

(案)

## 動物用医薬品評価書

# 酢酸トレンボロン

【事務局より】

赤字：第 224 回調査会資料からの修正。第 224 回調査会開催の前に頂いたご意見は反映しています。

青字：事前送付後の修正。

2019年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	5
○ 食品安全委員会委員名簿	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	6
○ 要約	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 使用目的及び使用状況	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) 薬物動態試験（ラット）	10
(2) 薬物動態試験（牛、TBA 単独投与）	11
(3) 薬物動態試験（牛、エストラジオールとの併用）	13
(4) 代謝試験（牛）	14
(5) 薬物動態試験（牛、TBA 単独）	15
(6) 薬物動態試験（牛、TBA 単独及び他ホルモン剤併用）	15
(7) 薬物動態試験（豚、TBA 単独又は他ホルモン剤併用）	16
(8) 残留物のバイオアベイラビリティ（ラット）	16
(9) 代謝試験（ヒト、標識 $\beta$ -TBOH）	17
2. 残留試験	17
(1) 残留試験（子牛）	17
(2) 残留試験（未経産牛）	19
(3) 残留試験（去勢雄牛）	22
(4) 残留試験（去勢雄牛及び未経産牛）	28
3. 遺伝毒性試験	29
4. 急性毒性試験	32
(1) 急性毒性試験（マウス及びラット）	32
5. 亜急性毒性試験	32
(1) 8 週間亜急性毒性試験（マウス、TBA）	32
(2) 10 週間亜急性毒性試験（マウス、TBA）	33
(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、TBA）	34

1	(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、TBA) .....	34
2	(5) 1323-週間亜急性毒性試験 (ラット、 $\alpha$ -TBOH) .....	35
3	(6) 皮下投与による亜急性毒性試験<参考資料> .....	36
4	(7) 移植投与による亜急性毒性試験<参考資料> .....	37
5	6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	39
6	(1) 95~104 週間慢性毒性試験 (マウス) .....	39
7	(2) 112 週間慢性毒性試験 (ラット) .....	40
8	(3) 長期投与慢性毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	41
9	7. 生殖発生毒性試験 .....	42
10	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....	42
11	(2) 生殖発生毒性試験 (ラット) ① .....	44
12	(3) 生殖発生毒性試験 (ラット) ② .....	45
13	(4) 生殖毒性試験 (ラット) ① .....	46
14	(5) 生殖毒性試験 (ラット) ② <参考資料> .....	47
15	(6) 発生毒性試験 (ラット) ② .....	47
16	8. ホルモン作用に関する試験 .....	48
17	(1) 14 日間投与試験 (豚、 $\beta$ -TBOH 又は $\alpha$ -TBOH) .....	48
18	(2) 14 週間投与試験 (豚、TBA) ① .....	49
19	(3) 14 週間投与試験 (豚、TBA) ② .....	50
20	(4) 30 日間投与試験 (サル、 $\beta$ -TBOH) .....	52
21	(5) 8 週間投与試験 (サル、TBA) <参考資料> .....	53
22	(6) 3 月経周期又は 122 日間投与試験 (サル、TBA) .....	53
23	9. その他の試験 .....	54
24	(1) タンパク質結合に対する影響 .....	54
25	(2) ハーシュバークアッセイ及び、子宮肥大試験等 (ラット、サル) .....	54
26	(3) 体組成及び循環代謝に対する影響 (ラット) .....	56
27	(4) アンドロゲン作用及び同化作用に対する影響 (ラット) .....	56
28	(5) エストロゲン作用に対する影響 (ラット) .....	56
29	(6) E2 の排泄及び窒素貯留に対する影響 (牛) .....	56
30	(7) 免疫応答に関する特殊試験 (牛、プラセボ (乳糖)、E2、TBA 又は TBA+E2) .....	57
31	(8) 残留物の毒性に関する特殊試験 (牛、TBA) .....	57
32	(9) 細胞形質転換試験 .....	57
33	(10) DNA 共有結合試験 .....	58
34	(11) 肝イニシエーション作用検討試験 (ラット、 $\alpha$ -TBOH 又は $\beta$ -TBOH) .....	59
35	10. 臨床試験 .....	59
36	(1) 忍容性試験 (牛、TBA) .....	59
37	(2) 安全性試験 (牛、TBA) .....	60
38	11. ヒトにおける知見 (ヒト、TBA) .....	60
39	12. 薬理的試験 (イヌ、TBA) .....	60
40		

1	Ⅲ. 国際機関等における評価について .....	61
2	1. JECFA の評価 .....	61
3	2. 欧州EU の評価 .....	61
4	3. 米国の評価 .....	62
5	4. 豪州の評価 .....	62
6		
7	Ⅳ. 食品健康影響評価 .....	63
8	表 56 JECFA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の NOAEL の比	
9	較 .....	68
10		
11	・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....	72
12		
13	・ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	73
14	・ 参照 .....	75
15		
16		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2014年 3月 25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0320第9号）、関係資料の接受

2014年 3月 31日 第509回食品安全委員会（要請事項説明）

2019年 4月 19日 第223回動物用医薬品専門調査会

2019年 6月 19日 第224回動物用医薬品専門調査会

2019年 8月 22日 第225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>

（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

（2017年1月6日まで）

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

（2018年6月30日まで）

佐藤 洋（委員長）

山添 康（委員長代理）

山本 茂貴

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

\* : 2012年7月2日から

4

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長\*）

山本 茂貴（委員長代理\*）

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

\* : 2018年7月2日から

5

6

## 1 &lt;食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿&gt;

(2015年9月30日まで)

山手 丈至 (座長)	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

(2016年3月31日まで)

青山 博昭 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石川さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚真由美	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

(2017年9月30日まで)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	宮田 昌明
小川久美子 (座長代理)	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

(2018年3月31日まで)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	能美 健彦
小川久美子 (座長代理)	下地 善弘	舞田 正志
青木 博史	須永 藤子	宮田 昌明
石川さと子	辻 尚利	吉田 敏則
島田 章則	寺岡 宏樹	渡邊 敏明

(2018年4月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	舞田 正志
小川久美子 (座長代理)	下地 善弘	宮田 昌明
青木 博史	須永 藤子	吉田 敏則
石川さと子	辻 尚利	渡邊 敏明
石塚真由美	寺岡 宏樹	
島田 章則	能美 健彦	

要 約

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

合成ホルモン剤である「酢酸トレンボロン」(CAS No.10161-34-9) について、JECFA 評価書、FDA 評価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 (ラット、牛等)、残留 (牛)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (マウス、ラット等)、慢性毒性・発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット) 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 合成ホルモン剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：酢酸トレンボロン

7 英名：Trenbolone Acetate

8

9 3. 化学名

10 IUPAC：(17β)-3-Oxoestra-4,9,11-trien-17-yl acetate

11 CAS No.：10161-34-9

12

13

14 4. 分子式

15  $C_{20}H_{24}O_3$

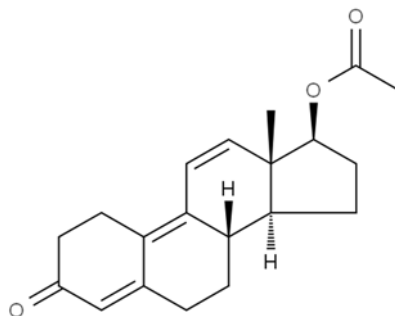
16

17 5. 分子量

18 312.41

19

20 6. 構造式



(参照 2) [ 2:Merck Index]

21

22 7. 使用目的及び使用状況

23 酢酸トレンボロン (TBA) は、タンパク同化作用を持つ合成ステロイドである。17 位  
 24 の立体配置により α と β の 2 種類のエピマーが存在し、市販の TBA は β-エピマーであ  
 25 る。TBA は、肉用牛に対して体重増加、飼料効率の向上、窒素保持の亢進を目的に使用  
 26 される。投与は、TBA 単独で、又は 17β-エストラジオール (E2) 又はゼラノールと併  
 27 用して、通常、食肉処理前の 60～90 日間にわたり耳下にインプラントを皮下移植投与  
 28 (subcutaneous implant in the ear) する。(参照 3) [3:TRS763]

29 海外では、米国、カナダ及び豪州において一定の処方に基づき TBA 等のホルモン剤  
 30 の使用が認められている (参照 4) [4:食安委 ファクトシート]。欧州で EU においては、



1 ~~1988~~1989 年に食肉の生産において成長促進を目的としたして TBA 等のホルモン剤を  
2 使用すること及びが禁止され、~~1989 年には~~これらのホルモン剤が使用された牛肉  
3 及び牛肉製品を使用した動物の食肉の輸入が禁止された（参照 19） [19: EC opinion 1999,  
4 p1]。その後、~~ホルモン剤についてリスク評価が実施され、E2 を永続的に使用禁止、そ  
5 の他の物質については、さらなる科学的情報が提供されるまで暫定的に使用禁止とされ  
6 た。~~事務局

7 日本では、1960 年代から去勢牛の肥育促進を効能・効果とする天然型のホルモン剤が  
8 承認、使用されていたが、1999 年に動物用医薬品業者が自主的に承認を取り下げた。  
9 TBA を主剤とするホルモン剤については、これまで承認、使用されたことはない（参照  
10 4） [4: 食安委 ファクトシート]。ヒト用医薬品としての承認・使用されたことはない。

11 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。（参照 1）  
12

---

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書は、JECFA 評価書、FDA 評価書等を基に、TBA の毒性に関する主な知見を  
3 整理した。

4 代謝物略称及び検査値等略称をそれぞれ別紙 1 及び別紙 2 に示した。

5

6 1. 薬物動態試験

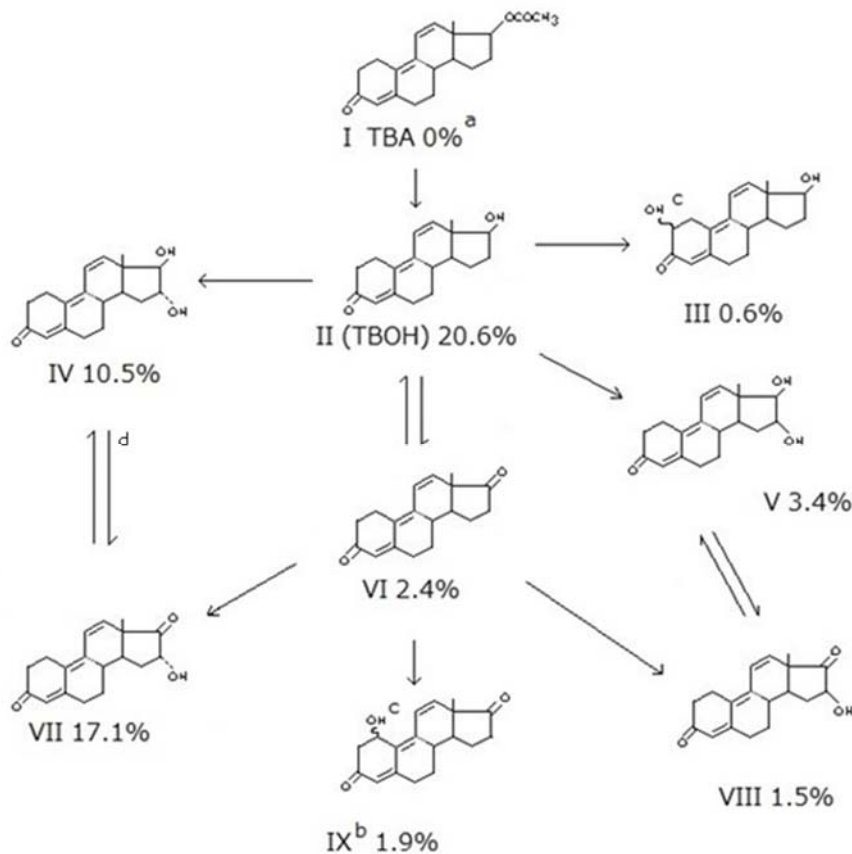
7 (1) 薬物動態試験 (ラット)

8 胆管カニューレを装着したラット (SD 系、日齢、雌雄及び匹数不明) に <sup>3</sup>H 標識 TBA  
9 を単回静脈内投与 (28 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

10 投与した放射活性の 84%が投与後 24 時間に胆汁中に排泄され、6%がトレンボロン  
11 (TBOH)、37%がグルクロン酸抱合体、37%が硫酸抱合体であった。3-Ketotrienic 構  
12 造体は胆汁中放射活性の 66%を占めた。17 $\alpha$ -ヒドロキシトレンボロン ( $\alpha$ -TBOH) は、  
13 胆汁中から検出されなかった。

14 同定された 3-Ketotrienic 代謝物を図 1 に示した。(参照 5、6) [5:5:FAS23 p1][6:NADA  
15 138-612, 1986 IV-F (Pottier et al., 1978) ]

16



17

18

19

20

21

22

a : 放射活性に基づいた割合

b : 化合物IXは暫定的に同定された構造を示している。

c : 化合物IXの 1 位及び化合物IIIの 2-位のヒドロキシ基は立体配置の詳細不明

d : 両方向の矢印は可逆的に構造が変化する可能性を意味する相互変換することを示す。

図 1 ラットの胆汁における TBA の胆汁中代謝物<sup>2</sup> [第 224 回、石川専門委員](#)

(2) 薬物動態試験 (牛、TBA 単独投与)

① <sup>3</sup>H 標識 TBA 投与試験 (牛) ①

未経産牛 (月齢不明、2 頭) に <sup>3</sup>H 標識 TBA を単回皮下移植投与 (300 mg/頭) し、薬物動態試験が実施された。試料は、1 頭からは 60 日間移植投与終了直後に、別の 1 頭からは 60 日間移植投与終了後にインプラントを除去し、その 16 日後に採取した。

肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の放射活性の含有量は 0.5~25 ng eq/g であった。これらの残留物のうち 1~5%が TBA、TBOH 及び TBOH のグルクロン酸抱合体であり、5%までが他の有機溶媒可溶物中にみられた。残りの放射活性のうち約 50%が水溶性であり、不溶性の残留物はタンパク分解酵素のペプシン及びトリプシンで処理することにより水溶性となった。(参照 5) [5:5:FAS23 p2(Ryan & Hoffman, 1978) ]

② <sup>3</sup>H 標識 TBA 投与試験 (牛) ②

未経産牛 (月齢不明、2 頭) に <sup>3</sup>H 標識 TBA を単回皮下移植投与 (s.c. implantations) (300 mg/頭) し、薬物動態試験が実施された。インプラント (投与時の放射活性の 31%を含有) は、移植投与 60 日後に除去された。試料は、インプラント除去直後に 1 頭から、インプラント除去から 16 日後に別の 1 頭から採取した。

酢酸エチルで抽出した血漿中放射活性は大部分が TBOH と考えられた。血漿中からは大部分の試料で TBA は検出されなかった。投与 1~55 日後の血漿中濃度は 5~13 ng eq/mL であり、投与 58 日後には、総放射活性及び~~非~~揮発性放射活性の両方に大幅な増加 (17~20 ng eq/mL) が観察された。血漿中総放射活性及び~~非~~揮発性放射活性の消失半減期は、移植投与期間中でそれぞれ 32 及び 29 日であり、休薬期間中 (インプラントの除去後) はそれぞれ 18 及び 14 日であった。血漿中の酢酸エチルで抽出可能な放射活性は移植投与 1~55 日後において総放射活性の 10~74%であったが、この比率はインプラント除去 16 日後には 5%に低下した。インプラント除去 16 日後において、組織中放射活性は筋肉で 58%、肝臓で 75%、腎臓で 77%、脂肪で 74%まで低下した。(参照 5) [5:5:FAS23 p2(Chasseaud et al., 1976) ] [第 224 回](#)

③ <sup>3</sup>H 標識 TBA 投与試験 (牛) ③

未経産牛 (月齢不明、2 頭) に <sup>3</sup>H 標識 TBA を移植投与 (300 mg/頭) し、薬物動態試験が実施された。投与 2 か月後に、カテーテル留置により 1 頭から胆汁が採取された。胆汁採取後に、背部及び後肢の筋肉及び肝臓中の放射活性濃度が測定された。各組織及び胆汁中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $17\beta$ -ヒドロキシトレンボロン ( $\beta$ -TBOH)

の濃度が、同位体逆希釈法により測定された。

筋肉中の放射活性濃度は、部位に関係なく、肝臓の 1/10 であった。一方、胆汁中濃度は肝臓中濃度の 15 倍であった。 $\beta$ -TBOH の濃度は概して (on average)、様々な組織において、0.05~0.1 ng eq/g であった。 $\alpha$ -TBOH 濃度は筋肉では 0.005 ng eq/g で

<sup>2</sup> JECFA 評価書 (参考 5) の Figure 1 を一部改変

1 あったが、肝臓では 0.88 ng eq/g に達した。酵素性分解後、胆汁から  $\beta$ -TBOH は検出  
2 されなかったが、 $\alpha$ -TBOH 濃度は約 200 ng eq/mL に達した。 $\alpha$ -TBOH は、筋肉中  
3 は総 TBOH の 10%、肝臓では 90~95%、胆汁では 99%以上を占めた。(参照 5)

4 [5:5:FAS23 p3(Pottier, 1979) ]

#### 6 ④ $^3\text{H}$ 標識 TBA 投与試験 (牛) ④

7 未經産牛 (月齢不明、2 頭) の耳下に  $^3\text{H}$  標識 TBA を移植投与 (300 mg/頭 ; 388  
8 mCi) し、薬物動態試験が実施された。投与 60 日後の肝臓及び筋肉中残留濃度が測定  
9 された。総残留濃度は肝臓及び筋肉でそれぞれ 32.2 及び 2.4 ng eq/g であった。直接  
10 又は酵素加水分解及びタンパク質分解後に、厳密に標準化した有機溶媒又は水で抽出  
11 し、肝臓及び筋肉における放射活性の分布を測定した。これらの過程を経ることで放  
12 射活性の回収率はほぼ 100%となり、総残留物の 5~15%しか有機溶媒から抽出でき  
13 なかったことが示された。残りの放射活性は水性溶媒に可溶性であるか、又は組織構  
14 造と結合状態であった。

15 別の試験では、子牛に TBA を投与 (3,500 mg/頭) し、投与 68 日後の子牛由来の  
16 肝臓組織を用いてラジオイムノアッセイ (RIA) により TBA/TBOH 比を測定した。  
17 trienic ステロイド型の残留物は、有機溶媒で抽出可能な残留物を含有する分画からの  
18 み得られた。(参照 5、7) [5:FAS23 p3][7:FNP41-1, 1987 p31(Hoffman et al., 1984) ]

#### 20 ⑤ $^3\text{H}$ 標識 TBA 投与試験 (牛) ⑤

21 不妊牛 (barren cows) (月齢不明、雌 2 頭) に  $^3\text{H}$  標識 TBA を静脈内投与 (10 mg/  
22 頭) し、薬物動態試験が実施された。

23 その結果、 $^3\text{H}$  標識 TBA は血漿中で速やかに加水分解され、投与 0.1 時間後に TBA  
24 としては僅か 2%の放射活性しか回収されなかったが、70%は TBOH として回収され  
25 た。投与 2 時間後には放射活性は抽出されず、抽出分画では極性物質が主要であった。  
26 投与 3~8 時間後以降、TBOH の血中消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 1.5 時間であった。(参照  
27 5) [5:FAS23 p3(Pottier et al., 1975) ]

#### 29 ⑥ $^3\text{H}$ 標識 TBA 投与試験 (牛) ⑥

30 不妊牛 (barren cows) (月齢不明、雌 2 頭) の耳根部に  $^3\text{H}$  標識 TBA を皮下移植投  
31 与 (300 mg/頭) し、薬物動態試験が実施された。

32 インプラントからの吸収は緩やかで、インプラントからの消失半減期は 68~84 日  
33 であった。移植投与後 3 か月にわたり、放射活性の約 33%が血漿中で抽出され、その  
34 うちの 70%を TBOH が占めた。主要排泄経路は胆汁及び尿中であつた。投与 3 か月  
35 後の組織中濃度は肝臓 (6.5 ng/g) 及び腎臓 (4.5 ng/g) を除き約 1 ng/g であった。組  
36 織中放射活性の 25%が抽出可能であり、そのうち 40%が TBOH であった。しかし、  
37 肝臓及び腎臓においては、僅か 10%のみが抽出可能であったが、腎臓周囲脂肪では、  
38 放射活性の 88%までが抽出可能であった。腎臓周囲脂肪の放射活性の 50%は TBA で  
39 あつた。投与部位における放射活性濃度は、移植投与量の 8~21%であった。(参照 5)

40 [5:FAS23 p3(Pottier et al., 1973; Pottier et al., 1975) ]

⑦ <sup>3</sup>H 標識 TBA 投与試験 (牛) ⑦

泌乳牛 (月齢不明、2 頭) に <sup>3</sup>H 標識 TBA を皮下移植投与 (300 mg/頭) し、薬物動態試験が実施された。

インプラントからの消失は緩やかで、消失半減期は約 60 日であった。移植投与後 5 か月間にわたり血漿中に存在する放射活性の約 17%は抽出可能であった。乳汁中に排泄された放射活性は 1%未満であった。乳汁中の放射活性の 10%が抽出可能であり、そのうちの 25%が TBOH であった。移植投与 5 か月後の組織中濃度は、肝臓 (3.4 ng eq/g) 及び腎臓 (2.7 ng eq/g) を除き、約 1 ng eq/g 又は ng eq/mL であった。肝臓及び腎臓 (いずれも 10%) を除き、組織中放射活性の約 25%は抽出可能であり、そのうちの約 40%は TBOH であった。対照的に、腎臓周囲脂肪においては総放射活性の 88%が抽出可能で、そのうち 50%は TBA であった。未変化の TBA は他の組織ではみられなかった。投与 5 か月後の投与部位における放射活性濃度は、移植投与量の 8~21%であった。(参照 5) [5:FAS23 p4(Pottier et al., 1973; Pottier et al., 1975) ]

