計 1 : クロルマジノン酢酸エステル単剤 (ルトラール錠以外、成人男性) での、もっとも頻度が高かった副作用は、器官別大分類で、「肝胆道系障害」であり、次いで、「代謝および栄養障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」「神経系障害」「血管障害」の順であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」「神経系障害」および「血管障害」の具体的な副作用は血栓に関連するものが多く見られた。

集計 2~4 : クロルマジノン酢酸エステル単剤 (ルトラール錠、成人女性; 集計 2)、クロルマジノン酢酸エステル単剤 (ルトラール錠、新生児/10 歳未満; 集計 3) および配合剤 (成人女性、集計 4) については、もっとも報告数の多い副作用でも 3 例であり、傾向について論じるのは困難である。特記すべき事項としては、集計 1 (成人男性対象、高用量) では含まれていた、糖尿病や、血糖コントロールに関連する副作用報告が、含まれていなかったことが挙げられる。

各集計を総合すると IF に記載されている重大な副作用と同様に血栓に関連する副作用が共通して報告されている。このように、IF および副作用報告の集計から、血管系リスク (うっ血性心不全、血栓症)、肝機能障害、糖尿病の悪化あるいは高血糖の 3 種が留意すべきリスクとして確認された。

2.2 海外におけるヒト用及び動物用医薬品の評価状況

2.2.1 欧州における評価状況

EMA（欧州医薬品庁）の COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCT（CVMP）より 2000 年に、動物医薬品として使用された場合の残留基準設定にかかる評価（サマリーレポート）が発出されている⁹。また、2013 年から、2016 年にかけて、EMA の Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）では、EU で承認されたヒト用の複合経口避妊薬のリスク評価を行っており、それらの中には、クロルマジノン¹⁵を有効成分とするものも含まれている¹⁵。

2.2.1.1 EMAによる動物医薬品としてのサマリーレポート

主な内容（概略）を下表に示す⁹。

表 16、“CHLORMADINONE SUMMARY REPORT” 欧州医薬品庁の概要

<ul style="list-style-type: none">• クロルマジノン酢酸エステルのプロゲステロン活性にはかなりの種間差が見られる。• エストロゲン未処理の幼若ウサギにて、子宮内膜増殖に基づく経口投与のホルモン作用としてのNOELは0.007 mg / kg/日• ヒトのNOELは確立できていない。• 毒性（亜急性、慢性）については、ラット（雄、雌、妊娠雌）モルモット（雌）、ビーグル犬（雄雌）、ウシ（雌）での評価として、副腎皮質、前立腺、下垂体副腎皮質ホルモン産生細胞の萎縮、子宮重量減少等。5ヶ月投与にイヌ試験による無毒性量（原文：<i>toxicological NOEL</i>）は0.06 mg / kg/日（注：投与経路記載なし）• 生殖発生毒性については、高用量（治療用量の8倍）の経口投与での可逆的不妊（ウシ）を誘発する。高用量の経口投与でブタ（60 mg / 頭、14～18日間）およびイヌ（1 mg / 頭、21日間）の雌雄両性で可逆的に性欲を減少させた。• 催奇性については用量や動物種で異なり経口投与における閾値用量は、マウスでは約10 mg / kg / 日、ウサギでは、3～8 mg / kg / 日である。一方、ラットは300 mg / kg / 日まで催奇形性を示さなかった。• 遺伝毒性は、サルモネラミクロソームアッセイ（5系統）、ヒト肝細胞、ラット肝細胞、ヒトリンパ球にて陰性であった。（ただし、ヒトおよびラットにて、DNA付加体が観察された）。CVMPは遺伝毒性なしと結論。• 発がん性に関するIARCの評価経緯（IARCはイヌに対する発がん性について、エビデンスが限られると結論）• 1970年台初頭にヒト用医薬品として発売中止になった事実• 設定されたADIが0.07 µg / kg であるとの結論

5ページの総合評価書であり、NOEL、ADIなどの数値的な評価が行われている点で有用性が高い。しかしながら、引用文献の書誌情報等は記載がなく、根拠資料の検証性が低い点が留意点として挙げられる。

2.2.1.2 EMAによるヒト用の複合経口避妊薬のリスク評価

2.2.1.2.1 静脈血栓塞栓

EMAのCommittee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) では、2013年2

月から、EU で承認されたクロルマジノンを含む複合経口避妊薬のレビューをしている¹⁶。これらの避妊薬のレビューは、静脈血栓塞栓（VTE）のリスクに関するフランスの ANSM（医薬品安全庁）の懸念によって求められたものであった¹⁶。

2014年に、他の有効成分による複合経口避妊薬の静脈血栓塞栓等のリスク検討とともに結論が発表されたものの、クロルマジノン酢酸エステル含有の複合経口避妊薬のリスクだけは、結論がでていない^{17,18}。

この際のクロルマジノン酢酸エステルのレビューのリスク評価にあたっては、解析対象として11の臨床試験、8つの非介入研究、および7つの他の出版物が同定され、解析対象とされているものの、プラセボ群の不足、投与されたエストロゲン含有量の差異、信頼区間の幅などを理由に、リスク評価について結論が出せなかったとしている¹⁸。なお、これらの解析対象となった試験や文献を特定する情報の記載はなかった。

リスクに関して結論が出なかったことから、EMA はクロルマジノン酢酸エステル含有の複合経口避妊薬の販売の条件として、VTE のリスクを評価するための承認後の安全性試験の実施し、2018年12月までに報告書の提出を求めている¹⁹。2019年3月時点で報告書は公表されていない。

参考として、EMA による複合経口避妊薬の静脈血栓塞栓リスク評価結果について、EMA が医療従事者向けにまとめた一覧表（表17）を示す¹⁵。

表 17、1年で血栓（VTE）を発症するリスク（EMA のウェブサイト¹⁵より、引用して和訳）

1年で血栓（VTE）を発症するリスク	
妊娠しておらず、複合経口避妊薬の服用もしていない女性	10,000人の女性のうち約2人
レボノルゲストレル、ノルエチステロンまたはノルゲステマトを含む複合経口避妊薬を使用している女性	10,000人の女性のうち約5~7人
エトノゲストレルまたはノルエルゲストロミンを含む複合経口避妊薬を使用している女性	10,000人の女性のうち約6-12人
ドロスピレノン、ゲストデンまたはデソゲストレルを含む複合経口避妊薬を使用している女性	10,000人の女性のうち約9-12人
クロルマジノン、ジエノゲストまたはノメゲストロールを含む複合経口避妊薬を使用している女性	まだ知られていません ¹
¹ これらの製品のリスクを推定するのに十分なデータを収集するために、さらなる研究が進行中または計画中です。	

以上のように、他の成分による医薬品も含めて、複合経口避妊薬が全般的に、血栓症を発症するリスクを上昇させるとの懸念されているものの、他の成分と異なり、クロルマジノン酢酸エステルについては結果が出ていない状況である。

2.2.1.2.2 うつ症状、および不安症状のリスク

2016年には、CHMPとは異なるEMAの部局であるHeads of Medicines Agencies (CMDh)がうつ症状、不安症状に関するリスクについて文書を公表している²⁰。リスク評価の際に考慮された情報源は、数例の症例評価および他のプロゲステロンの製品情報記載であり、引用文献等の記載はない。リスク評価の結果、クロルマジノン含有製品の製品情報の改訂を勧告している²⁰。追加すべきとされた記載内容を下表(表18)に示す。

表 18、クロルマジノン酢酸エステル含有避妊薬の製品情報に対するEMAの追加勧告の内容(うつ症状、および不安症状)

記載欄	記載内容
クロルマジノン単独療法での副作用	不安とうつ病はプロゲステロンの副作用として知られており、クロルマジノン単独療法でも報告されている。うつ病、不安、気分障害の症状が現れたり、症状が悪化した場合には、医師に連絡するように患者に指示する必要がある。
精神障害(頻度不明)	うつ病、不安
パッケージリーフレット: 次のいずれかの条件が当てはまる場合は医師に相談してください	不安またはうつ病に苦しんでいる場合。クロルマジノン治療で不安やうつ病を含む気分障害が現れている場合。

これらの記載ぶり、および、リスク評価の判断経緯からも、うつ症状および不安症状は、プロゲステロンのうち、クロルマジノン酢酸エステル特有の副作用ではなく、プロゲステロン全般のリスクであることが示唆される。

2.2.2 米国における評価状況

2.2.2.1 FDAによる評価および情報発信

米国では、1970年代に米英では発売中止になっており^{7,8}、現在(2018年4月)も連邦法規(Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 4)に市場撤退・撤去されたヒト用医薬品のリストに記載されている旨がFDAのウェブサイトにて紹介されている¹⁰。他には、FDAからの情報は特に発見されなかった。

2.2.2.2 その他(TOXNET®の情報)

米国ではNational Library of Medicineの一部局である、Division of Specialized Information Services(SIS)が運営するTOXNET®(TOXicology Data NETwork)にて、医薬品を含む多数の化合物の、疾患リスク、環境リスク、労働保安上のリスクについてのデータベースをウェブにて公開している²¹。クロルマジノン酢酸エステルに関する情報も登録

されている。

留意点としては、TOXNET®のデータは多数の国立機関や学術機関のデータベースを統合したものになっており、発がん性、遺伝毒性等の約 15 のデータベースより構成されていることが挙げられる²¹。データベースごとに、データエントリーの意図、最終更新年代が異なる²¹。下表にクロルマジノン酢酸エステルの記録項目をもつデータベースに限って概要（表 19）および、記録の概要（表 20）を示す。

表 19、クロルマジノン酢酸エステルの記録を含んだ TOXNET®のデータベース

データベース名（概要）	担当機関	情報の年代
CPDB（発がん性データベース）	カリフォルニア大学バークレー校およびローレンスバークレー研究所	1980 年から 2011 年まで
CTD（比較トキシコゲノミクスデータベース）	ノースカロライナ州立大学	現在も更新あり
HSDB®（有害物質データバンク）	明記なし。恐らく、National Library of Medicine とと思われる。	明記なし
CCRIS（化学発がん研究情報システム）	National Cancer Institute (NCI)	1985 年から 2011 年まで
ChemIDplus®（400,000 を超える化学物質（名前、同義語、および構造）の辞書）	明記なし。恐らく、National Library of Medicine とと思われる。	毎日更新

表 20、TOXNET®のデータベースのクロルマジノン酢酸エステルの記録の概要および URL

データベース名	クロルマジノン酢酸エステルに関する記載の概略および URL
CPDB	発がん性に特化して記載されている。マウスにおいて” no positive” ラットにおいて、” no test” との結論。 https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/CHLORMADINONE%20ACETATE.html
CTD	関与する遺伝子群の情報が記載されている。毒性情報等の記載はない。 https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~86q3aW:7
HSDB®	健康影響、毒性試験等、多岐にわたる情報が記載されており、引用文献も記載されている。 https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~86q3aW:3
CCRIS	発がん性、変異原性試験等の結果（陽性陰性の別）、用量等が記載されている。解説はないが、引用文献が記載されている。 https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~86q3aW:4
ChemIDplus®	タブ構造をもつウェブサイトであり、物性関連情報が充実している。毒性関連情報は、簡単な表としてまとめられている。 https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/302-22-7

