

	EFSA 2007における評価(懸念)	JECFA 2009における評価	主として2009年以降の文献検索の結果
投与したMGAそのものの残留によるリスク			
(1) 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。)	・2000年の評価において、MGAに遺伝毒性はないと結論。 ・2009年の評価において、提出された遺伝毒性に関する新たなデータを検討し、MGAに遺伝毒性がないことを示した先の見解を再確認、MGAが遺伝毒性メカニズムによるがんのリスクを増加させるという証拠はないと判断した。	・MGAの遺伝毒性については、特段新たな知見は認められない。
(2) 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。	・2000年の評価において、MGAの残留について安全性を評価する際の最も適切なエンドポイントは、非ヒト霊長類におけるプロゲステロン活性であると結論。カニクイザルの雌の月経周期に及ぼしたMGAの最小有効量である5 µg/kg体重/日に安全係数200(明確なNOELに基づいていないため)を適用することにより、0-0.03 µg/kg体重/日のADIを設定した。 ・2009年の評価において、新たなデータはADIを見直すためのいかなる根拠も提供しないと結論した。	・文献【7】及び【12】等、牛にMGAを投与し、ホルモン作用が認められた最小有効量を示した論文があり、感受性の種差を議論する際の参考になる。
(3) MGAそのものによるエピジェネティックな影響	・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。	・食品中に残留したMGAが、この薬で処置された動物の肉を消費するヒトになんらかのエストロゲン作用を示すことはほとんどない。	・MGAを投与した際のMGAそのものによるエピジェネティックな影響については、特段新たな知見は認められない。
(4) 暴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。	・胚及び胎児発達の間のプロゲステロンの役割及び特に生殖器の発達に関するデータは、エストロゲン、アンドロゲン及び抗アンドロゲン物質に関する入手可能な情報と比較してわずか。実験動物を用いた試験並びに、プロゲステロン及び他のプロゲステロゲンの胎児期又は周産期における高用量暴露の有害作用に関するヒトの症例報告が時折あるが、妊娠期のプロゲステロゲンの使用に関するヒト試験由来のデータは、胚、胎児又は幼児に関する有害作用の証拠を提供していない。	・感受性の高い時期にMGAに暴露されることによる影響については、特段新たな知見は認められない。
MGAの投与による間接的な影響			
(1) 考慮すべき内因性のホルモン	・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。	・エストロゲン及びプロゲステロゲンの併用経口避妊薬又はホルモン補充療法によりプロゲステロゲンに暴露されたヒトにおいて、乳がんのリスクに小さいが有意な上昇がみられており、プロゲステロゲン様作用物質は、がんのイニシエーターとしてよりもプロモーターとして作用することが示唆されている。プロゲステロゲン活性による比較推定に基づくと、ヒトが肉を摂取することによるADI上限値でのMGA及び代謝物の暴露量は、薬理学的に活性を示すような摂取量の1/200~1/300倍であり、プロゲステロン受容体に測定可能な何らかの影響を生じる量には至らない。MGAはマウスに乳腺腫瘍を誘起するが、これは増殖活性を有するプロラクチン分泌によるものであり、この影響に対する明らかなNOEL0.5 mg/kg体重/日を得られている。このNOELは、ADI上限値の暴露よりも15,000倍も高い量である。それゆえ、MGA及びその代謝物の残留が乳がんの発達に何らかの影響を及ぼすとは考えにくいと結論した。	・MGAを投与した際のMGA以外のホルモン等の間接的な影響については、特段新たな知見は認められない。
(2) MGA投与に起因する牛の体内ホルモン量の変化	・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、食肉中残留に伴う暴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暴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。		
(3) ヒトのホルモン作用への影響			
(4) 暴露時期に関する懸念、エピジェネティックな影響(MGAの間接的な影響)			