## ⑨ 非標識 TBA 投与試験 (牛) ①

子牛 (月齢不明、雄 2 頭) の右耳根部に TBA を皮下移植投与 (140 mg/頭) し、薬物動態試験が実施された。

蛍光分析により、尿中に高濃度の TBOH の排泄が検出された。投与 3 時間以内では、比較的高濃度が測定された (50~80 ng/mg Cre)。投与 10 時間後に TBOH は最高濃度 (約 120 ng/mg Cre) に達し、その後 2 日以内に急激に低下した。E2 を追加移植投与すると TBOH の排泄はごく僅かに減少した。(参照 5) [5:FAS23 p1(Bouffault, 1977) ]

## ⑩ 非標識 TBA 投与試験 (牛) ②

未経産牛 (頭数不明、15 か月齢、雌) に TBA を 9 週間経口投与 (0.4 又は 8 mg/頭) する試験が実施された。投与 1 及び 2 週後に尿中から TBA が検出された。TBA は、最終投与 2 週後にいくつかの尿試料から検出されたが、最終投与 3 週後には検出されなかった。(参照 5) [5:FAS23 p2(Stephany et al., 1976) ]

## (3) 薬物動態試験 (牛、エストラジオールとの併用)

牛 (月齢不明、去勢雄 2 頭) に <sup>3</sup>H 標識 TBA を E2 (estradiol) (40 mg/頭) と併用して単回皮下移植投与 (300 mg/頭) し、薬物動態試験が実施された。インプラントは投与 60 日後に除去され、1 頭からは移植投与終了直後に、もう 1 頭からはインプラント除去から 16 日後に試料を採取した。

インプラント酢酸エチル抽出の血漿中放射活性は主に TBOH によるものと考えられ、ほとんどの血漿試料中で TBA はみられなかった。総放射活性及び~~非~~揮発性放射活性の血中消失半減期はいずれも 26 日であった。インプラント除去直後の酢酸エチル抽出の血漿中放射活性は、総放射活性の 3~5%の範囲であった。インプラント除去後 16 日までの血漿中濃度を測定したところ、投与 1~60 日後の間に低下し、総放射活性及び~~非~~

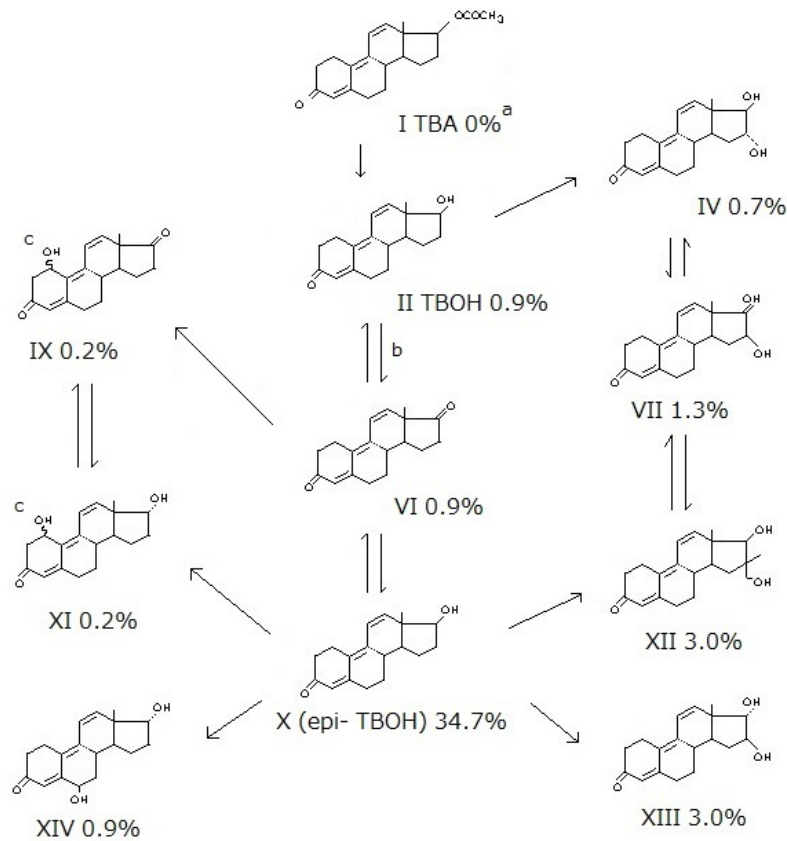


1 非揮発性放射活性の血中消失半減期はそれぞれ 50 及び 55 日であった。組織中の放射活  
 2 性は、インプラント除去から 16 日の間に筋肉で 46%、肝臓及び腎臓で 2%、脂肪で 29%  
 3 まで低下した。(参照 5) [5:FAS23 p4(Chasseaud et al., 1976) ]

4  
 5 (4) 代謝試験 (牛)

6 未経産牛 (頭数不明、14 か月齢) に <sup>3</sup>H 標識 TBA を静脈内投与 (10 mg/kg 体重)  
 7 し、代謝試験が実施された。

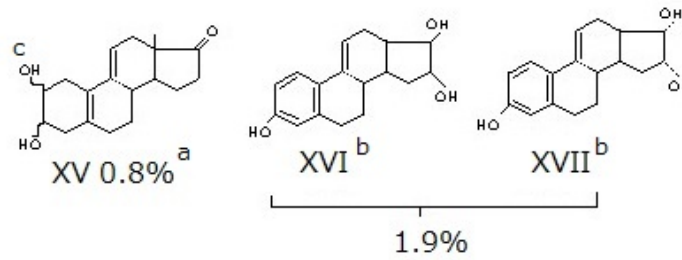
8 投与後最初の 24 時間に投与放射活性の 80%が胆汁中に排泄された。そのうち 3.5%が  
 9 TBOH であり、30%がグルクロン酸抱合体として、30%が硫酸抱合体として排泄された。  
 10 胆汁中で特定された 3-Ketotrienic 構造を有する代謝物を図 2 に示した。Ketotrienic 構  
 11 造を失った 3 種類の化合物もまた分離された。これらの代謝物を図 3 に示した。トリチ  
 12 ウム水として分離されたのは、投与放射活性の 1%未満であった。(参照 5、6) [5:FAS23  
 13 p3][6:NADA 138-612, 1986 IV-F(Pottier et al., 1978)]



- 15  
 16 a—: 胆汁活性のパーセンテージを意味する割合  
 17 b—: 二重両方向の矢印は可逆性の可能性構造が相互変換することを示す。  
 18 c—: 構造物 IX 及び XI の 1-位のヒドロキシ基の立体配置は暫定的に同定され  
 19 たものを記述しており、詳細不明

第 224 回、石川専門委員

22 図 2 未経産牛の胆汁中の 3-ketotrienic 代謝物



- a—:胆汁中の放射能活性のパーセンテージを意味する割合  
 b—:暫定的に同定された構造を示す。  
 c—:ヒドロキシ基の立体配置は詳細不明 第 224 回

図 3 未経産牛の胆汁中の非 3-ketotrienic 代謝物

(5) 薬物動態試験 (牛、TBA 単独)

牛 (未成熟雌、20 頭) に TBA を皮下移植投与 (3 個又は 4 個/頭、インプラント用量 140 mg/個) し、投与 30 日後の肝臓中及び筋肉中 (臀部、腰、肩、首) の TBA 代謝物が検討された (定量限界 0.2 ng/g、検出限界 0.09 ng/g)。

結果を表 1 に示した。

肝臓中の主な残留物は  $\alpha$ -TBOH であり、筋肉中の主な残留物は  $\beta$ -TBOH であった。 $\alpha$ -TBOH の含有量は、肝臓中で  $4.3 \pm 2.3$  ng/g であったが、筋肉組織中では 0.4 ng/g 未満であった。(参照 8) [8:MacNeil et al., 2008]

表 1 TBA を皮下移植投与した牛における肝臓及び筋肉中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度

組織 (n=20)	$\alpha$ -TBOH 濃度 (ng/g)		$\beta$ -TBOH 濃度 (ng/g)	
	陽性数	検出値幅	陽性数	検出値幅
肝臓	20	0.7-11.6	11	ND*-2.7
首部筋肉	4	ND-0.2	20	0.2-0.5
肩部筋肉	2	ND-<0.2	20	<0.2-0.4
腰部筋肉	0	ND	20	<0.2-0.6
臀部筋肉	13	ND-<0.2	20	ND-1.0

\*: ND : <LOD-検出限界未満

(6) 薬物動態試験 (牛、TBA 単独及び他ホルモン剤併用)

牛 (去勢雄、体重 255~404 kg、8 頭/投与群、8 頭/対照群) に TBA (200 mg) とエストラジオール (40 mg) の合剤を皮下移植 しされた牛 (去勢雄、体重 255~404 kg、体重、8 頭) から、移植前 (0 日) 及び移植後経時的 (1、3、7、14、28、56、70、84 及

<sup>3</sup> 20 mg TBA 及び 4 mg estradiol のペレット各々 10 個から構成され、各々 4 個は速やかに溶解し、残り 6 個は移植後 70~80 日をかけて吸収されるようポリマーコーティングされている。合剤は、10 個のペレット (1 個当たり TBA 20 mg 及びエストラジオール 4 mg を含む。) で構成されており、10 個のペレットのうち、4 個は速やかに薬剤を放出するように設計され、6 個は移植後 70~80 日かけて放出するようにポリマーコーティングされている。 第 224 回

1 び112日)に血液、尿及び糞を採取し、TBA代謝物がLC-APCI-MS/MS法によって解  
2 析された。[石川専門委員](#)

3 血清中の主要な代謝物は $\beta$ -TBOHであり、TBAを投与された全ての牛の血清から検  
4 出された。血清中 $\beta$ -TBOH濃度は、移植後1日で最高値 $450 \pm 130$  pg/mLを示し、移  
5 植後112日までの平均濃度は $180 \pm 95$  pg/mLであった。一方、血清中 $\alpha$ -TBOH及び  
6 **TBO(トレンジオン)**は少数例で検出され、平均濃度はそれぞれ26 pg/mL及び12 pg/mL  
7 であった。

8 尿及び糞中では、 $\alpha$ -TBOHが主要な代謝物であり、尿中ではほとんど抱合体で存在し  
9 (総濃度の $92.0 \pm 7.4\%$ )、糞中では総濃度と遊離型濃度に有意な差はみられなかった。  
10 尿中 $\alpha$ -TBOH濃度は移植後7日に最高値(2.0 ng/mL)、28日に最小値(0.5 ng/mL)  
11 を示し、移植後の平均濃度は $1.0 \pm 0.11$  ng/mLであった。糞中 $\alpha$ -TBOH濃度は移植後7  
12 日に最高値(7.8 ng/mL)、56日に最小値(4.1 ng/mL)を示し、移植後の平均濃度は $5.9$   
13  $\pm 0.37$  ng/mLであった。(参照9) [9:Blackwell et al., 2014]

#### 14 15 (7) 薬物動態試験(豚、TBA単独又は他ホルモン剤併用)

16 豚(雄、雌及び去勢雄)にTBA(1~2ppm)を単独又はE2(2ppm)若しくはエチニ  
17 ルエストラジオール(2ppm)と併用して5~8週間混餌投与した。

18 その結果、休薬5及び6.5週後には、尿中からTBOHは検出されなかった。総ステロ  
19 イドエストロゲンの尿中排泄量は、休薬7週後において増加しなかった。(参照5) [5:FAS23  
20 p15(Kroes et al., 1976a) ]

#### 21 22 (8) 残留物のバイオアベイラビリティ(ラット)

23  $^3\text{H}$ 標識TBAを皮下移植投与(300 mg/頭)60日後に採取した牛(雌2頭)の肝臓、  
24 腎臓又は筋肉を凍結乾燥した試料又は酢酸エチル抽出した試料がラット(系統、日齢及  
25 び雌雄不明、3匹/群)に経口投与された。牛における $^3\text{H}$ 標識TBA濃度は肝臓で30 ng  
26 eq/g、腎臓で24 ng eq/g、筋肉で3.2 ng eq/gであった。これらの組織をラットに経口投  
27 与後3日間における放射活性の排泄を表2に示した。(参照5) [5:FAS23 p4(Hawkins et al.,  
28 1979) ]

29  
30 表2  $^3\text{H}$ 標識TBAを移植投与された牛由来の組織を  
31 経口投与したラットにおける放射活性の排泄

投与方法	投与組織	投与放射活性に対する排泄率(%)		
		尿	糞	合計
凍結乾燥組織	肝臓	3	81	84
	腎臓	2	93	94
	筋肉	6	85	91
抽出組織	肝臓	5	78	83
	腎臓	2	103	105
	筋肉	2	73	75



1 前述の雌牛 2 頭由来の肝臓、腎臓又は筋肉を 1 時間凍結乾燥したものが胆管カニューレを装着した 24 時間絶食ラット（系統、日齢及び雌雄不明、3 匹/群）に経口投与された。これらの組織を経口投与後 48 時間の放射活性の体内動態を表 3 に示した。（参照 5）  
4 [5:FAS23 p4(Hawkins et al., 1979) ]

6 表 3  $^3\text{H}$  標識 TBA を移植投与された牛由来の組織を  
7 経口投与したラット（胆管カニューレ装着）における放射活性の排泄

投与組織	投与放射活性に対する排泄率 (%)				
	胆汁	尿	糞	消化管/内容物	合計
肝臓	7	5	59	2	74
腎臓	3	1	31	60	95
筋肉	3	2	56	検出せず	61

### 8 (9) 代謝試験（ヒト、標識 $\beta$ -TBOH）

9 ヒト（性別不明、人数不明）に、[6,7- $^3\text{H}$ ]標識  $\beta$ -TBOH (0.04 mg/kg 体重、3.6 mCi/mmol) を経口投与（ハンバーガーに注入して食させた）後、72 時間に渡って採取した尿の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

13 投与放射活性の 50%が投与後 24 時間までに、63%が 72 時間までに排泄された。投与後 3 時間までの採取尿から酸化アルミニウム（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された主要な分画の放射活性は、グルクロン酸抱合体分画（54.7%）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%及び 24.4%であった。

18 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、主に 2 つの未知代謝物より構成されていた。遊離型分画は、 $\beta$ -TBOH、 $\alpha$ -TBOH、TBO 及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  $\alpha$ -TBOH と少量の  $\beta$ -TBOH より構成されていた。（参照 10） [10:Spranger and Metzler, 1991]

## 24 2. 残留試験

### 25 (1) 残留試験（子牛）

#### 26 ① 子牛①

27 子牛（月齢不明、体重 150~200 kg、去勢雄及び雌各 6 頭/時点）の耳に、[6,7- $^3\text{H}$ ]標識 TBA を皮下移植投与（200 mg/頭）し、残留試験が実施された。移植投与 15 及び 30 日後に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び胆汁並びに試験期間中の血液放射活性が測定された。放射活性は、無処置及び凍結乾燥後の両方で、組織を酸化処置した後に測定した。組織中の総放射活性濃度及び非揮発性放射活性濃度を表 4 及び 5 に示した。

32 総放射活性濃度と 非揮発性放射活性濃度の比較から、トリチウム水の生成は僅かであることが判明した。試験期間中の血漿中放射活性濃度はほぼ一定を保ち、平均 4~5 ng/mL であった。投与 15 及び 30 日後の組織中放射活性濃度は、同程度又は投与 30 日後の方が高かった。組織中放射活性濃度は肝臓で最も高く、投与 15 日後では 43.8

1 ng eq/g、30 日後では 50.5 ng/g であった。腎臓では 16~22 ng/g、筋肉及び脂肪では  
 2 2~3 ng/g であった。胆汁中濃度は高く、投与 15 及び 30 日後でそれぞれ 1,073 及び  
 3 736 ng eq/g であり、胆汁排泄の寄与が示唆された。

4 また、肝臓試料をホモジナイズし、その一部をジエチルエーテル又は酢酸エチルを  
 5 用いて抽出した。ホモジナイズした肝臓試料の一部はβ-グルクロニダーゼで一晩イン  
 6 キュベーション後に抽出した。肝臓から抽出された放射活性を表 6 に示した。肝臓中  
 7 放射活性の約 10%はジエチルエーテル又は酢酸エチルで抽出され、β-グルクロニダー  
 8 ゼとともにインキュベーション後、この比率が 20~30%に増加したことからグルクロ  
 9 ン酸抱合体の存在が示唆された。(参照 5~7) [5:FAS23 p1] [6:NADA 138-612, 1986 IV-  
 10 F][7:FNP41-1, 1987, p30~31] (Hawkins, et al., 1984)

11  
 12 表 4 [6,7-<sup>3</sup>H]標識 TBA を皮下移植投与した子牛における  
 13 組織中の総放射活性濃度\* (ng eq/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)	
	15	30
肝臓	43.8±21.7	50.5±11.4
腎臓	16.4±5.6	21.8±5.1
筋肉	2.41±0.65	3.28±0.50
脂肪	2.45±1.15	2.40±0.88
胆汁	1,163±1,046	741±148

14 \* : 平均値±標準偏差

15  
 16 表 5 [6,7-<sup>3</sup>H]標識 TBA を皮下移植投与した子牛における  
 17 組織中の非揮発性放射活性濃度\* (ng eq/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)	
	15	30
肝臓	42.5±22.0	49.3±10.9
腎臓	15.1±6.3	20.5±5.2
筋肉	1.58±0.49	2.64±0.36
脂肪	2.38±1.36	2.31±0.74
胆汁	1,073±918	736±151

18 \* : 平均値±標準偏差

19  
 20 表 6 [6,7-<sup>3</sup>H]標識 TBA を皮下移植投与した子牛の肝臓から抽出した放射活性  
 21 (試料中の総放射活性に占める比率(%\*))

移植投与後 経過日数 (日)	無処理		β-グルクロニダーゼ処理	
	ジエチルエー テル抽出	酢酸エチル抽出	ジエチルエー テル抽出	酢酸エチル 抽出
15	11.1±3.1	14.9±3.3	25.9±5.5	28.9±5.1
30	8.1±2.1	11.7±2.5	18.3±3.2	21.4±3.9

22 \* : 試料中の総放射活性に占める比率

## ② 子牛②

子牛（月齢不明、雌雄各 3 頭/投与群/時点、雌雄各 2 頭/対照群/時点）に TBA の配合剤（TBA (140 mg)+E2 (20 mg)）を移植投与し、残留試験が実施された。投与群では投与 15、30、50 及び 70 日後、対照群では投与 30 及び 70 日後の肝臓、腎臓及び筋肉中濃度が RIA により測定された。肝臓及び腎臓については $\alpha$ -TBOH 及び $\beta$ -TBOH のそれぞれの遊離体及び抱合体が測定され、筋肉については総  $\alpha$ -TBOH 及び総  $\beta$ -TBOH（いずれも遊離体+抱合体）が測定された。

TBOH の濃度については有意な性差は認められなかった。結果を表 7 及び 8 に示した。（参照 7、11） [7:FNP41-1, 1987 p34~35] [11:FNP41-2, 1989 p95] (Roberts and Cameron, 1986)

表 7 TBA 配合剤\*を移植投与した子牛における組織中の  $\beta$ -TBOH の濃度 (pg/g)

組織 (n=6)	測定対象	移植投与後経過日数 (日)			
		15	30	50	70
肝臓	遊離体	414±178	908±404	787±413	763±226
	抱合体	404±198	366±112	366±95.7	436±56.9
腎臓	遊離体	423±208	586±52.7	226±156	389±211
	抱合体	240±43.7	207±47.6	198±50.4	252±61.5
筋肉	遊離体+抱合体	237±87.5	228±108	261±91.6	219±125

\*: TBA (140 mg/頭) + E2 (20 mg/頭) を含有

表 8 TBA 配合剤\*を移植投与した子牛における組織中の  $\alpha$ -TBOH の濃度 (pg/g)

組織 (n=6)	測定対象	移植投与後経過日数 (日)			
		15	30	50	70
肝臓	遊離体	982±245	1,080±353	683±301	540±149
	抱合体	1,200±598	754±315	584±226	733±206
腎臓	遊離体	322±184	196±90.8	193±54.6	142±37.7
	抱合体	312±283	221±340	139±37.7	91.6±1.92
筋肉	遊離体+抱合体	81.2±39.6	105±43.7	66.6±32.5	44.2±16.5

\*: TBA (140 mg/頭) + E2 (20 mg/頭) を含有

## (2) 残留試験 (未經産牛)

## ① 未經産牛①

牛（未經産牛、月齢不明、体重約 280 kg、6 頭/時点）に TBA の単剤を移植投与 (300 mg/頭) し、残留試験が実施された。投与 15、30、60 及び 75 日後に、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中の  $\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH それぞれの遊離体及び抱合体を測定した。

$\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH のそれぞれの遊離体及び抱合体の組織中残留濃度を表 9～12 に示した。

移植 15 日後における筋肉、肝臓及び腎臓中の  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度は、同程度である。脂肪中濃度は、その他の組織中濃度のほぼ 2 倍であった。移植 60 日後には  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度は、移植 15 又は 30 日後の濃度と比較して有意に減少した。

1 検出可能な程度の  $\beta$ -TBOH 抱合体は肝臓及び腎臓のみでみられた。 $\alpha$ -TBOH 遊離  
 2 体は、筋肉及び腎臓では移植 30 日後まで、肝臓及び脂肪では試験期間を通じて検出  
 3 された。(参照 7、11) [7:FNP41-1, 1987 p33~34][11:FNP41-2, 1989 p92~93](Arts, et al.,  
 4 1986)

5  
 6 表 9 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
 7 組織中の  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度 (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	15	30	60	75
肝臓	528±162	440±148	253±67	110±63
腎臓	530±310	445±195	340±72	145±66
筋肉	526±237	645±328	152±24	187±103
脂肪	1,090±546	1,020±535	345±164	158±109

8 \*: TBA (300 mg/頭) を含有

9  
 10 表 10 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
 11 組織中の  $\beta$ -TBOH 抱合体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	15	30	60	75
肝臓	1,030±650	972±470	909±268	499±176
腎臓	179±62	167±38	144±34	33
筋肉	60	75	34	97±34
脂肪	31	46	31	30

12 \*: TBA (300 mg/頭) を含有 \*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満 (検出限界不明)