各データベースの用途および、最終更新日が異なる点に留意が必要であるが、CPDB、HSDB®、CCRIS の記載がリスク評価において有用性が高いと考えられる。

2.3 国際機関による評価状況

国際機関によるクロルマジノン酢酸エステルリスク評価情報としては、世界保健機関（WHO）の外部組織である IARC（国際がん研究機関）が実施したものが存在した。IARC は、1974 年モノグラフ²²、1979 年モノグラフ²³、1987 年 Supplement.7²⁴、1999 年モノグラフ¹⁴と合計 4 回の評価を行っている。

それらの評価の中で、直近の評価である 1999 年のモノグラフ（タイトル：IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS VOLUME 72 HORMONAL CONTRACEPTION AND POST-MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY¹⁴）の概略について記述する。当該モノグラフは、675 ページにもおよぶ文書である。多数のホルモン療法剤の評価を行ったものであり、その中の 1 物質にクロルマジノン酢酸エステルが含まれている。下記にクロルマジノン酢酸エステル関連の記載箇所と記載内容のおおまかな記載テーマ（評価の薬剤効果）を示す下表（表 21）に示す。

表 21、IARC の 1999 年モノグラフにおけるクロルマジノン酢酸エステル関連内容の記載箇所一覧

ページ数	記載のテーマ
201p	マウスにおけるエストロゲンとプロゲステゲンの組み合わせの発がん性
213p	クロルマジノン酢酸エステルのマウスへの経口投与と肝腫瘍の発生率
216p	ラットでは、クロルマジノン酢酸エステル、酢酸メゲストロールまたはノルゲストレルの経口投与による腫瘍の発生率
216p	マウスにおける、クロルマジノン酢酸エステルおよび他のホルモン剤の経口投与による肝腫瘍の発生率
226p	ADME（ヒト）についての知見、文献の存在
226p	クロルマジノン酢酸エステルの主要な代謝産物
239p	レセプター媒介効果（ヒト）の知見の不存在
239p	レセプター媒介効果（実験動物）
272p	遺伝等の影響（ラット肝細胞における DNA 付加体、不定期 DNA 合成、DNA 修復）
280p	生殖および出生前の影響（ヒト）
291p	実験動物（マウス、ラット、サル）における発癌性（下垂体腺腫、乳房腫瘍）
292p	実験動物（イヌ）における発癌性（乳房腫瘍）
293～294p	避妊薬全体の総合的評価、クロルマジノン酢酸エステルについてのエビデンスの限定性
550～552p	バイオアベイラビリティ
552p	受容体仲介作用（クロルマジノン投与によるプロゲステロン受容体密度）

結論としては、クロルマジノン酢酸エステルの動物への投与の発がん性については、エビデンスに限られるとのものである（原文 293 ページ目の記載：There is limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of chlormadinone acetate, cyproterone acetate, ethynodiol diacetate, megestrol acetate, norethisterone acetate and norethisterone.）。

2.4 その他（日本の環境省）

環境省では、EXTEND2010（「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応」と題した環境省のプログラム（平成 22 年 7 月）のサブタイトル）及び EXTEND2016（同左、（平成 28 年 6 月））に基づき、信頼性評価及び 2 段階の試験・評価を実施することとしている²⁵。その中で、科学的な文献の評価を実施する「信頼性評価」の行っており、クロルマジノン酢酸エステル（環境省のウェブサイト上の記載では、「酢酸クロルマジノン」）も対象として平成 27 年に実施し 7 ページの調査結果を公表している²⁶。その調査趣旨から、毒性ではなく、ホルモン作用の有無に焦点が当てられている。

結論部分のみを下表（表 22）に引用する。薬理的な作用の考察、ホルモン作用を機序とするリスク評価に資すると考えられる。

表 22、環境省がまとめた酢酸クロルマジノンのホルモン作用（平成 27 年）

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	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

2.5 まとめ

クロルマジノン酢酸エステルについての、独立した情報源が複数確認できた。以下のその概略を示す。これらは主にヒト用医薬品としての評価に関するものであるが、最新の科学的知見も含めた動物用医薬品のリスク評価の実施にあたり参考になる知見も含まれると考えられる。

表 23、クロルマジノン酢酸エステルに関する主な情報源（国・地域別）

情報源の 所属国	情報源の種類・ 主たるとりまとめ趣旨	情報の概略	発刊時期
日本	ヒト用医薬として IF において必要な情報提供	ヒト用医薬品としての非臨床試験情報・臨床情報	主に 1970 代～1980 年代の文献
	環境省調査による文献信頼度調査	内分泌かく乱剤としてのリスク評価に資する文献信頼度調査	文献によって異なる
米国	TOXNET®によるデータベースの記録	5 種のデータベースに記録あり	データベースによって異なる
欧州	EMA による動物医薬品としてのサマリーレポート	文献等をもとにした動物医薬品としてのリスク評価	2000 年
	EMA によるヒト用避妊薬としての静脈血栓リスク評価	メタ解析結果、ただし、結論が未だ出ていない。	2013～2014 年
	EMA によるヒト用医薬品としての、うつ症状、不安症状の副作用評価	症例報告の精査結果	2016 年
その他	IARCによる発がん性リスク評価	さまざまな文献の評価	1974～1999 年

第3章 酢酸トレンボロン及びゼラノールの調査

3.1 キーワード検索による文献収集

JECFA（FAO/WHO 合同添加物専門家会議）による評価以降に出版された文献の中からリスク評価に資する文献を抽出するため、指定期間の文献を、PubMed を用いて検索した。

指定期間としては、酢酸トレンボロンについては、1990 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの間、ゼラノールについては、1989 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの間とした。これらの期間に出版された文献を対象に、物質名、「trenbolone acetate」および「zeranol」にて検索したところ、それぞれ、446 報および 376 報の文献がヒットした（2018 年 7 月 10 日時点）。

ヒットした文献については下表（表 24、25）に示すように、期間および物質名に加えて、指定された特徴的なキーワードを組み合わせた条件にても検索し、記載内容の把握のためのヒット条件群を付記した文献一覧表を作成した。

表 24、論文検索の条件別ヒット件数（酢酸トレンボロン）

検索条件記号	酢酸トレンボロン検索条件	ヒット件数
A	("Trenbolone acetate") AND ("1990/01/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])	446
B	A AND mutagenicity	3
C	A AND genotoxicity	3
D	A AND sensitivity	36
E	A AND specific AND difference	1
F	A AND bovine	219
G	A AND cattle	214
H	A AND dog	3
I	A AND man	3
J	A AND mouse	5
K	A AND monkey	37
L	A AND bovine AND mouse	2
M	A AND bovine AND monkey	16
N	A AND mouse AND monkey	1
O	A AND epigenetic	1
P	A AND non-genomic	0
Q	A AND DNA	17
R	A AND DNA AND methylation	0
S	A AND histone	0
T	A AND histone AND acetylation	0
U	A AND reproductive	120
V	A AND developmental	10
W	A AND exposure	75
X	A AND residue	20
Y	A AND estradiol	211
Z	A AND IGF	34
a	A AND progesterone	9
b	A AND epidemiology	4
c	A AND carcinogenicity	0
d	A AND breast	4
e	A AND mammary	7
f	A AND prostatic	12

表 25、論文検索の条件別ヒット件数（ゼラノール）

検索条件記号	酢酸トレンボロン検索条件	ヒット件数
A	(zeranol) AND ("1989/01/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])	376
B	A AND mutagenicity	2
C	A AND genotoxicity	5
D	A AND sensitivity	48
E	A AND specific AND difference	1
F	A AND bovine	135
G	A AND cattle	131
H	A AND dog	0
I	A AND man	10
J	A AND mouse	32
K	A AND monkey	99
L	A AND bovine AND mouse	8
M	A AND bovine AND monkey	23
N	A AND mouse AND monkey	9
O	A AND epigenetic	1
P	A AND non-genomic	2
Q	A AND DNA	23
R	A AND DNA AND methylation	3
S	A AND histone	0
T	A AND histone AND acetylation	0
U	A AND reproductive	72
V	A AND developmental	8
W	A AND exposure	66
X	A AND residue	22
Y	A AND estradiol	104
Z	A AND IGF	6
a	A AND progesterone	44
b	A AND epidemiology	2
c	A AND carcinogenicity	5
d	A AND breast	41
e	A AND mammary	48
f	A AND prostatic	3

抽出された文献一覧表には、上記の他、書誌情報、文献のテーマ分類（薬物動態、病理毒性等の別）、要約を日本語 50 文字程度に要約したもの、論文内容理解を助ける自由記載キーワードを加えた。

また、後述の検討委員会にて精査を依頼するのに先立って、弊社および食品安全委員会事務局にて1次選抜案を作成した（別添資料1、2）。

3.2 有識者検討委員会の設置と有識者による原著の文献の確認

3.2.1 有識者検討委員会の設置および開催状況

本調査にあたり、専門的な立場から文献を精査・選択するため、薬物動態・代謝、病理・毒性、ホルモン・内分泌、繁殖、遺伝毒性、疫学の各分野の専門家 13 名からなる有識者検討委員会を設置した。検討委員会の構成を下表（表 26）に示す（専門分野ごとに 50 音順、敬

称略)。

表 26、有識者検討委員会委員名簿

専門分野	氏名	役職
薬物動態・代謝	島田美樹	鳥取大学医学部附属病院教授・薬剤部長
	宮田昌明	国立研究開発法人水産研究・教育機構水産大学校食品科学科教授
病理・毒性	石塚真由美	北海道大学大学院獣医学研究院教授
	小川久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長
	島田章則	麻布大学生命・環境科学部臨床検査技術学科教授
	寺岡宏樹	酪農学園大学獣医学群教授
	吉田敏則	東京農工大学農学研究院動物生命科学部門准教授
ホルモン・内分泌	○青山博昭	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・毒性部長
	中西剛	岐阜薬科大学教授
繁殖	江馬真	国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
遺伝毒性	石川さと子	慶應義塾大学薬学部准教授
	能美健彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター客員研究員
疫学	祖父江友孝	大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学 教授

