

（案）

動物用医薬品評価書

ジエチルスチルベストロール

2019年2月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	3
5	3
6	3
7	4
8	
9	5
10	5
11	5
12	5
13	5
14	5
15	5
16	5
17	
18	7
19	7
20	7
21	7
22	9
23	9
24	9
25	12
26	12
27	12
28	12
29	13
30	13
31	15
32	15
33	16
34	18
35	20
36	20
37	20
38	21
39	22
40	23

1	(1) 妊娠中に DES を投与さればく露した女性（第一世代）における発がん性……	23
2	(2) 妊娠中ばく露による次世代への影響 ……………	25
3	(3) その他の知見 ……………	27
4		
5	III. 国際機関等における評価 ……………	29
6	1. IARC における評価 ……………	29
7	2. EMEA における評価 ……………	29
8	3. JECFA における評価 ……………	29
9	4. FDA における評価 ……………	29
10		
11	IV. 食品健康影響評価 ……………	30
12		
13	<別紙：検査値等略称> ……………	31
14	<参照> ……………	32
15		
16		
17		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2012年 2月 24日 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0222第5号）、関係資料の接受

2012年 3月 1日 第421回食品安全委員会（要請事項説明）

2019年 2月 22日 第220回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2012年6月30日まで）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

（2015年6月30日まで）

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 洌子
村田 容常

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

*：2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2018年4月1日から）

青山 博昭（座長）
小川 久美子（座長代理）
青木 博史
石川 さと子
石塚 真由美
島田 章則

島田 美樹
下地 善弘
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
能美 健彦

舞田 正志
宮田 昌明
吉田 敏則
渡邊 敏明

6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

要 約

ホルモン剤である「ジエチルスチルベストロール (CAS No. 56-53-1)」について、IARC
~~レポート~~報告書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝（動物種）、慢性毒性・発がん性（動物種）、
生殖発生毒性（動物種）、遺伝毒性、その他の毒性試験等の試験成績である。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 ホルモン剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ジエチルスチルベストロール

7 英名：Diethylstilboestrol (α, α' -Diethylstilbenediol)

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：4-[(*E*)-4-(4-Hydroxyphenyl)hex-3-en-3-yl]phenol

12 CAS (No. 56-53-1)

13 英名：4,4 [(*1E*)-1,2-Diethyl-1,2-ethenediyl]bisphenol

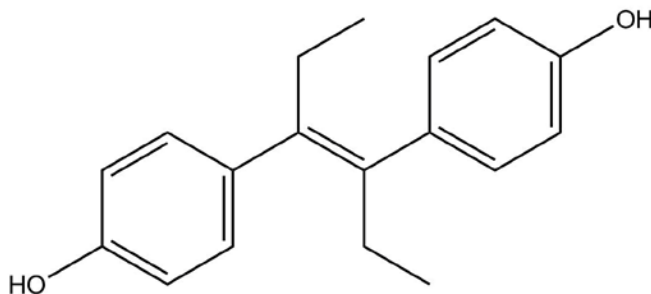
15 4. 分子式

16 $C_{18}H_{20}O_2$

18 5. 分子量

19 268.35

21 6. 構造式



(参照 2) [2 : Merck Index]

22

23 7. 使用目的及び使用状況

24 ジエチルスチルベストロール (DES) は、エストロゲン様作用を有する非ステロイド
25 性の合成ホルモン剤である。ヒト用医薬品として、流産の防止を目的として 1940~1970
26 年代にかけて広く使用されていた。また、機能不全月経周期 (dysfunctional menstrual
27 cycles)、女性の性腺機能低下症 (女性)、産後の乳房腫脹の予防等を目的として使用され
28 ていた。(参照 3、4、5) [トキシコロジー-p. 337] [NTP] [IARC100A- 1.2.1] 過去には妊娠中に
29 DES を投与された母親から生まれた女兒に成長後に膣癌がんや子宮形成不全等が発生
30 したとの報告がある。(参照 3) [トキシコロジー-p. 105]

31 DES はまた、少量投与時には間脳・脳下垂体・睾丸系のゴナドトロピン機能を抑制し
32 て抗アンドロゲン作用を発揮し、大量投与では前立腺の 5α -リダクターゼを直接阻害す
33 ることにより抗がん作用を発揮する。(参照 3) [トキシコロジー-p. 105]

1 現在では、妊娠中の DES の使用は多くの国で禁止され、他の適応症に対しても普及
2 していない。[IARC100A- 1.2.3, p177L]

3 海外では動物用医薬品としては、DES は肥育~~(飼料添加又は皮下埋め込み剤として)~~
4 を目的に牛、羊及び家畜に用いられたが、その目的での使用は 1979 年に禁止された。
5 日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はない。(参照 4、6) [NTP,
6 p2L(Use)] [TRS220]

7 DES は、代表的な発がんプロモーター¹として知られ、(参照 3) [トキシコロジー, p170]
8 国際がん研究機関 (IARC) の発がん物質分類では、グループ 1 の「ヒトに対して発がん
9 性がある (carcinogenic to humans)」に分類されている。(参照 5、7) [IARC100A-5, p207L]
10 [IARC sup7]

11 なお、ポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる農薬等
12 の成分であると規定されている。(参照 1)

¹ 発がんプロモーター：それ自体で遺伝子傷害性を示さず、その発がん促進作用により動物に長期間投
与すると標的臓器にがんを誘発させる化学物質のことを指す。~~古典的な化学発がんモデルで用いられ
る用語。~~(参照 3、8) [3：トキシコロジー, p170] [8：薬理書第 12 版 p2406-2408]

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書は、~~JECFA の評価書 (1961年)~~、IARC の報告書 (1974、1979、1987 及び
3 2012 年) 等をもとに、DES の毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~20)
4 検査値等略称を別紙に示した。

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験 (マウス、ラット、羊及び牛)

8 DES は、経口投与後に容易に吸収され、生体全体に分布する。薬物動態試験に用いら
9 れた実験動物 (霊長類を除く) では、胆汁中への排泄を介した広範な腸肝循環の後、主
10 に糞便中に排泄され、尿中には痕跡程度の残留が検出された。(参照 5) [IARC100A -
11 4.1] (Marselos & Tomatis, 1992) (McMartin et al., 1978)

12
13 マウスに DES を投与 (経路不明) し、胎盤通過性を調べた試験では、DES は胎児の
14 血漿中濃度の 3 倍以上の濃度で胎児の生殖器に蓄積することが示されている。(参照 5)
15 [IARC100A- 4.1] (Shah & McLachlan, 1976)

16
17 ラットに放射標識した DES を静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより調
18 べた結果、放射活性は、投与 4 時間以内に肝臓及び小腸に蓄積され、投与 4 日後におい
19 てもこれらの組織から検出された。(参照 5) [IARC100A -4.1] (Bengtsson, 1963)

20
21 羊に放射標識した DES を単回経口投与した試験では、血漿中の放射活性の最高濃度
22 は、投与 16 時間以内にみられた。放射活性は投与 120 時間後にほぼ完全に消失した。
23 (参照 5) [IARC100A -4.1] (Aschbacher, 1972)

24
25 去勢牛に放射標識した DES を単回経口投与した試験では、投与 10 日後において、小
26 腸、糞及び尿中に残留がみられた。(参照 5) [IARC100A- 4.1] (Aschbacher & Thacker, 1974)

27
28 牛に放射標識した DES を単回経口投与 (10 mg) した試験では、肝クリアランスによ
29 る二相性の消失曲線を示した。 α 相では、生物学的半減期は 17 時間となり、 β 相では半
30 減期は 5.5 日となった。(参照 5) [IARC100A -4.1] (Rumsey et al., 1975a)

31
32 牛又は去勢牛に DES のペレットを皮下埋め込み投与 (24~36 mg、56~74 μ g/日相当
33 の放出) した試験では、半減期は 80~90 日であった。(参照 5) [IARC100A -4.1] (Rumsey
34 et al., 1975b)

36 (2) 代謝試験

37 マウス、ラット、ハムスター、モルモット、牛及び霊長類における代謝試験の結果が
38 報告されている。(参照 9) [IARC Vol21 DES, p197-198, p200]

39 ヒトにおける DES の代謝は、他の種、特にヒト以外の霊長類と同様であった。ヒト
40 (ボランティア) に注射投与された ^{14}C 標識 DES の 40%が、投与初日の尿中から回収

1 され、グルクロン酸抱合体グルクロニドがその放射活性の 90%を占めた。グルクロン酸
 2 抱合体そのグルクロニドの 70%は DES と結合し、約 10%が dienolestrol と約 20%が ω -
 3 hydroxydienolestrol と結合していた。(参照 9) [IARC Vol21 DES, p200] 石川専門委員修文

4
 5 ラットに DES 又は DES グルクロン酸抱合体を腸内挿管により投与した試験では、遊
 6 離体の DES は容易に上皮から吸収されたが、抱合体の場合は吸収前に腸内細菌叢によ
 7 る加水分解を必要とすることが示された。(参照 5) [IARC monographs 100A-4.1
 8 p198R] (Fischer et al., 1973)

9
 10 DES が酸化されて生じるキノン代謝物 (4', 4"-diethylstilbestrol quinone) は、*in*
 11 *vitro*で反応し DNA と結合することが示された。キノン代謝物は、ミクロソームモノオ
 12 キシゲナーゼ (特に CYP1A1)、プロスタグランジン合成酵素及びペルオキシダーゼに
 13 より生成され、P450 還元酵素及びキサントキシダーゼにより、セミキノン及び非
 14 酵素反応を経て直接 DES に還元される。石川専門委員修文

