

(案)

## 動物用医薬品評価書

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用  
膣内挿入剤の食品健康影響評価について

(第2版)

2014年3月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
(1) 薬剤の挿入	5
(2) 薬剤の除去	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況	5
(1) 牛の発情周期同調剤について	5
(2) 主成分について	6
(3) 製剤について	7
(4) その他	8
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. ヒトに対する安全性	8
2. 牛に対する安全性	10
(1) 牛における安全性試験	10
(2) スズの移行性試験	10
3. 再審査期間における安全性に関する研究報告	11
4. 再審査期間における承認後の副作用報告	11
III. 食品健康影響評価	11
・別紙：検査値等略称	12
・参照	12

## 〈審議の経緯〉

### 第1版関係：承認

- 2004年3月19日 農林水産大臣から輸入承認に係る食品健康影響評価について要請（15消安第7075号）、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0319002号）、関係資料の接受
- 2004年3月25日 第38回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年5月21日 第11回動物用医薬品専門調査会
- 2004年6月15日 第12回動物用医薬品専門調査会
- 2004年6月24日 第50回食品安全委員会（報告）
- 2004年6月24日から7月23日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2004年7月28日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年7月29日 第56回食品安全委員会  
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

### 第2版関係：再審査

- 2014年2月19日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（25消安第4995号）、関係資料の接受
- 2014年2月24日 第504回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年3月17日 第507回食品安全委員会（審議）

## 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭（委員長）  
寺尾 允男（委員長代理）  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 浏子  
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)

井上 松久 (座長代理)

青木 宙

明石 博臣

江馬 眞

大野 泰雄

菅野 純

嶋田 甚五郎

鈴木 勝士

津田 洋幸

寺本 昭二

長尾 美奈子

中村 政幸

林 眞

藤田 正一

## 要 約

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤（プリッド テイゾー及びユニプリッド）について、動物用医薬品承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今般、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤（プリッド テイゾー）の再審査に係る資料が新たに提出された。

本製剤の主剤である安息香酸エストラジオールは生体内で 17 $\beta$ -エストラジオールに代謝され、エストロゲンとしての生理作用を示す。プロゲステロン及び 17 $\beta$ -エストラジオールについては天然型のホルモンであり、かつ本製剤が所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるホルモン濃度が牛の内因性ホルモンの生理的変動の範囲を超えて残留する可能性は極めて低いと考えられる。

また、今般提出された再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤<sup>1</sup> (参照 12)

主剤は、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールである。本製剤のスパイラルストリップ部 1 個中にプロゲステロンが 1.55 g、カプセル 1 個中に安息香酸エストラジオールが 0.010 g 含まれている。

### 2. 効能・効果<sup>1</sup> (参照 12)

効能・効果は、牛の発情周期の同調である。

### 3. 用法・用量<sup>1</sup> (参照 12)

#### (1) 薬剤の挿入

- ① 本製剤 1 個をとり、あらかじめ消毒した挿入器の先端部に産道粘滑剤を塗布し、本製剤を装着する。
- ② 牛の外陰部を消毒した後、本製剤を装着した挿入器を子宮頸管部に達するまで静かに膣内に挿入する。
- ③ 挿入器を操作して本製剤を膣深部に留置し、外陰部から延びた紐を残して挿入器を引き抜く。

#### (2) 薬剤の除去

本製剤を 12 日間膣内に留置後、外陰部から露出している紐を引いて膣より本製剤を引き抜く。なお、外陰部から紐が露出していない場合は、直腸検査により本製剤を確認し、手で引き抜く。

### 4. 添加剤等<sup>1</sup> (参照 12)

本製剤は、シリコン等を基剤とするスパイラルストリップ部及び通常食品として摂取されるものを原料とする賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤を含むカプセル部からなる<sup>2</sup>。

### 5. 開発の経緯及び使用状況

#### (1) 牛の発情周期同調剤について (参照 1、2)

性成熟に達した雌牛は 18~24 日、平均約 21 日の周期で卵胞成熟、排卵、黄体形成、黄体退行を繰り返す。この周期を発情周期と呼ぶが、これはホルモンの濃度変化等の内分泌環境の変化によって制御されると考えられている。

---

<sup>1</sup> 第 1 版において、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調膣内挿入剤としてプリッド テイゾー及びユニプリッドの 2 品目が評価された。これらは一物多名称の製剤であるが、ユニプリッドは、平成 21 年 3 月 31 日に承認整理されている。評価書案の [I.1~4] には、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調膣内挿入剤 (プリッド テイゾー) の承認事項を記載している。