敬称略、○印：座長

平成 30 年 8 月 22 日に第 1 回検討委員会を開催し、開催趣旨・進行の説明、文献確認・精査の依頼等について議論した。

平成 30 年 9 月 13 日に第 2 回検討委員会を開催し、酢酸トレンボロンに関する文献の精査・選択について審議した。

平成 30 年 11 月 9 日に第 3 回検討委員会を開催し、ゼラノールに関する文献の精査・選択について審議した。

検討委員会委員会の運営（委員の委嘱、資料作成、日程調整、議事進行）については、食品安全委員会事務局担当官との協議の上で進めた。

平成 31 年 2 月 22 日に調査内容についての報告会を開催した。

3.2.2 検討委員会による原著での文献確認

事務局にて 1 次選抜した結果、酢酸トレンボロンについて 23 報（別添資料 1）、ゼラノー

ルについて 31 報の文献（別添資料 2）の原著論文の精査を委員に依頼した。

3.2.3 検討委員会で文献の精査・選択（記載判断）

委員に有識者による原著での文献の評価結果を、検討委員会にて議論し、取りまとめた。

本事業の調査結果は、来年度以降に実施される動物医薬品専門調査会における評価書案作成の参考資料となる。したがって、検討委員会では、「評価書に記載すべき」かどうか、および、記載時の留意点が議論された。その結果、酢酸トレンボロン、ゼラノールそれぞれ 8 報の文献が「記載すべき」文献として抽出された。下表（表 27、28）に、抽出された文献の一覧および記載時の留意点を示す。

検討委員会においては、被験動物・実験系の適切性、個体数・サンプル例数、投与用量の設定、他の知見との整合性等の観点も含めて評価された。

表 27、抽出された文献に関する検討委員会での評価（酢酸トレンボロン）

大分類	文献概要	検討者委員会による留意点	論文タイトル
薬物動態 (含代謝)	トレンボロンによるラットに対する影響（体組成、心臓代謝）	薬物動態ではなく、薬理、毒性的な内容にて参考資料として採用する。評価書全体を見て、採否を最終決定することとしたい。	Improvements in body composition, cardiometabolic risk factors and insulin sensitivity with trenbolone in normogonadic rats.
薬物動態 (含代謝)	酢酸トレンボロンインプラントなどを投与されたウシの糞尿中の代謝物量	評価書に代謝経路を記載する際に、種々の組織の主たる代謝物を記載する必要がある。尿中と胆汁中に17 α トレンボロンの形で排泄される点は評価に有用。	Characterization of trenbolone acetate and estradiol metabolite excretion profiles in implanted steers.
薬物動態 (含代謝)	肝臓および複数のインプラントを投与したウシの様々な筋肉群におけるトレンボロン残基の、適用部位における分布	未成熟な雌に投与している論文である。筋肉部位ごとどのくらい未変化体とか代謝物が存在するか評価している点で有用。	Distribution of trenbolone residues in liver and various muscle groups of heifers that received multiple implants at the recommended site of application.
病理・毒性	試料中の成長ホルモンの、in vitro 異型・異型能力検出・評価（トレンボロンの遺伝毒性等）	4種のP450の遺伝子と epoxide hydrolase を遺伝子導入されたヒト由来の培養細胞 MCL-5 を用いて、トレンボロンで小核試験陽性となったという論文である。小核出現するメカニズムについても調査している。	The detection and assessment of the aneugenic potential of selected oestrogens, progestins and androgens using the in vitro cytokinesis blocked micronucleus assay.
病理・毒性	アナボリックドーピングステロイドであるテトラヒドロゲストリノンおよびトレンボロンによる、V79細胞における小核の誘導	遺伝毒性に関する論文である。抽出された文献の中で遺伝毒性試験に関する文献が少ないため重要である。	Induction of micronuclei in V79 cells by the anabolic doping steroids tetrahydrogestrinone and trenbolone.
生殖	17beta-trenbolone のインビトロおよびインビボ効果（強力な環境アンドロゲンであり、他の報告とは対照的に、胎児に発生異常を誘発する可能性）	アンドロゲン作用を有する点、in vitro でテストステロンとほぼ同等の影響がある点、および経口投与が皮下投与と比べて力価が100分の1になっているという点は参考になる。ただし、ハーシュバーガーアッセイの実験例数が少ない。毒性評価には採用できず、参考資料である。	In vitro and in vivo effects of 17beta-trenbolone: a feedlot effluent contaminant.
病理・毒性	ハムスター胚細胞におけるテストステロン、ベータトレンボロンおよびプロゲステロンの細胞形質転換および突然変異誘発に対する影響	SHCell（シリアン・ハムスター・エンブリオ）細胞使って17 β トレンボロンをアッセイした結果、染色体異常、異数性細胞、形質転換、いずれも陰性だったことが報告されている論文。染色体異常、異数性細胞、形質転換、いずれも陰性だったとの結果である。	Effects of testosterone, testosterone propionate, 17 beta-trenbolone and progesterone on cell transformation and mutagenesis in Syrian hamster embryo cells.
薬物動態 (含代謝)	ヒトにおける17 β -トレンボロンの動態（ヒトにおける17 β -トレンボロンの尿中排泄および代謝パターンの研究）	代謝経路等々を見るのに有用な論文である。	Disposition of 17 beta-trenbolone in humans.

表 28、抽出された文献に関する委員会での評価（ゼラノール）

大分類	文献概要	検討者委員会による留意点	論文タイトル
ホルモン・内分泌	雄マウスの精子形成および性ホルモンレベルに及ぼす α -ゼアララノールの影響	in vivoの経口投与の実験で、用量群も対照群と3つの投与群である。精巣毒性試験として評価できる。ただし、高用量影響を見ているので、NOAELの評価には使えない点に留意する。	Effects of α -zearalanol on spermatogenesis and sex hormone levels of male mice.
ホルモン・内分泌	マウス胎盤におけるアポトーシスおよび細胞周期タンパク質の発現に及ぼすゼラノールの影響	母マウスの肝重量などの非特異的な毒性がない用量で、吸収胎など特異的な発生毒性を見ている。NOAELの評価にも使える。ただし、病理組織を調べておらず、毒性メカニズムが胎盤に対する影響であるかについて、結論づけるには、足りない点がある。	Effect of zeranol on expression of apoptotic and cell cycle proteins in murine placentae.
薬物動態（含代謝）	in vitroにおけるゼアラレノン、ゼラノールおよび4つの代謝産物のグルクロン酸化	薬物動態のデータもあり、採用に値する。ただし、複数のグルクロン酸抱合酵素のゼラノールと代謝物に対するグルクロン酸抱合の活性の強さを比較した点については、評価書への記載を要しない。	Glucuronidation of zearalenone, zeranol and four metabolites in vitro: formation of glucuronides by various microsomes and human UDP-glucuronosyltransferase isoforms.
薬物動態（含代謝）	ヒト肝臓由来のミクロソームを用いたゼラノールの新規代謝経路の報告	ゼラノールの代謝についての比較的珍しい代謝経路についての論文である。ゼラノールの芳香環の水酸化により、カテコールに変化する。カテコールは不安定であり、その後DNA付加体を形成し得る経路について書かれている。DNA付加体は毒性学の観点からも考慮する必要がある。	Aromatic hydroxylation and catechol formation: a novel metabolic pathway of the growth promotor zeranol.
ホルモン・内分泌	in vitroおよびin vivoにおけるゼアラレノンおよびゼラノールのエストロゲン様活性の特性	in vitroおよびin vivoで天然のエストラジオール-17 β とゼラノールとの比較を行ったしっかりとした実験である。皮下投与ではあるものの、in vitroのデータ、in vivoのデータを比較するとき、in vivoではエストロゲン作用が大体100分の1程度に減弱しているという点が参考になる。実験結果の値もリーズナブルである。	Characterization of the estrogenic activities of zearalenone and zeranol in vivo and in vitro.
病理・毒性	雄マウスにおけるステロイド性および非ステロイド性エストロゲン（ジエチルstilbestrol、17 β -エストラジオールおよびゼラノール）の精巣毒性および突然変異誘発性	マウスの生殖細胞、精子における小核試験の結果、陰性であった結果が報告されている。データ、内容も問題がない。遺伝毒性を評価のためであるため、用量がmgレベルである点も問題ない。	Testicular toxicity and mutagenicity of steroidal and non-steroidal estrogens in the male mouse.

大分類	文献概要	検討者委員会による留意点	論文タイトル
薬物動態 (含代謝)	ラットおよびブタ肝細胞分画法によるゼラノールおよび代謝産物（タレラノールおよびゼアララノン）のグルクロン酸（抱合）化および硫酸化の証明	in vitro でゼラノールとその代謝物がグルクロン酸抱合や硫酸抱合されることを報告した論文である。評価書においては同じ趣旨の引用文献が多くなった際には、不採用もあり得る。	Evidence for glucuronidation and sulfation of zeranol and metabolites (taleranol and zearalanone) by rat and pig hepatic subfractions.
薬物動態 (含代謝)	ブタ血漿中の遊離及び抱合型 ³ H-ゼラノール代謝産物のプロファイリング	ゼラノールのグルクロン酸抱合に関する論文。評価書においては同じ趣旨の引用文献が多くなった際には、不採用もあり得る。なお、アブストラクトでは実験動物が複数形で記載され、本文では単数形で記載されているため、実験動物の数に不明瞭な点がある。	Profiling of free and conjugated [³ H] zeranol metabolites in pig plasma.

3.3 論点に沿った文献収集のまとめ

酢酸トレンボロンおよびゼラノールについて、指定期間に出版された原著論文から、それぞれ 8 報が評価書に記載すべき文献として抽出された。抽出された論文によって得られる知見について、過去に、191 回動物医薬品専門調査会で行われた酢酸メレンゲステロールの評価と同様の論点に沿ってまとめる。

すなわち、酢酸トレンボロンおよびゼラノールについて、JECFA による評価と、2007 年に EFSA（欧州食品安全機関）によって公表された評価²⁷における、「投与したホルモン剤そのもの残留によるリスク」および「ホルモン剤の投与による間接的な影響」に関する知見の対比である。そのまとめを下表（表 29-1-30-2）に示す。

EFSA の 2007 年の評価は、1999 年²⁸、2000 年²⁹、2002 年³⁰に欧州委員会にて行われた評価を引き継いで行った 4 度目の評価であり、酢酸メレンゲステロール、酢酸トレンボロンおよびゼラノールを含む複数のホルモン剤を対象とし、肉牛肥育を目的とした使用に関するリスク評価である。論点に沿った部分においては、3 物質は、いずれも同様の結論であった。そのため表中（表 29-1-30-2）では、191 回動物医薬品専門調査会で行われた酢酸メレンゲステロールの評価³¹と同一の文言を引用して記載している。表中（表 29-1-30-2）、JECFA の欄は、主に平成 23 年度食品安全確保総合調査において和訳された各評価書^{32,33}からの該当箇所の引用である。以下、本事業において抽出された文献に関して論点にそって記載する。論文ごとの内容については、巻末の別添資料 3 を参照されたい。