13  
 14 表 11 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
 15 組織中の  $\alpha$ -TBOH 遊離体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	15	30	60	75
肝臓	440±192	286±78	63±30	71±25
腎臓	144±87	155±47	57	26
筋肉	73±78	102±106	60	42
脂肪	152±48	113±54	93±19	70±27

16 \*: TBA (300 mg/頭) を含有 \*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満 (検出限界不明)

17  
 18 表 12 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
 19 組織中の  $\alpha$ -TBOH 抱合体の濃度\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	15	30	60	75
肝臓	4,260±1,730	2,920±1,130	1,700±755	1,570±733
腎臓	464±353	309±176	200±103	242±107
筋肉	75	59	20	81
脂肪	62	60	40	44

\* : TBA (300 mg/頭) を含有 \*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満 (検出限界不明)

## ② 未経産牛②

牛 (未経産牛、月齢不明、体重約 270 kg、6 頭/時点/群) の耳に TBA の単剤を 60 日の間隔で 2 回移植投与 (300 mg/頭) し、残留試験が実施された。投与群は第 2 回移植投与 0、15、30 及び 60 日後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中の  $\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH のそれぞれの遊離体及び抱合体の濃度が HPLC/RIA により測定された。なお、第 2 回目の移植投与は、初回とは反対側の耳で実施された。

$\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH のそれぞれの遊離体及び抱合体の組織中濃度を表 13~16 に示した。

$\beta$ -TBOH 遊離体の濃度は脂肪中で最も高く、筋肉、肝臓及び腎臓中濃度の 3 倍以上であった。なお、筋肉、肝臓及び腎臓中濃度はいずれもほぼ同程度であった。 $\beta$ -TBOH 抱合体は肝臓で検出可能な程度であった。

$\alpha$ -TBOH 遊離体及び抱合体は肝臓及び腎臓で有意な濃度で検出され、肝臓中における最高濃度は 4,000 pg/g に達した。

$\alpha$ -TBOH 又は  $\beta$ -TBOH のそれぞれの遊離体又は抱合体の濃度は、第 2 回移植投与 15 日の試料のほぼ全例で最も高かった。(参照 11) [11:FNP41-2, 1989 p93~95] (Heister, M., 1986)

表 13 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
組織中の  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度 (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
	第 2 回 : 15		第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	95 ± 71	331 ± 150	212 ± 84	181 ± 125
腎臓	176 ± 162	586 ± 221	259 ± 129	156 ± 91
筋肉	164 ± 143	460 ± 196	210 ± 70	268 ± 116
脂肪	523 ± 502	2,260 ± 980	716 ± 188	511 ± 224

\* : TBA (300 mg/頭) を含有

表 14 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
組織中の  $\beta$ -TBOH 抱合体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
	第 2 回 : 15		第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	385 ± 378	1,170 ± 571	1,090 ± 353	1,030 ± 480
腎臓	69	137 ± 76	123 ± 23	128 ± 23
筋肉	48	25	26	23
脂肪	14	8	10	17

\* : TBA (300 mg/頭) を含有 \*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満



表 15 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
組織中の  $\alpha$ -TBOH 遊離体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
	第 2 回 : 15		第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	97±54	247±134	256±78	187±115
腎臓	37	110±51	72±30	44
筋肉	53	96±24	44	45
脂肪	21	60	86±32	77±19

\* : TBA (300 mg/頭) を含有 \*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

表 16 TBA 単剤\*を移植投与した未経産牛における  
組織中の  $\alpha$ -TBOH 抱合体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
	第 2 回 : 15		第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	1,050±1,030	4,180±1,790	3,230±462	2,380±968
腎臓	116±78	245±88	339±199	212±71
筋肉	64	59	78±11	74
脂肪	14	25	57	57

\* : TBA (300 mg/頭) を含有 \*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

### (3) 残留試験 (去勢雄牛)

#### ① 去勢牛①

牛 (月齢不明、去勢雄 4 頭/時点/投与群、2 頭/時点/対照群) に、TBA の配合剤 (TBA (200 mg/頭)+E2 (20 mg/頭)) を移植投与し、残留試験が実施された。投与 15 及び 30 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の E2、 $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度が測定された。配合剤投与後の組織中の E2 の濃度を表 17 に示した。

E2 の濃度を未処置の対照群における内因性の濃度と比較すると、食品中の動物用医薬品の許容可能な安全値<sup>4</sup>よりも大幅な低値を示した。

配合剤移植投与 15 及び 30 日後の組織中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の組織中残留濃度と、既存の TBA の単剤移植投与 (200 mg/頭) 後の組織中残留濃度を比較し、表 18 に示した。

配合剤を投与された本試験における残留濃度は、投与 15 日後より 30 日後の方が低値を示した。肝臓、腎臓及び脂肪中の  $\beta$ -TBOH 濃度は、単剤投与における肝臓、腎臓及び脂肪中の  $\beta$ -TBOH 濃度よりも低値であった。筋肉中の  $\beta$ -TBOH 濃度は、配合剤を投与された動物の方が単剤を投与された動物より有意に高値であった ( $p<0.05$ )。肝臓を除き、 $\alpha$ -TBOH 濃度は配合剤を投与された動物の方が単剤を投与された動物より高値であったが、単剤使用による  $\alpha$ -TBOH の残留濃度は大部分が定量限界未満であった。(参照 12) [12:NADA140-992, 2001 p8-10 (Steer Study #4667-01-07-95) ]

<sup>4</sup> FDA で設定されている安全とされる残留上限値 (21 CFR 556.240. )

表 17 TBA 配合剤を投与 15 及び 30 日後の去勢雄牛における  
組織中の E2 の濃度 (pg/g)

組織	許容可能な 安全値	投与後経過日数 (日)			
		15		30	
		対照群	投与群	対照群	投与群
肝臓	240	<LOQ <sup>a</sup>	84.8±23.9	<LOQ	28.6
腎臓	360	61.2±9.1	60.4±20.7	98.6±15.7	64.9±22.2
筋肉	120	<LOQ	13.4±2.4	<LOQ	13.6±3.7
脂肪	480	<LOQ	67.1±16.9	<LOQ	59.4±20.5

投与群 n=4 対照群 n=2

a : LOQ (定量限界) : 筋肉及び脂肪 5 pg/g、肝臓及び腎臓 24 pg/g

表 18 TBA 配合剤又は TBA 単剤を投与 15 及び 30 日後の去勢雄牛における  
組織中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度 (pg/g)

測定 対象	組織	TBA 配合剤				TBA 単剤			
		投与 15 日後		投与 30 日後		投与 15 日後		投与 30 日後	
		対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群
$\beta$ -TBOH	肝臓	<LOQ <sup>a</sup>	240± 83.0	<LOQ	216± 30.1	<LOQ <sup>b</sup>	762± 161	<LOQ	498± 67.8
	腎臓	<LOQ	176± 21.5	<LOQ	130±4.9	<LOQ	387± 35.3	<LOQ	337± 66.0
	筋肉	<LOQ	279± 38.5	<LOQ	234± 47.2	<LOQ	211± 39.5	<LOQ	139± 63.1
	脂肪	<LOQ	378± 61.9	<LOQ	260± 81.1	<LOQ	847± 73.2	<LOQ	661± 127
$\alpha$ -TBOH	肝臓	<LOQ <sup>a</sup>	1,550± 932	<LOQ	802± 240	<LOQ <sup>b</sup>	4,020± 2420	<LOQ	1,770± 470
	腎臓	<LOQ	178± 45.2	<LOQ	167± 23.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	筋肉	<LOQ	19.1± 3.25	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	脂肪	<LOQ	60.2± 11.7	<LOQ	43.9± 11.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

投与群 n=4 対照群 n=2 a : 配合剤の LOQ (定量限界) : ( $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH について) 筋肉及び脂肪 30 pg/g、肝臓及び腎臓 125 pg/g b : 単剤の LOQ (定量限界) : ( $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH について) 筋肉 15 pg/g、脂肪 30 pg/g、肝臓 125 pg/g、腎臓 250 pg/g

## ② 去勢牛②

牛(月齢不明、去勢雄 4 頭/時点/投与群、2 頭/時点/対照群)に TBA の配合剤(TBA(140 mg/頭)+E2(28 mg/頭)) 又は TBA 単剤 (200 mg/頭) を移植投与し、残留試験が実施された。投与 15 及び 30 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中の E2、 $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度が測定された。E2 の濃度は、対照群及び TBA 配合剤投与群においてのみ測定された。

1 結果を表 19 及び 20 に示した。  
 2 組織中残留濃度は、投与 15 及び 30 日後の両時点で同様であったため、結果は両時  
 3 点における平均値で示した。

4 TBA 配合剤投与群及び対照群における E2 の濃度は、食品中の動物用医薬品の許容  
 5 可能な安全値<sup>5</sup>より大幅に低値であった。

6 2 種の TBA 代謝物 ( $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH) の残留濃度を TBA 配合剤投与群及び  
 7 TBA 単剤投与群と比較すると、TBA 配合剤投与群の濃度の方が TBA 単剤投与群よ  
 8 り常に低値であった。(参照 12) [12:NADA140-992, 2001 Steer Study #4667-01-07-95]  
 9

10 表 19 TBA 配合剤\*移植投与後の去勢雄牛における  
 11 組織中の E2 濃度\*\* (pg/g)

組織	許容可能な安全値	TBA 配合剤与群	無処置対照群
腎臓	360	<LOQ <sup>a</sup>	<LOQ
肝臓	240	<LOQ	<LOQ
筋肉	120	<LOQ	<LOQ
脂肪	480	16.1±2.6	6.1±1.7

12 投与群 n=8 対照群 n=4 \* : TBA (140 mg/頭) + E2 (28 mg/頭) を含有 \*\* : 投与  
 13 15 日後と 30 日後の平均値 a : LOQ : 筋肉及び脂肪 6 pg/g、肝臓及び腎臓 25 pg/g

14  
 15 表 20 TBA 配合剤\*又は TBA 単剤移植投与後の去勢雄牛における  
 16 組織中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度 (pg/kg)

残留物質	組織	対照	TBA 配合剤	TBA 単剤
$\alpha$ -TBOH	肝臓	<LOQ <sup>a</sup>	285±14.8	2,990±2,010
	腎臓	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	脂肪	<LOQ	<LOQ	127±102
$\beta$ -TBOH	肝臓	<LOQ <sup>b</sup>	200±50.1	630±182
	腎臓	<LOQ	<LOQ	362±56.0
	筋肉	<LOQ	75.6±14.6	175±62.3
	脂肪	<LOQ	177±48.1	754±138

17 投与群 n=8 対照群 n=4 \* : TBA (140 mg/頭) + E2 (28 mg/頭) を含有 a : LOQ ( $\alpha$ -  
 18 TBOH) : 筋肉 15 pg/g、脂肪 30 pg/g、肝臓 125 pg/g、腎臓 250 pg/g b : LOQ ( $\beta$ -TBOH) :  
 19 筋肉及び脂肪 30 pg/kg、肝臓 125 pg/kg、腎臓 250 pg/kg

20  
 21 ③ 去勢牛③

22 牛 (月齢不明、去勢雄 6 頭/群) に TBA の配合剤 (TBA (200 mg/頭)+E2 (40 mg/  
 23 頭)) を移植投与し、残留試験が実施された。投与 15、30、60 及び 75 日後の筋肉、  
 24 肝臓、腎臓及び脂肪における  $\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH のそれぞれの遊離体及び抱合体  
 25 の濃度が HPLC/RIA により測定された。

26  $\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH のそれぞれ遊離体及び抱合体の組織中濃度を表 21~24 に  
 27 示した。標準偏差を示していない濃度は、検出限界以下のものである。

<sup>5</sup> FDA で設定されている、安全とされる残留上限値 (21 CFR 556.240. )



1 筋肉、肝臓及び脂肪中の  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度は、いずれも同程度であったが、腎  
 2 臓中濃度は検出限界付近の低い濃度であった。肝臓においてのみ  $\beta$ -TBOH 抱合体が検  
 3 出可能であった。

4 肝臓においてのみ  $\alpha$ -TBOH 遊離体が投与 60 日後まで検出され、腎臓及び脂肪では  
 5 投与 30 日後までしか検出されなかった。 $\alpha$ -TBOH 抱合体は肝臓及び腎臓で検出され  
 6 た。

7 本試験の結果、TBOH の検出限界は 70 ng/kg と考えられた<sup>6</sup>。(参照 7、11) [7:FNP41-  
 8 1, 1987 p31~33][11:FNP41-2, 1989 p89~90](Arts, et al., 1986(a))

10 表 21 TBA 配合剤\*を移植投与した牛における  
 11 組織中の  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	対照群	投与後経過日数 (日)			
		15	30	60	75
肝臓	33	467±162	323±131	180±105	83±52
腎臓	8	78±41	67	78±24	52
筋肉	17	254±62	272±80	108±29	71±32
脂肪	21	392±147	293±171	120±106	111±86

12 検出限界：70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
 13 \*\*: 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

15 表 22 TBA 配合剤\*を移植投与した牛における  
 16 組織中の  $\beta$ -TBOH 抱合体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	対照群	投与後経過日数 (日)			
		15	30	60	75
肝臓	56	1,110±568	772±618	695±337	401±177
腎臓	15	35	36	33	33
筋肉	34	66	43	38	43
脂肪	34	27	31	32	20

17 検出限界：70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
 18 \*\*: 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

20 表 23 TBA 配合剤\*を移植投与した牛における  
 21 組織中の  $\alpha$ -TBOH 遊離体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	対照群	投与後経過日数 (日)			
		15	30	60	75
肝臓	41	213±71	226±80	89±26	39
腎臓	50	95±44	76±8	24	23
筋肉	36	0	9	41	40
脂肪	38	74±20	62±19	60	55

22 検出限界：70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
 23 \*\*: 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

6 かなり低い濃度でも残留物の検出は可能であったが、確実に測定可能な残留濃度として、この検出限界値が設定された。

表 24 TBA 配合剤\*を移植投与した牛における  
組織中の  $\alpha$ -TBOH 抱合体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	対照群	投与後経過日数 (日)			
		15	30	60	75
肝臓	47	1,920±864	1,710±758	908±664	656±331
腎臓	39	386±282	210±44	143±27	182±51
筋肉	13	21	10	27	16
脂肪	41	59	36	52	16

検出限界：70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
\*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

#### ④ 去勢牛④

牛 (月齢不明、体重 400~450 kg、去勢雄 6 頭/群) の耳に TBA の配合剤 (TBA (200 mg/頭) 及び E2 (40 mg/頭)) を単回又は 2 回移植投与 (初回と第 2 回移植投与は 60 日の間隔で実施) し、残留試験が実施された。単回移植投与群では移植投与 60 日後に、2 回移植投与群では第 2 回移植投与 15、30 及び 60 日後に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中の  $\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH のそれぞれの遊離体及び抱合体の濃度を HPLC/RIA (検出限界 70 pg/g) を用いて測定した。なお、第 2 回移植投与は、初回とは反対側の耳で実施された。

$\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH のそれぞれの遊離体及び抱合体の組織中濃度を表 25~28 に示した。

標準偏差は絶対標準偏差で示した。標準偏差を示していない数値は、検出限界以下の数値である。

単回移植投与に比べて、2 回移植投与の方が、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度は、有意に高かった。 $\beta$ -TBOH の抱合体は、肝臓及び腎臓中からのみ検出された。

$\alpha$ -TBOH 遊離体は主に肝臓でみられた。 $\alpha$ -TBOH の大部分は抱合体として主に肝臓及び腎臓で有意な濃度で検出された。(参照 11) [11:FNP41-2, 1989 p90~92] (Arts et al., 1986 (b))

表 25 TBA 配合剤\*を移植投与した去勢雄牛における  
組織中の  $\beta$ -TBOH 遊離体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
		第 2 回 : 15	第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	103±37	219±111	99±47	48
腎臓	256±76	402±96	188±50	163±45
筋肉	188±55	295±88	351±103	282±85
脂肪	631±395	1,150±473	636±131	826±269

検出限界：70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
\*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

表 26 TBA 配合剤\*を移植投与した去勢雄牛における  
組織中の  $\beta$ -TBOH 抱合体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
		第 2 回 : 15	第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	551±182	976±330	779±330	330±130
腎臓	82±37	105±22	84±17	63±23
筋肉	35	35	37	18
脂肪	15	21	12	16

検出限界 : 70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
\*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

表 27 TBA 配合剤\*を移植投与した去勢雄牛における  
組織中の  $\alpha$ -TBOH 遊離体の濃度\*\* (pg/g)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
		第 2 回 : 15	第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	141±60	211±108	115±42	47
腎臓	35	43	65±19	48
筋肉	70±46	61±56	36	48
脂肪	20	24	77±16	62±20

検出限界 : 70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
\*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

表 28 TBA 配合剤\*を移植投与した去勢雄牛における  
組織中の  $\alpha$ -TBOH の抱合体の濃度\*\* (pg/kg)

組織 (n=6)	移植投与後経過日数 (日)			
	第 1 回 : 60	第 1 回 : 75	第 1 回 : 90	第 1 回 : 120
		第 2 回 : 15	第 2 回 : 30	第 2 回 : 60
肝臓	1,730±475	3,090±2,180	4,650±1,510	2,060±575
腎臓	183±104	191±90	163±81	95±18
筋肉	63	80±37	88±21	87±21
脂肪	29	35	76±35	60

検出限界 : 70 pg/g (確実に測定可能な濃度) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (40 mg/頭) を含有  
\*\* : 標準偏差を示していない濃度は検出限界未満

### ⑤ 去勢牛⑤

牛 (月齢不明、体重約 280 kg、去勢雄 4 頭/時点) の左耳に TBA の単剤 (140 mg/頭) を、右耳にプロゲステロン製剤 (プロゲステロン (200 mg)+E2 (20 mg)) を同時に移植投与し、残留試験が実施された。移植投与 15 及び 30 日後の組織中残留濃度が RIA により測定された。筋肉及び脂肪では  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の遊離体 (非結合性残留物) が、肝臓及び腎臓ではそれらの遊離体及び抱合体 (グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体) が合わせて測定された。

1  $\beta$ -TBOH 及び  $\alpha$ -TBOH の組織中残留濃度を表 29 及び 30 に示した。  
 2 肝臓中の  $\beta$ -TBOH 遊離体と抱合体の合計の濃度並びに脂肪及び筋肉中の  $\beta$ -TBOH  
 3 遊離体の濃度は、移植投与 30 日後の方が、移植投与 15 日後の濃度に比べて有意に高  
 4 かった。腎臓中からは  $\beta$ -TBOH は検出されなかった。  
 5  $\alpha$ -TBOH 遊離体と抱合体の合計としての残留が有意に検出されたのは、肝臓中にお  
 6 いてのみであった。(参照 11) [11:FNP41-2, 1989 p92] (Herschler, R. C., 1988)

7  
8  
9

表 29 TBA 単剤\*及びプロゲステロン製剤\*\*を同時移植投与した去勢雄牛における  
組織中の  $\beta$ -TBOH の濃度\*\*\* (pg/g)

組織 (n=4)	投与後経過日数 (日)	
	15	30
肝臓 <sup>a</sup>	491±39	596±108
腎臓 <sup>a</sup>	<250	<250
筋肉 <sup>b</sup>	147±15	241±40
脂肪 <sup>b</sup>	421±53	505±52

10 a: 遊離体及び抱合体の合計 b: 遊離体のみ \*: TBA (140 mg/頭) を含  
 11 有 \*\*: プロゲステロン (200 mg/頭) + E2 (20 mg/頭) を含有 \*\*\*: 標  
 12 準偏差を示していない濃度は検出限界未満 (検出限界不明)

13  
14  
15

表 30 TBA 単剤\*及びプロゲステロン製剤\*\*を同時移植投与した去勢雄牛における組  
織中の  $\alpha$ -TBOH の濃度\*\*\* (pg/g)

組織 (n=4)	投与後経過日数 (日)	
	15	30
肝臓 <sup>a</sup>	1,128±242	1,045±165
腎臓 <sup>a</sup>	<250	<250
筋肉 <sup>b</sup>	<15	<15
脂肪 <sup>b</sup>	51±14	<30

16 a: 遊離体及び抱合体の合計 b: 遊離体のみ \*: TBA (140 mg/頭) を含  
 17 有 \*\*: プロゲステロン (200 mg/頭) + E2 (20 mg/頭) を含有 \*\*\*: 標  
 18 準偏差を示していない濃度は検出限界未満 (検出限界不明)

19  
20

(4) 残留試験 (去勢雄牛及び未經産牛)

21 去勢雄牛及び未經産牛 (各 3 頭/投与群、各 1 頭/対照群) に TBA の配合剤 (TBA (200  
 22 mg/頭)+E2 (20 mg/頭)) を移植投与し、残留試験が実施された。投与 60 日後の筋肉、  
 23 肝臓、腎臓及び脂肪中の E2、 $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度が測定された。組織中の E2  
 24 濃度を表 31 に、組織中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度を表 32 に示した。

25 投与動物における E2 の濃度を未処置の対照群における内因性の濃度と比較すると、  
 26 許容可能な安全値よりも大幅な低値であった。

27 移植投与 60 日後の主要組織中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度は、去勢雄牛のみを  
 28 用いた試験 II. 2. (3) ① の試験で報告されている移植投与 15 及び 30 日後における  
 29 濃度と同様に検出され、肝臓では  $\alpha$ -TBOH の濃度が高く、筋肉及び脂肪では  $\beta$ -TBOH  
 30 の濃度が高かった。組織中の  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の濃度に雌雄 (去勢雄牛及び未經  
 31 産牛) による違いはなかった。また、投与 60 日後の組織中残留濃度は、去勢雄牛及び未

1 経産牛において統計的な有意差はみられなかった。(参照 12) [12:NADA140-992, 2001 Heifer  
2 and Steer Study #97U-040] 事務局

3  
4 表 31 去勢雄牛及び未経産牛における TBA 配合剤\*を  
5 投与 60 日後の組織中の E2 の濃度 (pg/g)

組織	許容可能な安全値	去勢雄牛		未経産牛	
		対照	投与群	対照	投与群
肝臓	240	<LOQ <sup>a</sup>	41.7±3.8	<LOQ	25.3 <sup>b</sup>
腎臓	360	<LOQ	26.1±3.8	<LOQ	33.1±4.6
筋肉	120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	480	<LOQ	86.0±37.2	<LOQ	75.2±26.5