15 キノン代謝物はまた *in vivo*で生成され、DES を投与した雄のシリアンハムスターの
 16 腎臓、ACI ラットの乳腺組織及びラットの肝臓にみられた。また、キノン代謝物は、DES
 17 を投与した妊娠シリアンハムスターの肝臓、腎臓、子宮及び胎盤で生成され、その胎児
 18 の肝臓及び腎臓でも生成された。DES の代謝物は、成体マウス及び妊娠マウスの雌の生
 19 殖器にもみられ、胎児の組織中にもみられた。キノン代謝物は、セミキノン中間体を経
 20 て、CYP による酸化還元を受けることが示された。(参照 5) [IARC monographs 100A-4.1
 21 p198R-p199L] (Liehr et al., 1983, 1985a) (Degen et al., 1986; Roy et al., 1991a) (Roy et al.,
 22 1992) (Ross et al., 1985; Degen, 1993) (Liehr et al., 1983, 1985a; Metzler, 1984) (Roy & Liehr,
 23 1988; Roy et al., 1991b) (Roy & Liehr, 1988) (Thomas et al., 2004) (Green et al., 2003) (Roy &
 24 Liehr, 1989) (Gottschlich & Metzler, 1984; Maydl et al., 1985) (Liehr et al.,
 25 1985a) (Kalyanaraman et al., 1989)

26
 27 *in vitro*でにおいて、DES の酸化還元サイクル中に、DES のスーパーオキシドアニオ
 28 ンラジカルが生成された。DES を投与したハムスターの腎臓において、8-ヒドロキ
 29 シデオキシグアノシン (8-OHdG) の濃度の上昇がみられ、DES が *in vivo*で DNA の
 30 酸化的損傷を誘発することが示された。さらに、脂質ヒドロペルオキシド及びマロンジ
 31 アルデヒド-DNA 付加体の増加もみられた。また、DES を投与した ACI ラットの乳腺
 32 組織では、脂質ヒドロペルオキシドが増加することが示された。これらの脂質ヒドロペ
 33 ルオキシドは、CYP1A1による DES のキノン代謝物への酸化を活性化する (co-activate)。

34 (参照 5) [IARC monographs 100A-4.1 p199L] (Epe et al., 1986; Roy & Liehr, 1988) (Roy et
 35 al., 1991c) (Wang & Liehr, 1995a) (Gued et al., 2003) (Wang & Liehr, 1994) 石川専門委員修文

36
 37 DES の投与は、グルタチオンペルオキシダーゼ、キノン還元酵素及びスーパーオキシ
 38 ドジスムターゼのような DES が誘導する酸化的ストレスから保護する酵素の活性を減
 39 少させた。雌ラットの乳腺組織では、DES の投与により、*Cyp1A1* 遺伝子の発現が増加
 40 したのに対して、グルタチオン-Sトランスフェラーゼ及びスーパーオキシドジスムター

1 ゼをコードする遺伝子の発現は減少した。(参照 5) [IARC monographs 100A-4.1 p199L]
 2 (Segura-Aguilar et al., 1990) (Green et al., 2007)

4 DES の酸化的代謝は、シリアンハムスターにおける腎臓腫瘍の誘導及び種々の *in*
 5 *vitro* 試験における遺伝的变化 (genetic change) の誘導、また子宮内で DES に周産期
 6 ばく露した動物におけるその他の腫瘍の誘導について中心的な役割を果たしている。し
 7 かし、これらの現象がヒトにおける DES への経胎盤ばく露の標的組織で起こるかどう
 8 かについては明らかにされなかった。(参照 5) [IARC monographs 100A-4.1 p199R]

10 **2. 残留試験**

11 残留試験のデータは提出されていない。

13 DES の残留は、1972 年と 1973 年に牛の筋肉と羊の肝臓で検出された。DES が牛及
 14 び羊の成長促進剤として用いられた場合、消費者は最高濃度で 10 ~~ug/kgppb~~ の DES を
 15 含む牛肉及び羊肉でばく露された可能性があった。単位修正 : ppb→~~ug/kg~~ (参照 4) [NTP,
 16 p2 (Exposure)]

18 **3. 遺伝毒性試験**

19 DES については、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験が多数実施され、その他の遺
 20 伝毒性に関する知見も多数得られている。

22 **(1) 遺伝毒性試験**

23 IARC 報告書をもとに、代表的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験の検査項目、試験対象及び
 24 結果の概要について表 1 に示した。同じ検査項目について多数の試験結果が得られてお
 25 り、判定が付かない (equivocal) 項目や結論に至らない (inconclusive) 項目があった。

26 (参照 5、10、23) [IARC100A -4.2.1(b) (ii) p.202R] [Tsutsui et al., 1984] [Tayama et al.,
 27 2008]

28 表 1 DES の遺伝毒性試験結果

区分	検査項目	試験対象	結果
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験	細菌	陰性
		真菌 (酵母)	陰性
	DNA 鎖切断試験	バクテリオファージ DNA	陽性 (ワサビペルオキシダーゼ 活性化系存在下)
		チャイニーズハムスターCHO- K1 細胞	陽性
		げっ歯類細胞	陽性

区分	検査項目	試験対象	結果
		ヒト細胞（リンパ球培養細胞）	陽性
		ヒト細胞	陽性
	遺伝子突然変異試験	各種細菌	陰性
		真菌	陰性
		昆虫	陰性
		植物	陽性
		げっ歯類細胞	陰性
		ヒト細胞	結論に至らず (inconclusive)
	染色体分離異常試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61.M	陽性（異数性 ^a 、欠損）
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターV79 細胞及びシリアンハムスター胚細胞	陽性（異数性）
		げっ歯類細胞	陽性（異数性）
		げっ歯類細胞（ラット繊維芽細胞及びチャイニーズハムスターCHO-K1細胞）	陽性（異数性、構造異常 ^b ）
		ヒト細胞（リンパ球培養細胞）	陽性（異数性）
		ヒト細胞	陽性（異数性） 構造異常については結論に至らず (inconclusive)
	小核試験	げっ歯類細胞（チャイニーズハムスターCHO、CHO-K1及びCHL細胞）	陽性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターCHO-K1細胞	陽性
		ヒト細胞	結論に至らず (inconclusive)
	不定期DNA合成試験	げっ歯類細胞	陰性

区分	検査項目	試験対象	結果
		シリアンハムスター胚細胞	陽性 (Aroclor 誘導した雄ラットの肝ポストミトコンドリア上清存在下)
		ヒト細胞	大部分の試験で陰性 (mostly negative)
	宿主経由試験 (DNA 修復試験)	<i>Escherichia coli</i> マウス	陰性
in vivo	染色体異常試験	骨髄細胞 マウス	陽性
		腎皮質細胞 雄シリアンハムスター	陽性
		腎臓近位尿細管細胞 雄シリアンハムスター (皮下移植)	陽性 (異数性)
	姉妹染色分体交換試験	骨髄細胞 マウス	不明確 (equivocal)
		骨髄細胞 SD ラット	陽性
		子宮頸部上皮細胞 新生児マウス	陽性 (子宮及び腎臓上皮は陰性)
		骨髄細胞 マウス (腹腔内投与)	陽性
	小核試験	骨髄細胞 マウス	不明確 (equivocal)
		前期精子細胞 マウス 単回皮下投与 17 日後	陽性

1 a : aneuploidy b : chromosomal aberration

2

3 DES は、植物では変異原性を示したが、細菌や昆虫を用いた様々な試験系では突然変
4 異を誘発しなかった。(参照 5) [IARC100A -4.2.1(b)(ii) p.202R] (IARC sup6, 1987b)

5 *Saccharomyces cerevisiae* や他の酵母の系では、染色体の異数性を生じ、染色体欠損
6 の誘導作用も示した。大部分の試験では、突然変異、組換え及び遺伝子変換 (gene
7 conversion) を誘発しなかった。(参照 5) [IARC100A -4.2.1(b)(ii) p.202R-203L] (IARC sup6,
8 1987b, Albertini et al., 1993, Carls & Schiestl, 1994)

9 ファージ及びプラスミド DNA を DES のキノン代謝物にばく露させた場合には、様々
10 な変異が生じ、ある条件下ではこれらの大腸菌への形質移入により LacZ (α) 遺伝子の組
11 換え頻度が上昇した。(参照 5) [IARC100A -4.2.1(b)(ii) p.202R] (Korah & Humayun, 1993)

12 DES は、活性化酵素 (horseradish peroxidase) 存在下でバクテリオファージの DNA
13 に一本鎖切断を誘発するが、真菌 (酵母) 及び細菌では DNA 損傷を誘発しなかった。

1 (参照 5) [IARC100A -4.2.1(b)(ii) p.203L] (IARC sup6, 1987b)。

2 DES は、アロクロールで前処理した雄ラットの肝ポストミトコンドリア上清の存在下
3 で実施されたシリアンハムスター胚細胞を用いた試験を除き、突然変異又は不定期 DNA
4 合成を誘発しなかった。(参照 5) [IARC100A -4.2.1(b)(ii) p.202R] (IARC sup6, 1987b)

5 DES は、マウスリンフォーマ L5178Y tTk^{+} 細胞を用いた染色体異常誘発物質
6 (clastogen) 及び紡錘糸毒検出試験において陽性と判定された。(参照 11) [Sofuni et
7 al., 1996]

8 9 (2) 遺伝毒性メカニズムに関する知見

10 DES の染色体異常誘発の作用機序について調べられた。DES が、活性化系の存在下
11 で無細胞系においてチューブリンに共有結合すること、並びにチャイニーズハムスター
12 V79 細胞及びシリアンハムスター胚細胞を用いた *in vitro* の系で微小管の重合を阻害す
13 ることが、染色体の異数性誘発の基盤であると考えられた。この微小管損傷の性質は、
14 他の同じように強いエストロゲンであるエストラジオールや 17α -エチニルエストラジ
15 オールではみられず、DES に特徴的であり、いくつかの系で遺伝毒性を示したものと考
16 えられた。(参照 5) [IARC100A -4.2.1(b)(ii) p.202R] (Sharp & Parry, 1985; Epe et al., 1987;
17 Sato et al., 1987; Albertini et al., 1993; Metzler & Pfeiffer, 1995; Tucker & Barrett,
18 1986; Sakakibara et al., 1991; Ochi, 1999; Metzler & Pfeiffer, 1995)