<sup>2</sup> 添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその量を記載していない。

発情周期同調剤はこの内分泌環境を人工的に再現し、発情周期をコントロールするものであり、現在実用化されている主なものには、発情周期中の黄体期をプロゲステロンで延長するもの、あるいはプロスタグランジンで短縮するものがある。これらは、既に我が国を含め欧米を始めとした世界各国で広く用いられている。

プロゲステロンは、黄体が形成され維持される黄体期（約 15 日）に分泌量が増加し、黄体の退行に伴って低下する。通常はこの後に卵胞成熟、排卵と発情周期が進むが、外部からプロゲステロンを持続投与することにより、黄体期の環境を維持・再現し、黄体期を延長して卵胞成熟、排卵を抑制することができる。黄体期が適切に延長されれば、投与開始時の発情周期の時期にかかわらず投与終了後一定期間に発情が同調される。ただし、長期にわたって投与した場合、発情は同調しても黄体期の延長に伴う卵子の老化により受胎率が低下するとされ、投与期間が短い場合は、投与開始時の発情周期によっては投与終了後も内因性のプロゲステロンにより黄体期が維持され、発情の同調が不完全となる。

エストラジオールをプロゲステロン投与開始時に単回投与することにより、黄体退行が誘発（開花期黄体が存在する場合）もしくは機能性黄体の発達を抑制（黄体期の初期に投与開始する場合）され、比較的短いプロゲステロンの投与期間でも効率よく発情を同調させることができることが知られており、筋肉注射等で併用されることが多い。

## （2）主成分について（参照 2、3）

### ① プロゲステロン（progesterone）

プロゲステロンは 21 個の炭素を持つステロイドで、主として黄体で合成・分泌されるステロイドホルモンであり、事実上唯一の天然ゲスターゲンである。プロゲステロンの典型的な役割は、着床に備えて子宮を調整すること、そして妊娠を維持することである。プロゲステロンは黄体ホルモンとも呼ばれ、その分泌は排卵直前から活発となり始め、卵子が受精しない場合は黄体の退化と共に分泌が停止する。黄体によるプロゲステロンの産生は下垂体からの黄体形成ホルモンの放出により制御されている。妊娠していない女性では、プロゲステロンの濃度上昇は黄体形成ホルモンの周期的放出を阻害し、そしてレベルがより高くなると濾胞刺激ホルモンの産生を阻害する。受精が起こった場合は黄体の肥大と共に分泌が促進される。なお、胎盤の形成が進むとプロゲステロンの分泌は黄体から胎盤に移行する。

エストロゲンと協同的あるいは拮抗的に作用して、様々な生理作用を引き起こすことが知られている。プロゲステロンはエストロゲンの作用の一部に対抗するが、プロゲステロンがその生物学的反応を発揮するにはエストロゲンによる前刺激が必須である。エストロゲンと協同的な作用としては、子宮内膜の肥厚と子宮腺の分岐の促進による受精卵の着床促進、下垂体前葉からの黄体形成ホルモン分泌抑制による排卵抑制があり、拮抗的な作用としては動物の発情の抑制、ヒトの月経抑制、また妊娠の維持がある。その他、体温上昇作用、乳腺組織増殖、子宮筋静置作用などを有する。

経口投与された場合、消化管で吸収されるものの肝初回通過効果により急速に不活化され、投与されたうち生体で利用されるのは 10%より少ないとされる。このため、臨床的には通常ヒトの筋肉内に注射される。

成人女性血漿中の濃度は卵胞期 1 ng/mL 以下、黄体期には 8 ng/mL 程度であるとされる。妊娠中には最高 160 ng/mL 程度まで上昇する。

畜産においては、発情周期同調剤としての用途の他、一部の国では肥育促進の目的でも使用されている。

## ② 安息香酸エストラジオール (estradiol benzoate)

安息香酸エストラジオールはエストラジオールをベンゾイル化して合成されるが、生体内でエストラジオールに代謝される。エストラジオールとほとんど同じ挙動や生理活性を示すが、吸収、分解、排泄がやや遅く、効果が持続する特徴があるとされる。

エストラジオールは 18 個の炭素を持つステロイドで、最も作用の強い天然エストロゲンである。主として卵巣及び胎盤で合成・分泌される。エストラジオールは細胞内レセプターに高い親和性と高い特異性で結合し、主にレセプターを介した機序によりその生物学的作用を発揮する。ほ乳類では卵巣や乳腺の発育を促進し、付属性腺に働いて第二性徴を促す。妊娠していない雌では、エストラジオールは月経周期の黄体期中はプロゲステロンと相乗的に作用して次の周期に至る事象を開始する。また、下垂体の卵巣刺激ホルモンは卵巣におけるエストラジオール合成を促進し、合成されたエストラジオールは下垂体に作用して卵巣刺激ホルモンの分泌を抑制するという、いわゆる負のフィードバック機構で血中濃度が調節されている。妊娠動物では胎盤でも合成される。