6 投与群のみ n=3 (対照 : n=1) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (20 mg/頭) を含有 a : LOQ : 定量  
7 限界 (筋肉 30 ng/kg、肝臓及び腎臓 20 ng/kg、脂肪 40 ng/kg) b : 1 例を除き定量限界未満

8  
9 表 32 去勢雄牛及び未経産牛における TBA 配合剤\*を  
10 投与 60 日後の組織中の α-TBOH 及び β-TBOH の濃度 (pg/g)

残留物	組織	去勢雄牛		未経産牛	
		対照	投与群	対照	投与群
α-TBOH	肝臓	<LOQ <sup>a</sup>	1,430±486	<LOQ	1,590±1,040
	腎臓	<LOQ	129±12.5	<LOQ	324±204
	筋肉	<LOQ	95.5 <sup>b</sup>	<LOQ	<LOQ
	脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
β-TBOH	肝臓	<LOQ	481±179	<LOQ	515±46.2
	腎臓	<LOQ	152±31.8	<LOQ	<LOQ
	筋肉	<LOQ	97.9±24.4	<LOQ	97.1±17.7
	脂肪	<LOQ	344±152	<LOQ	338±50.1

11 投与群のみ n=3 (対照 : n=1) \* : TBA (200 mg/頭) + E2 (20 mg/頭) を含有 a : LOQ : 定量限界  
12 (α-TBOH 及び β-TBOH について) (筋肉 50 pg/g、肝臓 200 pg/g、腎臓及び脂肪 100 pg/g) b : 1 例を  
13 除き定量限界未満

14  
15 3. 遺伝毒性試験

16 TBA 並びに α-TBOH 及び β-TBOH の各種遺伝毒性試験の結果を表 33 に示した。(参  
17 照 5、10)

18  
19 表 33 TBA 及び TBOH の遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	10~10,000 µg/plate : TBA 又 は配合剤 (TBA + E2 (7 : 1)) (±S9)	陰性 (参照 5、6)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	1,000、2,000、3,000 µg/plate : TBOH (±S9)	1,000 µg/plate で陰性 <sup>a</sup> (参照 5)

	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.5~500 µg/plate : α-TBOH 15~1,500 µg/plate : β-TBOH	陰性 (参照 5、6)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	0.06~2 µg/plate : TBOH	陰性 (参照 5)
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98、TA102	0~1,000 µg/plate? <sup>b</sup> : β-TBOH 333 µg/plate : TBA	TA100 : 陽性 <sup>c</sup> TA98 : 陰性 TA102 : 陰性 (参照 13)
染色体異常試験	ヒトリンパ球	6、30、60 µg/mL : α-TBOH 又は β-TBOH (±S9)	陰性 (参照 5、6)
	CHO 細胞	1~10 µg/mL : β-TBOH (-S9) 6~60 µg/mL : β-TBOH (+S9)	陰性 (参照 5)
染色体異常誘発性試験 (染色体異常、異数性細胞)	ハムスター-SHE 細胞	1~30 µg/ml : β-TBOH	陰性 (参照 14)
細胞突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	15~45 µg/mL : α-TBOH 15~65 µg/mL : β-TBOH (+S9)	疑陽性 (Equivocal) <sup>d</sup> (参照 5、6)
遺伝子突然変異試験 (Forward mutation assay)	CHO 細胞 ( <i>Hgp<sup>r</sup>t</i> 遺伝子座)	25~100 µg/mL : β-TBOH (-S9) 25~150 µg/mL : β-TBOH (+S9)	陰性 (参照 5)
	CHO 細胞 ( <i>Hgp<sup>r</sup>t</i> 遺伝子座)	25~100 µg/mL : β-TBOH (±S9)	陰性 (参照 5)
	チャイニーズハムスター V79 細胞 ( <i>Hgp<sup>r</sup>t</i> 遺伝子座)	3~75 µg/mL : β-TBOH (-S9) 12~125 µg/mL : β-TBOH (+S9)	陰性 (参照 5)
小核試験	CHO 細胞	1~10 µg/mL : α-TBOH (-S9) 6~60 µg/mL : β-TBOH (+S9)	疑陽性 (Equivocal) (-S9) 陰性 (+S9) (参照 5)
	シリアンハムスター胚線維芽細胞	5 × 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> mol/L : β-、α-TBOH	陽性 (参照 13)
	マウス C3H10T1/2 細胞	5 × 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> mol/L : β-、α-TBOH	陰性 (参照 13)

		ヒト MCL-5 細胞 (遺伝子改変あり f)	20~26 µg/ml : TBOH	陽性 (参照 15)
		ヒト WILL3 細胞	20~26 µg/ml : TBOH	陰性 (参照 15)
		ハムスター V79 細胞	3~100 µM : β-TBOH	陽性 g (参照 16)
	不定期 DNA 合成 試験	HeLa 細胞及びシリアンハ ムスター胚細胞	2.5~15 µg/mL	陰性 (参照 5)
	DNA 修復 試験	培養ヒト上皮細胞	1~512 µg/mL α-TBOH 又は β-TBOH	陰性 (参照 5)
<i>in vivo</i>	細胞遺伝 学的試験	ラット骨髄細胞 ラット精原細胞	100 mg/kg 体重 : α-TBOH 又 は β-TBOH を単回強制経口投 与 25 又は 50 mg 体重 : α-TBOH 又は β-TBOH を 4 回強制経口 投与	陰性 (参照 5、6)
	小核試験	赤血球	100 mg/kg 体重 : β-TBOH	陰性 (参照 5)

1 a : 細胞毒性濃度では疑陽性

2 b : 参照 13 の記載のまま

3 c : S9 非存在下の TA100 においてのみ観察され、対照の 1.3 倍を超えない一貫した用量依存的な増加  
4 がみられたため、陽性とした。

5 d : >22 µg/mL の α-TBOH 及び >15 µg/mL の β-TBOH では細胞毒性がみられた。両物質は突然変異  
6 出現頻度を 2 倍増加させたが、α-TBOH において突然変異出現頻度の増加は高毒性濃度下のみで  
7 生じた。

8 e : 用量と負の相関がみられ、最も形質転換の数が多かったのは最低用量であった。

9 f : ヒトシトクロム遺伝子である CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4 及び CYP2E1 並びに microsomal  
10 epoxide hydrolase が恒常発現している。

11 g : 異数性誘発性有意であること示された。

12  
13 TBA、α-TBOH 又は β-TBOH について広範な遺伝毒性試験が実施され、その一部に陽  
14 性結果が認められた。

15 *In vitro* では、細菌を用いた復帰突然変異試験において、1 試験のみ S9 非存在下の TA100  
16 に用量依存性の増加が認められたが、コロニー数は対照の 1.3 倍を超えないものであった。  
17 哺乳類培養細胞を用いる突然変異試験では、L5178Y 細胞で疑陽性の報告があるが、不定  
18 期 DNA 合成試験及び DNA 修復試験はいずれも陰性であった。したがって、遺伝子突然  
19 変異誘発性及び DNA 損傷性はないか、あっても極めて弱いと考えた。また、培養細胞を  
20 用いた染色体異常試験は陰性であり、小核試験で疑陽性又は陽性の報告があるが、*in vivo*  
21 では、ラットの骨髄細胞及び精原細胞に対する染色体損傷性は認められず、末梢血を用い  
22 た小核試験も陰性であった

23 以上から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、TBA 並びにその代謝物である  
24 α-TBOH 及び β-TBOH には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

25



## 1 4. 急性毒性試験

## 2 (1) 急性毒性試験（マウス及びラット）

3 TBA の急性毒性試験が、マウス及びラットを用いて経口又は腹腔内投与により実施さ  
 4 れた。結果を表 34 に示した。（参照 5） [5:FAS23 p12~13]

5

6

表 34 TBA の急性毒性試験結果

動物種	投与経路	雌雄	溶媒	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体 重)	参照
マウス	経口	雌雄	コーン油中に 40%エタノール	1,500	[Audegond et al., 1981a]
	腹腔内	雄	エタノール+10%ゴマ油	565	[Escuret & Bas, 1978]
	腹腔内	雌	エタノール+10%ゴマ油	643	[Escuret & Bas, 1978]
ラット	経口	雌雄	コーン油中に 10%エタノール	5,000	[Audegond et al., 1981b]
	腹腔内	雄	コーン油中に 10%エタノール	1,601	[Escuret & Bas, 1978]
	腹腔内	雌	コーン油中に 10%エタノール	1,772	[Escuret & Bas, 1978]
	経口	雌雄	カプセル	1,000	[Audegond et al., 1981c]

7

## 8 5. 亜急性毒性試験

## 9 (1) 8 週間亜急性毒性試験（マウス、TBA）

10 マウス（系統不明、体重 19~25 g、雌雄各 8 匹/群）に TBA を 8 週間混餌投与（0、  
 11 25、50 又は 100ppm）し、亜急性毒性試験が実施された。

12 毒性所見を表 35 に示した。

13 死亡率、外観、行動、体重、摂餌量及び飼料効率に、投与による影響はみられなかつ  
 14 た。副腎、腎臓、前立腺、精囊又は脾臓重量への影響はみられなかった。（参照 5） [5:FAS23  
 15 p13] (Hunter et al., 1976a)

16 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、100ppm 投与群の雄で精巣の絶対及び相  
 17 対重量の有意な減少が、全投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な減少低下並び  
 18 に子宮の絶対及び相対重量の有意な増加高値がみられたことから、雄の NOAEL を  
 19 50ppm (7.5 mg/kg 体重/日に相当<sup>7</sup>)、雌の LOAEL を 25ppm (3.75 mg/kg 体重/日に  
 20 相当<sup>8</sup>) と設定した。

21

7 JECFA で用いられている換算値（IPCS：EHC240）を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
Mouse	0.02	3	150

8 JECFA で用いられている換算値（IPCS：EHC240）を用いて摂取量を推定。



1 表 35 8 週間亜急性毒性試験（マウス）の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
100	・精巣の絶対及び相対重量の減少低値	・卵巢の絶対及び相対重量の減少低値
50 以上	(50ppm 以下) 第 224 回 毒性影響所見なし	・肝臓の絶対及び相対重量減少低値
25 以上		・子宮の絶対及び相対重量増加 ・卵巢の性周期の抑制（黄体の欠如又は減少、間質の用量依存的な量の減少） ・子宮内膜腺数の減少

2

## 【事務局より】

「低値」「高値」⇔「減少（低下）」「増加」の使い分けについて、本文と毒性所見の表と食品健康影響評価の表で表記が揺れていたため、参照で decrease/increase と書いてあるものは減少/増加に修正しました。（以下の試験も同様です。）

## 【青山専門委員】

「減少」とは、「ある時点での値がその後のある時点でより小さくなったこと」を意味します。例えば、投与 n 週における体重が 100g であったのに対して n+1 週の体重が 90g であったなら、「体重が減少した」と言えます。しかし、体重は増加しているにもかかわらず、増加の程度が低かったせいで対照群の値より有意に低いと判定されたのなら、「投与群では体重が減少した」ではなく、「投与群の体重は有意に低かった」または「投与群の体重には有意な低値がみられた」と記述しなければなりません（これまで何度も指摘してきました）。臓器重量については、1 回だけの測定ですから、ある時点では大きかったものが重量を減らしたのか、元々小さかったのかは分かりません。したがって、このような事象を「減少」と表現するのは不適切だと思います。機械的に直訳するのではなく、日本語として正しい記述にすべきと考えます。

3

## 4 (2) 10 週間亜急性毒性試験（マウス、TBA）

5 マウス（スイスアルビノ CFLP、日齢不明、雌雄各 8 匹/群）に TBA を 10 週間混餌  
6 投与（0、1、2、5 又は 10ppm（雄：0、0.12、0.24、0.56 又は 1.2 mg/kg 体重/日相当、  
7 雌：0、0.13、0.25、0.66 又は 1.4 mg/kg 体重/日相当）し、亜急性毒性試験が実施され  
8 た。病理組織学的検査は、対照群及び 10ppm 投与群の前立腺、精囊、精巣、卵巢及び子  
9 宮のみに実施された。

10 摂餌量又は体重増加量における影響を含め、投与に起因する影響の徴候はみられな  
11 かった。調査した全ての臓器の絶対及び相対重量は、同じ系統及び日齢のマウスにおける  
12 正常値の範囲内であると考えられ、投与に関連した影響はみられなかった。全ての病理  
13 組織学的パラメータは、正常値の範囲内であった。（参照 5） [5:FAS23 p13] (Hunter et al.,  
14 1976b)

15 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、いずれの投与群においても投与による影  
16 響がみられなかったことから、本試験の NOAEL を最高用量である 10ppm (1.2 mg/kg

1 体重/日に相当<sup>9)</sup>と設定した。

2

3 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、TBA)

4 ラット (CFY 系、雌雄各 10 匹/群) に TBA を 13 週間混餌投与 (0、25、50 又は  
5 100ppm (雄 : 0、1.8、3.8 又は 7.6 mg/kg 体重/日相当、雌 : 0、2.2、4.2 又は 8.4 mg/kg  
6 体重/日相当)) し、亜急性毒性試験が実施された。

7 毒性所見を表 36 に示した。

8 全投与群において、雌は雄より飼料効率が高く、その結果、体重増加量がより高かつ  
9 た。(参照 5) [5:FAS23 p13] (Hunter et al., 1976c)

10 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の雄で前立腺重量の低値が、  
11 100ppm 投与群の雌で子宮内膜間質の減少がみられたことから、雄は LOAEL を 25ppm  
12 (1.25 mg/kg 体重/日に相当<sup>10)</sup>、雌は NOAEL を 50ppm (2.5 mg/kg 体重/日に相当<sup>11)</sup>  
13 と設定した。

14

15

表 36 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
100	・好中球及びリンパ球数低値 ・前立腺腺房小型 (立方上皮に覆われる)	・子宮内膜間質減少 (子宮腺拡張、子宮内膜及び腺上皮の波型の外観を伴う)
50 以上	・精嚢重量低値	(50ppm 以下)
25 以上	・前立腺重量低値	毒性影響所見なし

16

17 (4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、TBA)

18 ラット (系統不明、体重 60 g、雌雄各 10 匹/群) に TBA を 3 か月間経口投与 (0、50、  
19 100、200 又は 1,000 µg/kg 体重/日、6 日/週投与) し、亜急性毒性試験が実施された。  
20 被験物質は、0.9% NaCl、0.4%ポリソルベート 80、0.5% カルボキシメチルセルロース  
21 (CMC) 及び 0.9%ベンジルアルコールを含む水溶液 (0.5 mL) として投与された。試  
22 験終了時においてのみ、半数の動物で測定が実施された。

23 毒性所見を表 37 に示した。

24 成長率は、雌では僅かに増加した。

25 血液学的検査では、パラメータに投与の影響はみられなかった。

26 血液生化学的検査では、全投与群の AST 及び ALT が減少した。100 µg/kg 体重/日以

<sup>9</sup> 通常、JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定しているが、本試験については、JECFA 評価書に示されている既報値 (参照 5) を採用した。

<sup>10</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
Rat (old)	0.40	20	50

<sup>11</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定。

1 上投与群において、T.Chol が減少した。  
 2 臓器重量は、100 及び 1,000 µg/kg 体重/日投与群の雄で前立腺重量の減少、100 及び  
 3 200 µg/kg 体重/日投与群の雌で子宮重量の減少がみられた。**事務局**  
 4 病理組織学的検査では、卵巢及び子宮の変化が雌で認められた。卵巢では、全投与群  
 5 において嚢胞及び放出された卵胞がみられた。(参照 5) [5:FAS23 p13~14] (Seeger, 1971a,  
 6 b)  
 7 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、100 µg/kg 体重/日以上投与群の雄で精囊  
 8 重量の減少がみられ、200 µg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓及び脾臓重量の増加及び  
 9 子宮の菲薄化がみられたことから、雄に対する NOAEL を 50 µg/kg 体重/日、雌に対す  
 10 る NOAEL を 100 µg/kg 体重/日と設定した。

表 37 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) の毒性所見

投与量 (µg/kg 体重/日)	雄	雌
1,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu の軽度減少</li> <li>・ 腎臓重量増加高値</li> <li>・ <del>精囊</del>、前立腺重量低値 <b>第 224 回</b></li> <li>・ 前立腺、精囊及び精巣の萎縮</li> <li>・ 精子形成遅延、精囊及び前立腺の形成不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu の軽度減少、尿素の軽度増加</li> <li>・ 腎臓重量増加高値</li> <li>・ 卵巢重量増加高値</li> </ul>
200 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成長率減少</li> <li>・ 肝臓重量増加高値</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝臓及び脾臓重量増加高値</li> <li>・ 子宮の菲薄化 (dentelle uterine)</li> </ul>
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精囊重量減少低値</li> </ul>	<u>(100 µg/kg 体重/日以下)</u>
50	毒性影響所見なし	毒性影響所見なし

13  
 14 (5) 1323-週間<sup>12</sup>亜急性毒性試験 (ラット、α-TBOH)

15 ラット (SD 系 : CD(UK)、雌雄各 10 匹/群) に α-TBOH を 1323-週間強制経口投与  
 16 (0、10、40、360 又は 3,600 µg/kg 体重/日、メチルセルロース (MC) 懸濁液として投与)  
 17 し、亜急性毒性試験が実施された。別の群 (雌雄各 10 匹/群) には参照化合物として  
 18 β-TBOH を投与 (40 µg/kg 体重/日) した。臨床徴候及び死亡の有無を観察し、体重、  
 19 飲水量及び摂餌量の測定、飼料効率の算出、血液学的検査、眼科学的検査、生化学的検査、  
 20 臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

21 毒性所見を表 38 に示した。

22 360 µg/kg 体重/日投与群 (high dosed) の雄 1 例が投与 2 週に死亡したが、おそらく  
 23 挿管ミスの結果と考えられた。

24 360 µg/kg 体重/日投与群 (high dosed) の雄で流涎が認められた。

25 血液学的検査及び血液生化学的検査では、血小板数、PCV 及び Hb が、全投与群の雄  
 26 で有意に減少した。Ca 濃度は減少しているようにみえたが、恐らく対照値が比較的高い

<sup>12</sup> 参照 13 では本試験を「short-term studies」に分類し、投与期間は 23 週間と記載している。しかしながら、本試験の引用文献 Hooks 1988 はラットを用いた 13 週間反復経口投与試験の報告書であることから、本試験の投与期間は 13 週間と考えられる。

1 ことによると考えられた。360 µg/kg 体重/日投与群 (high dosed) の雄では Na 及び K  
2 濃度が有意に上昇し、雄及び雌で T.Chol が有意に減少した。

3 剖検及び病理組織学的検査では投与に関連した変化はみられなかった。

4 また、本試験では特定のホルモンのパラメータは測定されなかった。

5 JECFA は、本試験における α-TBOH の NOAEL を、40 µg/kg 体重/日と設定してい  
6 る。(参照 13) [13:FAS25 p1] (Dean, 1988; Hooks et al., 1988)

7 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、3,600 µg/kg 体重/日投  
8 与群の雄で摂餌量の増加、MCV 及びトロンボテスト時間の減少、下垂体重量の増加並  
9 びに前立腺及び精嚢重量の減少がみられ、360 µg/kg 体重/日投与群の雌で TP の減少低  
10 値及び ALP の上昇高値がみられたことから、雄に対する NOAEL を 360 µg/kg 体重/  
11 日、雌に対する NOAEL を 40 µg/kg 体重/日と設定した。

12 **【小川専門委員】**

第 223 回で、13 週試験かもしれないとの議論がありました。必要に応じて、脚注を残して  
も良いかもしれません。

**【事務局】**

13 13 週間に修正し、脚注を追記しました。[II. 5.(4)] と位置を入れ替える予定です。

14 表 38 ~~1323~~ 週間亜急性毒性試験 (ラット) の毒性所見

投与量 (µg/kg 体重/日)	雄	雌
3,600	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量増加</li> <li>・MCV 及びトロンボテスト時間減少</li> <li>・下垂体重量増加</li> <li>・前立腺及び精嚢重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、RBC、トロンボテスト時間増加</li> <li>・下垂体重量減少</li> <li>・子宮重量減少</li> </ul>
360 以上	<u>(360 µg/kg 体重/日)</u> 毒性影響所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 減少の低下</li> <li>・ALP 上昇増加</li> </ul>
40 以下		毒性影響所見なし

15 (6) 皮下投与による亜急性毒性試験<参考資料<sup>13</sup>>

16 ① 2 か月間亜急性毒性試験 (ラット、TBA) <参考資料>

17 ラット (系統不明、体重 123~131 g、雌雄各 10 匹/群) に TBA を 2 か月間皮下投  
18 与 (0、200、1,000、又は 5,000 µg/kg 体重/日、6 日/週投与) し、亜急性毒性試験が  
19 実施された。TBA は、酢酸デオキシコルチコステロン (syncortyl) 及びラッカセイ油  
20 の 1 : 1 の溶液として投与された。試験終了時に雌雄各 5 匹/群のラットを用いて血液  
21 学的及び血液生化学的検査が実施された。

22 体重は、全投与群の雌で増加が亢進したが、5,000 µg/kg 体重/日投与群の雄では増  
23 加抑制がみられた。

24 血液学的検査及び血液生化学的検査では、全投与群において Hb 及び Ht の軽度増  
25 加並びに WBC の軽度の減少 (リンパ球減少による) が明らかになった。その他、5,000  
26

<sup>13</sup> 皮下投与で実施されていることから、参考資料とした。

1 µg/kg 体重/日投与群の雌で Glu が減少 (他の群ではみられなかった) し、1,000 µg/kg  
2 体重/日以上投与群の雌及び 5,000 µg/kg 体重/日投与群の雄で BUN が減少した。ま  
3 た、1,000 µg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Chol が低下した。