3.3.1 酢酸トレンボロン

3.3.1.1 遺伝毒性

JECFA は *in vivo* の毒性データを根拠に、遺伝毒性を考えにくいと結論している。今回の文献調査においてもこれを覆すような知見は認められない。ただし、複数の *in vitro* 遺伝毒性試験の文献（Dorn et al., *Arch Toxicol.* 2008, Kayani et al., *Mutat Res.* 2008）が抽出されており、評価書への採用について検討を要する。

3.3.1.2 その他の項目

今回の文献調査においてエンドポイント、直接的なエピジェネティクスな影響、投与による間接的な影響に該当するような知見は認められない。

3.3.2 ゼラノール

3.3.2.1 遺伝毒性

JECFA は、ゼラノールの発がん作用が、そのエストロゲン様特性に拠るものであるとしている。今回の文献調査において JECFA の結論を覆すような、新たな知見は認められない。ただし、*in vivo* および *in vitro* 遺伝毒性試験の文献（Pylkkanen et al., *Mutat Res.* 1991）が抽出されており、評価書への採用について検討を要する。

3.3.2.2 エンドポイント

ゼラノールを投与した妊娠マウスの胎児吸収および早産の用量依存的な増加が認められたことを示した論文 (Wang et al., *Toxicology*. 2013) があり、NOAEL の検討が可能である。

3.3.2.3 投与による間接的な影響

今回の文献調査においてヒト、および、ウシの生体内ホルモン量の変化については新たな知見は認められない。ただし、マウスの生体内ホルモン量の変化を観察した論文 (Bo et al., *Int J Clin Exp Med*. 2015, Wang et al., *Toxicology*. 2013) が抽出されている。

3.3.2.4 その他の項目

今回の文献調査においてエンドポイント、直接的なエピジェネティクスな影響、投与による間接的な影響に関する新たな知見は認められない。

表 29-1、論点に沿ったまとめ（投与した酢酸トレンボロンそのものの残留によるリスク）

	EFSA 2007	JECFA 1989	文献検索の結果
投与した酢酸トレンボロンそのものの残留によるリスク			
遺伝毒性	（・ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究課題であり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、現れてきている状況であるとされた。）	ラット及びマウスの長期混餌投与試験及び短期試験の総合的バッテリーの両方の結果を踏まえると、TBA の遺伝毒性は考えにくいという結論に達した。	JECFA は <i>in vivo</i> の毒性データを根拠に、遺伝毒性を考えにくいと結論しており、これを覆すような知見は認められない。ただし、複数の <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験の文献が抽出されており、評価書への追記を検討要する。
エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> ・1999 年の評価において、閾値は設定することができないとされた。 ・2000、2002 及び 2007 年の再検討において、新しいデータは、リスクの特徴付けに対して有益な定量的情報ではないため、これまでの意見の改訂を必要とするものでないと判断した 	<p>以前に FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議は 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のホルモン無影響量に基づき、酢酸トレンボロン (TBA) の暫定的 ADI を 0-0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と設定した。</p> <p>ホルモン無影響量の設定に基づき安全性評価ができることと結論した。2$\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日をホルモン無影響量と設定した。</p> <p>豚を用いた TBA、α-TBOH 又は β-TBOH による 3 種のホルモンの試験結果の再評価を行った。以前去勢豚において決定されたホルモン無影響量である、β-TBOH 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び α-TBOH 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が確認された。</p> <p>豚を用いた 14 週間試験において、TBA について 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の無影響量に対して安全係数 100 を適用して、TBA に関する ADI は 0-0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重とされた。TBA に関するホルモン無影響量の 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日は、β-TBOH のホルモン無作用量の 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日より支持される。</p> <p>ホルモン作用を全く引き起こしていないレベル 豚: TBA の無影響量: 飼料中で 0.1 ppm、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に相当 サル: 17β-TBOH : 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 一日摂取許容量の推定 : 0-0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重</p>	特段新たな知見は認められない。
酢酸トレンボロンそのもののエビデンス的な影響	・ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究課題であり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、現れてきている状況であるとされた。	特段記載はない。	特段新たな知見は認められない。
ばく露時期に関する懸念	・ホルモン活性について、ライフステージの違いによって、ホルモンやホルモン様物質に対する感受性や応答性は異なることから、特に感受性が高い時期、出生前や周産期、思春前期、閉経後の時期における生殖や発達の影響を検討すべき。	さまざまな種の多様な成長段階で投与している実験を紹介しているもの、ばく露時期の違いによる影響の違いに関して議論した記載はない。	特段新たな知見は認められない。

表 29-2、論点に沿ったまとめ（酢酸トレンボロンの投与による間接的な影響）

	EFSA 2007	JECFA 1989	文献検索の結果
酢酸トレンボロンの投与による間接的な影響			
内因性ホルモン	<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究課題であり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、現れてきている状況であるとされた。 ・ホルモン活性について、ライフステージの違いによって、ホルモンやホルモン様物質に対する感受性や応答性は異なることから、特に感受性が高い時期、出生前や周産期、思春前期、閉経後の時期における生殖や発達の影響を検討すべき。 ・in vitroの系において、ゼラノール、トレンボロン及びMGAのエストロゲン、アンドロゲン及びプロゲステロン受容体への親和性並びに遺伝子発現調節についての作用は、細胞増殖及びアポトーシスについての作用と同様に、最も活性の高い天然ホルモンと同等か、それ以上である。これらの in vivo の系における作用の重要性に関して、食肉中残留に伴うばく露レベルでの知見は不足している。 ・調査から得られるデータがないため、成長促進ホルモンの残留によるばく露量を定量することはできない。とりわけ、牛におけるトレンボロン、ゼラノール及びMGAの代謝に関するデータ、及び肉牛生産において実際の使用条件下での成長促進ホルモンを使用した場合の、組織中の残留量及びその性質のデータは、評価するには不十分である。 ・成長促進ホルモンの使用を認可した国における、実際の使用条件下での牛可食組織中の残留物の量及び性質を測定する調査がなされていない。レッドミートの消費とホルモン依存性の乳がん及び前立腺がんの間の相関を示唆する疫学データが増えてきている。しかし、多くの交絡因子が存在するため、肉中のホルモン残留による寄与がどの程度であるかは、これらの研究からは定量化できない。 	<p>ヒト、および、ウシの生体体ホルモン量の変化については記載がないが、ブタについて記載がある。</p> <p>・ブタにおいて2つの文献により、LH、テストステロン、エストラジオール17βおよびプロゲステロンの変化を見た実験が記載されている。LH、エストラジオール17βは減少している。テストステロンは増加している。プロゲステロンは発情周期の変動に伴うバラツキのため、増減について記載されていない。</p> <p>・ホルモンレベルの変化により間接的な影響、ばく露時期に関する懸念、エピジェネティックな影ばく露時期に関する懸念及びジェネティックな影響については、特に記載はない。</p>	<p>特段新たな知見は認められない。</p>
ウシの生体内ホルモン量の変化			
ヒトのホルモン作用への影響			
ばく露時期に関する懸念、エピジェネティックな影ばく露時期に関する懸念エピジェネティックな影響			

表 30-1、論点に沿ったまとめ（投与したゼラノールそのものの残留によるリスク）

	EFSA 2007	JECFA 1987	文献検索の結果
投与したゼラノールそのものの残留によるリスク			
遺伝毒性	（・ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究課題であり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、現れてきている状況であるとされた。）	ゼラノールは、ラットにおいて、他の生殖パラメーターに変化を引き起こさず、また、マウス又はラットに催奇形性はなかった。ゼラノール並びにその代謝物ゼアララノン（zearalanone）及びタレノール（taleranol）は、細菌及び哺乳動物実験系を使った多くの試験において、変異原性を示さなかった。ゼラノール（特殊な濃度ではない）は、Rec-assay 試験（枯草菌）で陽性結果を示し、また、タレノール（taleranol）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた試験の非活性化下で陽性結果を示したが、活性化存在下では陰性であった。ゼラノールの発がん作用は、そのエストロゲン様特性に関係しており、また、腫瘍に対するホルモンの無影響量（no-hormonal-effect level）の決定から、ばく露される際の安全レベルの推定が可能になるであろうと結論した。	JECFA の結論を覆すような、新たな知見は認められない。ただし、in vivo および in vitro 遺伝毒性試験の文献が抽出されており、評価書への追記について検討を要する。
エンドポイント	1999 年の評価において、閾値は設定することができないとされた。 ・2000、2002 及び 2007 年の再検討において、新しいデータは、リスクの特徴付けに対して有益な定量的情報ではないため、これまでの意見の改訂を必要とするものでないと判断した	卵巣摘出（ovariectomized）された雌カニクイザルにおけるホルモンの無影響量（no-hormonal-effect level）は、0.05mg/kg 体重/日であった。このモデルは、ヒト集団（human population）に関連しており、卵巣摘出雌カニクイザルがエストロゲン様物質に高い感受性を示すことから、ヒトにおける一日摂取許容量（ADI）を設定する基礎として、この試験を使用することによる従来のアプローチ法を採用できると結論した。ホルモン作用を引き起こさないレベル：サル：0.05 mg/kg 体重/日一日摂取許容量の推定：0~0.5 μg/kg 体重	ゼラノールを投与した妊娠マウスの胎児吸収および早産の用量依存的な増加が認められたことを示した論文（Wang et al., Toxicology, 2013）があり、NOAEL の評価が可能
ゼラノールそのもののエピジェネティクスな影響	・ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究課題であり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、現れてきている状況であるとされた。	特段記載はない。	特段新たな知見は認められない。
ばく露時期に関する懸念	・ホルモン活性について、ライフステージの違いによって、ホルモンやホルモン様物質に対する感受性や応答性は異なることから、特に感受性が高い時期、出生前や周産期、思春前期、閉経後の時期における生殖や発達の影響を検討すべき。	特段記載はない。	特段新たな知見は認められない。