19 DES は、紡錘糸の伸長、短縮を阻害し、数的異常を誘発する。(参照 3) [トキシコロジ
20 -p. 161]

21
22 以上のように、DES は、各種遺伝毒性試験において変異原性を示さなかったが、染色
23 体の数的異常を誘発し、遺伝毒性を有していた。染色体異常の作用機序は微小管の重合
24 阻害によるものと考えられた。

25 したがって、DES は、直接 DNA に作用せず遺伝毒性を示したことから、非 DNA 損
26 傷性遺伝毒性物質²と考えられた。

27 28 4. 急性毒性試験

29 急性毒性試験のデータは報告されていない。

30 31 5. 亜急性毒性試験

32 亜急性毒性試験のデータは報告されていない。

33 34 6. 慢性毒性及び発がん性試験

35 IARC の発がん物質分類では、DES はグループ 1 の「ヒトに対して発がん性がある
36 (carcinogenic to humans)」に分類されている。(参照 7) [IARC sup7]

37 DES については、発がん性に関する試験が多数実施された。以下に概要を示した。マ

² 遺伝毒性試験陽性であって直接 DNA に作用しない化学物質。化学物質のターゲットが DNA ではな
くタンパク質である。(参照 12) [国衛研 遺伝毒性試験概要]

ウスを用いた経口投与試験では、雌に卵巣、子宮内膜及び子宮頸部の腫瘍並びに乳癌が誘発された。rasH2 及び Xpa/p53 発がんモデルマウスの雄では、それぞれライディッヒ細胞腫及び骨肉腫が誘発された。ラット (Wistar 系) の雌への皮下移植では、乳腺腫瘍が誘発された。周産期ばく露試験では、マウスにリンパ腫、子宮肉腫、腺癌並びに下垂体、膣及び卵巣腫瘍が誘発され、ラットには子宮腺癌並びに乳腺及び膣腫瘍が誘発された。去勢ハムスターでは DES の移植後に腎臓腫瘍が誘発された。(参照 5) [IARC100A -3.5, p192R, p198L]

(1) 発がん性試験 (マウス)

マウス (C57BL/6 系統、雌雄各 72 匹/群) に DES を 153 週間 (雄) 又は 143 週間 (雌) 混餌投与 (0、5、10、20、40、160、320 又は 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料 ppb) し、発がん性試験が実施された。

結果を表 2 に示した。雄において甲状腺濾胞細胞腺腫の誘発がみられたと IARC で報告されている。(参照 5) 単位修正 : ppb \rightarrow $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料 [IARC100A -3.1, Table 3.1] (Greenman et al., 1990)

【寺岡専門委員コメント】 雄でだけということではよろしかったでしょうか？
【事務局より】 雌では対照群と差がないことから、雄において甲状腺濾胞細胞腺腫の誘発がみられたよう修正いたしました。

表 2 DES 混餌投与による発がん性試験 (マウス) における
甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率

性別	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料 ppb)							
	0	5	10	20	40	160	320	640
雄	2/48 (4%)	0/51 (0%)	1/47 (2%)	3/48 (6%)	6/51 (11%)	27/51 (50%)	3/58 (5%)	0/43 (0%)
雌	13/64 (20%)	11/56 (20%)	10/51 (20%)	10/55 (18%)	16/61 (26%)	14/48 (29%)	4/60 (7%)	0/50 (0%)

(2) 発がん性試験 (発がんモデルマウス) ①

マウス乳癌がんウイルス (MTV) に感染した発がんモデルマウスを用い、DES の混餌投与による 2 試験が実施された。

① 試験 1

MTV 感染マウス (C3H/HeN 系統、雌、192 匹/投与群、96 匹/対照群) に DES を 3、5、7 又は 9 週齢時から 133 週齢時まで混餌投与 (0 又は 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料 ppb) し、発がん性が検討された。

結果を表 3 に示した。卵巣、子宮内膜、子宮頸部等多くの部位に腫瘍が誘発され、中

1 皮腫（起源不明）がみられた。DES 投与開始時の週齢が、MTV 感染 C3H/HeN マウス
 2 の乳癌がん発症の主な要因であると考えられた。（参照 5）**単位修正：ppb→μg/kg 飼料**
 3 [IARC100A -3.1, p186R, Table 3.1] (Greenman et al., 1986)

5 表 3 MTV 感染 C3H/HeN 雌マウスにおける DES 混餌投与による腫瘍発生率

種類	対照群	投与開始時週齢			
		3	5	7	9
卵巣顆粒細胞腫	6/75 (8%)	0/181	1/180 (0.5%)	3/183 (2%)	0/183
卵巣管状腺腫	16/75 (21%)	1/181 (1%)	24/180 (13%)	44/183 (24%)	59/183 ^a (32%)
下垂体腺腫	1/67 (1%)	8/173 (5%)	10/180 (6%)	16/180 (9%)	21/179 ^b (12%)
子宮内膜癌がん	(0/77)	0/182	6/189 (3%)	9/191 ^c (5%)	8/192 (4%)
子宮頸癌がん	(0/77)	0/182	5/189 (3%)	13/191 ^d (7%)	9/192 ^{de} (5%)
中皮腫	(0/77)	0/182	13/189 (7%)	28/191 (15%)	29/192 ^{af} (15%)
乳癌がん	(0/73)	0/182	0/189	4/185 (2%)	3/182 (2%)

6 a, f: p<0.0001、b: p<0.0065、c: p<0.0449、d, e: p<0.05

8 ② 試験 2

9 MTV 感染マウス（C3H/HeN 系統、雌、48~72 匹/投与群、312 匹/対照群）に DES
 10 を 4、8、26 又は 140 週間混餌投与（0、320 又は 640 μg/kg 飼料 ppb）し、発がん性が
 11 検討された。

12 結果を表 4 に示した。投与による乳癌がん発生率の上昇がみられた。（参照 5）**単位修**
 13 **正：ppb→μg/kg 飼料** [IARC100A -3.1, p186R, Table 3.1] (Greenman et al., 1987)

15 表 4 MTV 感染 C3H/HeN 雌マウスにおける DES 混餌投与による乳癌がん発生率

投与量 (μg/kg 飼料 ppb)	投与期間 (週)			
	4	8	26	140
320	59/71 (83%)	60/72 (83%)	69/72 ^a (96%)	68/72 ^a (94%)
640	45/48 (94%)	46/48 ^a (96%)	46/48 ^a (96%)	47/48 ^a (98%)

16 対照群の乳癌がん発生率：234/295 (79%) a: p<0.05

1 (3) 発がん性試験 (発がんモデルマウス) ②

2 遺伝子改変により作成した発がんモデルマウスを用い、経口投与時における DES の
3 発がん性について検討された。

4 結果を表 5 に示した。c-Ha-ras 遺伝子導入マウスでは、雄の精巣にライディッチ細胞
5 腫がみられ、Xpa/p53 ノックアウトマウスでは、雄に骨肉腫及び精巣間質細胞腺腫の発
6 生がみられた。(参照 5) 単位修正 : ppm→mg/kg 飼料、ppb→μg/kg 飼料 [IARC100A -3.1, p186,
7 Table 3.1]

8
9 表 5 遺伝子改変発がんモデルマウスを用いた DES の経口投与による発がん性試験

試験	系統/性別/匹数	投与量	投与期間	腫瘍発生所見
1	Tg.AC ^a 雌雄各 15 匹/群	0、30、240、480 μg/kg 体重 (強制経口投与)	27 週間 (2 回/週、27 週 は週 1 回投与)	前胃乳頭腫及び皮膚腫瘍の発 生率に投与による影響なし (雌雄)
2	p53 ^{+/-} transgenic ^b 雌雄各 15 匹/群	0、50、250 <u>mg/kg</u> <u>飼料 ppm</u> (雄)、 0、500、1,000 <u>mg/kg 飼料 ppm</u> (雌) (混餌投与)	26 週間	精巣間質細胞腫 (雄) 及び下 垂体腺腫 (雌) の発生率に野 生型との統計的有意差なし
3	CB6F1-rasH2 transgenic ^c 雌雄各 15 匹/群	0、0.1、0.3、1.0 <u>mg/kg 飼料 ppm</u> (混餌投与)	26 週間	1.0 <u>mg/kg 飼料 ppm</u> 投与群 : 精巣ライディッチ細胞腫 (雄、4/15 例)
4	Xpa/p53 ^d 雌雄各 15 匹/群	0、1,500 <u>μg/kg 飼</u> <u>料 ppb</u> (混餌投与)	39 週間	1,500 <u>μg/kg 飼料 ppb</u> 投与 群 : 骨肉腫 (雄、5/6 例)、精 巣間質細胞腺腫 (雄、4/6 例)

10 a : 変異原性又は非変異原性発がん物質の局所投与試験において投与部位に乳頭腫を形成するトラン
11 スジェニックマウス

12 b : p53 ヘテロ型ノックアウトマウス

13 c : ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウス

14 d : Xpa ホモ型及び p53 ヘテロ型の二重ノックアウトマウス

15
16 (4) 発がん性試験 (周産期ばく露)