従来製の剤は、経口投与された場合、他のステロイドホルモンと同様肝初回通過時に不活化され、硫酸又はグルクロン酸抱合されて胆汁中や尿中に排泄される。しかしながら、エストラジオールの細粒製剤は経口投与でも効果を発揮することから治療に利用されている。

成人女性血漿中の濃度は、排卵直前にピークに達し (40~200 pg/mL)、排卵後急速に低下する (10~30 pg/mL) とされる。

畜産においては、発情周期同調剤としての用途の他、一部の国では肥育促進の目的でも使用されている。

## (3) 製剤について (参照 1、12)

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤は、投与時に一時に放出されるようカプセルに内包された安息香酸エストラジオール (動物体内で速やかに 17 $\beta$ -エストラジオールに代謝) と、徐放化加工されたプロゲステロンからなる製剤である。本製剤を 12 日間牛の膈内に留置後、除去すると 4 日以内に発情が起こるとされている。本製剤については既に欧米を初めとして世界各国で広く使用されている。我が国においてはプロゲステロンのみを含有する発情周期同調用の製剤が既に承認され使用されている。

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤 (プリッド テイゾー) は、2004 年 9 月に輸入承認を受けた後、所定 (6



年間<sup>3)</sup>の期間が経過したため、再審査申請（2010年12月）が行われた。

#### （4）その他（参照 11）

主剤のプロゲステロン及び安息香酸エストラジオールについては日本薬局方適合品が使用される。製造工程における品質管理としてプロゲステロンの溶出試験、安息香酸エストラジオール含有カプセルの崩壊試験等が規格として設定されており、主剤の過剰投与がないことは確認されている。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性（参照 2、4～7）

プロゲステロン、安息香酸エストラジオールは天然型のホルモンであり、経口避妊薬やホルモン補充療法等、ヒト臨床上で広く利用されている。

プロゲステロンの臨床上の副作用として、まれに肝機能異常、浮腫、体重増加が現れることがあり、また、発疹等の過敏症状、悪心・嘔吐、下痢、まれに頭痛、眠気、倦怠感等が現れることがあるとされる。（参照 4）また、遺伝毒性発がん性があるとする報告はなく、JECFA においては、ADI を 0.033 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 5）

エストラジオールの臨床上の副作用として、大量継続投与により高カルシウム血症、ナトリウムや体液の貯留、消退出血、不正出血、経血量の変化、乳房の痛みや緊満感が、長期連用でまれに血栓症、エストロゲン依存性腫瘍、子宮筋腫の悪化促進等がみられるとされる。閉経後の長期投与は子宮出血、子宮内膜がんの危険度が高いとされる。（参照 4）

エストラジオールについて IARC は「実験動物にがんを起こすことを示す十分な証拠がある」としてグループ 2A に分類している。また、Ames 試験では陰性であるものの、いくつかの *in vitro* 及び *in vivo* の試験の結果から、エストラジオールの代謝物による DNA 付加体形成及び DNA の酸化傷害を介した弱い遺伝毒性を有する可能性が示唆されており、EU はこの遺伝毒性が動物における発がん性に重要であるとしている。一方、JECFA においては、動物における発がん性はホルモンレセプターとの相互作用の結果である確率が最も高いとし、ADI を 0.05 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 5～7）

どちらのホルモンも、経口投与された場合、他のステロイドホルモンと同様肝初回通過時に不活化されるため、効果は低い。天然型ホルモンは通常広く食肉中に存在しており、さらにはヒト体内にも存在する内因性の物質であることから、発情周期同調剤のようにごく一時的に限定量で使用される場合については国際的にも、食品中の残留量が通常の生理的変動の範囲内である限りにおいて、食品を通じて新たなリスクをもたらすことはないと考えられている。

本製剤については、主剤について卵巣摘出牛及び乳牛における投与試験において、血液及び乳中のプロゲステロン及びエストラジオール濃度の測定が実施されている。

<sup>3)</sup> プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを使用した本製剤は新医薬品とみなされ、再審査期間は 6 年間とされた。