表 30-2、論点に沿ったまとめ（ゼラノールの投与による間接的な影響）

	EFSA 2007	JECFA 1987	文献検索の結果
ゼラノールの投与による間接的な影響			
内因性ホルモン	<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイドホルモンの複雑な作用機構を理解することは、未だ科学的な研究課題であり、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見が、現れてきている状況であるとされた。 ・ホルモン活性について、ライフステージの違いによって、ホルモンやホルモン様物質に対する感受性や応答性は異なることから、特に感受性が高い時期、出生前や周産期、思春前期、閉経後の時期における生殖や発達の影響を検討すべき。 ・in vitroの系において、ゼラノール、トレンボロン及びMGAのエストロゲン、アンドロゲン及びプロゲステロン受容体への親和性並びに遺伝子発現調節についての作用は、細胞増殖及びアポトーシスについての作用と同様に、最も活性の高い天然ホルモンと同等か、それ以上である。これらのin vivoの系における作用の重要性に関して、食肉中残留に伴うばく露レベルでの知見は不足している。 ・調査から得られるデータがないため、成長促進ホルモンの残留によるばく露量を定量することはできない。とりわけ、牛におけるトレンボロン、ゼラノール及びMGAの代謝に関するデータ、及び肉牛生産において実際の使用条件下での成長促進ホルモンを使用した場合の、組織中の残留量及びその性質のデータは、評価するには不十分である。 ・成長促進ホルモンの使用を認可した国における、実際の使用条件下での牛可食組織中の残留物の量及び性質を測定する調査がなされていない。レッドミートの消費とホルモン依存性の乳がん及び前立腺がんの間の相関を示唆する疫学データが増えてきている。しかし、多くの交絡因子が存在するため、肉中のホルモン残留による寄与がどの程度であるかは、これらの研究からは定量化できない。 	<p>ヒト、および、ウシの生体体ホルモン量の変化についての記載はないが、サルについては、以下の記載がある。</p> <p>成熟雄カニクイザルに、ゼラノールを13週間、毎日投与した。血清中のTSH及びFSH濃度には、化合物に起因する変化はみられなかった。テストステロン濃度は、個々の動物で大きな変動はあったが、化合物に起因する作用は認められなかった。</p> <p>正常な成獣雌カニクイザルに経口投与によりTSH、FSH、エストラジオール又はプロゲステロンの血清濃度に影響はみられなかった。</p> <p>成熟雌アカゲザルに、ゼラノールを3月経周期間又は111日間、毎日投与した。血清エストラジオール濃度は有意に減少した。</p> <p>雌カニクイザル（両側卵巣摘出）にゼラノールを13週間経口投与した。血清中のTSHの血清濃度に化合物に起因する作用は観察されなかった。FSH値はバラツキを示し、一貫した減少は観察されなかった。</p>	<p>ヒト、および、ウシの生体内ホルモン量の変化については新たな知見は認められない。ただし、マウスの生体内ホルモン量の変化を観察した論文(Bo et al., <i>Int J Clin Exp Med</i>, 2015; Wang et al., <i>Toxicology</i>, 2013)が抽出されている。</p>
ウシの生体内ホルモン量の変化			
ヒトのホルモン作用への影響			
ばく露時期に関する懸念、エピジェネティックな影響、ばく露時期に関する懸念エピジェネティックな影響			

3.4 代謝経路に関するまとめ

今回の文献調査において、薬物動態（代謝経路を含む）に関して、酢酸トレンボロン、ゼラノールのどちらについても複数の文献が抽出された。これらの文献について記述する。なお、毒性やホルモン作用に関する文献は定量的な評価が多く、複数の文献をまとめて記載するのに不向きであるため、詳細は別添資料3の論文概要を参照されたい。

3.4.1 酢酸トレンボロン

酢酸トレンボロンは、ヒトまたは動物に投与され、体内に入ると急速に加水分解されて、トレンボロンに代謝される。トレンボロンには光学異性体があり、 α -トレンボロンおよび β -トレンボロンの2つのエピマーが存在する。体内においては、組織ごとに主に存在するエピマーが異なることが、JECFAの評価書²⁴においても記載されている。JECFAの評価書に記載された組織ごとの主なエピマーを下表（表31）にまとめた。

表 31、組織中の主な酢酸トレンボロン代謝産物の種類に関する情報のとりまとめ（JECFA 評価書中の情報）

生物種	投与経路	検出対象部位・検体	検出された主な代謝産物
ウシ	皮下（埋め込み）	排泄物、胆汁、肝臓	α -トレンボロン
		筋肉、脂肪	β -トレンボロン
ラット	静脈内投与	胆汁	β -トレンボロン

今回の文献調査においては、酢酸トレンボロンの組織ごとの主な代謝産物について記述された論文（Blackwell et al., *Environ Toxicol Chem*, 2014; MacNeil et al., *J AOAC Int.* 2008; Spranger et al., *J Chromatogr.* 1991）が3本抽出された。これらの情報を下表（表32）にまとめた。

表 32、組織中の主な酢酸トレンボロン代謝産物の種類に関する情報のとりまとめ（抽出された文献）

生物種	投与経路	検出対象部位・検体	検出された主な代謝産物
ヒト	経口	尿*	α -トレンボロン （グルクロン酸抱合体）
ウシ	皮下	肝臓、尿、糞	α -トレンボロン
		筋肉、血液*	β -トレンボロン

*JECFAの評価書に記載がない知見。

JECFA の評価書に記載のなかった知見については、ヒトに酢酸トレンボロンを投与した際に尿中に排出される主な代謝産物が α -トレンボロンであること (Spranger et al., *J Chromatogr.* 1991)、および、ウシの血中の主な代謝産物が β -トレンボロンであること (Blackwell et al., *Environ Toxicol Chem*, 2014) が記載された論文が抽出されている。

3.4.2 ゼラノール

ゼラノールは、ヒトまたは動物に投与された後、体内ではグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体を形成することが JECFA の評価書⁶においても記載されている。今回の文献調査において、同様の知見が記載された文献が 3 報 (Pfeiffer et al., *Mol Nutr Food Res.* 2010, Bories et al., *Drug Metab Dispos.* 1991, Bories et al., *J Chromatogr.* 1989) 抽出され、代謝経路に関するエビデンスの充実ができた。

その他、ゼラノールの代謝産物の安定性に関する文献 (Hildebrand et al., *Toxicol Lett.* 2010) が抽出された。ヒト肝臓由来ミクロソームおよびヒト CYP 群のリコンビナントタンパク質を用いた実験により、カテコール構造および、キノン構造を持った代謝物の生成が示されている。また、当該文献では、当該代謝物の不安定性と DNA 付加体の形成の可能性も示唆されている。

参考文献および参考ウェブサイト一覧（原著論文以外）

1. “FAS 23-JECFA 32/73” JECFA による酢酸トレンボロンの Tox Monograph(1987 年 発刊)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v23je03.htm>
2. “FNP 41/1-JECFA 32/30 ” JECFA による酢酸トレンボロンの残留のレポート(1987 年 発刊)
http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/vetdrug/docs/41-1-trenbolone_acetate.pdf
3. “FAS 25-JECFA 34/101” JECFA による酢酸トレンボロンの Tox Monograph(1989 年 発刊)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je08.htm>
4. “FNP 41/2-JECFA 34/30 ” JECFA による酢酸トレンボロンの残留のレポート(1989 年 発刊)
http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/vetdrug/docs/41-2-trenbolone_acetate.pdf
5. “FAS 23-JECFA 32/123” JECFA によるゼラノールの Tox Monograph(1987 年 発刊)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v23je04.htm>
6. “FNP 41-JECFA 32/38” JECFA によるゼラノールの残留のレポート(1987 年 発刊)
http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/vetdrug/docs/41-1-zeranol.pdf
7. ルトラール錠インタビューフォーム、富士製薬工業株式会社
http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/670109_2478001F1040_2_001_1F
8. 米国 Toxicology network の HSDB に記録された CHLORMADINONE ACETATE の ページ、Therapeutic Uses の欄 <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3591>
9. “CHLORMADINONE SUMMARY REPORT” 欧州医薬品庁
https://www.ema.europa.eu/documents/mrl-report/chlormadinone-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
10. “CFR - Code of Federal Regulations Title 21” 食品医薬品局 (FDA)
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=216.24>
11. “List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the medicinal products, routes of administration, marketing authorisation holders in the member states” 欧州医薬品庁
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141211130514/anx_130514_en.pdf
12. KMLE 医学検索エンジン（韓国）の「Prostal-L SR Tab. 50mg」のページ
<http://www.kmle.co.kr/viewDrug.php?m=%B6%F3%BD%C4&inx=19756&c=3d060ed00fcf17c8c0b93dfff7c36566>
13. ジースインプラント添付文書、あすかアニマルヘルス（株）

- http://www.maff.go.jp/nval/tenpubunsyo/pdf/g_s_implant.pdf
14. “IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS VOLUME 72 HORMONAL CONTRACEPTION AND POST-MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY” 国際がん研究機関
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono72.pdf>
 15. “Combined hormonal contraceptives” (複合経口避妊薬全体のリスク評価情報のポータルサイトのウェブページ) 欧州医薬品庁
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/combined-hormonal-contraceptives>
 16. “Start of review of combined hormonal contraceptives containing chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, tonogestrel, gestodene, norgestrol, norelgestromin or norgestimate” 欧州医薬品庁,
https://www.ema.europa.eu/documents/referral/combined-hormonal-contraceptives-article-31-referral-review-started_en.pdf
 17. “PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks” 欧州医薬品庁
https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/prac-confirms-benefits-all-combined-hormonal-contraceptives-chcs-continue-outweigh-risks_en.pdf
 18. ” Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products” p15-16 欧州医薬品庁
https://www.ema.europa.eu/documents/referral/combined-hormonal-contraceptives-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf
 19. “Annex IV Conditions to the marketing authorisations” 欧州医薬品庁
https://www.ema.europa.eu/documents/referral/combined-hormonal-contraceptives-article-31-referral-annex-iv_en.pdf
 20. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)” 欧州医薬品庁
https://www.ema.europa.eu/documents/psusa/chlormadinone-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000677/201611_en.pdf
 21. “Fact Sheet TOXNET®: Toxicology Data Network” Toxicology Data Network
<https://toxnet.nlm.nih.gov/help/newtoxnet/toxnetfs.html>
 22. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS vol.6 “Sex Hormones” 国際がん研究機関(IARC)
<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono6.pdf>
 23. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO

- HUMANS vol.21 “Sex Hormones (II)” 国際がん研究機関(IARC)
<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono21.pdf>
24. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Supplement 7 “Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42” 国際がん研究機関(IARC)
<https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-80/>
25. “化学物質の内分泌かく乱作用 信頼性評価及び試験の実施状況” 環境省（日本）
<https://www.env.go.jp/chemi/end/substances.html>
26. “酢酸クロルマジノン（CAS no. 302-22-7）文献信頼性評価結果” 環境省（日本）
https://www.env.go.jp/chemi/end/substances/034_RE_JP_Chormadinoneacetate.pdf
27. “Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain (CONTAM) related to hormone residues in bovine meat and meat products” *The EFSA Journal* (2007) 510, 1-62
http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/510.pdf
28. “OPINION OF THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON VETERINARY MEASURES RELATING TO PUBLIC HEALTH ASSESSMENT OF POTENTIAL RISKS TO HUMAN HEALTH FROM HORMONE RESIDUES IN BOVINE MEAT AND MEAT PRODUCTS” EUROPEAN COMMISSION
https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_meat_hormone-out21_en.pdf
29. “REVIEW OF SPECIFIC DOCUMENTS RELATING TO THE SCVPH OPINION OF 30 APRIL 99 ON THE POTENTIAL RISKS TO HUMAN HEALTH FROM HORMONE RESIDUES IN BOVINE MEAT AND MEAT PRODUCTS” EUROPEAN COMMISSION
https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_meat_hormone-out50_en.pdf
30. “OPINION OF THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON VETERINARY MEASURES RELATING TO PUBLIC HEALTH ON Review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products” EUROPEAN COMMISSION
https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_meat_hormone-out50_en.pdf
31. “資料 5” 191 回動物医薬品専門調査会等資料、内閣府食品安全委員会
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20161128do1&fileId=150>
32. “ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼

料添加物に係る食品健康影響評価に関する調査報告書 酢酸トレンボロン” 内閣府
食品安全委員会事務局 平成 23 年度食品安全確保総合調査

<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=cho20120030001&fileId=010>

33. “ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する調査報告書 ゼラノール” 内閣府食品安全委員会事務局 平成 23 年度食品安全確保総合調査

<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=cho20120030001&fileId=019>

参考文献（原著論文）

- クロルマジノン酢酸エステル関連の原著論文
表 7 (p11) および表 9 (p13) 参照
- 酢酸トレンボロンおよびゼラノール関連の原著論文
表 3, 4 (p8) 参照

別添資料一覧

別添資料 1 : 1 次選抜された文献 (酢酸トレンボロン)

別添資料 2 : 1 次選抜された文献 (ゼラノール)

別添資料 3 : 論文の概要 (評価書への記載骨子案)

別添資料 1 : 1 次選抜された文献 (酢酸トレンボロン)

PMID	ジャーナル名, 発行年	著者名	論文タイトル
26581765	Steroids. 2016	Elgendy R, Giantin M, Montesissa C, Dacasto M.	The transcriptome of muscle and liver is responding differently to a combined trenbolone acetate and estradiol implant in cattle.
26440329	J Anim Sci. 2015	Thornton KJ, Kamange-Sollo E, White ME, Dayton WR.	Role of G protein-coupled receptors (GPCR), matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP2 and MMP9), heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (hbEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), erbB2, and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) in trenbolone acetate-stimulated bovin. satellite cell proliferatio.
26231238	Curr Environ Health Rep. 2015	Nachman KE, Smith TJ.	Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk.
25554582	Steroids. 2015	Donner DG, Beck BR, Bulmer AC, Lam AK, Du Toit EF.	Improvements in body composition, cardiometabolic risk factors and insulin sensitivity with trenbolone in normogonadic rats.
25461682	Toxicol Appl Pharmacol. 2015	Ma F, Liu D.	17 β -trenbolone, an anabolic-androgenic steroid as well as an environmental hormone, contributes to neurodegeneration.
25244153	Environ Toxicol Chem. 2014	Blackwell BR, Brown TR, Broadway PR, Buser MD, Brooks JC, Johnson BJ, Cobb GP, Smith PN.	Characterization of trenbolone acetate and estradiol metabolite excretion profiles in implanted steers.
24987078	J Anim Sci. 2014	Parr SL, Brown TR, Ribeiro FR, Chung KY, Hutcheson JP, Blackwell BR, Smith PN, Johnson BJ.	Biological responses of beef steers to steroidal implants and zilpaterol hydrochloride.
21383041	J Anim Sci. 2011	Geary TW, Wells KJ, deAvila DM, deAvila J, Conforti VA, McLean DJ, Roberts AJ, Waterman RW, Reeves JJ.	Effects of immunization against luteinizing hormone-releasing hormone and treatment with trenbolone acetate on reproductive function of beef bulls and steers.
21325062	Physiol Genomics. 2011	De Jager N, Hudson NJ, Reverter A, Wang YH, Nagaraj SH, Cafe LM, Greenwood PL, Barnard RT, Kongsuwan KP, Dalrymple BP.	Chronic exposure to anabolic steroids induces the muscle expression of oxytocin and a more than fiftyfold increase in circulating oxytocin in cattle.

PMID	ジャーナル名, 発行年	著者名	論文タイトル
25961197	Horm Mol Biol Clin Investig. 2010	Becker C, Riedmaier I, Reiter M, Tichopad A, Pfaffl MW, Meyer HH.	Effect of trenbolone acetate plus estradiol on transcriptional regulation of metabolism pathways in bovine liver.
18676717	J Anim Sci. 2008	Pampusch MS, White ME, Hathaway MR, Baxa TJ, Chung KY, Parr SL, Johnson BJ, Weber WJ, Dayton WR.	Effects of implants of trenbolone acetate, estradiol, or both, on muscle insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, estrogen receptor- α , and androgen receptor messenger ribonucleic acid levels in feedlot steers.
18567315	J AOAC Int. 2008	MacNeil JD, Reid J, Fedeniuk RW.	Distribution of trenbolone residues in liver and various muscle groups of heifers that received multiple implants at the recommended site of application.
18069048	Mutat Res. 2008	Kayani MA, Parry JM.	The detection and assessment of the aneugenic potential of selected oestrogens, progestins and androgens using the in vitro cytokinesis blocked micronucleus assay.
17931805	Toxicol Lett. 2007	Hotchkiss AK, Furr J, Makynen EA, Ankley GT, Gray LE Jr.	In utero exposure to the environmental androgen trenbolone masculinizes female Sprague-Dawley rats.
17764006	Arch Toxicol. 2008	Dorn SB, Bolt HM, Thevis M, Diel P, Degen GH.	Induction of micronuclei in V79 cells by the anabolic doping steroids tetrahydrogestrinone and trenbolone.
16543582	J Anim Sci. 2006	Mader TL, Kreikemeier WM.	Effects of growth-promoting agents and season on blood metabolites and body temperature in heifers.
12441365	Toxicol Sci. 2002	Wilson VS, Lambright C, Ostby J, Gray LE Jr.	In vitro and in vivo effects of 17 β -trenbolone: a feedlot effluent contaminant.
7788850	Carcinogenesis. 1995	Tsutsui T, Komine A, Huff J, Barrett JC.	Effects of testosterone, testosterone propionate, 17 β -trenbolone and progesterone on cell transformation and mutagenesis in Syrian hamster embryo cells.
7941846	Zentralbl Veterinarmed B. 1994	Lopez-Bote C, Sancho G, Martinez M, Ventanas J, Gazquez A, Roncero V.	Trenbolone acetate induced changes in the genital tract of male pigs.
1874853	J Chromatogr. 1991	Spranger B, Metzler M.	Disposition of 17 β -trenbolone in humans.
1802116	Histol Histopathol. 1991	Rodriguez Barbudo M, Mendez Sanchez A, Blanco Rodriguez A.	Comparative morphological studies of lamb and calf Sertoli cells treated with anabolic agents.

PMID	ジャーナル名, 発行年	著者名	論文タイトル
2170557	J Endocrinol. 1990	Sillence MN, Rodway RG.	Effects of trenbolone acetate and testosterone on growth and on plasma concentrations of corticosterone and ACTH in rats.

別添資料2 1次選抜された文献（ゼラノール）

PMID	ジャーナル名, 発行年	著者名	論文タイトル
27224899	Toxicol In Vitro. 2016	Zhu Y, Yao X, Leung LK.	Zeranol induces COX-2 expression through TRPC-3 activation in the placental cells JEG-3.
27220457	Mol Med Rep. 2016	Zhong S, Liu S, Chen S, Lin H, Wang W, Qin X.	Zeranol stimulates proliferation and aromatase activation in human breast preadipocytes.
26884912	Int J Clin Exp Med. 2015	Bo C, Zhao W, Jia Q, Yang Z, Sai L, Zhang F, Du Z, Yu G, Xie L, Zhang Z.	Effects of α -zearalanol on spermatogenesis and sex hormone levels of male mice.
26231238	Curr Environ Health Rep. 2015	Nachman KE, Smith TJ.	Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk.
25944420	J Bone Miner Metab. 2016	Zong S, Zeng G, Fang Y, Peng J, Zou B, Gao T, Zhao J.	The effects of α -zearalanol on the proliferation of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation into osteoblasts.
25824341	Anim Reprod Sci. 2015	Nakamura U, Rudolf FO, Pandey K, Kadokawa H.	The non-steroidal mycoestrogen zeranol suppresses luteinizing hormone secretion from the anterior pituitary of cattle via the estradiol receptor GPR30 in a rapid, non-genomic manner.
24120472	Toxicology. 2013	Wang Y, Li L, Wang CC, Leung LK.	Effect of zeranol on expression of apoptotic and cell cycle proteins in murine placentae.
23538034	Toxicol Lett. 2013	Wang Y, Tan W, Leung LK.	Zeranol upregulates corticotropin releasing hormone expression in the placental cell line JEG-3.
23496416	Endocr Res. 2013	Shidaifat F, Kulp SK, Lin YC.	Zeranol induces deleterious effects on the testes and the prostate gland of mature rats.
21773701	J Bone Miner Metab. 2012	Zong S, Wei B, Xiong C, Zhao Y, Zeng G.	The role of α -zearalanol in reversing bone loss induced by ovarian hormone deficiency in rats.
21635213	J Enzyme Inhib Med Chem. 2012	Gencer N, Ergun A, Demir D.	In vitro effects of some anabolic compounds on erythrocyte carbonic anhydrase I and II.
21318220	Int J Oncol. 2011	Ye W, Xu P, Zhong S, Jen R, Threlfall WR, Frasure CV, Feng E, Li H, Lin SH, Liu JY, Lin YC.	In vitro transformation of MCF-10A cells by sera harvested from heifers two months post-Zeranol implantation.
24278538	Toxicol Res. 2010	Jeong SH, Kang D, Lim MW, Kang CS, Sung HJ.	Risk assessment of growth hormones and antimicrobial residues in meat.

