

整理番号	年代	ジャーナル名	著者	文献タイトル	動物用医薬品専門調査会としての判断(案)	左記項目において『A』である場合、評価書に記載する際にはどのようなポイントに記載すべきか(記載文案等)/その他コメント	文献概要
1	2015	Curr Environ Health Rep.	Nachman KE, Smith T.J.	Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk.	C		MGA暴露と乳がんの関係
2	2009	J Anim Sci.	Chung KY, Johnson B.J.	Melengestrol acetate enhances adipogenic gene expression in cultured muscle-derived cells.	D	MGAの作用機序をin vitroで解析した結果を報告したレポートである。実験の結果、MGAはPPAR-gammaの発現増加等を介して脂肪の蓄積を誘導することが示唆されたが、MGAの毒性評価とは直接の関係がないと判断される。	MGAの肥育メカニズム
3	2010	Handb Exp Pharmacol.	Stephany RW.	Hormonal growth promoting agents in food producing animals	—		EUにおけるリスク管理
4	2013	Regul Toxicol Pharmacol.	Tsukada A, Suemizu H, Murayama N, Takano R, Shimizu M, Nakamura M, Yamazaki H.	Plasma concentrations of melengestrol acetate in humans extrapolated from the pharmacokinetics established in in vivo experiments with rats and chimeric mice with humanized liver and physiologically based pharmacokinetic modeling.	A (評価書案記載)	Human PBPKモデルとヒト化肝臓を持つマウスを用いてヒトにおける酢酸メレンゲステロールの消失がげっ歯類より遅いことが示唆されたことを記載する。	PBPKモデルによるMGAの血中濃度のシミュレーション
5	2009	J Anim Sci.	Lauderdale JW.	ASAS centennial paper: Contributions in the Journal of Animal Science to the development of protocols for breeding management of cattle through synchronization of estrus and ovulation.	D	牛の発情同期化プロトコルが改良された歴史を紹介した総説であり、MGAの投与量等に関する記載もあるが、毒性評価とは直接の関連性がないと判断される。	MGAによる発情同期化プロトコルの変遷
6	2009	Theriogenology.	Perry GA, Perry BL.	GnRH treatment at artificial insemination in beef cattle fails to increase plasma progesterone concentrations or pregnancy rates	D	牛の人工授精時にGnRHを投与しても血中P4濃度や妊娠率に影響はなかったとの報告であり、MGAの毒性評価とは無関係と判断される。	MGA投与による血中プロゲステロン濃度及び妊娠率への影響
7	2010	J Anim Sci.	Mallory DA, Wilson DJ, Busch DC, Eilersieck MR, Smith MF, Patterson DJ.	Comparison of long-term progestin-based estrus synchronization protocols in beef heifers.	C	牛に適用される種々の発情同期化プロトコルを比較検討した論文であり、0.5 mg/dayのMGAをPGF2-alphaと共に13日間連続投与した群も設定されている。無処置群の設定がなく、MGAの毒性評価には使えないと判断される。平均体重(約320 kg)より、約0.0016 mg/kg/dayのMGA曝露があったと判断される。	MGAによる発情同期化プロトコルの比較
8	2011	Anim Reprod Sci.	Emsen E, Gimenez-Diaz C, Kutluca M, Koycegiz F.	Reproductive response of ewes synchronized with different lengths of MGA treatments in intrauterine insemination program	D		MGA投与による妊娠率への影響
9	2011	Theriogenology.	McKinniss EN, Esterman RD, Woodall SA, Austin BR, Hersom MJ, Thatcher WW, Yelich JV.	Evaluation of two progestogen-based estrous synchronization protocols in yearling heifers of Bos indicus × Bos taurus breeding	D	牛に0.5 mg/dayのMGAを7日間投与し、他のホルモン剤の投与日を変更して発情同期化の効率や発情回帰後に人工授精した場合の妊娠率等を比較した論文である。MGAの毒性評価とは無関係と判断される。	MGA投与による妊娠率への影響

整理番号	年代	ジャーナル名	著者	文献タイトル	動物用医薬品専門調査会としての判断(案)	左記項目において『A』である場合、評価書に記載する際にはどのようなポイントに記載すべきか(記載文案等)/その他コメント	文献概要