### ① 卵巣摘出雌牛におけるホルモン濃度（参照 8）

7 頭の卵巣摘出雌スイス・ブラウン種赤牛に本製剤を使用法に従って投与した。投与前後及び投与期間中（1 日目投与直前及び投与 0.5、1、1.5、2.5 及び 8 時間後、投与 2～11 日各 1 回、投与 12 日の製剤除去直前及び除去 0.5、1、1.5、2.5 及び 8 時間後）に血液を採取し、RIA 法によりプロゲステロン及びエストラジオール濃度を測定した。

血漿中プロゲステロン濃度のベースラインは 0.5 ng/mL であった。製剤投与後プロゲステロン濃度は速やかに上昇し、投与 1 時間後に 4 ng/mL に達した。最高血漿中濃度は投与 90 分後に認められ 4～6 ng/mL であった。投与 5 時間後には 4 ng/mL、投与 8 時間後には 3 ng/mL に低下し、この濃度は投与 4 日後まで持続した。その後は 2 ng/mL まで低下し、この濃度は投与 12 日後まで持続した。製剤の除去後は 30 分以内に 1 ng/mL 未満まで低下した。

血漿中エストラジオール濃度は投与 2.5 時間後にはほぼ最高値（7 pg/mL 程度）に達した。その後投与 2 日後まで持続したが投与 3 日後には低下し始め、投与 6 日後にはベースライン値となった。

### ② 乳牛におけるホルモン濃度（参照 9）

5 頭のホルスタイン種雌牛に本製剤を使用法に従って投与した。投与前日から投与 15 日後までの毎日、1 日 1 回血液を採取しプロゲステロン及びエストラジオール濃度を測定した。乳汁については試験期間中の午前及び午後の各 1 回ずつ採取し、これを混合したものを試料とした。投与当日については投与 12 時間後の試料も採取した。なお、試験に用いた乳牛の発情周期は様々であった。

プロゲステロン濃度は投与前の血漿中で 0.8～5.4 ng/mL、乳汁中で 1.0～4.9 ng/mL、投与 12 時間後では血漿中で 1.0～7.8 ng/mL、乳汁中で 1.6～9.2 ng/mL を示した。投与 12 時間後の濃度は高い群と低い群に分かれ、高い群では日数経過と共に概ね濃度は低下したが、低い群ではほぼ同程度の濃度が維持された。最終投与日の濃度は血漿中で 0.8～2.8 ng/mL、乳汁中で 1.0～2.6 ng/mL であった。製剤除去後の濃度は血漿中で 0.2～0.7 ng/mL、乳汁中で 0.2～1.0 ng/mL であった。対照群では試験期間中に血漿中 0.2～5.6 ng/mL、乳汁中 0.6～7.6 ng/mL の範囲で変動した。血漿中と乳汁中の濃度変化は概ね同傾向を示していた。濃度の変動は発情周期によるものと考えられる。

エストラジオール濃度は投与前の血漿中で 6.2～13.7 ng/mL、乳汁中で 9.2～17.2 ng/mL を示した。投与 12 時間後では血漿中で最大 148.7 ng/mL に上昇した。乳汁中でも 1 例で 85.6 ng/mL に上昇した個体が認められたが、他の個体では上昇は認められなかった。投与 1 日後では血漿中で 7.0～15.7 ng/mL、乳汁中で 10.8～17.2 ng/mL に戻り、この状態は製剤除去まで持続した。対照群では試験期間中に血漿中 4.6～167.1 ng/mL、乳汁中 7.2～70.2 ng/mL の範囲で変動した。対照群の変動は発情周期によるものと考えられた。一方投与群では、投与 12 時間後の一過性の上昇の後は、大きな変動は認められなくなった。

以上の結果から、本製剤の使用によるプロゲステロン及びエストラジオール濃度の変動は、通常の生理的変動の範囲内であり、投与終了後には速やかに消失すると考えられる。

## 2. 牛に対する安全性（参照 10）

牛における安全性試験として、次の試験が実施された。

### （1）牛における安全性試験

14～15 か月齢の性成熟に達したホルスタイン種雌牛各 4 頭に、本製剤を 12 又は 24 日間投与（常用量又は 3 倍用量）した。対照群にはプラセボデバイスを 12 又は 24 日間投与した。

一般状態では、全ての試験群で外陰部に白血球と有核上皮細胞を含む白濁粘液の漏出が認められた。体重変化、摂餌量及び血液学的検査に異常は認められなかった。血液生化学的検査では、3 倍用量投与群の投与 12 日後に Glob の増加及び A/G 比の低下が認められた。ただし、Glob の増加の幅及び A/G 比の低下の度合いはわずかであった。他に投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