4 臓器重量は、全投与群で腎臓の絶対及び相対重量が増加し、副腎及び胸腺の絶対及  
5 び相対重量が減少した。全投与群の雌で卵巣重量が用量依存的に減少した。200 及び  
6 1,000 µg/kg 体重/日投与群の雌において、子宮重量が減少した。全投与群の雌が肝臓  
7 の絶対重量の増加を示した。全投与群の雄で精巣重量が、1,000 µg/kg 体重/日以上投  
8 与群の雄で精囊及び前立腺重量が減少した。

9 剖検では、胸腺、卵巣及び精巣に萎縮が、精囊及び前立腺に肥大がみられた。(参照  
10 5) [5:FAS23 p14~15] (Sovetal, 1970; Seeger, 1971a)

11  
12 ② 4 日間亜急性毒性試験 (ウサギ、TBA) <参考資料>

13 ウサギ (品種不明、体重 2 kg、4~6 匹/群) に TBA を 4 日間皮下投与 (0、0.05、  
14 0.5、2 又は 5 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。肝機能 (AST 活性  
15 及び BSP 排泄) が検査された。

16 2 mg/kg 体重/日投与群において AST の軽度増加、5 mg/kg 体重/日投与群におい  
17 ては有意な増加がみられた。BSP 排泄は、いずれの群においても投与の影響を受けな  
18 かった。(参照 5) [5:FAS23 p15] (Seeger, 1971a)

19  
20 (7) 移植投与による亜急性毒性試験<参考資料<sup>14</sup>>

21 ① 4~8 週間移植投与試験 (牛、TBA+E2) <参考資料>

22 子牛 (月齢不明、雄 8 頭/群) に TBA の配合剤 (TBA (140 mg/頭)+E2 (20 mg/頭))  
23 を皮下移植投与し、4 又は 8 週後に投与の影響が検討された。別の群には、テストス  
24 テロン (200 mg/kg 体重) +E2 (20 mg/kg 体重/頭) が投与された。

25 前立腺の組織学的検査において、両投与群に分泌活性亢進並びに増殖性及び化生性  
26 変化がみられた。(参照 5) [5:FAS23 p15] (Verbeke et al., 1975)

27  
28 ② 56 日間移植投与試験 (牛、E2 又は TBA+E2) <参考資料>

29 子牛 (頭数不明、11 週齢、雄) に E2 (20 mg/頭) を単独又は TBA (140 mg) と併  
30 用して皮下移植投与し、投与試験が実施された。

31 E2 投与群では、投与後 12 日間に尿中に排泄された総エストロゲン量は多く、投与  
32 3 週後に正常値に戻った。E2+TBA 投与群では、投与 42 日後までエストロゲンの段  
33 階的かつ持続的な排泄が起こったが、投与 56 日後には正常値に達した。E2 の定性検  
34 査及び尿中 E2 から、 $\alpha$ -エピマーが大部分の尿試料中に存在したことが判明し、E2 は、  
35 E2 単独投与群の尿中にみられた。E2+TBA 投与群では、E2 が尿中にみられたのは  
36 投与 21 日後のみであった。前立腺の病理組織学的検査では、両投与群で腺上皮の扁  
37 平上皮化生が認められた。(参照 5) [5:FAS23 p15~16] (Kroes et al., 1976b)

14 皮下移植投与で実施されていることから、参考資料とした。



## ③ 9週間移植投与試験（牛、TBA 又は TBA+E2）＜参考資料＞

去勢牛及び未経産牛（頭数不明）に TBA を皮下移植投与（300 mg/頭）し、別の去勢牛（頭数不明）に TBA 配合剤（TBA（140 mg/頭）+E2（20 mg/頭））を移植投与して、投与試験が実施された。

投与後 9 週間の観察期間中、BUN が全群において減少したが、その他の血液パラメータ（Glu、Ca、P、Mg、Na、K 及び TP）には、投与の影響はみられなかった。インスリン又は成長ホルモンの血漿中濃度に変化はみられなかった。観察期間中、去勢牛でチロキシン濃度の低下が認められたが、最も顕著だったのは、TBA+E2 投与群であった。去勢牛では、胸腺重量の顕著な低下が認められた（約 - 50%）。（参照 5）

[5:FAS23 p16] (Heitzman, 1975)

## ④ 10週間移植投与試験（牛、TBA 又は TBA+E2）＜参考資料＞

子牛（7 週齢、雌、計 1,480 頭）に TBA 又は TBA の配合剤（TBA+E2）を表 39 の用投与量で皮下移植投与し、投与 10 週後の影響が検討された。

全投与群において、血液パラメータ（Glu、AST、ALT、AP、LDH、Chol、Bil、Hb 及び PCV）、尿比重及び pH に投与の影響はみられなかった。血清及び骨中の Ca 及び P の値は変化しなかったが、血清中 Mg 濃度及び骨への Mg 沈着は、第 3、5 及び 6 群において低下した。子宮の腺細胞の増殖を伴う、子宮重量の増加が第 3 群で軽微に、第 4、5 及び 6 群では顕著にみられたが、これらの群では子宮内腔が部分的に水溶液で満たされていた。投与群では、卵胞の小型化を伴う卵巣重量の減少がみられた。これらの重量変化は、第 2、3 及び 6 群で最も顕著であった。卵胞数の減少を伴う卵胞の小型化は、第 5 及び 6 群において最も顕著であった。全投与群で、用量依存的な胸腺重量の減少がみられた。第 3 群では陰核の発達異常が顕著であった。病理組織学的検査では、第 4、5 及び 6 群の乳腺組織に、用量相関性のない増殖及び分泌がみられた。心臓、肝臓、腎臓、下垂体、松果体、副腎、甲状腺及び骨格筋には、異常はみられなかった。（参照 5） [5:FAS23 p16] (Gropp et al., 1975)

表 39 10週間移植投与試験における投与被験物質と用及び投与量

被験物質	群 1	群 2	群 3	群 4	群 5	群 6
TBA (mg/頭)		140	3,500	140	1,400	3,500
E2 (mg/頭)				20	200	500

## ⑤ 移植投与試験（牛、TBA 又は TBA+E2）＜参考資料＞

去勢牛及び雄牛（頭数不明）に、TBA（140 mg/頭）を単独又は E2（20 mg/頭）を併用して皮下移植投与し、投与試験が実施された（移植期間不明）。対照動物には、担体を投与した。

TBA+E2 投与群では、雄牛において外因性 E2 の尿中への排泄に影響を与え、去勢牛にも同様の影響の可能性があると考えられた。病理組織学的検査では、TBA+E2 投与群において前立腺の扁平上皮化生がみられた。両投与群では、対照群に比べて前立腺上皮の更なる活性化がみられた。（参照 5） [5:FAS23 p16] (Kroes et al., 1976c)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 95～104 週間慢性毒性試験 (マウス)

マウス (スイスアルビノ CFLP、体重 22～25 g、雌雄各 64 匹/群) に、TBA を 95～104 週間 (生存率が対照群の雄又は雌において 20%となった時点で試験終了) 混餌投与 (0、0.5、1、10 又は 100ppm (雄で 0、0.004、0.09、0.86 又は 8.6 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.005、0.10、0.96 及び 9.5 mg/kg 体重/日に相当)) し、慢性毒性試験が実施された。投与開始 13 週後、雌雄各 12 匹/群を用いて中間検査を実施した。

非腫瘍性及び腫瘍性の毒性所見を表 40 及び 41 に示した。

次に示す臓器重量、剖検及び病理組織学的変化を除き、本試験で測定した全てのパラメータにおいて有意な差異はみられなかった。

中間検査では、100ppm 投与群の雌雄において、腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた (20～40%増)。100ppm 投与群の雌では、脾臓重量の有意な低下がみられた (-20%)、1ppm 以上投与群の雄では有意な増加がみられた (+25%)。全投与群の雌において、子宮の相対重量の用量依存的な低下がみられた (最大 -25%)。100ppm 投与群の全ての雌において、黄体欠如を特徴とする排卵抑制が認められ、卵胞の発達は成熟卵胞段階に進んでいた。また、子宮の状態は発情休止期と一致していた。100ppm 投与群の雄 6/12 例の脾臓では、赤脾髄における多形核白血球数の増加がみられた (対照群では 0/12 例) が、同群の雄 2/12 例で、洞のうっ血 (congested sinuses) が認められた (対照群で 0/12 例)。

試験終了時の臓器重量は記録されていない。(参照 5、6) [5:FAS23 p16~17] [6:NADA 138-612, 1986 IV-A] (Hunter et al., 1981)

JECFA は、本試験でみられた肝臓の過形成及び肝腫瘍の増加は、TBOH のホルモン作用を介した影響と判断した。(参照 5) [5:FAS23 p18 2パラ] [6:NADA 138-612, 1986 IV-A]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10ppm 以上投与群の雄で肝臓の結節性過形成及び肝腫瘍発生頻度の増加が、100ppm 投与群の雌で腎炎の増加腎臓腫大発生頻度の増加、卵巣嚢胞の増加、腫大化、膿瘍化及び/又は嚢胞性の包皮腺陰核腺第 224 回の増加並びに肝腫瘍発生頻度の増加がみられたことから、NOAEL を雄で 1ppm (0.09 mg/kg 体重/日に相当<sup>15</sup>)、雌で 10ppm (0.96 mg/kg 体重/日に相当<sup>16</sup>) と設定した。10ppm 以上投与群本試験でみられた肝腫瘍発生頻度の増加は、TBOH のホルモン作用を介した影響と考えた。

**【事務局より】**

間接的な影響である肝腫瘍の発生頻度増加を NOAEL 設定根拠として記載してよいでしょうか。

**【寺岡専門委員】**

<sup>15</sup> 通常、JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定しているが、本試験については、JECFA 評価書に示されている既報値 (参照 5) を採用した。

<sup>16</sup> 通常、JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定しているが、本試験については、JECFA 評価書に示されている既報値 (参照 5) を採用した。

JECFA では肝腫瘍の増加は本来のホルモン作用によるものと考えられるために毒性ではないと判断しているようですが、機序に関わらず、実際に腫瘍が増加したわけですので、やはり毒性だと思います。事務局案に賛成いたします。

【小川専門委員】

非腫瘍性病変を含めた毒性所見のうち、最も低用量で見られた所見ですので、NOAELの根拠として良いと考えます。(内分泌への影響と考えます)

1  
2

表 40 95～104 週間慢性毒性試験（マウス）の毒性所見（非腫瘍性所見）

投与量 (ppm)	雄	雌
100	・肝細胞空胞化の発生頻度増加	・腎臓腫大発生頻度増加（腎炎の発生頻度の僅かな増加を伴う） ・卵巣嚢胞増加、腫大化、膿瘍化及び/又は嚢胞性の包皮腺陰核腺 (preputial glands) 増加 <a href="#">第 224 回</a> ・脾臓の小型化
10 以上	・肝臓の結節性過形成	<u>(10ppm 以下)</u>
1 以下	毒性影響所見なし	毒性影響所見なし

3  
4

表 41 95～104 週間慢性毒性試験（マウス）の毒性所見（腫瘍性所見）

投与量 (ppm)	雄	雌
100	・肝腫瘍発生頻度増加	・肝腫瘍発生頻度増加
10 以上		<u>(10ppm 以下)</u>
1 以下	腫瘍発生頻度の増加なし	腫瘍発生頻度の増加なし

5  
6

(2) 112 週間慢性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系 CFY、体重 150～200 g、雌雄各 65 匹/群）に TBA を 112 週間混餌投与（0、0.5、1、4、16 又は 50ppm（雄で 0、0.02、0.04、0.14、0.56 又は 1.80 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.02、0.04、0.16、0.64 又は 1.92 mg/kg 体重/日に相当）し、慢性毒性試験が実施された。被験動物は、交配 9 週間前から分娩 21 日後まで同量を投与した親動物（50ppm 投与群では母動物のみ妊娠 0 日から分娩 21 日後まで投与した）由来であった。試験 78 週に雌雄各 13～14 匹/群を用いて中間検査が実施された。

毒性所見を表 42 及び 43 に示した。

尿検査では、投与に関連した変化はみられなかった。

血液学的検査では、16ppm 以上投与群の雌において一部のパラメータの用量依存的な軽微軽度な上昇が確認された。雄では、投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、投与による影響はみられなかった。

（参照 5、6） [5:FAS23 p17] [6:NADA 138-612, 1986 IV-A] (Hunter et al., 1982)

JECFA 及び FDA は、50ppm 投与群本試験でみられた睪島細胞腫瘍の発生頻度の増加は、TBOH のホルモン作用を介した影響と判断した。（参照 5） [5:FAS23 p18 2 パ



1 ラ] [6:NADA 138-612, 1986 IV-A]

2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1ppm 以上投与群の雄で精巣の小型化、  
 3 全投与群の雌で肛門生殖突起間皮膚の下垂がみられたことから、本試験における雄に対  
 4 する NOAEL 及び雌に対する LOAEL を 0.5ppm (0.02 mg/kg 体重/日に相当<sup>17</sup>) と設  
 5 定した。~~50ppm 投与群本試験~~でみられた睪島細胞腫瘍の発生頻度の増加は TBOH のホ  
 6 ルモン作用を介した影響と考えた。

7

8 表 42 112 週間慢性毒性試験 (ラット) の毒性所見 (非腫瘍性所見)

投与量 (ppm)	雄	雌
50	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・飲水量減少</li> <li>・副腎*、下垂体、甲状腺、腎臓、脾臓及び肝臓重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎及び下垂体重量減少*</li> <li>・卵巣重量減少*</li> <li>・肝細胞巣発生頻度増加、肝細胞のすりガラス様領域発生頻度の軽度僅かな増加</li> <li>・膀胱結石、膀胱炎、腎盂炎を伴う上皮過形成</li> <li>・黄体欠如、膣の炎症及び粘液産生亢進、子宮内膜炎、子宮拡張、子宮内膜の厚さの低下及び陰核骨の発達 (the development of clitoral bone)</li> </ul>
16 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣及び前立腺絶対重量減少</li> <li>・精巣、前立腺及び精囊の萎縮*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰核肥大*</li> </ul>
4 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣小型化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外陰部隆起</li> </ul>
1 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・肛門生殖突起間皮膚の下垂 (pendulous anogenital skin) が用量依存的に発現</li> </ul>
0.5 以上	<p><u>(0.5ppm)</u> 毒性影響所見なし</p>	

9 \* : 中間検査 (投与開始 78 週) でみられた所見 事務局

10

11 表 43 112 週間慢性毒性試験 (ラット) における毒性所見 (腫瘍性所見)

投与量 (ppm)	雄	雌
50	・睪島細胞腫瘍発生頻度増加	・睪島細胞腫瘍発生頻度増加
16 以下	腫瘍発生頻度の増加なし	腫瘍発生頻度の増加なし

12

13 (3) 長期投与慢性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>18</sup>>

14 TBA に子宮内ばく露したラット (系統不明、600 匹) に TBA を長期混餌投与 (0、

<sup>17</sup> 通常、JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定しているが、本試験については、JECFA 評価書に示されている既報値 (参照 5) を採用した。

<sup>18</sup> 投与期間が不明であることから、参考資料とした。

0.5、1、4、16.0 及び 50.0ppm) し、慢性毒性試験が実施された。

主要な変化は、生殖器等に関連したものであり、16ppm 以上投与群の大部分の雌で、雄のような粗い被毛、会陰部の脱毛、外陰部の隆起、卵巣の小型化、子宮の淡色粘稠な液及び不明瞭な子宮頸部等がみられた。投与群の雄では去勢効果が顕著にみられた。これらの所見の発現率及び重篤度は投与に関連した影響であった。若干の加齢性変化の発現率が 50ppm 投与群の雌で減少した。50ppm 投与群の雄では、対照群に比べて副腎及び下垂体の小型化が増加し、前立腺、精巣及び腎臓重量が顕著な低下を示した。16ppm 投与群の前立腺及び精巣重量も対照群に比較して有意に低下した。50ppm 投与群の雌では、副腎及び卵巣重量が有意に低値であった。雌では、黄体の欠落、膣の炎症及び適応性変化（炎症に伴う膣粘膜上皮の粘液産生細胞への化生による粘液産生亢進）

(inflammation and modification of the vagina)、子宮の炎症、内腔の拡張及び内膜の菲薄化、陰核の肥大並びに陰核骨の発達を含む顕著な病理組織学的所見がみられた。雄では、精巣、前立腺及び精囊の萎縮性変化が顕著であった。50ppm 投与群の雌では、膀胱結石の増加、すりガラス様の肝細胞の頻度増加、涙腺におけるハーダー腺化生 (Harderianisation) の発現率の増加、乳腺線維腺腫 (mammary fibril adenoma) の発生率の減少、及び下垂体腺腫の発生率の減少がみられた。(参照 6) [6:NADA 138-612, 1986 IV-A]

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄、700 匹以上) に TBA を混餌投与 (0、0.5、3 又は 18ppm) し、2 世代繁殖試験が実施された。投与は、F<sub>0</sub> 世代の雄では交配 9 週前から、雌では交配 2 週前から試験終了時まで実施された。F<sub>1</sub> 世代では 2 群を選択飼育し、交配させた。1 群は F<sub>0</sub> 世代と同じ混餌濃度で投与を継続し (投与継続群)、別の 1 群は 3 週齢の時点で投与を中止した (休薬群)。

毒性所見各投与群でみられた影響を表 44 に示した。(参照 5、6) [5:FAS23 p10~11] [6:NADA 138-612, 1986 IV-C] (James et al., 1985)

投与継続群の繁殖成績について、投与の影響は F<sub>2</sub> 世代の児動物の方が F<sub>1</sub> 世代の同時期よりも顕著であった。0.5ppm 投与群の繁殖成績は、対照群とほぼ同等であった。試験者らによると、繁殖成績<sup>19</sup>については、18ppm 投与群で高度な影響、3ppm 投与群である程度の影響がみられた。0.5ppm 投与群では F<sub>2</sub> 世代の動物の方が F<sub>1</sub> 世代の同時期よりも顕著な影響がみられたが、繁殖成績全体では投与の影響はみられなかった。休薬後の F<sub>1</sub> 世代の全投与群における繁殖成績には、対照群と比べて顕著な差の間で大きな違いはみられなかった。(参照 5、6) [6:NADA 138-612, 1986 IV-C] [5:FAS23 p10~11] (James et al., 1985)

投与継続群の児動物であるでは、F<sub>2</sub> 世代の雄 (6 週齢) では対照群に比べての平均体重がやや低かったが、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の組織学的検査で形態学的異常は何もみられなかった。投与動物の観察時の週齢では、まだ完全には性成熟に達してお

<sup>19</sup> 親動物が児動物を出産し維持する能力で評価

1 らずいないことから、精巣では精子の尾部が形成されているが (spermiogenesis  
2 proceeding to tailed spermatids in the testes)、精巣上体には精子が存在しない状態  
3 あったが、その週齢では正常であると考えられた。(参照 5) [5:FAS23 p11] (Offer, 1985)

4 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、成熟個体の繁殖成績に異常はみられな  
5 かったものの、0.5ppm 投与群の雄では F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の児動物離乳後 (6 週齢) の雄では  
6 に精巣/前立腺又は精巣上体の重量の減少低下が、雌では 0.5ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の児  
7 動物で有意差のない統計学的に有意ではないものの 膣開口の僅かな遅延がみられたこと  
8 から、児動物に対する LOAEL を 0.5ppm (0.025 mg/kg 体重/日に相当<sup>20</sup>) と設定した。

表 44 2 世代繁殖試験 (ラット) の毒性所見

混餌濃度 (ppm)	世代	雄	雌
18	F <sub>0</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>体重増加抑制</u></li> <li>・被毛粗剛、皮膚の変色</li> <li>・前胃部上皮抑制の発生頻度増加</li> <li>・精囊/前立腺重量<u>減少低下</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>体重増加抑制</u></li> <li>・妊娠中の<u>平均</u>体重増加抑制</li> <li>・被毛粗剛、皮膚の変色</li> <li>・2 回目交配での妊娠率の<u>高度顕著</u>な低下</li> <li>・2 回目交配までに要する時間の延長</li> <li>・妊娠期間の僅かな延長</li> <li>・同腹児数及び同腹児重量の減少</li> <li>・着床後/出産前の胎児死亡増加</li> <li>・<u>平均</u>卵巣重量増加</li> </ul>
	F <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>体重増加抑制</u></li> <li>・前胃部上皮抑制発生頻度増加 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・精囊/前立腺重量低下 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・精囊/前立腺、精巣及び精巣上体重量<u>減少低下</u> &lt;6 週齢離乳児&gt;</li> <li>・胎児における肛門生殖突起間距離の減少、骨格変異発生頻度の<u>僅かな増加微増</u> &lt;F<sub>0</sub> 世代の 2 回目交配で得られた胎児&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>体重増加抑制</u></li> <li>・被毛粗剛、皮膚の変色 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・陰核の隆起 &lt;投与継続群、休業群の児動物&gt;</li> <li>・膣の閉塞、早熟/不完全な膣口 &lt;投与継続群の児動物&gt;</li> <li>・<u>2 回目交配での</u>妊娠率の<u>高度顕著</u>な低下 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・<u>2 回目交配</u>交配までに要する時間の延長 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・妊娠期間の僅かな延長 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・分娩延長 <u>及びによる</u> 全同腹児の死亡発生頻度の<u>高度顕著</u>な増加、同腹児の雄の<u>割合比率</u>増加 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・同腹児数及び同腹児重量<u>減少低下</u> &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・着床後/出産前の胎児死亡増加 &lt;投与継続群&gt;</li> <li>・<u>平均</u>卵巣重量増加 &lt;投与継続群の児動物&gt;</li> <li>・副腎重量<u>減少低下</u> &lt;6 週齢離乳児&gt;</li> </ul>
	F <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣下降の遅延 &lt;投与継続群の児動物&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰核の隆起 &lt;投与継続群の児動物&gt;</li> <li>・膣の閉塞、早熟/不完全な膣開口 &lt;投与継続群&gt;</li> </ul>