17 ① マウス及びラット

18 妊娠動物に DES を皮下投与又は腹腔内投与し、周産期ばく露試験が実施された。雌
19 マウス (F₁) においてリンパ腫、子宮肉腫、腺癌並びに下垂体、膣及び卵巣腫瘍が誘発
20 された。雌ラット (F₁) においても子宮腺癌並びに乳腺及び膣腫瘍が誘発された。

21 (参照 5) [IARC100A-3.5, p.198L, p193(Table 3.4)]

1 ② マウス

2 DES を投与された新生児マウス（雌）では、子宮頸部の類表皮癌~~がん~~及び顆粒細胞性
3 筋芽腫 (granular-cell myoblastomas) 並びに膣の扁平上皮癌~~がん~~が発生した。(参照 7)
4 [IARC sup7- B]

5
6 出生前に DES を投与されたマウスでは、子宮、子宮頸部及び膣に腺癌~~がん~~、子宮頸
7 部及び膣に類表皮癌~~がん~~、並びに卵巣及び乳腺に腫瘍が発生した。(参照 7) [IARC sup7-
8 B]

9
10 ③ ラット

11 ~~ラットに~~DES を妊娠ラット ~~13、16、18 及び 20 日~~ (0.015~0.6 mg/kg 体重の用量を
12 ~~13、16、18 及び 20 日に) に、及び~~又は F1 雌児動物産後 3 週間 (0.2~10 mg/kg 体重
13 を生後 3 週間) のいずれか又はその両者に皮下投与したところ、観察した 10 匹の F1 雌
14 動物の生殖器官で腫瘍の発生が認められた性器腫瘍 (膣扁平上皮癌~~がん~~ 2 例、子宮内
15 膜腺癌~~がん~~ 1 例、卵巣腺癌~~がん~~ 1 例) が雌の児動物 10 匹の観察でみられた。対照群で
16 はこのような腫瘍の発生はみられなかった。(参照 13) [IARC Vol21- 5.1(Vorherr et al.,
17 1979)] 青山専門委員修文

18
19 Donryu ラット (プロゲステロンに対するエストロゲン比の増加に伴い発がん物質に
20 感受性を示す系統) では、胎児期における DES のばく露により子宮癌~~がん~~ (腺癌~~がん~~)
21 が発生した。(参照 4) [NTP p. 1R]

22
23 出生前に DES ばく露し、約 50 日齢で 7,12-ジメチルベンゾ[a]アントラセンを投与さ
24 れたラットで、乳腺の腫瘍発生が増強された。(参照 7) [IARC sup7- B]

25
26 ④ ハムスター

27 出生前に DES を投与したハムスターにおいて、雌では子宮内膜腺癌~~がん~~、子宮頸部
28 及び膣の扁平上皮細胞乳頭腫並びに子宮頸部の混合性ミュラー (Mullerian) 腫瘍 (筋肉
29 腫) の発生が見られ、雄では精嚢腺の平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma) 及びカウパー腺腫
30 がみられた。(参照 7) [IARC sup7- B]

31
32 (5) その他の発がん性試験

33 ① マウス、ラット、ハムスター及びリスザル

34 DES をマウスに経口投与、皮膚局所及び皮下投与、又はマウス、ラット、ハムスター
35 及びリスザルに皮下埋め込み投与、ハムスターに皮下投与し、発がん性試験が実施され
36 た。

37 マウスでは、生後 1 日のみのばく露例も含めて、乳腺及びリンパ系腫瘍 (雌雄)、精巢
38 の間細胞腫 (雄)、並びに子宮頸部及び膣の腫瘍 (雌) の発生が増加した。ラットでは、
39 下垂体、乳腺及び膀胱の腫瘍発生が増加した。ハムスターでは、去勢雄及び雌並びに未
40 去勢の雄で腎臓腫瘍の発生が高頻度でみられ、未避妊雌ではみられなかった。リスザル

1 では、子宮漿膜の悪性中皮腫がみられた。

2 乳腺腫瘍が自然発生するマウスの系統では、DES 投与により乳腺腫瘍が増加し、ウイ
3 ルスの存在が関係している可能性が考えられた。また、このような腫瘍に対し特に遺伝
4 的感受性を有する系統では精巣腫瘍が発生した。ラットではウイルスの関与について報
5 告はない。膀胱腫瘍は膀胱結石があるラットでのみ発生した。

6 埋め込み投与試験では、ほとんどの場合、発がん影響を示す用量の正確な評価はでき
7 なかった。しかし、経口投与試験では、マウスで乳~~癌~~がんを生じた統計的に有意 ($p < 0.01$)
8 な最低投与量は約 0.15 $\mu\text{g}/\text{日}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) であった。この投与量は、ヒトにおい
9 て更年期症状の調節に使用される量 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) とほぼ同じで、乳~~癌~~がん又は前
10 立腺~~癌~~がんの抑制に使用される量 (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) の 1/30 以下であった。(参照 13、
11 14) [IARC Vol21- 5.1, 1979] [IARC Vol6- 5.1, 1974]

12 13 ② マウス

14 DES を混餌投与した雌マウスでは、子宮頸部及び子宮内膜の腺~~癌~~がん、乳~~癌~~がん、骨
15 肉腫及び中皮腫が発生した。(参照 7) [IARC sup7- B]

16
17 DES を皮下投与したマウスでは、リンパ腫及び皮下線維肉腫 (subcutaneous
18 fibrosarcoma) の発生がわずかに増加した。(参照 7) [IARC sup7- B]

19 20 ③ ラット

21 DES のペレットを皮下投与したラットでは、乳腺及び下垂体の腫瘍が発生した。これ
22 らの動物に X 線又は中性子線を照射した場合には、乳腺腫瘍の発生率が増加した。(参
23 照 7) [IARC sup7- B]

24
25 DES を皮下、経胎盤又は経口投与した試験では、ラットに乳腺、肝臓及び下垂体の腫
26 瘍が発生した。(参照 7) [IARC sup7- B]

27 28 ④ ハムスター

29 シリアンハムスター及びヨーロッパハムスターの雄に DES のペレット (25 mg) を皮
30 下埋め込み投与した試験では、腎臓及び下垂体前葉の腺腫及び腺~~癌~~がん並びに精巣及び
31 副腎の腺腫が発生した。ヨーロッパハムスターの方が、感受性が高く、肝臓腫瘍 (腺腫、
32 胆管細胞~~癌~~がん及び肝細胞~~癌~~がん) の発生もみられた。(参照 13) [IARC Vol21- 5.1, 1979]
33 (Reznik-Schüller, 1979)

34
35 成体時に去勢し DES を皮下投与した雄のハムスターには腎腫瘍がみられた。(参照 7)
36 [IARC sup7- B]

37
38 ハムスターにリン酸ポリジエチルスチルベストロールを皮下投与した試験では、腎臓
39 腫瘍が発生した。(参照 13) [IARC Vol21- 5.1, 1979]

40

1 ⑤ ラット及びカエル

2 ラット及びカエルにジプロピオン酸ジエチルスチルベストロールを皮下投与した試
3 験では、ラットに下垂体腫瘍、カエルには造血組織の腫瘍が発生した。(参照 13) [IARC
4 Vol21- 5.1, 1979]

6 (6) 発がん性メカニズムに関する知見

7 DES は、代表的な発がんプロモーターの一つとして知られている。発がんプロモータ
8 ーは、それ自体で遺伝子傷害性を示さず、その発がん促進作用によりがんを誘発する物
9 質である。(参照 3) [トキシコロジー p.170, p309]

10 一般に発がん物質は、大きく遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の 2 種類に
11 分類され、DES は一般には非遺伝毒性発がん物質に分類される。すなわち狭義の遺伝毒
12 性 (=変異原性) を示さない発がん物質である。今回取りまとめた知見においても DES
13 は、非 DNA 損傷性遺伝毒性物質であることが示された。

14 非遺伝毒性発がん物質は、DNA を傷害することなくがんの発生頻度を増す。可能性
15 のある発がんメカニズムは複数あり、その多くは癌発がんプロモーションとは別に分類
16 される。多くの非遺伝毒性発がん物質は、受容体に結合するが、これら受容体は組織浸
17 潤や血管新生作用のような増殖あるいは癌発がんプロモーション作用を刺激する。エス
18 トロゲン様の発がん性物質 (DES 等) はエストロゲン受容体 α (ER α) ER α を活性化
19 し、エストロゲン反応性細胞の増殖、侵襲性を刺激する。(参照 8) [薬理書第 12 版 p2407-
20 2408]

22 これまでに、DES の発がん性メカニズムに関する多数の知見が報告されてきた。概要
23 は、以下の通りである。

25 ① 構造解析により、DES 及び代謝物のいずれについても潜在的な変異原性の構造アラ
26 ートはないと結論された。さらに、動物における DES の発がん作用は、エストロゲン
27 受容体 (ER)のリガンドに関わる分子の一部分の存在によるものであり、遺伝毒性³に
28 よるものではないことが示された。(参照 15) [EMA 3.4 p8/17] (Cunningham et al. 1996;
29 Rosenkranz et al. 1996; Cunningham et al. 1998)

31 ② 外因性のエストロゲン及びエストロゲン活性を示す物質 (DES、エストラジオール
32 など) の投与により、プロラクチン産生細胞の腫瘍が発生するのは、エストロゲンのプ
33 ロラクチン分泌機構への直接刺激が原因と考えられる。(参照 3) [トキシコロジー p.309]

35 ③ *in vitro*において、ラットの肝臓及び乳腺のミトコンドリアは、DES を 4',4"-ジエチ
36 ルスチルベストロールキノンに酸化的に代謝し、DES キノンに還元した。シリ
37 アンハムスターに DES を投与し、³²P ポストラベル法で調べたところ、腎臓のミトコン
38 ドリア DNA に付加体の形成がみられた。ラットに投与した場合は、肝臓のミトコンド