最終投与翌日の剖検では、対照群を含め腔内腔に軽度の白濁粘液貯留、膣弁付近に軽度の赤色点散在が認められた。対照群では子宮外口付近に潰瘍が認められた。病理組織学的検査では 3 倍用量投与群で赤色点部に中程度の細胞浸潤巣が、対照群と常用量投与群で軽度の出血が認められた。最終投与 8 日後の剖検では、常用量投与群で膣弁付近に軽度の赤色点散在が認められた。病理組織学的検査では常用量投与群の赤色点部に軽度の出血が認められた。その他に投与に起因する異常は認められなかった。

なお、試験中に死亡した個体はなかった。

### （2）スズの移行性試験

シリコン基剤に含有されているスズについて 3 種の溶出試験が実施されている。

#### ① *in vitro* スズ溶出試験

動物用医療用具基準（平成 9 年農林水産省告示第 1481 号）の動物用受精卵回収用バルーンカテーテル基準の溶出試験条件において、スズの溶出は認められなかった。

#### ② *in vivo* 血中濃度試験

乳用未経産牛 5 頭に本製剤を投与し、投与 3 日前から除去後 9 日にわたり 11 回採血し、血漿中のスズ濃度を分析したところ、いずれの試料からもスズは検出されなかった。

#### ③ *in vivo* 組織中濃度試験

ホルスタイン種雌牛 3 頭に本製剤を投与し、12 日間留置後に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び子宮中のスズ濃度を分析した。なお、投与を行わない牛 1 頭を対照群とした。投与群の 1 例及び対照群で肝臓から 0.02  $\mu\text{g/g}$  のスズが検出された他はいずれも不検

出であった。

### 3. 再審査<sup>4</sup>期間における安全性に関する研究報告（参照 13）

調査期間（2004年9月～2010年9月）中に、MEDLINEを含むデータベース検索の結果、安全性及び残留性に関する報告はなかった。

### 4. 再審査<sup>4</sup>期間における承認後の副作用報告（参照 13）

牛に対する安全性について、調査期間（2004年10月～2010年9月）中に延べ72施設（600頭）についての調査が実施された。副作用発現率は0.7%（4/600頭）で、観察された副作用は膣炎及び皮膚炎であり、皮膚炎は外陰部からの粘液に起因するものであった<sup>5</sup>。膣炎及び外陰部からの粘液漏出は承認時の試験で既に観察されており、「使用上の注意」に記載されている。

## Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である安息香酸エストラジオールは生体内で17β-エストラジオールに代謝され、エストロゲンとしての生理作用を示す。プロゲステロン及び17β-エストラジオールについては天然型のホルモンであり、かつ本製剤が所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるホルモン濃度が牛の内因性ホルモンの生理的変動の範囲を超えて残留する可能性は極めて低いと考えられる。

今般提出されたプロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤（プリッド テイザー）の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

---

<sup>4</sup> プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤（プリッド テイザー）の再審査

<sup>5</sup> （参考）本製剤の膣内での留置期間を12日未満又は13日以上として使用した場合の副作用発現率は1.5%（10/667頭）であり、副作用として膣炎及び外陰部からの白濁した粘液又は膿汁様粘液の漏出が報告されている。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Glob	グロブリン
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
RIA 法	ラジオイムノアッセイ法

〈参照〉

1. 帝国臓器株式会社. TZV-503 輸入承認書添付資料：起源又は発見の経緯、外国での使用状況等に関する資料（未公表）
2. 帝国臓器株式会社. TZV-503 輸入承認書添付資料：効力を裏付ける試験資料（未公表）
3. グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—,第10版, 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001年
4. 日本薬局方解説書編集委員会 編. 第十四改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2001年
5. WHO ; Food Additives Series 43 (estradiol-17 $\beta$ , progesteron, testosterone)
6. SCVPH ; ASSESSMENT OF POTENTIAL RISKS TO HYMAN HEALTH FROM HORMONE RESIDUES IN BOVINE MEAT AND MEAT PRODUCTS (1999)
7. SCVPH ; 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 (2002)
8. 帝国臓器株式会社. TZV-503 輸入承認書添付資料：吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料（未公表）
9. 帝国臓器株式会社. TZV-503 輸入承認書添付資料：残留性に関する資料（未公表）
10. 帝国臓器株式会社. TZV-503 輸入承認書添付資料：当該動物の安全性に関する資料（未公表）
11. 帝国臓器株式会社. TZV-503 輸入承認書添付資料：物理的・化学的・生物学的性質、規格、検査方法等に関する資料（未公表）
12. あすか製薬株式会社. 動物用医薬品再審査申請書（未公表）
13. あすか製薬株式会社. 動物用医薬品再審査申請書添付資料（未公表）