<sup>20</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定。

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・精囊/前立腺、精巣及び精巣上体重量減少低下&lt;6週齢離乳児&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>の児動物&gt;</li> <li>・副腎重量減少低下&lt;6週齢離乳児&gt;</li> </ul>
3	F <sub>0</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (1回目交配時)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (1回目交配時)</li> <li>・同腹児数減少 (1回目交配)</li> <li>・同腹児重量の僅かな減少低下 (2回目交配)</li> </ul>
	F <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精囊/前立腺、精巣及び精巣上体重量の低下&lt;6週齢&gt;</li> <li>・<del>精巣下降の遅延(軽度)&lt;6週齢離乳児&gt;</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛粗剛、皮膚の変色 (1例)</li> <li>・膣開口遅延</li> <li>・不完全な膣開口、膣の閉塞&lt;6週齢離乳児&gt;</li> <li>・同腹児数減少&lt;投与継続群&gt;</li> </ul>
	F <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<del>精巣下降の僅かな(有意差を伴わない)遅延&lt;投与継続群の児動物&gt;</del></li> <li>・精囊/前立腺、精巣及び精巣上体重量減少低下&lt;6週齢離乳児&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・膣開口遅延&lt;投与継続群の児動物&gt;</li> </ul>
0.5	F <sub>0</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠中の平均体重増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>
	F <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精囊/前立腺重量減少低下&lt;投与継続群、の6週齢離乳児&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・膣開口の僅かな(統計学的有意差を伴わない)遅延(その後の交配成績及び繁殖成績は対照群と同等)</li> </ul>
	F <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精囊/前立腺重量減少低下&lt;投与継続群の児動物、6週齢離乳児&gt;</li> <li>・精巣上体重量減少低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・膣開口の僅かな(有意差を伴わない)遅延&lt;投与継続群の児動物&gt;毒性所見なし</li> </ul>

1

2 (2) 生殖発生毒性試験 (ラット) ①

3 ラット (系統不明、雌雄、270匹) に TBA を交配 2 週前から妊娠終了までの間、親動物 (F<sub>0</sub> 世代) の雌雄に混餌投与 (0、0.1、0.3、0.5、3 又は 18ppm) し、生殖発生毒性試験が実施された。児動物 (F<sub>1</sub> 世代) は、離乳時まで飼育し、生後 22 日に雄を、生後 24 日に雌を剖検した。雄の児動物の精巣、精囊/前立腺及び精巣上体の重量を計測した。

7 毒性各投与群の動物で観察された所見を表 45 に示した。 (参照 5、6) [5:FAS23 p11~12] [6:NADA 138-612, 1986 IV-C] (James et al., 1986) **青山専門委員**

9 0.5 ppm 以下投与群では、雌の平均体重が僅かに減少したのみであった。 (参照 5) [5:FAS23 p11] (James et al., 1986)

11 FDA は、本試験において、ラットにおけるホルモン作用としての無作用量-NOEL (conservative hormonal no-effect level) を 0.5ppm と設定している。(参照 6) [6:NADA 138-612, 1986 IV-C, p15]

14 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、3ppm 以上投与群の雄親動物で軽度の体重減少増加抑制及び雌親動物で妊娠期間の僅かな延長及び軽度の平均体重増加が、児動物で同腹児数の減少、精巣重量の低下、平均精囊/前立腺重量の増加等がみられたことから、親動物及び児動物に対するホルモン作用としての **NOAEL NOEL<sup>21</sup>**をともに 0.5ppm

<sup>21</sup> 本試験及びII. 8. のホルモン作用に関する試験は、全身への影響や臓器・組織に対する毒性を観

1 (0.025 mg/kg 体重/日に相当<sup>22</sup>) と設定した。 **第 224 回**

2

3 表 45 生殖発生毒性試験（ラット）の **毒性所見** で観察されたホルモン作用を示唆する

4

**所見** **青山専門委員**

投与量 (ppm)	親動物 (F <sub>0</sub> )		児動物 (F <sub>1</sub> )
	雄	雌	
18		<ul style="list-style-type: none"> <li>軽度の体重増加抑制 (妊娠中)</li> <li>陰核の隆起 (22/29)</li> <li>妊娠期間延長 (有意)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 腹当たりの重量低下</li> <li>陰核の隆起 (3 週以降) (雌)</li> <li>全同腹児の死亡 (4/29)</li> <li>同腹児重量減少</li> </ul>
3 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>軽度の体重減少増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>軽度の平均体重増加</li> <li>妊娠期間の僅かな延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>同腹児数減少、哺育児死亡率の僅かな上昇高値、哺育児平均体重の僅かな増加 (雌雄)</li> <li>精巣重量減少低下、平均精囊/前立腺重量増加 (雄)</li> </ul>
0.5 以下	毒性影響所見なし	毒性影響所見なし	毒性影響所見なし

5

**【事務局より】**

前回の専門調査会では、食品安全委員会事務局動物用医薬品専門調査会の結論部分の表現について、「ホルモン作用としての無作用量」と記載することとしていましたが、評価書では通常、「NOEL」の表現を用いることから、「ホルモン作用としての NOEL」に修正しました。

**【渡邊専門委員】**

「NOEL」のみでは、有害作用がないと捉えられるので、薬剤の特殊性および毒性所見の精査を考慮に入れて、限定を付けて「ホルモン作用としての NOEL」は可能であると考えます。

**【吉田（緑）委員】**

本試験は、生殖発生毒性試験なので、調査会の結論は「NOAEL」になると思います。

**【青山専門委員】**

- ・「影響所見」との表現は日本語としてやや不自然なので、例えば「生殖発生毒性試験で（ラット）で観察されたホルモン作用を示唆する所見」としては如何でしょうか？
- ・それに併せて、0.5 以下の「毒性影響なし」を「所見なし」としては如何でしょうか？

**【事務局】**

修正しました（Ⅱ. 7. (2)、8. (1)～(3)、(6)）。

6

7 **(3) 生殖発生毒性試験（ラット）②**

8

ラット（系統不明、雌雄各 12 匹/群）に TBA を交配前、交配期間、妊娠期間及び授乳期間を通じて混餌投与（0、1、2、5 又は 10ppm）（繁殖相(F<sub>0</sub>））し、この試験で得られた児動物（雌雄各 25 匹/群）に TBA を離乳後 13 週間にわたり同様の濃度で混餌投与

10

察していない試験を含むため、それぞれの項では一律に NOAEL ではなく「ホルモン作用としての NOEL」と記載した。

<sup>22</sup> JECFA で用いられている換算値（IPCS：EHC240）を用いて摂取量を推定。



1 (発達・成長相(F<sub>1</sub>)) する生殖発生毒性試験が実施された。  
 2 毒性所見を表 46 に示した。  
 3 繁殖相では、交配前の期間において、10ppm 投与群の雄で摂餌量の低下を伴う軽度の  
 4 体重増加抑制がみられたが、全投与群において、繁殖成績に投与による関連した影響は  
 5 みられず、同腹児数、同腹児重量—腹の重量、並びに児動物の大きさ及び死亡率に投与  
 6 による関連した変化はみられなかった。  
 7 発達・成長相では、全投与群の雄で体重増加抑制がみられたが、用量相関性は認めら  
 8 れなかった。

9 FDA は、本試験における NOEL を 1ppm と設定した。(参照 6) [6:NADA 138-612, 1986  
 10 IV-A, p5-]

11 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、繁殖成績に投与による関連した影響はみ  
 12 られず、5ppm 以上投与群の児動物の雄に精囊の相対重量の減少低値が、2ppm 以上投  
 13 与群の児動物の雌に摂餌量及び体重の増加がみられたことから、親動物並びに児動物の  
 14 雄及び雌に対する NOAEL をそれぞれ 10ppm (0.5 mg/kg 体重/日<sup>23</sup>) 並びに 2ppm (0.2  
 15 mg/kg 体重/日に相当<sup>24</sup>) 及び 1ppm (0.1 mg/kg 体重/日<sup>25</sup>に相当) と設定した。

表 46 生殖発生毒性試験 (ラット) の毒性所見

投与量 (ppm)	繁殖相 (F <sub>0</sub> )	発達・成長相 (F <sub>1</sub> )	
		雄	雌
10	毒性 <u>影響所見</u> なし	・精囊重量 <u>減少低値</u> (離乳 4 週後)	・血清中 ALP 上昇 ・肝臓の絶対及び相対重量増加 (離乳 4 週後)
5 以上		・精囊の相対重量 <u>減少低値</u> ( <u>形態学的変化を伴わな</u> <u>い</u> 。離乳 4 週後)	・摂餌量増加、体重増加
2 以上		( <u>2ppm 以下</u> )	
1 <u>以上</u>		毒性 <u>影響所見</u> なし	毒性 <u>影響所見</u> なし

18  
 19 (4) 生殖毒性試験 (ラット) ①

20 ラット (系統不明、体重 133~143 g、雄 40 匹及び雌 80 匹) に、交配 9 週間前から分  
 21 娩 21 日後まで TBA を混餌投与 (0、0.5、1、4 又は 16ppm) するとともに、雌に妊娠  
 22 1 日から分娩 21 日後まで TBA を混餌投与 (50ppm) する別の群を設定して、生殖毒性  
 23 試験が実施された。分娩 21 日後に、繁殖成績について調べられた。

24 毒性所見を表 47 に示した。(参照 5、6) [5:FAS23 p10] [6:NADA 138-612, 1986 IV-A] (Hunter

<sup>23</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定。

<sup>24</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
Rat (young)	0.10	10	100

<sup>25</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定。



1 et al., 1982)

2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物では 1ppm 以上  
3 投与群に用量依存的な妊娠率の低下がみられたことから、母親動物に対する NOAEL を  
4 0.5ppm (0.025 mg/kg 体重/日に相当<sup>26</sup>) と設定した。一方、全ての投与群で哺育児死亡  
5 率が上昇したことから、児動物に対する NOAEL は得られなかった。

7 表 47 生殖毒性試験（ラット）の毒性所見

投与量 (ppm)	<u>母親</u> 動物	児動物
50	・成長率増加	・平均 <u>哺育児</u> 体重減少（分娩 4 日 後以降）
4 以上		・同腹児数及び同腹児重量減少
1 以上	・妊娠率低下	・哺育児死亡率上昇（ <u>分娩 4 日ま で</u> ）
<u>0.5</u>	<u>毒性所見なし</u>	
0.5 以上	<u>(0.5ppm)</u> 毒性 <u>影響所見</u> なし	

8  
9 (5) 生殖毒性試験（ラット）② <参考資料<sup>27</sup>>

10 ラット（系統不明、雌雄各 12 匹）に TBA を 63 日間混餌投与（0、25、50 又は 100ppm）  
11 し、その後交配させた。これらの群では雌のそれぞれ 12/12、10/12、4/12 及び 1/12 例  
12 が妊娠した。（参照 5） [5:FAS23 p10] (Ross, 1980)

13  
14 (6) 発生毒性試験（ラット）②

15 ラット（系統不明、雌 20 匹/群）の妊娠 6～15 日に TBA を強制経口投与（0<sup>28</sup>、5、10  
16 又は 20 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に胎児の頭殿長及  
17 び肛門生殖突起間距離を測定し、骨格及び内臓異常を調べた。

18 毒性所見を表 48 に示した。

19 妊娠率、胎児の生存/死亡数、着床及び黄体数、同腹児重量、平均胎児体重、大奇形の  
20 発生頻度、小内臓奇形の発生頻度（ウィルソン法）及び胎児頭殿長の全てにおいて、投  
21 与の影響はみられなかった。骨格変異（肋骨の数、正常及び変異胸骨分節の数）の発生  
22 頻度は、投与の影響はみられなかった。~~雌では、ブアン液及びアルコール保存された平~~  
23 ~~均肛門生殖突起間距離は、全群で同等であった。~~（参照 5、6） [5:FAS23 p12] [6:NADA 138-  
24 612, 1986 IV-C, p11-] (James et al., 1982) **第 224 回**

25 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の母動物で用量依存的な体重増  
26 加抑制がみられたことから、母動物に対する LOAEL を 5 mg/kg 体重/日、~~20 mg/kg 体~~  
27 ~~重/日投与群の胎児において、胎児体重範囲高値及び肛門生殖突起間距離低値がみられた~~  
28 ~~いずれの投与群においても、胎児では投与による影響がみられなかった~~ことから、胎児

<sup>26</sup> JECFA で用いられている換算値（IPCS：EHC240）を用いて摂取量を推定。

<sup>27</sup> 妊娠率以外の結果の詳細が不明であることから、参考資料とした。

<sup>28</sup> 溶媒：1%MC 及び 2.5%エタノールの溶液

1 に対する NOAEL を **1020** mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。事  
 2 **務局：表の修正に併せて修正**

4 表 48 発生毒性試験（ラット）の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
20	・体の弛緩（relaxed bodytone）	・胎児重量及び頭殿長の範囲高値及び <del>肝門生殖突起間距離低値（雄、固定後）</del> <b>第</b>
10 以上	・脱毛 ・流涎（軽度）	<b>224 回</b> 毒性 <b>影響所見</b> なし
5 以上	・体重増加抑制	

5  
6 8. ホルモン作用に関する試験

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

【第 224 回（吉田委員）】  
「毒性所見」で良いのか、「ホルモンの影響」で良いのか、再度確認する。

【第 224 回（舞田専門委員）】  
「ホルモン作用としての NOAEL」から「ホルモン作用としての」を削除すると、毒性所見としての NOAEL と解釈されてしまう。

【事務局】  
各試験の目的及び検査項目を確認し、ホルモン作用を確認しているもの（全身における毒性所見を精査していないと考えられるもの）については、動物用医薬品専門調査会の判断も、JECFA 及び FDA と同様に、「ホルモン作用としての NOEL」と修正しました。  
併せて、表の「毒性所見」「毒性所見なし」についても修正しました。  
該当試験：7.（2）、8.（1）、（2）、（3）、（4）（移動予定）、（6）

8 (1) 14 日間投与試験（豚、β-TBOH 又は α-TBOH）

9 成熟豚（8～10 か月齢、雄、3～7 頭/投与群、11 頭/対照群）に β-TBOH（0.1、1、10、  
 10 16、24 又は 36 µg/kg 体重/日）又は α-TBOH（0.1、10、100、160、240 又は 360 µg/kg  
 11 体重/日）を、去勢後 14 日間経口投与<sup>29</sup>し、最終投与後 14 日間休薬した。血液は、去勢  
 12 前（投与 0 日）、投与開始後 7、14、21 及び 28 日に採取した。α-TBOH 投与群では投  
 13 与 0 日及び投与開始後 14 日に、β-TBOH 投与群では投与 0 日及び投与開始後 14 及び  
 14 28 日後に LH を測定した。休薬期間終了後（投与開始後 28 日）に剖検し、下垂体、前  
 15 立腺及び精囊について肉眼及び病理組織学的検査を実施した。

16 **毒性各投与群の動物で観察された**所見を表 49 及び 50 に示した。 **青山専門委員**

17 体重及び臓器重量に投与の影響はみられなかった。（参照 5、13） [5:FAS23 p6 (Roberts &  
 18 Cameron, 1985)] [13:FAS25 p2~3 (Roberts et al. 1983)]

19 JECFA は、本試験におけるホルモン作用としての**無作用量-NOEL** (no- observed  
 20 hormonal effect level) を、β-TBOH で 10 µg/kg 体重/日、α-TBOH で 100 µg/kg 体重  
 21

<sup>29</sup> ゼラチンカプセルに入れて餌とともに投与したものを。

1 /日と設定した。(参照 13) [13:FAS25 p2~3(Roberts et al. 1983)]

2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、β-TBOH 16 μg/kg 体重/日以上投与群及  
3 びα-TBOH 160 μg/kg 体重/日以上投与群で LH 値の低下等減少がみられたことから、  
4 ホルモン作用としての NOAEL/NOEL を、β-TBOH 10 μg/kg 体重/日、α-TBOH 100  
5 μg/kg 体重/日と設定した。第 224 回

6  
7 表 49 14 日間投与試験 (豚) の毒性所見で観察されたホルモン作用を示唆する所見  
8 (β-TBOH 投与群) 青山専門委員

投与量 (μg/kg 体重/日)	雄
16 以上	・ LH 値の低下減少 ・ 前立腺上皮の形態学的変化 (高さ及び腺房の大きさの拡大増加)
10 以下	毒性影響影響所見なし

9  
10 表 50 14 日間投与試験 (豚) の毒性所見で観察されたホルモン作用を示唆する所見  
11 (α-TBOH 投与群)

投与量 (μg/kg 体重/日)	雄
160 以上	・ LH 値の低下減少
100 以下	毒性影響影響所見なし

12  
13 (2) 14 週間投与試験 (豚、TBA) ①

14 豚 (5~6 か月齢、雌雄各 5 頭/群) に TBA を 14 週間経口投与<sup>30</sup> (0、5、7.5 又は 10  
15 μg/kg 体重/日) し、臨床徴候の観察、体重測定、摂餌量測定、血漿中のテストステロン、  
16 E2 及びプロゲステロンの測定 (血液は毎週採取) 並びに剖検及び病理組織学的検査 (精  
17 巢、精囊、子宮、卵巣、乳腺及び肝臓) が実施された。

18 毒性各投与群の動物で観察された所見を表 51 に示した。青山専門委員

19 対照群の雌 1 例が心筋破裂により、投与 11 週に死亡した。

20 体重及び摂餌量に、TBA の投与による影響はみられなかった。

21 血漿中ホルモン値では、対照群と比較して雄のテストステロンの一過性の増加がみら  
22 れた。E2 の統計学的に有意な変化は、雌雄ともに観察されなかった。雌ではプロゲステ  
23 ロンは、発情周期に伴う変動により、投与群と同様に対照群でもばらつきがみられた。

24 病理組織学的検査では、肝細胞の細胞質の組織学的変化 (部分的なすりガラス様変化)  
25 が、投与群の雄でみられた (5、7.5 又は 10 μg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 4/5、5/5 及  
26 び 5/5 例)。この所見は変性変化を伴わず、試験者らは、恐らく適応反応によるものであ  
27 ると考えた。(参照 5、13<sup>31</sup> 第 224 回: 必要があれば注釈をつける) [5:FAS23 p8- 9(Roberts  
28 & Cameron, 1985)] [13:FAS25 p3](Cherry, 1986; Roberts et al., 1986)

<sup>30</sup> コーン油を溶媒とし、カプセルに入れて餌とともに投与したもの。

<sup>31</sup> 参照 5 の Roberts & Cameron (1985) 並びに参照 13 の Cherry (1986) 及び Roberts et al. (1986) の情報を統合して記載した。

1 JECFA は、本試験における ホルモン作用としての NOEL (no-hormonal-effect-level)  
 2 NOEL を 5~7.5 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 13) [13:FAS25 p3,p4 (Cherry, 1986;  
 3 Roberts et al., 1986)]

4 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、用量相関依存性はみられなかったが、7.5  
 5 µg/kg 体重/日以上投与群の雄で血漿中プロゲステロンの有意な低下胸腺重量の減少及  
 6 び肝臓重量の増加等が、10 µg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓重量の増加が観察されたこ  
 7 とから、雄及び雌の ホルモン作用としての NOAEL/NOEL をそれぞれ 5 µg/kg 体重/日  
 8 及び 7.5 µg/kg 体重/日と設定した。

9 **【事務局より】**

調査会の結論について、血漿中プロゲステロンの低下は用量相関性のみられない所見であるため、用量相関性のある所見（胸腺重量の減少及び肝臓重量の増加）に修正しました。

10  
 11 表 51 14 日週間投与試験（豚）の 毒性所見で観察されたホルモン作用を示唆する所見

12 **青山専門委員**

投与量 (µg/kg 体重/日)	雄	雌
10	・精巣上体重量減少	・脾臓重量増加
7.5 以上	・ <u>血漿中</u> プロゲステロン <u>有意な</u> 低下 ・胸腺重量減少及び肝臓重量増加	<u>(7.5 µg/kg 体重/日以下)</u> <u>毒性影響所見</u> なし
5 <u>以上</u>	<u>毒性影響所見</u> なし	

13  
 14 (3) 14 週間投与試験（豚、TBA）②

15 性成熟期の豚（26 週齢、雄雌各 4 頭/群）に、TBA を 14 週間混餌投与（0、0.1、2 又  
 16 は 20ppm（0、2~3、40~100 又は 400~600 µg/kg 体重/日に相当）した。投与前並び  
 17 に投与 6 及び 12 週後に血液を採取し、血清中のホルモンを測定した。臨床徴候観察、  
 18 死亡率算出、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、  
 19 ステロイドホルモン分析、臓器重量測定（雄雌の区別をしない平均値及び相対的データ）、  
 20 剖検、骨髓塗抹検査及び病理組織学的検査が実施された。

21 毒性各投与群の動物で観察された所見を表 52 に示した。 **青山専門委員**

22 ほとんどの検査において投与による影響はみられなかった。20ppm 投与群の 1 例が、  
 23 投与 10 週で後躯の部分麻痺を発現後に安楽死処置された。

24 血液学的検査では、投与 12 週に 2ppm 以上投与群の雌で用量依存的な血小板数増加  
 25 がみられた。

26 血液生化学的検査では 0.1ppm 投与群の雄で、テストステロン及び E2 は僅かでは有意  
 27 ではない減少が認められたが、この群の投与前の E2 は比較的 low だった。

28 臓器重量では、0.1ppm 投与群では、精巣重量に ごく僅かな影響境界領域の変化  
 29 (marginal effect) **第 224 回** がみられた。(参照 5、13<sup>32</sup> **第 224 回：必要があれば注釈を**

<sup>32</sup> 参照 5 の Roberts & Cameron (1985) 及び参照 13 の Ross et al. (1980) の情報を統合して記載し

つける) [5:FAS23 p8~9 (Robert & Cameron, 1985)] [13:FAS25 p3~4 (Ross et al., 1980)]  
 JECFA は、2ppm 以上投与群でみられた精巣重量の有意な減少は用量相関が認められたが、0.1ppm 投与群でみられた影響は境界領域の変化 (marginal) であるとし、本試験におけるホルモン作用としての無作用量-NOEL (marginal no-hormonal effect level) を 0.1ppm (2~3 µg/kg 体重/日に相当) と設定した<sup>33</sup>。(参照 13) [13:FAS25 (Ross et al., 1980)]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、2ppm 以上投与群の雄でテストステロン及び E2 の有意な減少、精巣重量の用量依存的な減少等が、雌で子宮重量の減少、卵巣及び子宮における病理組織学的所見の変化等が用量依存的にみられたことから、ホルモン作用としての NOAEL/NOEL を 0.1ppm (2~3 µg/kg 体重/日に相当<sup>34</sup>) と設定した。