10	2013	J Anim Sci.	Eborn DR, Grieger DM.	Timed insemination of beef heifers using the 7-11 Synch protocol.	D	牛にP4(経膣)または0.5 mg/dayのMGA(経口)を7日間投与し、発情同期化の効率や発情回帰後に人工授精した場合の妊娠率等を比較した論文である。MGAの毒性評価とは無関係と判断される。	MGA投与による妊娠率への影響
11	2009	Vet Pathol.	Moresco A, Munson L, Gardner IA.	Naturally occurring and melengestrol acetate-associated reproductive tract lesions in zoo canids.	D	避妊目的で22.8 ± 6.3 mg/kgのMGAを長期間投与されたイヌ科動物(オオカミ、ジャッカル等)の子宮に観察された病理学的所見を紹介した論文である。MGAの毒性評価に直接役立つとは思われない。	MGAを用いた避妊による子宮障害
12	2015	J Anim Sci.	Martins JH, Santos CS, Silva MA, Aguiar HM, França IG, Pereira HG, Ribeiro DL, Chaves RM, Souza JA, Monteiro BM, Sá Filho MF, Torres-Júnior JR.	Impact of puberty status and melengestrol acetate supplementation before the breeding period on reproductive efficiency of Bos indicus beef heifers.	C	体重が約295 kgの雌牛に0.5 mg/dayのMGAを14日間投与し、排卵率や妊娠率を調べた結果を報告した論文である。2つ目の実験結果から、MGA投与は妊娠率に悪影響を及ぼさないことが示唆される。平均体重より、約0.0017 mg/kg/dayのMGA経口曝露があったと判断される。	MGA投与による発情と妊娠率への影響
13	2009	J Anim Sci.	Sá Filho OG, Patterson DJ, Vasconcelos JL.	Development of estrous synchronization protocols using melengestrol acetate in Bos indicus cattle.	D	0.5 mg/kgのMGAを7または13日間投与したところ、黄体退縮が抑制された。その他の実験からMGA投与は妊娠の成立に悪影響を及ぼさないことが示唆されたが、体重当りのMGA投与量が不明であり、毒性評価には用いられない。対照群の設定があり、血中P4及び妊娠率への影響がないことが示唆される。	MGA投与による発情への影響
14	2010	Toxicol Res.	Jeong SH, Kang D, Lim MW, Kang CS, Sung HJ.	Risk assessment of growth hormones and antimicrobial residues in meat.	A (単位に誤記あり。要検討)	総説の主旨とは無関係ながら、食肉中の推定残留P4/MGA量、肉を食べることにより摂取する推定P4/MGA量、及びヒトが自ら産生するP4量に関する記述がある。食肉からのP4/MGA摂取量の推定に用いることができると思われる。 ウシin vitroシステムによるMGA代謝物とMGA残留濃度について記載する。 P.305 右カラム下から2つめの段落。Table 2。	韓国におけるリスク評価
15	2014	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.	Snoj T, Dolenc J, Kobal S.	Sex steroid levels in urine of cattle of different ages: evaluation of abuse control procedures	D	分析対象としてMGA標品を用意して実験系を組んでおりますが、実際の動物尿のデータにMGAは見当たらないと思われました。	MGAの尿中濃度
16	1998	Biol Reprod.	Rae MT, Menzies GS, McNeilly AS, Woad K, Webb R, Bramley TA.	Specific non-genomic, membrane-localized binding sites for progesterone in the bovine corpus luteum.	D	牛の黄体から抽出したタンパク分画中に標識P4と結合する膜タンパクを検出したとの報告。MGAの毒性評価と直接の関係はないと判断される。	非ゲノム的なプロゲステロン受容体

整理番号	年代	ジャーナル名	著者	文献タイトル	動物用医薬品専門調査会としての判断(案)	左記項目において『A』である場合、評価書に記載する際にはどのようなポイントに記載すべきか(記載文案等)/その他コメント	文献概要
17	2002	Domest Anim Endocrinol.	Bramley TA, Menzies GS, Rae MT, Scobie G.	Non-genomic steroid receptors in the bovine ovary	D	牛の黄体及び卵胞から抽出したタンパクに由来するP4膜受容体様物質の特性をタンパクレベルで解析した結果を報告した論文である。生理活性や毒性の指標を調べたものではなく、MGAの毒性評価との直接的な関係はない。	非ゲノム的なプロゲステロン受容体