³ 狭義の遺伝毒性 (=変異原性)

1 リア DNA に同様の付加体が誘発され、核の DNA よりも高い頻度でみられた。また、
2 ~~エストロゲン受容体- α (ER α)~~ 及び ~~β (ER β)~~ は、両者ともにミトコンドリアで同定
3 された。このように、ミトコンドリアが DES の標的部位と考えられ、DES のミトコン
4 ドリアへの作用が発がん性に関わっていると考えられる。(参照 5) [IARC100A- 4.2.1
5 p.203L] (Thomas & Roy, 1995, Thomas et al, 2004, Yager & Chen, 2007)

6
7 ④ 子宮内ばく露後、マウスの胎児組織で DES の酸化的代謝が起こり、DES が胎児の
8 標的組織（子宮）で DNA に共有結合するといういくつかの報告がある。動物の細胞及
9 び組織では、DES が DNA に共有結合し、DNA 及び脂質の酸化的損傷(oxidative damage)
10 を引き起こす。これらのうちのいくつかの組織は、動物における DES 誘導性のがんの
11 標的として知られている。(参照 5) [IARC100A-4.3, p206L]

12
13 ⑤ DES は、ヒト及び動物の細胞に染色体の異数性を引き起こす。これは、微小管への
14 干渉作用によるものと考えられ、この作用には酸化的代謝活性化が必要とされる。DES
15 はまた、染色体切断及びその他の染色体異常を誘発する。これは、DES 誘発性発がんの
16 主要なメカニズムと考えられる。(参照 5) [IARC100A-4.3, p206L]

17
18 ⑥ DES は、*in vitro* で初代動物胚細胞を不死化し、ヒト乳腺腫瘍細胞株に形質転換させ
19 る。また、ヒト及び動物の子宮頸部及び子宮の細胞の増殖を促進し、新生児期及び春機
20 期発動期前にばく露した動物の DES 標的組織（子宮）の細胞増殖を促進する。(参照 5)
21 [IARC100A-4.3, p206L]

22
23 ⑦ マウスの新生児の DES ばく露では、標的組織（前立腺及び子宮）における遺伝子発
24 現及び DNA メチル化のパターンに持続的な変化を引き起こし、ばく露したマウスの乳
25 腺及び前立腺組織では、ホルモン応答性が恒久的に変化したといういくつかの報告があ
26 る。また、新生児ばく露したマウスでは、前立腺の炎症性病変及び異形成病変が観察さ
27 れている。 [IARC100A-4.3, p206L-R] [IARC100A-4.2, p203R-204]

28 細胞増殖促進、遺伝子発現及び前立腺への影響を含む DES の作用のいくつかは、主
29 に ER α を介している。 [IARC100A-4.3, p206R]

30 DES の周産期ばく露によるヒト及び動物の免疫系に及ぼす影響についても報告があ
31 る。(参照 5) [IARC100A-4.3, p206R]

32
33 ⑧ DES の発がん性には、二つ又はそれ以上の要因の組み合わせが関わっていると考
34 られる。主な要因として ER を介する作用及び遺伝毒性の両者が含まれるが、他の要因
35 の関与も考えられる。子宮内ばく露、及びげっ歯類では新生児ばく露により引き起こさ
36 れた生殖器系における初期発生の変化は、ヒト及び動物における DES の経胎盤性の発
37 がん機構に関わる組織及び細胞環境を構築する後成的 (epigenetic) な結果であると考
38 えられる。(参照 5) [IARC100A-4.3, p206R]

39
40 以上の知見から、DES は、非 DNA 損傷性遺伝毒性発がん物質であり、DNA を傷害

1 することなくがんの発生頻度を増すと考えられる。発がんメカニズムは、複数の要因の
2 組み合わせによると考えられ、主要なものは、ER α を活性化しエストロゲン反応性細胞
3 の増殖、侵襲性を刺激する作用及び微小管の重合を阻害し染色体異常を誘発する作用と
4 考えられた。

5
6 **7. 生殖発生毒性試験**

7 DESは、いくつかの動物種で着床前及び着床後の胚に対し致死性を示し、生殖器系に
8 催奇形性を示した。このことは、これらの組織で観察されたDESの発がん性について
9 重要な意味があると考えられた。(参照13) [IARC Vol21- 5.1]

10 周産期にDESを投与し多世代にわたる発がん性が調べられた。試験の概要を以下に
11 示した。周産期ばく露による発がん性試験については、慢性毒性及び発がん性試験
12 [II.6.(4)]に記載した。

13
14 **(1) 多世代にわたる発がん性影響試験 (マウス) ①**

15 妊娠マウス (CD-1系、雌、匹数不明) を用い、2%エタノールを含むオリーブオイル
16 に溶解したDESを妊娠17日に1 $\mu\text{g/g}$ 体重の用量で注射投与 (投与部位不明) し、~~非~~
17 ~~ばく露の対照群マウスと交配して~~、出生前にDESにばく露したマウス (DESばく露マ
18 ウス:F₁) を得た。このマウスの雌と非ばく露対照マウスの雄とを交配し、得られた世
19 代 (DES系統マウス:F₂) の雌をさらに非ばく露対照マウスの雄と交配して次の世代
20 (DES系統マウス-2:F₃) のマウスを得た。この世代の雌について、腫瘍発生率が調べ
21 られた。**青山専門委員修文**

22 結果を表6に示した。F₃世代 (DES系統マウス-2) の雌における生殖器系腫瘍の発生
23 率は、脂肪含量が同じ飼料を与えられたそれぞれの非ばく露の対照群よりも有意に高か
24 った。(参照5、16) [IARC100A-3.4, p.191L] [Walker BE & Haven MI. 1997]

25
26 **表6 F₃世代 (DES系統マウス-2) の雌における生殖器系腫瘍の発生率**

飼料中脂肪含量 ^a (%)	生殖器系腫瘍 ^b の発生率 (%)	
	DES投与群	対照群
2.6	31/61 (51%) ^c	11/66 (17%)
29	25/54 (46%) ^d	18/68 (26%)

27 a: DESばく露マウス及びDES系統マウスにおいて4週齢まで給与された飼料中脂肪含量。その他
28 のマウス及び期間には、市販飼料が給与された。 b: 卵巣、子宮、子宮頸部 (腺癌) 及び乳腺腫瘍 (腺
29 癌及び肉腫) の合計 c: p<0.001 d: p<0.05

30
31 **(2) 多世代にわたる発がん性影響試験 (マウス) ②**

32 妊娠マウス (CD-1系、雌、匹数不明) を用い、コーンオイルに溶解したDESを妊娠
33 9~16日 (器官形成期間: 2.5、5又は10 $\mu\text{g/kg}$ 体重) 又は妊娠18日 (出生前: 1,000
34 $\mu\text{g/kg}$ 体重) に皮下投与した。また、妊娠時には投与せず、生まれた児動物に出生後5日
35 間皮下投与 (0.002 μg /児動物/日) した。これらの周産期にばく露したF₁世代の雌を成

1 熟させ、非ばく露の雄と交配し、得られた児動物 (F₂) の腫瘍発生率が調べられた。

2 結果を表 7 及び 8 に示した。

3 児動物 (F₂) では、生殖器系腫瘍の増加が認められた。

4 雌 (F₂) では子宮腺がんの発生率が対照群より有意に高く、F₁ 世代の雌の発生段階の
5 いずれの時期のばく露においても、雌 (F₂) において子宮腺がんの発生がみられた。肝
6 臓、肺及びその他の臓器の腫瘍発生は対照群と比較して有意な差はみられなかった。

7 雄 (F₂) では、精巣網の増殖性病変 (過形成及び腫瘍) の発生率が有意に高く、精巣
8 網が雄における DES の世代間にわたる影響の標的であることが示唆された。また、生
9 殖器系の稀な腫瘍である良性及び悪性の精囊腺腫瘍 (乳頭腫及び肉腫) の発生がみられ
10 した。(参照 4、5、17、18) [IARC100A-3.3, p.191L-R] [NTP p.1R] [Newbold et al., 1998] [Newbold
11 et al., 2000]

12
13 表 7 F₂ 世代の雌における子宮腺がん発生率

試験群	F ₁ 世代の雌の DES ばく露の時期	投与量 (µg/kg 体重/日)	子宮腺がん発生率 (%)
対照群	—	—	0/55
投与群	子宮内における器官形成 期間 (妊娠 9~16 日)	2.5	5/64 ^a (8%)
		5	8/72 ^b (11%)
		10	0/40
	出生前 (妊娠 18 日)	1,000	1/48 (2%)
	出生後 5 日間	0.002 µg/児動物/日	5/65 ^a (8%)

14 a: p<0.05 b: p<0.01

15
16 表 8 F₂ 世代の雄における精巣網の増殖性病変 (過形成及び腫瘍) の発生率

試験群	F ₁ 世代の雌の DES ばく露の時期	投与量 (µg/kg 体重/日)	精巣網の増殖性病変 発生率 (%)
対照群	—	—	3/53 (6%)
投与群	子宮内における器官形成 期間 (妊娠 9~16 日)	2.5	15/73 ^a (21%)
		5	27/83 ^{b,c} (32%)
		10	17/49 ^b (35%)
	出生前 (妊娠 18 日)	1,000	5/52 ^c (10%)
	出生後 5 日間	0.002 µg/児動物/日	7/23 ^b (30%)