PMID	ジャーナル名, 発行年	著者名	論文タイトル
22993626	Exp Ther Med. 2010	Ye W, Xu P, Zhong S, Threlfall WR, Frasure C, Feng E, Li H, Lin SH, Liu JY, Lin YC.	Serum harvested from heifers one month post- zeranol implantation stimulates MCF-7 breast cancer cell growth.
20397195	Mol Nutr Food Res. 2010	Pfeiffer E, Hildebrand A, Mikula H, Metzler M.	Glucuronidation of zearalenone , zeranol and four metabolites in vitro: formation of glucuronides by various microsomes and human UDP-glucuronosyltransferase isoforms.
19931366	Toxicol Lett. 2010	Hildebrand A, Pfeiffer E, Metzler M.	Aromatic hydroxylation and catechol formation: a novel metabolic pathway of the growth promotor zeranol .
17097287	J Steroid Biochem Mol Biol. 2007	Takemura H, Shim JY, Sayama K, Tsubura A, Zhu BT, Shimoi K.	Characterization of the estrogenic activities of zearalenone and zeranol in vivo and in vitro.
16889910	Anim Reprod Sci. 2007	Trout WE, Herr CT, Richert BT, Singleton WL, Haglof SA, Diekman MA.	Effects of Zeranol upon luteal maintenance and fetal development in peripubertal gilts.
15875766	In Vivo. 2005	Nikaido Y, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A.	Effects of prepubertal exposure to xenoestrogen on development of estrogen target organs in female CD-1 mice.
15646816	In Vivo. 2004	Yuri T, Nikaido Y, Shimano N, Uehara N, Shikata N, Tsubura A.	Effects of prepubertal zeranol exposure on estrogen target organs and N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats.
15569208	Breast J. 2004	Liu S, Lin YC.	Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranol and estradiol-17beta.
12296986	Xenobiotica. 2002	Lange IG, Daxenberger A, Meyer HH, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Veeramachaneni DN.	Quantitative assessment of foetal exposure to trenbolone acetate, zeranol and melengestrol acetate, following maternal dosing in rabbits.
11398999	APMIS. 2001	Metzler M, Pfeiffer E.	Genotoxic potential of xenobiotic growth promoters and their metabolites.
11331656	Hum Reprod. 2001	Le Guevel R, Pakdel F.	Assessment of oestrogenic potency of chemicals used as growth promoter by in-vitro methods.
9114959	Can J Vet Res. 1997	Perez-Martinez C, Ferreras-Estrada MC, Garcia-Iglesias	Effects of in utero exposure to nonsteroidal estrogens on mouse testis.

PMID	ジャーナル名, 発行年	著者名	論文タイトル
		MJ, Bravo-Moral AM, Espinosa-Alvarez J, Escudero-Diez A.	
8814535	J Comp Pathol. 1996	Perez-Martinez C, Garcia-Iglesias MJ, Ferreras-Estrada MC, Bravo-Moral AM, Espinosa-Alvarez J, Escudero-Diez A.	Effects of in-utero exposure to zeranol or diethylstilboestrol on morphological development of the fetal testis in mice.
8599523	Am J Vet Res. 1995	Perez-Martinez C, Garcia-Iglesias MJ, Bravo-Moral AM, Ferreras-Estrada MC, Martinez-Rodriguez JM, Escudero-Diez A.	Effect of diethylstilbestrol or zeranol on fetal development, gestation duration, and number of offspring in NMRI mice.
1719410	Mutat Res. 1991	Pylkkanen L, Jahnukainen K, Parvinen M, Santti R.	Testicular toxicity and mutagenicity of steroidal and non-steroidal estrogens in the male mouse.
1673387	Drug Metab Dispos. 1991	Bories GF, Perdu-Durand EF, Sutra JF, Tulliez JE.	Evidence for glucuronidation and sulfation of zeranol and metabolites (talernanol and zearalanone) by rat and pig hepatic subfractions.
2745648	J Chromatogr. 1989	Bories G, Suarez AF.	Profiling of free and conjugated [³ H] zeranol metabolites in pig plasma.
2745641	J Chromatogr. 1989	Metzler M.	Metabolism of some anabolic agents: toxicological and analytical aspects.

[文献 T60]

Improvements in body composition, cardiometabolic risk factors and insulin sensitivity with trenbolone in normogonadic rats.

Donner DG, Beck BR, Bulmer AC, Lam AK, Du Toit EF.

Steroids. 2016 Feb;106:1-8

[記載骨子案]

その他の試験（体組成および循環代謝リスクへの影響、ラット）

酢酸トレンボロンの投与が体組成および循環代謝リスクに与える影響を理解するために、ラット（Wistar系、雄、12週齢、6匹/群）に酢酸トレンボロン（2 mg/kg/day）または溶媒（コントロール群）を6週間連続で皮下投与し、体組成変化、臓器重量、血清脂質プロファイル、組織学的形態が調べられた。

DEXA（dual-energy X-ray absorptiometry）法による体組成測定では、コントロール群では、脂肪が増加し（34 ± 7%）した。酢酸トレンボロン投与群では、脂肪が減少し（37 ± 6%）、脂肪を除いた体重は11 ± 4%増加した。

血清トリグリセリド、HDL、LDLは酢酸トレンボロン投与群ではそれぞれ62%、57%および78%減少した。

酢酸トレンボロン投与群の前立腺の組織学検査では、前立腺組織重量の増加（コントロール群比で149%）を伴った、良性の過形成が観察された。心臓および肝臓に対する有害事象は観察されなかった。

[文献 T70]

Characterization of trenbolone acetate and estradiol metabolite excretion profiles in implanted steers.

Blackwell BR, Brown TR, Broadway PR, Buser MD, Brooks JC, Johnson BJ, Cobb GP, Smith PN.

Environ Toxicol Chem. 2014 Dec;33(12):2850-8

[記載骨子案]

代謝 (ウシ)

酢酸トレンボロン(200mg)とエストラジオール(40mg)の合剤を皮下投与されウシ (British と Continental の交雑種、去勢雄、体重 255kg から 404kg、8頭) の血液、尿および糞から、酢酸トレンボロン代謝物がメチル tert-ブチルエーテルで抽出された後、LC-MS 法によって解析された。

尿および糞では、 17α -trenbolone が主要な代謝物であった。血清中の主要な代謝物は 17β -trenbolone であり、酢酸トレンボロンを投与されたすべてのウシの血清から検出された。

[文献 T226]

Distribution of trenbolone residues in liver and various muscle groups of heifers that received multiple implants at the recommended site of application.

MacNeil JD, Reid J, Fedeniuk RW.

JAOAC Int. 2008 May-Jun;91(3):670-4

[記載骨子案]

薬物動態（分布、ウシ）

ウシ（品種不明、未成熟雌、20頭）に酢酸トレンボロンにインプラントで皮下投与（3個または4個/頭、インプラント用量140mg/個）し、投与後30日の肝臓中および複数部位（臀部、腰、肩、首）の筋肉中の酢酸トレンボロン代謝物が検討された。結果を表に示した。肝臓中の主な残留物は 17α -trenboloneであり、筋肉中の主な残留物は 17β -trenboloneであった。 17α -trenboloneの含有量は、肝臓中で 4.3 ± 2.3 ng/gであったが、筋肉組織中では0.4 ng/g未満であった。

組織	N数	17α -trenbolone 濃度 ng/g		17β -trenbolone 濃度 ng/g	
		陽性数	検出値幅	陽性数	検出値幅
肝臓	20	20	0.7-11.6	11	ND-2.7
首部筋肉	20	4	ND-0.2	20	0.2-0.5
肩部筋肉	20	2	ND-<0.2	20	<0.2-0.4
腰部筋肉	20	0	ND	20	<0.2-0.6
臀部筋肉	20	13	ND-<0.2	20	ND-1.0

表：酢酸トレンボロンをインプラントしたウシの肝臓および筋肉中に残留した 17α -trenboloneおよび 17β -trenboloneの濃度

[文献 T240]

The detection and assessment of the aneugenic potential of selected oestrogens, progestins and androgens using the in vitro cytokinesis blocked micronucleus assay.

Kayani MA, Parry JM.

Mutat Res. 2008 Mar 12;651(1-2):40-5

[記載骨子案]

In vitro 遺伝毒性

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	ヒト MCL-5 細胞 (遺伝子改変あり*1)	20 ~ 26 $\mu\text{g/ml}^{*2}$	陽性
	ヒト WILL3 細胞	20 ~ 26 $\mu\text{g/ml}^{*2}$	陰性

*1: ヒトシトクロム遺伝子である CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、および CYP2E1 ならびに microsomal epoxide hydrolase が恒常発現している。

*2: トレンボロンとして添加

[文献 T247]

Induction of micronuclei in V79 cells by the anabolic doping steroids tetrahydrogestrinone and trenbolone.

Dorn SB, Bolt HM, Thevis M, Diel P, Degen GH.

Arch Toxicol. 2008 Apr;82(4):257-63

[記載骨子案]

In vitro 遺伝毒性

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	ハムスター-V79 細胞	3 ~ 100 $\mu\text{M}^{\ast 1}$	陽性 ^{*2}

*1: 17 β トレンボロンとして添加

*2: 異数性誘発性優位であること示された。

[文献 T321]

In vitro and in vivo effects of 17beta-trenbolone: a feedlot effluent contaminant.

Wilson VS, Lambright C, Ostby J, Gray LE Jr.

Toxicol Sci. 2002 Dec;70(2):202-11.

[記載骨子案]

ラット<参考資料>

酢酸トレンボロンがアンドロゲン反応性組織に対しテストステロンと同程度のアンドロゲン作用を有するか検討するため少数のラット (Sprague Dawley 種、未成熟去勢雄) にてハーシュバーガーアッセイが実施された。

テストステロン プロピオネート (12.5、25、50、100、200 μ g/匹・日、10日間、各群4匹) または、酢酸トレンボロン (50、100、200 μ g/匹・日、10日間、各群3匹) が皮下投与された。

組織重量に対する酢酸トレンボロンの皮下投与の作用として、200 μ g/日投与群でのみ、腹側前立腺、SVCG、カウパー腺の組織重量が有意に増加した。球海綿体筋 (LABC) は全ての酢酸トレンボロンの皮下投与群で組織重量が有意に増加した。一方、副腎の組織重量は減少した。

酢酸トレンボロンの経口投与によるアンドロゲン作用を検討するため酢酸トレンボロン (0.1、1、20、50 mg/kg・日、10日間、各群3匹) が経口投与された。酢酸トレンボロンの経口投与による組織重量増加作用は、皮下投与群に対する作用と比較して弱く、球海綿体筋 (LABC)、陰茎亀頭に対する作用での比較では約100分の1、腹側前立腺、SVCGに対する作用の比較では約80分の1の力価であった。

[文献 T389]

Effects of testosterone, testosterone propionate, 17 beta-trenbolone and progesterone on cell transformation and mutagenesis in Syrian hamster embryo cells.

Tsutsui T, Komine A, Huff J, Barrett JC.

Carcinogenesis. 1995 Jun;16(6):1329-33.

[記載骨子案]

In vitro 遺伝毒性

検査項目	試験対象	用量	結果
染色体異常誘発性 (染色体異常、異数 性細胞)	ハムスター-SHE 細胞	1~30 μ g/ml*1	陰性

*1: 17 β トレンボロンとして添加

[文献 T424]

Disposition of 17 beta-trenbolone in humans.

Spranger B, Metzler M.

J Chromatogr. 1991 Apr 5;564(2):485-92.