**第 224 回**

表 52 14 日週間投与試験 (豚) の毒性所見で観察されたホルモン作用を示唆する所見

**青山専門委員**

投与量 (ppm)	雄	雌
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BUN 及び AST <u>上昇増加</u></li> <li>• 精囊及び下垂体重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BUN 及び AST <u>上昇増加</u></li> <li>• 乳腺の腺房発生及び分泌の欠如</li> </ul>
2 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T.Chol <u>上昇増加</u></li> <li>• テストステロン及び E2 <u>低下減少</u></li> <li>• 肝臓及び腎臓重量増加</li> <li>• 精巣重量減少</li> <li>• 精巣間細胞萎縮</li> <li>• 肝細胞腫大 (肝臓ですりガラス様の細胞質を伴う)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T.Chol <u>上昇増加</u></li> <li>• 血清中プロゲステロン <u>低下減少</u></li> <li>• 肝臓及び腎臓重量増加</li> <li>• 子宮重量減少、性周期抑制又は異常 (卵巣の成熟卵胞及び又は成熟黄体又は初期退行黄体の欠如)</li> <li>• 子宮内膜腺発達の欠如</li> </ul>
0.1 以上	<u>毒性影響所見</u> なし <sup>a</sup>	<u>毒性影響所見</u> なし <sup>a</sup>

a : JECFA は、0.1ppm 投与群でみられた精巣重量に対するごく僅かな影響 (marginal effect) を毒性所見としてホルモン作用としても無作用量を設定したについては、境界領域の変化 (marginal) であるとした。(参照 13) [13:FAS25 p4 comments の下から 2 パラ目] **第 224 回**

**【事務局より】**

- 参照文献 13 の個別の試験としての記載[FAS25, p4 L2]と COMMENTS の記載[FAS25, p4 comments 下から 2 つ目のパラの L4~]を参照して、JECFA の評価の記述を修正しました。ご確認をお願いします。
- また、この修正により、表 52 の注 a と内容が重複する文章となりました。注 a は削除してもよいでしょうか。

**【寺岡専門委員】**

た。

<sup>33</sup> 1987 年の JECFA 評価 (参照 5) では、本試験の NOAEL 等は設定されていない。

<sup>34</sup> 通常、JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC240) を用いて摂取量を推定しているが、本試験については、JECFA 評価書に示されている既報値 (参照 5) を採用した。



注 a は削除して良いと思います。

(4) 30 日間投与試験 (サル、β-TBOH)

去勢直後のサル (アカゲザル、8~17 歳齢、雄、2 匹/投与群、3 匹/対照群) に β-TBOH を 30 日間経口投与 (0、1、20 又は 400 μg/匹/日) し、TBOH によって誘導されるアンドロゲン活性の可能性のある変化を検討した。最終投与日に精囊の生検を実施した。最低用量 (1 μg/匹/日) 投与群には、去勢 17 日後から試験終了時までの間、最低用量 (1 μg/匹/日) 投与群には、1,600 μg/匹/日の β-TBOH を投与した (1+1,600 μg/匹/日投与群)。

~~本試験でみられた毒性所見を表 54 に示した。~~

精巣摘出後に起こる LH 及び FSH 分泌の上昇は、β-TBOH 投与により抑制されなかった。この試験系では、TBOH 及びテストステロンは抗性腺刺激作用を示さなかったが、400 及び 1+1,600 μg/匹/日投与群では、アンドロゲン作用と一致した精囊の形態の部分的又は完全な回復 (partial or complete seminal vesicle morphology) がみられた。去勢後には、予想された血清中テストステロン及び E2 (estradiol) の減少がみられたが、β-TBOH (TBOH) の投与によりこれらのホルモンの血清中濃度又は視床下部-下垂体-副腎皮質系における活性の典型的な日周パターンに変化はみられなかった。

JECFA は、本試験における β-TBOH のホルモン作用としての無作用量-NOEL (the no-hormonal-effect level) を 20 μg/匹/日 (2 μg/kg 体重/日に相当) と設定した。(参照 5) [5:FAS23 p9] (Hess, 1983)

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、400 及び 1+1,600 μg/匹/日投与群でアンドロゲン作用と一致した精囊の形態 (病理組織学的所見) がみられたことから、β-TBOH のホルモン作用としての NOAEL を 20 μg/匹/日 (2 μg/kg 体重/日に相当) と設定した。~~

第 224 回

表 54 30 日間投与試験 (アカゲザル) の毒性所見ホルモン作用に係る影響所見

第 224 回、青山専門委員

投与量 (μg/匹/日)	雄
1+1,600 <sup>a</sup>	・ 精囊の形態が部分的又は完全に回復 (partial or complete seminal vesicle morphology)
400	・ 精囊の形態が部分的又は完全に回復 (partial or complete seminal vesicle morphology)
20 以下	毒性影響所見なし

a: 去勢 17 日後から試験終了時までの間、最低用量 (1 μg/匹/日) 投与群には、1,600 μg/匹/日の β-TBOH を追加投与。

【第 224 回 (青山専門委員)】

去勢動物を使ってホルモン作用をみている試験であり、毒性をみている試験ではない。

【事務局より】 (修正案)

ハーシュバーガーアッセイに類似した試験として、9. (2) に移動しました。

【青山専門委員】



同意します。
--------

1  
2 (5) 8週間投与試験 (サル、TBA) <参考資料<sup>35</sup>>

3 サル (雌雄各 1 匹/群) に TBA を 8 週間強制経口投与 (0、0.375 又は 1.875 mg/kg 体  
4 重/日) し、若いカニクイザルに TBA を強制経口投与した場合の毒性に関する予備試験  
5 が実施された。最終投与後に剖検し、選択した組織に対し病理組織検査を実施した。

6 その結果、試験期間中に死亡例はみられず、一般状態、体重及び摂餌量に投与の影響  
7 はみられなかった。雄では、前立腺重量が減少し、精囊及び精巣重量が増加した。(参照  
8 6) [6:NADA 138-612, 1986 IV-A]

9  
10 (6) 3 月経周期又は 122 日間投与試験 (サル、TBA)

11 性成熟したサル (アカゲザル、体重 6 kg、雌 6 匹/群) に、TBA を 3 月経周期又は最  
12 長 122 日間混餌投与 (60、240 又は 960 µg/匹/日) する試験が実施された。投与前は毎  
13 日、投与期間の最初の 2 月経周期は 3 日間隔で、及び最後の月経周期の間又は 30 日間  
14 は毎日、全動物から血液を採取し、血清中の E2 (estradiol)、プロゲステロン、LH 及  
15 び FSH の濃度が RIA により測定された。

16 毒性各投与群の動物で観察された所見を表 53 に示した。[青山専門委員]

17 960 µg/匹/日投与群では、血清中の β-TBOH 濃度が最高値 (2.3 ng/mL) を示し、この  
18 用量は 16 回の生殖周期サイクルのうち 3 周期サイクルで~~ゴナドトロピン~~(性腺刺激ホ  
19 ルモン)の分泌及び卵巣機能を阻害した可能性があると考えられた。

20 また、JECFA では、960 µg/匹/日投与群で、下垂体性腺軸の阻害作用を有すると結論  
21 付けられた。急速に無排卵性ステージに達したが、示されたデータからは、この作用の  
22 前兆となり得る内因性ホルモン濃度の変化に関する結論を出すことはできなかった。60  
23 µg/日 (10 µg/kg 体重/日相当) 投与群においては、影響はみられなかった。(参照 5、6)

24 [5:FAS23 p9] [6:NADA 138-612, 1986 VI-A] (Hess, 1984)

25 FDA は、TBA の経口投与により繁殖パラメータに抑制影響がみられたが、少なくと  
26 もプロゲステロン様物質と比較すると僅かであり、240 µg/匹/日 以下未満の投与群では  
27 影響がみられなかったと結論付け、本試験におけるホルモン作用としての NOEL 無作  
28 用量 (conservative hormonal no effect level) を 240 µg/匹/日 (40 µg/kg 体重/日に相  
29 当) と設定している。(参照 6) [6:NADA 138-612, 1986 IV-A]

30 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、240 µg/匹/日投与群の 1 例に投与に関連  
31 した可能性がある すると考えられる無排卵がみられたことから、ホルモン作用としての  
32 NOAEL/NOEL を 60 µg/匹/日 (10 µg/kg 体重/日に相当) と設定した。[第 224 回]

33  
34 表 5553 3 月経周期又は 122 日間投与試験 (アカゲザルサル) の毒性所見で観察され

<sup>35</sup> II. 8. (8) の試験を実施するための予備試験であり、血中ホルモンの詳細が不明であることか  
ら、参考資料とした。

たホルモン作用を示唆する所見 青山専門委員

投与量 ( $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ )	雌
960	・下垂体性腺軸の阻害
240 以上	・無排卵
60	毒性影響所見なし

## 9. その他の試験

## (1) タンパク質結合に対する影響

① *in vitro* 試験 ( $\alpha$ -TBOH、 $\beta$ -TBOH 及びテストステロン)

高齢女性由来ヒト血漿を用いて、 $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH のコルチコステロイド結合グロブリンに対する親和性を測定する *in vitro* 試験が実施された。

これらの親和性はいずれも 0.1%未満であり、テストステロンののに対する親和性 10%と比べて非常に低かった。テストステロン及びエストラジオール結合グロブリンに対する  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の親和性は、テストステロンののに対する親和性の 1%であった。*in vitro* で女性由来ヒト女性血漿とともにインキュベートすると、 $^3\text{H}$  標識  $\alpha$ -TBOH は容易にアルブミン画分に結合し、僅か 4%しか遊離 TBOH として存在しなかった。 $\beta$ -TBOH の総血液クリアランスは、テストステロンの 2 倍であった。(参照 5) [5:FAS23 p5] (Philibert & Moguilewsky, 1983)

② *in vivo* 試験 (ラット、TBA)

ラット (系統不明、雌、匹数不明) の頸部に TBA を 7 又は 14 日間皮下投与 (800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) し、タンパク質合成に対する影響が調べられた。

投与群では、対照群と比べて成長率の亢進がみられた。投与群で増加した成長率は、水分保持量の増加に起因するものではなかった。投与群では、カーカス<sup>36</sup>の総窒素含有量が有意に高かった ( $p=0.01$ ) が、総脂肪含有量は有意ではないが 8.3%減少した。一部の組織では TBA に対するタンパク質合成速度 (fractional synthetic rate) の反応にはタイムラグがみられた。投与群では、子宮及び骨格筋が混じった組織タンパクのタンパク質合成速度は有意に減少した。測定されたタンパク質合成速度の減少は、タンパク合成に用いられるチロシンプールの特異的な活性の変化によるものではなく、合成速度の変化を反映したものと考えられた。(参照 6) [6:NADA 138-612, 1986 IV-D]

## (2) ハーシュバーガーアッセイ及び、子宮肥大試験等 (ラット、サル)

ラットを用いたハーシュバーガーアッセイ及び子宮肥大試験の結果を表 5654 に示した。(参照 5、17) [5:FAS23 p13-14(Schroder, 1971a) (Schroder, 1971b) (Escuret & Bas, 1978)] [17:Wilson et al., 2002, Table 1~3]

<sup>36</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣

1 表 5654 ハーシュバーガーアッセイ及び子宮肥大試験（ラット）の結果

試験	投与物質、投与量、投与方法	結果
ハーシュバーガーアッセイ	テストステロン プロピオネート：12.5、25、50、100、200 µg/匹/日 TBA：50、100、200 µg/匹/日 10日間皮下投与	テストステロンプロピオネート： 全投与群で球海綿体筋+肛門挙筋（LABC）、腹側前立腺、精囊+凝固腺（SVCG）及び陰茎亀頭の組織重量増加 TBA：全投与群で LABC の組織重量増加
	TBA：4、20 又は 100 µg/匹/日 β-TBOH：4、20 又は 100 µg/匹/日 α-TBOH：20、100、500 又は 1,000 µg/匹/日 9日間皮下投与	TBA 及び β-TBOH：全投与量で臓器重量が用量依存的に増加 α-TBOH：100 µg/匹/日以上投与群で臓器重量増加
	TBA：0、0.75、3、12 又は 48 mg/匹/日 10日間経口投与	最終投与 1 日後の剖検において、用量依存的な前立腺の絶対重量の増加（最大+440%）及び精囊の絶対重量の増加（最大+400%）が全投与群で認められた。3 mg/匹/日以上投与群では、肛門挙筋重量の用量依存的な増加（最大+250%）
	TBA：0、0.02、0.1 又は 0.5 mg/匹/日 10日間皮下投与	全投与群で肛門挙筋（最大+250%）、前立腺（最大+1,400%）及び精囊（最大+2,500%）の重量増加
子宮肥大試験	TBA：0、0.2、1.0 又は 5.0 mg/匹/日 4日間皮下投与	全投与群で子宮重量増加（最大+550%）

2  
3 **第 224 回：Ⅱ. 8（4）から移動**

4 去勢直後のサル（アカゲザル、8～17 歳齢、雄、2 匹/投与群、3 匹/対照群）に β-TBOH  
5 を 30 日間経口投与（0、1、20 又は 400 µg/匹/日）し、TBOH によって誘導されるアン  
6 ドロゲン活性の可能性のある変化を検討した。最終投与日に精囊の生検を実施した。最  
7 低用量（1 µg/匹/日）投与群には、去勢 17 日後から試験終了時までの間、最低用量（1  
8 µg/匹/日）投与群には、1,600 µg/匹/日の β-TBOH を投与した（1+1,600 µg/匹/日投与群）。

9 精巣摘出後に起こる LH 及び FSH 分泌の上昇は、β-TBOH 投与により抑制されなかつた。  
10 この試験系では、TBOH 及びテストステロンは抗性腺刺激作用を示さなかったが、  
11 400 及び 1+1,600 µg/匹/日投与群では、アンドロゲン作用と一致した精囊の形態の部分  
12 的又は完全な回復（*partial or complete seminal vesicle morphology*）がみられた。去勢  
13 後には、予想された血清中テストステロン及び E2（*estradiol*）の減少がみられたが、β-  
14 TBOH（TBOH）の投与によりこれらのホルモンの血清中濃度又は視床下部-下垂体-副  
15 腎皮質系における活性の典型的な日周パターンに変化はみられなかった。

16 JECFA は、本試験における β-TBOH のホルモン作用としての無作用量-NOEL（*the*  
17 *no-hormonal-effect level*）を 20 µg/匹/日（2 µg/kg 体重/日に相当）と設定した。（参照  
18 5） [5:FAS23 p9] (Hess, 1983)

1  
2 (3) 体組成及び循環代謝に対する影響（ラット）

3 TBA の投与が体組成及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  
4 (Wistar 系、雄、32 週齢、6 匹/群) に TBA (2 mg/kg/day) または溶媒 (コントロ  
5 ール群) を、浸透圧ミニポンプにより 6 週間、連続皮下投与し、体組成変化、臓器重  
6 量、血清脂質プロファイル及び組織学的形態が調べられた。

7 DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) 法による体組成測定では、対照群で  
8 は、脂肪が増加 (34±7%) した。TBA 投与群では、脂肪が減少 (37±6%) し、脂  
9 肪を除いた体重は 11±4%増加した。

10 血清トリグリセリド、HDL、LDL は TBA 投与群ではそれぞれ 62%、57%及び  
11 78%減少した。

12 前立腺の組織学検査では、TBA 投与群で前立腺組織重量の増加 (コントロール群  
13 比で 149%) を伴った、良性の過形成が観察された。心臓及び肝臓に対する有害影響  
14 は観察されなかった。(参照 18) [18:Donner et al., 2016]

15  
16 (4) アンドロゲン作用及び同化作用に対する影響（ラット）

17 ラット (系統不明、去勢雄 75 匹) に TBA を 10 日間皮下投与 (0、0.02、0.1 又は 0.5  
18 mg/匹/日) し、TBA のアンドロゲン様作用及びタンパク質同化作用が検討された。最終  
19 投与 1 日後の肛門挙筋<sup>37</sup>、腹側前立腺及び精囊の重量が測定し、TBA のアンドロゲン作  
20 用による同化作用をテストステロンによる参照標本と比較した。

21 TBA の同化及びアンドロゲン様作用はテストステロンの約 5 倍強かった。(参照 6)  
22 [6:NADA 138-612, 1986 IV-D]

23  
24 (5) エストロゲン作用に対する影響（ラット）

25 幼若ラット (系統不明、去勢雌 40 匹) に TBA を 4 日間皮下投与 (0、0.2、1.0 又は  
26 5.0 mg/匹) し、TBA のエストロゲン様作用について調べるため、最終投与 1 日後の子  
27 宮重量を測定し、対照群又は E2 投与群と比較された。

28 TBA は本質的にエストロゲン活性を示さず、E2 の約 1/1,000 の活性が確認された。  
29 (参照 6) [6:NADA 138-612, 1986 IV-D]

30  
31 (6) E2 の排泄及び窒素貯留に対する影響（牛）

32 ① *in vivo* 試験（牛、TBA）

33 牛では、TBA の皮下移植投与により、血漿中の E2 濃度に影響がみられた。去勢牛  
34 では、TBA (200 mg/頭) 及び E2 (40 mg/頭) を併用した場合、血漿中の E2 濃度は  
35 0.05 ppb 以上を 9 週間にわたり維持したが、E2 (40 mg/頭) のみを移植投与した場  
36 合は、E2 濃度は 0.05 ppb 未満に低下した。(参照 5) [5:FAS23 p5] (Heitzman & Hardwood,  
37 1977)

<sup>37</sup> 肛門挙筋の重量の増加は被験物質の一定量の同化作用を示し、腹側前立腺重量及び精囊重量の増加は一定量のアンドロゲン作用を示す。

1  
2 牛（11～16週齢、雄）の胸垂にTBAを移植投与（40 mg/頭）したところ、窒素貯留に影響はみられなかった。しかし、同じ部位にE2（20 mg/頭）及びTBA（140 mg/頭）を併用した場合、窒素貯留が47%減少した。（参照5） [5:FAS23 p5] (van der Wal, 1975)

6  
7 ② *in vivo* 試験（豚、TBA）

8 豚（雌雄及び去勢雄、頭数不明）にE2単独（20 mg/頭）又はE2（20 mg/頭）及びTBA（140 mg/頭）併用で皮下移植投与した。

9 投与5週後にエストロゲンは糞中からほとんど検出されず、血清中のE2濃度は両投与群ともに極めて低かった。尿中のE2濃度は、E2投与群で6～82 µg/L、TBA+E2投与群で16～135 µg/Lであった。（参照5） [5:FAS23 p5] (Kroes et al., 1976a)

13  
14 (7) 免疫応答に関する特殊試験（牛、プラセボ（乳糖）、E2、TBA又はTBA+E2）

15 子牛（雌雄約25頭/群）にプラセボ（乳糖）、E2（20 mg）、TBA（140 mg）又はTBA（140 mg）+E2（20 mg）を皮下移植投与し、抗体産生が検討された。

16 軽度で有意ではない免疫抑制作用がE2又はTBAの単独投与群の雄でみられた。TBA+E2投与群の雄では、この作用が大きかった。雌では免疫反応に影響はみられなかった。（参照5） [5:FAS23 p6] (Gropp et al., 1975)

20  
21 (8) 残留物の毒性に関する特殊試験（牛、TBA）

22 子牛（雌）に、TBAを皮下移植投与（0、140又は3,500 mg/頭）し、投与10週後の筋肉及び組織（舌、心臓、肺、脾臓、肝臓（一部）及び片方の腎臓）のホモジネートを、2世代繁殖試験のラットに114週間混餌投与する試験が実施された。

23 230 ppb TBA混餌投与群のラットで、軽微な体重増加抑制（*growth depression*）がみられた。死亡率、摂餌量、成長（*growth*）、受胎能、生殖（交配、受胎率、妊娠期間、平均同腹児重量、同腹児数、胎児体重、死亡率及び3週後の胎児体重）、血液学的検査、生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査等のパラメータに投与の影響はみられなかった。（参照5） [5:FAS23 p10] (Gropp et al., 1978)

30  
31 (9) 細胞形質転換試験

32 α-TBOH及びβ-TBOHの細胞形質転換試験の結果を表 5755 に示した。（参照5、10）

33  
34 表 5755 TBOHの細胞形質転換試験結果

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	細胞形質転換試験	シリアンハムスタ一胚線維芽細胞	5、10、15 µg/mL : TBOH	疑陽性 (Equivocal) <sup>e</sup> (参照5)	(Schiffman et al., 1985) [5:FAS23 p7]



	シリアンハムスタ 一胚線維芽細胞	1.0～7.5 µg/mL : β- TBOH 1.0～7.5 µg/mL : α- TBOH	陽性 陽性 (参照 13)	(Schiffmann et al., 1988) [1310:FAS25 p2]
	マウス C3H10T1/2 細胞	2～25 µg/mL : β- TBOH (-S9) 5～20 µg/mL : β- TBOH (+S9)	疑陽性 (Equivocal) (- S9) 陽性 (+S9) (参照 5)	(Henderson et al., 1987a) [5:FAS23 p7]
	マウス C3H10T1/2 細胞	1～10 µg mL : β- TBOH	陰性 (参照 13)	(Schiffmann et al., 1988) [13:FAS25 p2]
	BHK21 細胞	- : TBA (±S9)	陽性 (±S9) (参照 6)	[6:NADA 138- 612, 1986 p11]

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

(10) DNA 共有結合試験

① *in vitro* 試験 (β-TBOH)

β-TBOH (純度>97%) は、<sup>3</sup>H 標識 β-TBOH とインキュベーションした *S.typhimurium* TA100 から分離した DNA とにおいて、β-TBOH は DNA に不可逆的に結合していた。(参照 13) [13:FAS25 2.2.5] (Lutz et al., 1988) 石川専門委員

② *in vitro* 試験 (β-TBOH)