17 a: p<0.05 b: p<0.01 c: 腫瘍 1 例含む

18
19 (3) 周産期ばく露による発がん性試験

20 慢性毒性及び発がん性試験 [II.6.(4)]に記載した。

21
22 (4) 周産期ばく露による精巣への影響 (マウス)

23 妊娠マウス (ICR/JCL 系、雌、匹数不明) を用い、3%ポリエチレングリコールを含む

1 タイロード溶液に溶解した DES を妊娠 15 日から 19 日まで 9 $\mu\text{g}/\text{h}$ の用量で尾静脈に連
2 続投与し、妊娠 15 及び 17 日目の胎児の精巣並びに妊娠 19 日目に帝王切開で取り出し、
3 哺育 1、3、5、30 及び 60 日目のマウスの精巣を用い、精巣への影響を調べた。

4 胎児期から哺育 3 日目までの精巣の細胞数は DES 投与群と対照群で差はなかったが、
5 哺育 5 日目以降では DES 投与群の細胞数が多くなり、哺育 30 及び 60 日目では対照群
6 の 2~3 倍であった。一方で、間細胞の分裂活性は哺育 3 日目までが高く、5 日目以降は
7 対照群と同程度まで低下した。また、間質域の面積についても哺育 3 日目までに著しい
8 拡大と結合組織の発達が見られ、5 日目以降は対照群と同程度まで縮小した。精細管断
9 面数に対する精子が認められる断面数の割合 (spermatogenic index) は哺育 30 日目
10 では DES 投与群と対照群で差はなかったが、60 日目では DES 投与群が優位に低下した。

11 (参照 21) [マウス胎児に経胎盤投与されたジエチルスチルベストロール(DES)の精巣におよぼす影
12 響(内分泌学)]

14 (5) 周産期ばく露による性腺、性腺附属器官、腎臓への影響 (マウス)

15 妊娠マウス (系統不明、雌、匹数不明) を用い、3%ポリエチレングリコールを含むタ
16 イロード溶液に溶解した DES を妊娠 15 日から 19 日まで 9 $\mu\text{g}/\text{h}$ の用量で尾静脈に連続
17 投与し、胎児の出生前及び出生後の性腺、性腺附属器官及び腎臓の形態変化を調べた。

18 生後 10 日で卵巣を除去した 30 日齢のマウスの膈上皮に増殖と角化の誘導が認められ
19 たことから、胎児期の DES ばく露によって膈上皮に不可逆的变化が誘導されたと考え
20 られた。

21 また、肥大細胞の集合結節が生後 1~4 日後の膈上皮に出現したが、出生日と胎児期
22 には観察されなかった。この集合結節の出現はエストラジオール 17 β の新生児期投与に
23 による結節の出現と時期がほぼ一致していた。

24 さらに、生後 4 及び 30 日後の子宮に上皮の増殖がみられた他、出生直後の精巣では
25 散在した精細管と増大した間質域がみられた。この所見は妊娠 15 日目の正常胎児の精
26 巣と類似していることから、胎児期の DES ばく露によって精細管や間質の発達を抑制
27 されたと考えられた。

28 胎児期の DES ばく露された雌マウスの腎臓では出生後 3 日目まで皮質と髄質の境界
29 が不明瞭であり、腎小体が髄質相当部にもみられ腎細管や集合管の拡大が顕著であった。
30 この所見についても妊娠 15 日目の正常胎児の腎形態と類似しており、胎児期の DES ば
31 く露によって腎臓の発達が抑制されたものと考えられた。また、この腎臓の変化は雄で
32 は出生当日しかみられず、この性差は胎児の精巣アンドロゲンが DES に拮抗的に作用
33 したものと推察された。さらに、胎児期の DES ばく露は妊娠 16 日以降に生後まで持続
34 する尿道腺上皮の増殖を誘導した。(参照 22) [妊娠マウスに連続静注された DES の胎児およ
35 び出生後の性腺、性腺附属器官、腎臓に対する影響(内分泌学)]

37 (6) 周産期ばく露に関するその他の知見

38 マウスでは、DES の子宮内ばく露により、永続的なミューラー管構造が生じ、雌雄の生
39 殖器系に異常が生じた。これは、DES にばく露したヒトに見られるものと似ていた。(参
40 照 5) [IARC100A-4-2、p. 204L]

DES の子宮内ばく露（妊娠 9～16 日）により、マウス（3～14 か月齢）において、子宮、子宮頸部及び膣の変化に加え、卵巣の異常が生じ、*ex vivo* で卵巣におけるプロゲステロン、エストラジオール及びテストステロンの産生が増加した。（参照 5） [IARC100A-4-2, p. 204L]

8. ヒトにおける知見

ヒトにおける DES ばく露の歴史は、主に治療による経口投与による治療であった。服用量は、更年期及び卵巣摘出後の症状の治療では 0.1～0.5 mg/日、産後の乳房腫脹の防止には 5 mg を 1 日 1～3 回、機能不全性子宮出血には 5 mg を 1 日 3～5 回、女性の性腺機能低下症には 1 mg/日であった。緊急避妊薬としては、25 mg を 1 日 2 回 5 日間の服用であった。

老人性膣炎（萎縮性膣炎）及び外陰ジストロフィーには、1 mg/日で服用された。あるいは、1 mg/日までの用量で坐薬として用いられた。

閉経後の女性の乳癌治療には 10～20 mg/日、前立腺癌の治療には 1～3 mg/日で用いられた。（参照 5） [IARC100A-1. 2. 2 p. 176L-R]

(1) 妊娠中に DES を投与さればく露した女性（第一世代）における発がん性

ばく露群及び非ばく露群の女性を追跡した多数のコホート研究が実施され、妊娠中の DES ばく露によるその後の乳癌がんリスクに対する影響が評価された。

試験 1～4 では、ばく露群の女性にリスクの増加がみられた。そのうちの 2 試験（試験 1 及び 2）は無作為化試験であった。結果を表 9 に示した。これら 4 試験からの全体的相対リスクは、1.5 ($p=0.001$) であった。

試験 5 では、DES ばく露群（投与量中央値 1.5 g）の女性 408 人が経過観察された。地域の乳癌がん発生率に基づく期待予想値 8.1 例に対し、8 例の乳癌がん発生がみられた。渡邊専門委員修文

この試験を上記の 4 試験と合わせて考慮した場合、全体的な相対リスクは、1.4 ($p = 0.0016$) となった。（参照 7） [IARC Sup7- A.]

試験 6 は、試験 3（1984 年）で調べられたコホートについて、さらにその後追跡し 1993 年に報告されたものである。試験 3 の相対リスクは 1.47 であったが、試験 6 では 1.35 であった。（参照 5） [IARC100A- 2. 1. 1, p178L]

試験 1～4 では、その他のホルモンに関連するがんについての情報も示された。子宮内膜癌がんの発生は、いずれの試験においても増加しなかった。（参照 7） [IARC Sup7- A.]

試験 1 及び 4 における卵巣癌がん、子宮頸癌がん及び直腸癌がんの発生率を表 10 に示した。（参照 7） [IARC Sup7- A.] 卵巣癌がんのリスクの増加が示唆されたが、例数が少なかった。（参照 5） [IARC100A- 2. 1. 2, p179R]

1 表 9 DES ばく露群及び非ばく露群の女性を追跡したコホート研究における
2 乳**癌**発生率

試験	DES ばく露量 (g/ヒト人)	試験群	乳 癌 発生数 (発生率%)	備考	Reference (IARC Sup7- A. 及び IARC100A-2.1 中引用文献)
1	12 ^a	ばく露	32/693 (4.6%)	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中のばく露：1951～1952 年 ・無作為化試験 ・非ばく露群：プラセボ対照群 (報告年：1978 年) 	(Bibbo M et al., 1978)
		非ばく露	21/668 (3.1%)		
2	16 ^a	ばく露	4/80 (5.0%)	<ul style="list-style-type: none"> ・追跡期間：27 年 ・無作為化試験 ・被験者：全て女性糖尿病患者 (156 名) ・ばく露群：エチステロン同時投与 (14 g/ヒト) (報告年：1980 年) 	(Beral V & Colwell L, 1980)
		非ばく露	0/76 (0%)		
3	5 ^a	ばく露	118/2,680 (4.4%)	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中のばく露：1940～1960 年 ・相対リスク：1.47 (報告年：1984 年) 	(Greenberg ER et al., 1984)
		非ばく露	80/2,566 (3.1%)		
4	2 ^a	ばく露	38/1,531 (2.5%)	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中のばく露：(出産時) 1946～1965 年 (報告年：1984 年) 	(Hadjimichael OC et al., 1984)
		非ばく露	24/1,404 (1.7%)		
5	1.5 ^b	ばく露	8/408 (2.0%)	(報告年：1980 年)	(Brian DD et al., 1980)
		非ばく露	8.1/408 ^c (2.0%)		
6	比較的低い ^d	ばく露	185/2864 (6.5%)	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中のばく露：1940～1960 年 ・相対リスク：1.35 (報告年：1993 年) 	(Colton et al., 1993)
		非ばく露	140/2760 (5.1%)		

3 a：平均値、b：中央値、c：地域の乳**癌**発生率に基づく期待値、d：大部分不明であるが比較的低い
4 と考えられている。

5
6 表 10 DES ばく露群及び非ばく露群の女性を追跡したコホート研究における
7 卵巣**癌**、子宮頸**癌**及び大腸**癌**の発生率

試験	ばく露量	試験群	卵巣 癌	子宮頸 癌	大腸 癌	Reference (IARC Sup7- A. 中引用文献)
1	12 g/ヒト	ばく露	4/693	7/693	2/693	(Bibbo M, et al.)