[記載骨子案]

代謝 (ヒト)

ヒト (性別不明、人数不明) に、放射性ラベルされた [6,7-³H] 標識 β トレンボロンをハンバーガーに注入して食させることで経口投与し、尿を 72 時間に渡って採取した。

放射活性の排泄率は、24 時間までに約 50% であった。尿を酸化アルミニウム (中性アルミナ) を用いたカラムクロマトグラフィーにより分離し、分画ごとの放射活性の割合を測定した結果、主要な放射活性は、グルクロン酸抱合体 (54.7%) 分画にあり、硫酸抱合体、遊離型それぞれの分画の放射活性の割合は、20.9% および 24.4% であった。

各分画 (抱合体分画は酵素処理にて、脱抱合したもの) に含まれる代謝物を逆相カラムグラフィーにて解析した。硫酸抱合体分画は、おもに 2 つの未知代謝物より構成されていた。遊離型分画は、β トレンボロン、α トレンボロン、トレンジオンおよび複数の極性代謝物より構成されていた。グルクロン酸抱合体分画は、主に α トレンボロンと少量の β トレンボロンより構成されていた。

[文献 Z22]

Effects of α -zearalanol on spermatogenesis and sex hormone levels of male mice.

Bo C, Zhao W, Jia Q, Yang Z, Sai L, Zhang F, Du Z, Yu G, Xie L, Zhang Z.

Int J Clin Exp Med. 2015 Nov 15;8(11):20002-13

生殖毒性(マウス)

マウス (Kunming (昆明) 系統、雄、計 40 匹 (各用量群 10 匹)) にゼラノール (0、25、50、100mg/kg/日) を 35 日間、強制経口投与し、精巣毒性が検討された。

投与開始後 50mg および 100mg 投与群では、3 匹、および 4 匹で陰嚢が腫張した。腫張が見られた個体のうち、50mg 投与群 1 匹、および 100mg 投与群 2 匹を投与開始後 15 日目で、剖検したところ、すべての個体で、腸の一部が陰嚢に嵌入していた。ゼラノール投与を続けた個体では、35 日目までに、腫張は消失した。

精子形成への影響も検討された。すべての用量のゼラノール投与群で、精巣上体の精子数が有意に減少した。50mg および 100mg 投与群では、精子の運動性が有意に低下した。ゼラノール投与群にて、精子の奇形の発現率は増加傾向を示したものの有意差はなかった。

精嚢および精巣への影響についても検討された。すべての用量のゼラノール投与群で、精子数減少および精液の減少を伴った精嚢の萎縮が観察され、精嚢の重量、重量の体重比 (Organ coefficients) は有意に減少した。100mg 投与群では、精巣の重量、重量の体重比も有意に減少したが、精巣上体は重量も重量の体重比もゼラノール投与群とコントロール群に有意差はなかった。

HE 染色による組織所見では、対照群と比較して、ゼラノール投与群の精巣で精巣形成上皮細胞の不規則な配列等がみられた。

また、ゼラノール投与群でのホルモンレベル (T、FSH、LH) が低下した。

[文献 Z66]

Effect of zeranol on expression of apoptotic and cell cycle proteins in murine placentae.

Wang Y, Li L, Wang CC, Leung LK.

Toxicology. 2013 Dec 6;314(1):148-54

[記載骨子案]

発生毒性（マウス）

マウス（ICR 系統、妊娠雌、各群 7～9 匹）にゼラノール（0、1、10、100mg/kg）が 4 日間（E13.5～E16.5）強制経口投与された。

ゼラノールの投与は、母獣の肝臓重量は影響がなかったが、体重増加量は減少した。マウス 1 匹あたりの平均出産児数は 10 および 100 mg ゼラノール投与群で有意に減少した。ゼラノール投与群全体とコントロール群の比較では、胎児吸収および早産が有意、かつゼラノール用量に相関して増加した。

母獣の血漿のテストステロンおよびプロゲステロン量が ELISA にて測定された。10 および 100 mg ゼラノール投与群では、テストステロン濃度がコントロール群と比べて有意に低かった。また、100 mg ゼラノール投与群でプロゲステロン濃度がコントロール群と比べて有意に低かった。

[文献 Z134]

Glucuronidation of zearalenone, zeranol and four metabolites in vitro: formation of glucuronides by various microsomes and human UDP-glucuronosyltransferase isoforms.

Pfeiffer E, Hildebrand A, Mikula H, Metzler M.

Mol Nutr Food Res. 2010 Oct;54(10):1468-76

[記載骨子案]

薬物動態（代謝）

個別文面案なし。ほ乳類におけるゼラノールの代謝経路のとして、グルクロン酸抱合体が形成されることの記載箇所において、他の文献とともに引用文献として採用する。

論文概要は以下のとおり。

- *in vitro* の実験であり、肝ミクロソーム（ウシ、ブタ、ラット、ヒト）、腸ミクロソーム（ヒト）、ヒトのリコンビナント UGT 酵素を用いていて、ゼラノールに作用させて、抱合体の分子種、反応速度を検討している。
- ゼラノールの主要なグルクロン酸抱合体は、 α -ZAL-14-O-glucuronide、 α -ZAL-16-O-glucuronide、 α -ZAL-7-O-glucuronide であった。
- 肝ミクロソーム（生物種違い、由来する組織違い）の差によるゼラノールに対するグルクロン酸抱合活性の定量的な比較
- ヒト組換え UGT アイソフォーム間のゼラノールに対するグルクロン酸抱合活性の定量比較

[文献 Z143]

Aromatic hydroxylation and catechol formation: a novel metabolic pathway of the growth promotor zeranol.

Hildebrand A, Pfeiffer E, Metzler M.

Toxicol Lett. 2010 Feb 15;192(3):379-86

[記載骨子案]

薬物動態 (代謝、*in vitro*)

ゼラノールの第 I 相代謝について検討するため、ゼラノールまたは重水素ラベルされたゼラノールが、ヒトの肝臓マイクロソーム (24 名分のマイクロソームをプールしたもの)、培養された。

代謝反応による重水素の脱落および LC-DAD-MS による解析の結果、ヒトの肝臓マイクロソームによるゼラノールの主な代謝物は、13 位、15 位炭素の芳香族水酸化されたにたものであり、カテコール構造を有することが推定された。また、これらの物質が酸化された場合に生じるキノン構造をもつ代謝物も検出されたことから、これらのカテコールが不安定であることが示唆された。

これらのカテコール構造を持つ代謝物の反応性について検討するために、マイクロソーム培養液に、N-Acetylcysteine(NAC)が添加したところ、数種のゼラノールの代謝物の NAC 付加体が検出された。

種により代謝の差異を検討するため、ゼラノールをラット肝臓マイクロソーム (Wistar 系統、雄)、ウシ肝臓マイクロソーム (去勢雄、子ウシ) ブタ肝臓マイクロソーム (雌) にて培養したところ、同様のカテコール代謝物の存在を示唆するピークが検出された。

また、ゼラノールとヒトリコンビナント CYP(1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4)の培養実験により、CYP1A2 がもっとも酵素活性が高く、ヒト肝臓マイクロソームと同様のゼラノールの代謝物の NAC 付加体が生成された。

[文献 Z189]

Characterization of the estrogenic activities of zearalenone and zeranol in vivo and in vitro.

Takemura H, Shim JY, Sayama K, Tsubura A, Zhu BT, Shimoi K.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Feb;103(2):170-7

[記載骨子案]

ホルモン作用に関する試験 (*in vitro* およびマウス)

ゼラノールのエストロゲン作用について、*in vitro* および *in vivo* にて検討された。

in vitro にて、 17β エストラジオールおよびゼラノールのヒト $ER\alpha$ およびヒト $ER\beta$ との IC_{50} が検討された。 17β エストラジオールの $ER\alpha$ およびヒト $ER\beta$ との IC_{50} はそれぞれ 1.04×10^{-8} 、 1.00×10^{-8} であり、ゼラノールの $ER\alpha$ およびヒト $ER\beta$ との IC_{50} はそれぞれ 2.18×10^{-8} 、 4.28×10^{-8} であった。ゼラノールの $ER\alpha$ およびヒト $ER\beta$ に対する結合性は、それぞれ 17β エストラジオールの 48%、23% に相当した。

in vivo における検討として、卵巣切除したマウス (ICR 系統、各群 10~11 匹) にゼラノール (0.5、2、20、50、100mg/kg/日) または、 17β エストラジオール (0.5、10、100、1000ng/kg/日) が 3 日間皮下投与された。全てのゼラノール投与群および 17β エストラジオールの 100、1000ng 投与群にて、用量依存的に子宮重量が増加した。

[文献 Z332]

Testicular toxicity and mutagenicity of steroidal and non-steroidal estrogens in the male mouse.

Pylkkanen L, Jahnukainen K, Parvinen M, Santti R.

Mutat Res. 1991 Nov;261(3):181-91

[記載骨子案]

In vitro 遺伝毒性

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス	50mg/kg を単回皮下投与	陰性

In vivo 遺伝毒性試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス初代培養精母細胞	$10^{-8}\text{M} \sim 10^{-5}\text{M}$	陰性

[文献 Z342]

Evidence for glucuronidation and sulfation of zeranol and metabolites (taleranol and zearalanone) by rat and pig hepatic subfractions.

Bories GF, Perdu-Durand EF, Sutra JF, Tulliez JE.

Drug Metab Dispos. 1991 Jan-Feb;19(1):140-3

[記載骨子案]

個別文面案なし。ほ乳類におけるゼラノールの代謝経路のとして、グルクロン酸抱合体が形成されることの記載箇所において、他の文献とともに引用文献として採用する。

論文概要は以下のとおり。

- ブタ (Large White と landrace の交雑種) またはラット (Wistar 系統) の肝臓ミクロソームおよび細胞質を用いた *in vitro* 実験である。
- ブタ又はラット由来肝ミクロソームではいずれの肝ミクロソームでも同程度の速度でゼラノールがモノグルクロン酸化された。
- ブタ、ラット由来肝細胞質ではいずれの肝サイトゾールでもゼラノールがモノ硫酸化された。

[文献 Z366]

Profiling of free and conjugated [³H]zeranol metabolites in pig plasma.

Bories G, Suarez AF.

J Chromatogr. 1989 Apr 7;489(1):191-7

[記載骨子案]

薬物動態（代謝、ブタ）

個別文面案なし。ほ乳類におけるゼラノールの代謝経路のとして、グルクロン酸抱合体、および硫酸抱合体が形成されることの記載箇所において、他の文献とともに引用文献として採用する。

論文概要は以下のとおり。

- ブタ（雌、頭数不明）に[11,12-³H]標識されたゼラノールを耳に皮下投与し、血漿を解析した論文
- HPLC 分離による解析。抱合体の解析のために脱タンパク質も行っている。
- ゼラノールの血中の遊離型の主要な代謝物は、タレラノール、ゼアラレノンであった。
- ゼラノールの血中の抱合体で存在する主要な代謝物はゼラノール、タレラノール、ゼアラレノンであり、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体にて存在していた。

おわりに

今回の報告書は、13名の有識者、および、食品安全委員会事務局担当官の多大なる協力のもと取りまとめることができた。ここに深く感謝を述べたい。

本事業によって取りまとめられた先人たちの調査・研究が、円滑な食品健康影響評価に資することを願うものである。