18	2003	Reproduction.	Bramley T.	Non-genomic progesterone receptors in the mammalian ovary: some unresolved issues.	D	P4膜受容体に関する総説である。In vitroでの実験結果に基づいて膜受容体を介した分子レベルまたは細胞レベルの変化を取りまとめたものであり、MGAとの結合の可否や具体的な毒性発現に関する言及はない。	非ゲノム的なプロゲステロン受容体
19	2004	Horm Metab Res.	Wessel T, Schuchter U, Walt H.	Ciliary motility in bovine oviducts for sensing rapid non-genomic reactions upon exposure to progesterone	D		非ゲノム的なプロゲステロンの卵管制御
20	2005	Prostaglandins Other Lipid Mediat.	Duras M, Mlynarczuk J, Kotwica J.	Non-genomic effect of steroids on oxytocin-stimulated intracellular mobilization of calcium and on prostaglandin F2 α and E2 secretion from bovine endometrial cells	D	牛の子宮を用い、オキシトシン刺激によるPGE2及びPGF2-alphaの分泌がnon-genomicな経路を介して起こることをin vitro実験により示したものである。P4を含む様々なステロイドが同様の作用を有することが示されているものの、MGAの毒性評価とは無関係と判断される。	非ゲノム的なプロゲステロンの子宮内膜制御
21	2008	Vet J.	Bishop CV, Stormshak F.	Non-genomic actions of progesterone and estrogens in regulating reproductive events in domestic animals	D	E2及びP4のnon-genomic作用に関する総説である。ヤギ及びブタの精子では、P4のnon-genomic作用により先端反応が活性化される。この経路にMGAが何らかの悪影響を及ぼすとしても、生殖毒性試験で検出されないと考えられる。	非ゲノム的なプロゲステロンの遺伝子発現制御
22	2009	Hum Reprod Update.	Gellersen B, Fernandes MS, Brosens JJ.	Non-genomic progesterone actions in female reproduction.	D	P4のnon-genomic作用に関する総説である。仮にMGAがこの経路に作用することにより何らかの悪影響が現れるとしても、生殖毒性試験で十分に検出可能であると考えられる。	プロゲステロンの非ゲノムの生殖機構
23	2010	Reprod Biol Endocrinol.	Bylander A, Nutu M, Wellander R, Goksör M, Billig H, Larsson DG.	Rapid effects of progesterone on ciliary beat frequency in the mouse fallopian tube.	D	P4が卵管の繊毛運動に影響を及ぼすことをin vitroで示した論文である。仮にMGAがこのような作用を介して悪影響を及ぼすとしても、生殖毒性試験で検出可能と考えられる。	非ゲノム的なプロゲステロン受容体を介した卵管制御
24	2013	Reprod Biol Endocrinol.	Bylander A, Lind K, Goksör M, Billig H, Larsson DG	The classical progesterone receptor mediates the rapid reduction of fallopian tube ciliary beat frequency by progesterone.	D	P4が卵管の繊毛運動に及ぼす影響がPRを介することをin vitroで示した論文である。仮にMGAがこのような作用を介して悪影響を及ぼすとしても、生殖毒性試験で検出可能と考えられる。	プロゲステロン受容体を介した卵管制御

整理 番号	年代	ジャーナル名	著者	文献タイトル	動物用医薬 品専門調査 会としての判 断(案)	左記項目において『A』である場合、評価書 に記載する際にはどのようなポイントに記載 すべきか(記載文案等)/その他コメント	文献概要
25	2013	Reprod Biol.	Kowalik MK, Rekawiecki R, Kotwica J.	The putative roles of nuclear and membrane-bound progesterone receptors in the female reproductive tract	D	P4が雌の生殖器官に及ぼす影響とその作用機序に関する総説である。MGAの毒性発現機序を考察する際の参考にはなるが、直接的にMGAの毒性を評価したものではないので、評価書への引用は不要と考えられる。	非ゲノム的なプロゲステロン受容体を介した生殖機構
26	2014	Int J Dev Biol.	Wetendorf M, DeMayo FJ.	Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus.	D	P4が妊娠成立と子宮を健全な状態に保つために不可欠なことを説明した総説である。直接的にMGAの毒性を評価したものではないので、評価書への引用は不要と考えられる。	妊娠におけるプロゲステロン受容体の働き
27	2015	Reprod Fertil Dev.	Kuse M, Sakumoto R, Okuda K.	Genomic and non-genomic effects of progesterone on prostaglandin (PG) F2? and PGE2 production in the bovine endometrium	D		非ゲノム的なプロゲステロンの子宮内膜制御