	人	非ばく露	1/668	3/668	1/668	1978)
4	2 g/ヒト 人	ばく露	6/1,531	9/1,531	11/1,531	(Hadjimichael OC, et al. 1984)
		非ばく露	2/1,404	6/1,404	7/1,404	

その他にも多数のコホート研究が報告され、妊娠中の DES ばく露と乳~~癌~~がん発生率及び死亡率の増加との間に関連性が示唆された。しかし、乳~~癌~~がん以外のがん（子宮内膜癌、卵巣~~癌~~がん、子宮頸~~癌~~がん等）の発生については、関連性はみられなかった。（参照 5） [IARC100A- 2.1.1, p179L-R]

(2) 妊娠中ばく露による次世代への影響

① 子宮内ばく露した女性（第二世代）における影響

妊娠の第 1 三半期に DES を服用していた母親~~第一世代の女性~~から生まれた~~第二世代の女性~~女児に膣及び子宮頸管の腺腫の発生率増加が認められた。これは、胎児が DES を代謝することが出来ないためにそれが蓄積した結果生じたとみられる。（参照 19） [薬理書第 10 版 p2053L]

妊娠中の DES の摂取は、~~第二世代の女性~~その娘の膣及び子宮頸部の明細胞腺~~癌~~がんの増加（主として 10～30 歳において）と関係があることが示された。そのリスクは、ばく露した娘（24 歳までの~~第二世代の女性~~）の 0.14～1.4/1000 程度であると考えられた。リスク集団の年齢が若いため、~~癌~~発がんのリスクについてこれ以上の推定はできなかった。（参照 13） [IARC Vol21- 5.2]

妊娠中に DES にばく露した~~女性の娘~~第二世代の女性に女性生殖器の非腫瘍性上皮変化及び構造の変化が頻繁にみられた。これらの変化は、横繊維状子宮頸部（transverse fibrous cervical）及び膣中隔（vaginal septa）、膣腺疾患（vaginal adenosis）、子宮頸部外反（cervical ectropion）等であった。（参照 13） [IARC Vol21- 5.2]

子宮内で DES にばく露した~~第二世代の女性~~に、多くの~~通常には~~稀な腫瘍が報告された。下地専門委員修文それらは、26 歳女性の子宮内膜の致死的腺癌（a fatal adenocarcinoma of the endometrium）、18 歳女性の下垂体腺腫、21 歳女性の子宮頸部の浸潤扁平上皮~~癌~~がん、27 歳女性の子宮頸部の浸潤性腺扁平上皮~~癌~~がん及び 12 歳女性の卵巣奇形腫であった。（参照 7） [IARC Sup7- A. p2/8]

② 子宮内ばく露した男性（第二世代）における影響

データは少ないが、出生前に DES にばく露した~~第二世代の男性~~では、非ばく露対照に比べ生殖器系の異常の出現頻度が増大していた。精巣腫瘍の主要な危険因子である停留睪丸は、関連する病変の一つである。（参照 7） [IARC Sup7- A. p2/8]

妊娠中に DES にばく露した~~女性の息子~~第二世代の男性の生殖器において、悪性ではないが構造の変化がみられた。しかし、DES の生殖能力への影響については、断定でき

1 なかった。停留睾丸及び精巣の形成不全がみられた報告があり、DES ばく露との関連が
2 示された。これらの状態は悪性変化への素因となりうるが、男性における悪性腫瘍のリ
3 スクの増加はみられなかった。(参照 13) [IARC Vol21- 5.2]

4
5 高用量の DES にばく露した女性の息子第二世代の男性に停留睾丸の増加 (ばく露群：
6 17/308 例、非ばく露群：1/307 例、 $p < 0.005$) がみられ、DES ばく露から精巣癌がん発
7 生に繋がる経路の可能性が示唆された (症例の報告はなかった)。(参照 5) [IARC100A-2. 3,
8 p185L]

【渡邊専門委員コメント】

原文通りに、女兒、娘、息子のなどと表現されていますが、違和感を感じます。「女性」あるいは
「第三世代の女性」などの表現で良いのではないのでしょうか。

【事務局より】

女兒、娘、息子等の表現について「第三世代の女性・男性」のように修正しました。

9
10 子宮内で DES にばく露した第二世代の男性の症例対照研究 (5 試験) において、精巣
11 癌がんについて調べられた。これらの研究結果を統合した相対リスクは 2.5 ($p=0.014$)
12 であるとして [IARC Sup7- A. p2/8]、子宮内ばく露した男性では精巣癌がんのリスクが上
13 昇することが示された。(参照 7) [IARC Sup7- A. p1/8] しかし、IARC の報告書 (1987
14 年) 近年の研究報告では、DES の子宮内ばく露と精巣癌がんとの関連性は断定できな
15 かった。(参照 5) [IARC100A- 2, p177R]

【渡邊専門委員コメント】

「近年」は曖昧ですので、具体的に発行年を示したほうが良いのではないのでしょうか。

【事務局より】

修正いたしました。

16 以上のように、いくつかの研究で出生前 DES ばく露と精巣癌との関連が調べられた
17 が、結果は一致しなかった。DES ばく露した男性は、今では精巣癌がんのリスクが最も
18 高い年齢を過ぎているため、関連性については解明されない可能性が高いと考えられた。
19 (参照 5) [IARC100A- 2, p183R]

20
21 ③ 子宮内ばく露した女性の子供 (第三世代) における影響

22 a. 第三世代の女性について

23 子宮内ばく露した母親 (第二世代の女性)を追跡したコホート研究 (NCI 複合コホー
24 ト) において、その娘について調査された。

25 母親第二世代の女性からの未確認の報告では、2,539 例の娘 (第三世代の女性)のう
26 ち 2 例 (診断時年齢：7 歳及び 20 歳) に卵巣癌がんの発症がみられた。ばく露群の標準
27 化罹患比 (standardized incidence ratio、以下、「SIR」という。) は、期待値 0.38 例に
28 対して 5.3 (95%信頼区間：1.3~21) であった。(参照 5) [IARC100A-2. 4, p185L-R]

29
30 DES に子宮内ばく露した女性の成人の娘 (第三世代の女性)を追跡したコホート研究

1 (NCI 複合コホート) が実施された。

2 第三世代の女性 793 例 (ばく露群 : 463 例、非ばく露群 : 330 例) のうち、ばく露群
3 で卵巣~~癌~~2 例 (診断時年齢 : 20 歳及び 22 歳) が確認された。そのうちの 1 例は母
4 親からの報告に含まれていた。非ばく露群では卵巣~~癌~~の発症はみられなかった。SIR
5 は、期待値 0.14 例に対して 14.68 (95%信頼区間 : 3.67~58.71) であった。(参照 5)
6 [IARC100A-2.4, p185]

7

8 b. 第三世代の男性について

9 出生前に DES ばく露した~~母親から生まれた男性~~(第三世代の~~男性~~)のがんの発症に
10 ついて、~~母親~~第二世代の女性の報告に基づきコホート研究 (NCI 複合コホート) が実施
11 された。SIR では、がんのリスクの上昇はみられなかった。(参照 5) [IARC100A-2.4, p186L]

12

13 (3) その他の知見

14 ① 女性

15 更年期症状に対するホルモン療法として投与された DES が、子宮~~癌~~の発生率の
16 増加と深く関わっていることが示された。(参照 5、7、13) [5: IARC100A- 2, p177R] [7:
17 IARC Sup7- A.] [13: IARC Vol21- 5.2]

18

19 更年期における DES の使用による乳癌のリスクについては、体系的に評価されてお
20 らず関連性は不明であった。(参照 5) [IARC100A- 2.1.1, p179R]

21

22 DES による治療を受けたターナー症候群の若い女性で、子宮内膜癌のリスクの増加が
23 みられた。(参照 13) [IARC Vol21- 5.2]

24

25 ② 男性

26 早期に報告された症例では、DES 投与による治療を受けた前立腺~~癌~~患者で乳~~癌~~
27 ~~の~~発症がみられ、DES 投与との関連性が示唆された。しかし、これらの腫瘍のうち前
28 立腺~~癌~~の転移によるものがどの程度であるかは不明であった。(参照 5) [IARC100A-
29 2.3.1, p183R] (Bülow et al., 1973) 原発性乳~~癌~~と考えられた 6 例の他に追加された報
30 告はなかった。(参照 7、9) [IARC Sup7- A. p2/8] [IARC vol21 DES p207] (Bülow et al., 1973)

31

32 DES を 2.5 年間投与 (1 mg/日) された前立腺~~癌~~の男性で、ライディッヒ細胞腫
33 の発生が 1 例報告された。

34 DES を前立腺~~癌~~の治療のために長期間投与された男性の肝血管肉腫発生には 2
35 例目の症例報告があった。DES (3 mg/日) を 4.5 年間 (肝臓~~癌~~と診断されるまで)
36 投与された前立腺~~癌~~患者は、肝臓~~癌~~発生 2 例目の症例として報告された。

37 前立腺~~癌~~の治療のため DES にばく露した後、腎臓~~癌~~を発症した例が 3 例報
38 告された。(参照 7) [IARC Sup7- A. p2/8]

39

40 以上のように、DES は、妊娠中にばく露した女性の乳~~癌~~と関連していた。また、

1 子宮内ばく露した女性の膣及び子宮頸部に明細胞腺癌を引き起こした。さらに、
2 DES ばく露と子宮内膜癌、並びに DES の子宮内ばく露と子宮頸部扁平上皮癌
3 及び精巣癌との間に関連性がみられた。(参照 5) [IARC100A- 2.5, p186L]

4

5

1 III. 国際機関等における評価

2 1. IARC における評価

3 DES の遺伝毒性については、種々の報告があるが、DES により生成された付加体の
4 生物学的意義はまだ明らかではなく、DES へのばく露により生成された特異的な変異
5 (specific mutation) は、これまで同定されていない。[IARC 100A-4. 2. 1 (b), p201R]

6 発がん性については、ヒトにおいて「十分な証拠 (sufficient evidence)」がある。DES
7 は、妊娠中にばく露した女性に乳~~癌~~がんを引き起こす。また、子宮内ばく露した女性の
8 膣及び子宮頸部に明細胞腺~~癌~~がんを引き起こす。さらに、DES ばく露と子宮内膜~~癌~~がん
9 並びに DES の子宮内ばく露と子宮頸部扁平上皮~~癌~~がん及び精巣~~癌~~がんとの間に関連性
10 がみられた。

11 DES の発がん性については、実験動物においても「十分な証拠 (sufficient evidence)」
12 がある。

13 以上のことから、IARC は、DES は~~グループ~~Group1 の「ヒトに対して発がん性がある
14 (carcinogenic to humans (~~Group 1~~))」に分類されるとしている。(参照 5) [IARC100A
15 -5, p206L-207R]

16
17 2. EMEA における評価

18 DES 及び代謝物のいずれについても、構造解析により潜在的な変異原性の構造アラ
19 トはないと結論されており、動物における DES の発がん作用は、ER のリガンドに~~関~~
20 ~~る~~と相互作用する分子の~~一部分~~部分構造が存在することによるもので、遺伝毒性⁴によ
21 るものではないことが示されたとしている。(参照 15) [EMEA] (Cunningham et al. 1996;
22 Rosenkranz et al. 1996; Cunningham et al. 1998) 石川専門委員修文

23
24 3. JECFA における評価

25 JECFA は 1960 年に DES に発がん性があると指摘している。(参照 20) [JECFA
26 Evaluation]

27
28 4. FDA における評価

29 FDA では、DES の食料生産動物における適用外(~~extralabel~~)使用を禁じている。(参
30 照 4) [NTP, p2R (Regulations)]

31

⁴ 狭義の遺伝毒性 (= 変異原性)

1 IV. 食品健康影響評価

2 厚生労働省から提出されているデータは IARC の報告書のみであり、残留試験、急性
3 毒性試験及び慢性毒性試験に関する資料は提出されていない。

4 DES は、経口投与後に容易に吸収され、生体全体に分布する。薬物動態試験に用いら
5 れた霊長類を除く実験動物では、DES は、胆汁中への排泄を介した広範な腸肝循環の後、
6 主に糞便中に排泄され、尿中では痕跡程度の残留が検出された。マウスに DES を投与
7 し、胎盤通過性を調べた試験では、DES は胎児の血漿中濃度の 3 倍以上の濃度で胎児の
8 生殖器に蓄積することが示された。ラットに放射標識した DES を静脈内投与し、全身
9 オートラジオグラフィにより薬物動態を調べた試験では、放射活性は、投与 4 時間以
10 内に肝臓及び小腸に蓄積され、投与 4 日後においてもこれらの組織から検出された。

11 残留試験のデータの報告はなかったが、1972 年と 1973 年に牛の筋肉と羊の肝臓で
12 DES の残留が検出された。DES が牛及び羊の成長促進剤として用いられた場合、消費
13 者は最高濃度で 10 ~~ug/kgppb~~ の DES を含む牛肉及び羊肉でばく露された可能性があっ
14 た。去勢牛に放射標識した DES を単回経口投与した試験では、投与 10 日後において、
15 小腸、糞及び尿中に残留がみられた。

16 DES は、発がんプロモーターとして知られ、IARC の発がん物質分類で ~~グループ~~
17 Group 1 の「ヒトに対して発がん性がある (carcinogenic to humans)」に分類されてい
18 る。

19 遺伝毒性試験から、変異原性は示さなかったが、染色体の数的異常を誘発し、遺伝毒
20 性を有していた。染色体異常の作用機序は微小管の重合阻害によるものと考えられた。
21 したがって、DES は、直接 DNA に作用せず遺伝毒性を示したことから、非 DNA 損傷
22 性遺伝毒性物質と考えられた。

23 発がん性試験では、周産期ばく露ではマウス、ラット及びハムスターの各試験で F1 世
24 代における発がんがみられた。~~発がんの機序については、~~DES は、非 DNA 損傷性遺伝
25 毒性発がん物質であり、DNA を傷害することなくがんの発生頻度を増すと考えられる。
26 発がんメカニズムは、複数の要因の組み合わせによると考えられ、主要なものは、ER α
27 を活性化しエストロゲン反応性細胞の増殖、侵襲性を刺激する作用及び微小管の重合を
28 阻害し染色体異常を誘発する作用と考えられた。

29 生殖発生毒性試験では、多世代にわたる生殖器系腫瘍の発生率の増加がみられた。

30 人における知見から、DES は、妊娠中にばく露した女性の乳癌がんに関連していた。
31 ~~また、胎児期に~~子宮内ばく露した女性の生殖器に癌がんを引き起こすなどの知見が報告
32 されている。また、男性では生殖器系の異常の頻度が増大していたが、精巣癌との関連
33 性は断定できていない。

34 DES による発がんメカニズムについては、上記のような機序が考えられているが、現
35 時点においては 多世代にわたる生殖器系腫瘍の発生のメカニズムや無毒性量を設定する
36 ための知見が不足しており、発がんばく露量における閾値の有無について判断できる状
37 況にはないと 考えた判断した。

38 以上のことから、DES については ADI を設定することは適当ではない。
39
40
41

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
CYP	チトクローム P450
<u>DES</u>	<u>ジエチルスチルベストロール</u>
EMA	欧州医薬品審査庁
<u>ER</u>	<u>エストロゲン受容体</u>
FDA	米国食品医薬品局
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
SIR	標準化罹患比

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件
3 （平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2. The Merck Index, 14th Ed. 2004. [Merch Index]
- 5 3. 新版トキシコロジー. 日本トキシコロジー学会教育委員会編. 朝倉書店, 2009年.
6 [トキシコロジー]
- 7 4. NTP: Diethylstilbestrol. Report on Carcinogens, 13th Ed. 2014. [NTP]
- 8 5. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012;
9 volume 100A: 175-218. [IARC100A]
- 10 6. JECFA: Evaluation of the carcinogenic hazards of food additives (Fifth report of
11 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical
12 Report Series, No. 220, 1961. [JECFA TRS220]
- 13 7. IARC: Summaries & Evaluations, Diethylstilboestrol, supplement 7, 1987. [IARC
14 sup7]
- 15 8. 高折修二、橋本敬太郎、赤池昭紀、石井邦雄監訳. グッドマン・ギルマン 薬理書第
16 12版—薬物治療の基礎と臨床— [下巻]、廣川書店、平成25年. [薬理書第12版]
- 17 9. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Sex
18 hormones (II), 1979; volume 21: 131-134, 173-231. [IARC vol21 DES]
- 19 10. Tsutsui T, Degen GH, Schiffmann D et al. (1984). Dependence on exogenous
20 metabolic activation for induction of unscheduled DNA synthesis in Syrian
21 hamster embryo cells by diethylstilbestrol and related compounds. Cancer Res,
22 44: 184-189.
- 23 11. Sofuni T, Honma M, Hayashi M et al. (1996). Detection of in vitro clastogens and
24 spindle poisons by the mouse lymphoma assay using the microwell method:
25 interim report of an international collaborative study. Mutagenesis, 11: 349-355.
- 26 12. 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 変異遺伝部: 遺伝毒性試験
27 概要 (平成26年4月1日改訂). <http://www.nihs.go.jp/dgm/genotoxicitytest.html>
28 [国衛研 遺伝毒性試験概要]
- 29 13. IARC: Summaries & Evaluations, Diethylstilboestrol, Vol. 21, 1979. [IARC vol21]
- 30 14. IARC: Summaries & Evaluations, Diethylstilboestrol, Vol.6, 1974. [IARC vol6]
- 31 15. EMEA: Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones
32 in particular for 17 β -Oestradiol, Progesterone, Altrenogest, Flugestone acetate
33 and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the
34 European Commission. EMEA/CVMP/885/99, 2004. [EMEA]
- 35 16. Walker BE & Haven MI (1997). Intensity of multigenerational carcinogenesis
36 from diethylstilbestrol in mice. Carcinogenesis, 18: 791-793.
- 37 17. Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN et al. (1998). Increased tumors but
38 uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed
39 developmentally to diethylstilbestrol. Carcinogenesis, 19: 1655-1663.
- 40 18. Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN et al. (2000). Proliferative lesions and

- 1 reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally
2 to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis*, 21: 1355–1363.
- 3 19. 高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳. グッドマン・ギルマン 薬理書第10版—薬物
4 治療の基礎と臨床— [下巻]、廣川書店、平成15年. [薬理書第10版]
- 5 20. JECFA: Diethylstilboestrol. Summary of Evaluations Performed by the Joint
6 FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1960. [JECFA Evaluation]
- 7 21. 高杉暹、田中政巳、加藤智保. マウス胎児に経胎盤投与されたジエチルスチルベス
8 トロール(DES)の精巣におよぼす影響 *動物学雑誌* 91(4), 549, 1982 [東京動物学会]
- 9 22. 田中政巳、加藤哲男、加藤智保、守口徹、高杉暹. 妊娠マウスに連続静注された
10 DESの胎児および出生後の性腺、性腺附属器官、腎臓に対する影響 *動物学雑誌*
11 90(4), 605, 1981 [東京動物学会]
- 12 23. Sumiko Tayama et al. Genotoxic effects of environmental estrogen-like
13 compounds in CHO-K1 cells. *Mutation Research - Genetic Toxicology and*
14 *Environmental Mutagenesis*. [Tayama et al., 2008]
- 15