28	2000	APMIS.	Bauer ER, Daxenberger A, Petri T, Sauerwein H, Meyer HH.	Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progesterin receptor.	A (評価書案 出典変更)	MGAモノ水酸化体のbPRIに対するアフィニティーについて記載する。	MGAの受容体結合能
29	2002	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS.	Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review.	D		ホルモンと発がんの関係
30	2003	Proc Natl Acad Sci U S A.	Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK.	Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation.	D	受精卵の着床には適切な濃度のE2が必要であることを、P4投与により着床遅延を誘発したマウスをモデルとして示した論文である。直接的にMGAの毒性を評価したものではないので、評価書への引用は不要と考えられる。	ホルモンと着床期間の持続の関係
31	2008	Mol Psychiatry.	van Wingen GA, van Broekhoven F, Verkes RJ, Petersson KM, Bäckström T, Buitelaar JK, Fernández G.	Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women.	D		プロゲステロンの扁桃体への影響
32	2010	Endocrinology.	Schwarz JM, Nugent BM, McCarthy MM.	Developmental and hormone-induced epigenetic changes to estrogen and progesterone receptor genes in brain are dynamic across the life span.	D	げっ歯類の動物における脳の性分化に際しては、POA領域でER及びPR遺伝子のプロモーターがメチル化されなければならないことを示した論文である。直接的にMGAの毒性を評価したものではないので、評価書への引用は不要と考えられる。 動態の内容では必要ないと思うが、ホルモン作用の項目で記載するか議論が必要。	エストロゲン受容体遺伝子に対するホルモンの非ゲノム的な影響

整理 番号	年代	ジャーナル名	著者	文献タイトル	動物用医薬 品専門調査 会としての判 断(案)	左記項目において『A』である場合、評価書 に記載する際にはどのようなポイントに記載 すべきか(記載文案等)/その他コメント	文献概要
33	1983	J Anim Sci.	Henricks DM, Gray SL, Hoover JL.	Residue levels of endogenous estrogens in beef tissues.	D	食肉中のエストロゲン濃度を測定した結果を示 した論文である。P4のデータは提示されてい ないので、評価書への引用は不要と考えられる。 エストラジオールの濃度を評価する意義につ いて議論が必要か？	食肉中エストラジオール濃度
34	1997	Zeitschrift für Lebensmittel- Untersuchung und Forschung.	Hartwig, M., Harimann, S., Steinhart, H.	Physiological quantities of naturally occurring steroid hormones (androgens and progestogens), precursors and metabolites in beef of differing sexual origin	C又はD (要検討)		食肉中プロゲステロン濃度
35	1997	J Chromatogr B Biomed Sci Appl.	Hartmann S, Steinhart H.	Simultaneous determination of anabolic and catabolic steroid hormones in meat by gas chromatography-mass spectrometry	D	食肉中のステロイドホルモン濃度を測定した結 果を示した論文である。食肉中におけるMGAの 残留濃度とP4の残留濃度を比較することはリス クの大小を判断する材料になるので、評価書へ の引用を前提に議論すべきと考えられる。 検出方法の論文であり記載の必要はないと考え られる。	食肉中プロゲステロン濃度
36	1978	J Assoc Off Anal Chem.	Hoffmann B.	Use of radioimmunoassay for monitoring hormonal residues in edible animal products	D		食肉中プロゲステロン濃度
37	1993	Arzneimittelforschung.	Kuhn W, Gansau C, Mahler M.	Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta- estradiol.	D	エストラジオールの動態を評価する意義につ いて議論が必要か？	エストラジオールのバイオアベ イラビリティ(JECFAにおける エストラジオールの評価にて 引用)

- A: 評価書に記載すべき
B: 評価書に記載すべきかどうか、調査会場で議論が必要
C: 評価書に記載する必要はないが、内容について調査会場で議論が必要
D: 評価書に記載する必要はない