子牛の胸腺 DNA に対する β-TBOH (純度>97%) の共有結合について、*in vitro* でラット肝由来細胞を用いて、S9 の存在下及び非存在下におけるインキュベーションによりの条件で調べられた。最大の DNA 結合は、S9 非存在下で認められた。非活性不活化した S9 (補酵素なし) の添加によりした場合、DNA 結合は約 1/20 に低下した。中間的結果が活性のある S9 存在下では、その中間の結果となったみられた。(参照 13) [13:FAS25 2.2.5] (Lutz et al., 1988) 石川専門委員

③ *in vivo* 試験 (ラット、β-TBOH)

β-TBOH (純度 99%) をラット (SD 系の雌) に経口投与 (投与量不明)、又はラット (Wistar 系の雄) に腹腔内投与 (投与量不明) した。投与 8 時間後 (雌) 又は 16 時間後 (雄) に、肝臓から DNA を分離し、一定の比放射能になるまで精製した。共有結合指数 (CBI) は 8～17 までの範囲であった。これは、アフラトキシン B<sub>1</sub> 及びニトロソメチルアミンのそれぞれの CBI 10,000 及び 6,000 と比較すると低かった。(参照 13) [13 : FAS25 p1~2] (Lutz et al., 1988)

④ *in vivo* 試験 (ラット、β-TBOH)

ラット (Wistar 系、雄、匹数不明) に標識 TBA (57.0 Ci/mmol、17 µg/kg 体重) を腹腔内投与した。被験物質は、95%エタノール溶液として投与した。投与 16 時間後に、被験動物の肝臓における DNA への化学物質の共有結合指数 (CBI) [Lutz, 1979]



1 が定量された。

2 TBA の CBI は、5.62 であった (Lutz, 1979)<sup>38</sup>。陽性対照の *N*-ヒドロキシアセチル  
3 ルアミノフルオレンの CBI は 262 であった。(参照 5) [5:FAS23 p5] (Barraud et al.,  
4 1983)

#### 6 ⑤ *in vivo* 試験

7 ラット (系統不明、雄、8 匹) に <sup>3</sup>H 標識 TBA を腹腔内投与 (0.83 mCi、20~40  
8 µg/kg 体重) し、経時的に TBA の CBI を測定した。投与 4、8、12、20、24、36、48  
9 及び 96 時間後に測定した結果、CBI の最高値は投与 24 時間後の 7.82 で、投与 96 時  
10 間後には 1.11 となった。(参照 5) [5:FAS23 p5] (Barraud et al., 1983)

#### 12 (1 1) 肝イニシエーション作用検討試験 (ラット、α-TBOH 又は β-TBOH)

13 ラット (F344 CDF、雌雄各 5 匹/群) に α-TBOH 又は β-TBOH (2.5、5 又は 10 mg/kg  
14 体重) を肝臓の部分切除 18 時間後に腹腔内投与した。対照群 (雌雄各 5 匹/群) として、  
15 溶媒のみ投与する 2 群及び無処置の 1 群を用いた。腹腔内投与の 13 日後から、0.02%  
16 の 2-AAF (2-アセチルアミノフルオレン) を含有する粉末飼料を 7 日間投与した後、さ  
17 らに四塩化炭素 (2 mL/kg 体重) の強制経口投与を実施した<sup>39</sup>。その 7 日後に、肝臓を  
18 採取し顕微鏡検査を実施した。

19 肝臓の部分切除手術後 2、3 日は、大部分の動物は中等度の嗜眠及びその他の臨床症  
20 状がみられたが、化合物に関連した悪影響はなかった。体重又は肝臓重量に投与に関連  
21 した影響は報告されなかった。

22 α-TBOH 及び β-TBOH については、いずれの試験用量においても、前がん肝細胞巢  
23 の誘発はみられなかった。著者らは、これらのステロイドについて、本試験において  
24 肝腫瘍イニシエーターである証拠は認められなかったと結論した。(参照 5) [5:FAS23  
25 p6] (Allen & Proudlock, 1987) 石川専門委員

### 27 10. 臨床試験

#### 28 (1) 忍容性試験 (牛、TBA)

29 未経産牛 (体重約 140 ポンド、3 頭/群) に TBA を皮下移植投与 (0、140 又は 3,500  
30 mg/頭)<sup>40</sup> し、忍容性試験が実施された。移植投与 10 週間後に、一般状態の観察、剖検、  
31 病理組織学的検査、臨床化学的検査、血液学的検査及び臓器重量測定が実施された。

32 3,500 mg/頭投与群では、陰核の異常な発達及び胸腺重量の減少がみられた。両投与群  
33 で、卵巢重量の減少がみられた。投与群の数例で子宮腺組織の増殖等ごく僅かな悪影響  
34 がみられた (with minimal adverse effect noted) もの、この影響は、TBA のホルモ  
35 ン活性に基づくものであると考えられ、忍容性が認められた。(参照 6) [6:NADA 138-612,  
36 1986 V-A]

<sup>38</sup> Lutz (1979) によると、弱い発がん物質は CBI が約 10 又は 10

<sup>39</sup> 溶媒対照の 1 群については、2AAF と四塩化炭素の投与は未実施

<sup>40</sup> 投与量 3,500 mg/頭は、TBA の推奨用量 (200 mg/頭) の 17.5 倍

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

## (2) 安全性試験 (牛、TBA)

肉用牛 (1 歳、体重約 500 ポンド、去勢雄及び未経産牛各 4 頭/群) の耳に TBA を 63 日間間隔で 2 回皮下移植投与 (0、200 又は 1,000 mg/頭) し、安全性試験が実施された。初回投与 126 日後まで、臨床徴候及び健康状態の観察、体重測定、臨床生化学的検査及び屠体 (carcass) の格付けが実施された。

体重増加量は対照群に比べて増加した。屠体の重量は投与群の方が重く、屠体の品質に悪影響はみられなかった。血液学的検査及び生化学的検査のパラメータは正常値の範囲内であった。TBA 投与は牛の臨床上的健康に悪影響を及ぼさないと結論付けられた。

(参照 6) [6:NADA 138-612, 1986 III-B]

### 1 1. ヒトにおける知見 (ヒト、TBA)

ボランティア (男性及び女性) に、TBA を 1 日おきに 14 日間筋肉内投与 (5 又は 10 mg/人) した。5 mg/人投与群では、窒素保持を含めた窒素バランスが崩れた。10 mg/人投与群では、一部の女性で月経周期の乱れがみられ、軽度ではあるが有意な 17-ケトステロイドの排泄の減少がみられた。投与による 17-ヒドロキシコルチコステロイド排泄への影響及び血液のパラメータ (TP、T.Chol、凝固因子並びにプロトロンビン及びトロロンビン時間) への影響はみられなかった。(参照 5) [5:FAS23 p17] (Kruskemper et al., 1967)

### 1 2. 薬理学的試験 (イヌ、TBA)

麻酔処置を施したイヌに TBA を静脈内投与 (1、2、5 又は 10 mg/kg 体重、92%アセチルメチルアミン溶液で 20 mL/mg 投与<sup>41)</sup> すると、2 mg/kg 体重以上投与群では、軽度の徐脈を伴う用量依存性の血圧低下を示した。10 mg/kg 体重投与群では、アドレナリン及びノルアドレナリン投与後、血圧が低下し、アセチルコリン投与後は血圧が上昇した。いずれの投与群も、ヒスタミンに対する反応変化はみられなかった。(参照 5)

[5:FAS23 p13] (Seeger, 1971a)

---

<sup>41)</sup> 原文ママ

### 1 Ⅲ. 国際機関等における評価について

#### 2 1. JECFA の評価

3 JECFA では、第 32 回会合（1987 年）において、*in vivo* 及び *in vitro* の広範囲にわたる遺伝毒性試験の一部で疑陽性の結果が得られたことが考慮された。また、TBA の長期混餌投与試験の結果、マウスで肝臓の過形成及び腫瘍 [Ⅱ. 6.(1)] が、ラットにおいて腓島細胞における腫瘍発生頻度の僅かな上昇が生じた [Ⅱ. 6.(2)] が、これらは TBOH のホルモン活性によるものと考えられ、ホルモン作用としての無作用量-NOEL (the no-hormonal-effect level) を設定することにより安全性の評価をすることが可能であると判断された。アカゲザル（去勢雄）を用いた β-TBOH の経口投与試験 [Ⅱ. 8.(4)] が評価され、アカゲザルが抗性腺刺激活性のある化合物に非常に感受性が高いことから、ヒトの ADI 設定の基準として、ホルモン作用としての無作用量-NOEL (no-hormonal-effect level) 2 µg/kg 体重/日を設定した。また、感受性の高いモデルである豚を用いた試験 [Ⅱ. 8.(3)] でも、TBA のホルモン作用としての無作用量-NOEL (no-hormonal effect level) 2 µg/kg 体重/日が設定された。これらのホルモン作用としての無作用量-NOEL 2 µg/kg 体重/日に基づき、暫定的な ADI として 0~0.01 µg/kg 体重が設定された。（参照 5） [5:FAS23 p18]

17 第 34 回会合（1989 年）では、追加の遺伝毒性試験並びにラット及びマウスを用いた長期混餌投与試験及び短期投与試験の結果から、TBA の遺伝毒性は起こり難いと結論付けられた。追加資料が提出された豚を用いた 14 週間経口投与試験のうち、最も感受性の高い試験 [Ⅱ. 8.(3)] における TBA のホルモン作用としての無作用量-NOEL (marginal-effect level) 0.1ppm (2 µg/kg 体重/日に相当) 及びサルを用いた経口投与試験 [Ⅱ. 8.(4)] における β-TBOH のホルモン作用としての無作用量-NOEL (no-hormonal-effect level) 2 µg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、TBA の ADI 0~0.02 µg/kg 体重が設定された。（参照 13） [13:FAS25 p4]

25

#### 26 2. 欧州 EU の評価

27 1989 年に、EC は、成長促進を目的とする抗甲状腺、エストロゲン又は黄体ホルモン  
 28 活性を有する物質の家畜への投与を禁止した。その結果として、食肉の生産において  
 29 成長促進を目的として、E2、プロゲステロン、テストステロン、ゼラノール、TBA 及び  
 30 MGA を単独又は併用で使用するのを禁止されている。1999 年に、SCVPH は、  
 31 1999 年に、これら 6 種類のホルモンのいずれにも閾値を設定することはできないとの  
 32 意見を取りまとめた。TBA については、利用可能な情報は TBA を投与された動物由来  
 33 の食肉及び食肉製品の消費者に対するリスクを定量的に推定するには不十分であるとさ  
 34 れた（参照 19） [19:EC Opinion 1999, p.1, 73]。その後、この意見について、EC は 2000  
 35 年及び 2002 年の 2 度に渡って再検討したが、結論は変わらないとした。（参照 20、21）  
 36 [20:EC Review 2000] [21:EC Opinion 2002, 21-22]

37 EFSA は、2007 年に、E2 を除く 5 種類のホルモンについて、2000 年から 2007 年  
 38 はじめまで EC による再検討以降に得られた科学文献の評価を行った。リスク判定  
 39 (risk characterization) に必要な定量的情報が不十分であったことから、SCVPH の  
 40 意見の改訂は行われなかった。（参照 22） [22:EFSA Journal 2007]

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

### 3. 米国の評価

FDA は、1987 年<sup>42)</sup>には TBA の安全性について、マウスを用いた 95～104 週間投与試験 [II. 7.(1)] で雌雄における肝臓の増殖性病変（新生組織形成及び過形成）の有意な増加がみられたこと、ラットを用いた 112 週間投与試験 [II. 7.(2)] で睪島細胞腫瘍がみられたことについて、TBA のホルモン作用を介した影響と結論付けている。混餌投与試験 [II. 6.(2)] の結果から、TBA の主要な影響はホルモン活性と関連があることが示唆されたため、ヒトの食品の安全性評価において、雌ザルのモデル系におけるホルモン影響を起こさない最も低い値を採用することが適切であると考えられた。[6:NADA 138-612, 1987, p7-8] ラットを用いた生殖発生毒性試験 [II. 7.(2)] で得られた NOEL 0.5ppm はアカゲザルを用いた試験 [II. 8.(6)] で得られたホルモン作用としての無作用量-NOEL 40 µg/kg 体重/日（飼料経由で 240 µg/日）より大きい。（参照 6） [6:NADA 138-612, 1987, p14] FDA では、TBOH の ADI は 0.4 µg/kg 体重/日と設定された。残留許容量については、牛の未調理の食用組織における全 TBOH の残留許容量を設定する必要はないとしている。（参照 23） [23:FDA 21CFR556. 739]

### 4. 豪州の評価

豪州政府は 1988 年に、 $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH について評価を行った。 $\alpha$ -TBOH については、豚に対するホルモン影響（試験の詳細不明）の NOEL 0.01 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.1 µg/kg 体重/日、 $\beta$ -TBOH については、豚に対するホルモン影響の NOEL 0.001 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 µg/kg 体重/日と設定した（ $\beta$ -TBOH は、 $\alpha$ -TBOH の約 10 倍のホルモン活性を示すとした。）。（参照 24） [24:Review Australia 2003, p29-30, p141]

---

<sup>42)</sup>米国における TBA を主成分とする新規承認動物用医薬品の評価のうち、今回の評価において確認することができた最も古いものは 1987 年の NADA 138-612 であった。

1 IV. 食品健康影響評価

2 合成ホルモン剤である TBA について食品健康影響評価を実施した。

3 ラット及び牛を用いた <sup>3</sup>H 標識 TBA の単回静脈内投与による代謝試験の結果、投与後  
4 24 時間までに胆汁中に排泄された投与放射活性はそれぞれ 84 及び 80% であり、いずれ  
5 も胆汁が主な排泄経路であることが示された [II. 1.(1)、(4)]。

6 ヒトに[6,7-<sup>3</sup>H]標識 β-TBOH を経口投与した代謝試験では、投与放射活性の 50% が投  
7 与後 24 時間までに、63% が 72 時間までに尿中排泄された。投与後 3 時間までの採取尿  
8 から分離された放射活性は、グルクロン酸抱合体分画 54.7%、硫酸抱合体分画 20.9%、  
9 遊離型分画 24.4% であった。硫酸抱合体分画は主に 2 つの未知代謝物、遊離型分画は β-  
10 TBOH、α-TBOH 等、グルクロン酸抱合体分画は主に α-TBOH と少量の β-TBOH から  
11 構成されていた [II. 1.(9)]。

12 牛を用いた TBA とエストラジオール合剤の皮下移植による薬物動態試験では、血清  
13 中では β-TBOH が、尿及び糞中では α-TBOH が主要代謝物として検出された [II. 1.(6)]。

14 牛における TBA 皮下移植投与 30 日後の主要な組織中代謝物は、肝臓では α-TBOH、  
15 筋肉では β-TBOH であり [II. 1.(5)]、最も高濃度の残留が認められたのは、TBA 配合  
16 剤の移植投与時の肝臓における α-TBOH 抱合体  $4,650 \pm 1,510$  pg/g [II. 2.(3) ④表 28]  
17 及び TBA 単剤の移植投与時の筋肉における β-TBOH 遊離体  $645 \pm 328$  pg/g 及び β-  
18 TBOH 抱合体  $75$  pg/g、脂肪における β-TBOH 遊離体  $1,090 \pm 546$  pg/g 及び β-TBOH  
19 抱合体  $31$  pg/g 並びに α-TBOH 遊離体  $152 \pm 48$  pg/g 及び α-TBOH 抱合体  $62$  pg/g [II.  
20 2.(1)① 表 9, 10] であった。

21

【事務局より】

(L15~18 について) 各臓器の最大残留を記載していましたが、それぞれ投与方法 (単剤合剤、  
量) が異なる試験の結果でありミスリードの恐れがあるため、各臓器の残留値は削除し、主要代  
謝物を述べるにとどめることとして良いでしょうか。

【宮田専門委員】

酢酸トレンボロン評価書 P63 line 19 の【事務局より】についてですが、筋肉と β-TBOH の残留値を記載  
することは重要だと考えますので、削除部分の後半を生かして記載してはいかがでしょうか？

【事務局】

筋肉の β-TBOH 宮田先生の御指摘に加え、脂肪の β-TBOH 及び α-TBOH も追記しました。

22

23 TBA の同化及びアンドロゲン様作用はテストステロンの約 5 倍強く [II. 9.(4)]、TBA  
24 のエストロゲン活性は本質的にみられず E2 の約 0.1% 未満であった [II. 9.(5)]。α-TBOH  
25 及び β-TBOH のコルチコステロイド結合グロブリンに対する親和性は、テストステロン  
26 に対する親和性の 1% であった [II. 9.(1)①]。ラットを用いたハーシュバーガーアッ  
27 セイでは、TBA の経口投与による組織重量増加作用は、皮下投与群に 対するにおける作  
28 用と比較して弱かった [II. 9.(2)]。

29 各種遺伝毒性試験の結果、TBA 並びにその代謝物である α-TBOH 及び β-TBOH に  
30 は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、ADI を設定す  
31 ることは可能であると判断した。



1 TBA の投与による主な影響として、生殖器の機能的又は器質的な所見等、ホルモン影  
2 響を示唆する所見が、各種毒性試験に共通してみられた。催奇形性はみられなかった。

3 亜急性毒性試験では、TBA を 3 か月間経口投与したラットの雄で精嚢重量の低値減  
4 少がみられたことから、雄に対する NOAEL を 50 µg/kg 体重/日とした [II. 5.(4)]。

5 慢性毒性試験及び発がん性試験では、マウスを用いた 95～104 週間慢性毒性試験 [II.  
6 6.(1)] において、雄で肝臓の結節性過形成及び肝腫瘍発生頻度の増加がみられたことか  
7 ら、雄に対する NOAEL を 0.09 mg/kg 体重/日とした。~~ラットを用いた 112 週間慢性~~  
8 ~~毒性試験 [II. 6.(2)] では、脾臓細胞腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、これら肝腫瘍~~  
9 ~~発生頻度の増加は、TBOH のホルモン作用を介した影響と考えた。~~

10 **【寺岡専門委員】**

(波線部について) マウス 95～104 週間慢性毒性試験 [II. 6.(1)]、ラット 112 週間慢性毒性試  
験 [II. 6.(2)] ではそれぞれの項目で NOAEL および LOAEL を設定していますが、健康影響評  
価では無視するのは理解しがたいです。値を設定しないか、健康影響評価にも盛り込むかどち  
かに統一すべきではないでしょうか。もし現状のようにまとめるとすれば、「ホルモン作用だか  
ら」以外の理由が必要と思います。たとえば、64 ページ 2 パラの豚の試験 [II. 8.(3)] でもホ  
ルモン作用といいながら、「NOAEL は 2～3 µg/kg 体重/日」と設定しているので、矛盾してい  
るように思います。

**【事務局】**

ラットの試験 [II. 6.(2)] は削除し、慢性毒性試験及び発がん性試験で最も低い NOAEL が得  
られたマウスの試験 [II. 6.(1)] について、非腫瘍性所見及び腫瘍性所見を統合した記載に修  
正しました。

11 ~~ラットを用いた 2 世代繁殖試験では、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の雄児動物に精巣/前立腺又は精~~  
12 ~~巣上体の重量の低下が、F<sub>1</sub> 世代の雌児動物に陰開口の僅かな遅延がみられたことから、~~  
13 ~~児動物に対する LOAEL を 25 µg/kg 体重/日とした [II. 7.(1)]。~~ラットを用いた生殖毒  
14 性試験では、母動物に用量依存的な妊娠率の低下がみられたことから、NOAEL を 25 µg  
15 /kg 体重/日とした [II. 7.(2)]。生殖発生毒性試験では、ラットを用いた 1 世代の生殖毒  
16 性試験 [II. 7.(2)] で、0.5ppm (0.025 mg/kg 体重/日に相当) 以下投与群では明らかな  
17 影響がみられなかった。ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [II. 7.(1)] では、最低用量であ  
18 る 0.5ppm (0.025 mg/kg 体重/日に相当) 投与群の成熟個体の繁殖成績に異常はみられ  
19 なかったものの、離乳後 (6 週齢) の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の雄で生殖器重量の低下が、メス  
20 で僅かな性成熟の遅延がみられた。これらの結果から、離乳児の観察が実施されなかつ  
21 た 1 世代の試験に基づいて NOAEL を設定することは適切でなく、0.025 mg/kg 体重/  
22 日を LOAEL と推定した。

23 **【事務局より】**

同値で NOAEL が得られた試験があるので、修正しました。

24 **【青山専門委員】**

確かに II.7.(2) の 1 世代試験 (交配前投与期間は 2 週間に過ぎない) では 0.5 ppm が NOAEL  
と判断されましたが、暴露期間がより長期に及ぶ II.7.(1) の 2 世代試験 (交配前投与期間も 9 週  
間) では 0.5 ppm 群で明らかな影響が観察されていますから、一連の生殖発生毒性試験に関して



0.5 ppm が NOAEL だと結論することはできないと思います。青山の個人的見解では、「1 世代試験では 0.5 ppm 以下（0.1, 0.3 及び 0.5 ppm）の用量で明らかな影響がみられなかったが、2 世代試験では最低用量である 0.5 ppm でも F1 及び F2 雄動物の生殖器官重量の低下が明らかだったので、生殖発生毒性試験における NOAEL は 0.5 ppm 未満と推定される」といった記述が良いと考えます。

【事務局より】  
修正しました。

ホルモン作用に関する試験では、豚を用いた 14 週間混餌投与試験 [II. 8.(3)] において雄でテストステロン及び E2 の減少並びに精巣重量の減少等が、雌で子宮重量の減少並びに卵巣及び子宮における病理組織学的所見の変化等がみられたことから、TBA のホルモン作用としての **NOAEL/NOEL** を 2~3 µg/kg 体重/日とした。

各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、豚を用いた 14 週間混餌投与試験 [II. 8.(3)] で雌雄にみられたホルモン影響であり、ホルモン作用としての NOEL は 2~3 µg/kg 体重/日であった。

当該試験 [II. 8.(3)] では生殖器に限らず血液生化学的検査、各種臓器の病理組織学的検査等を含む全身への影響を検討する検査が実施されていることから、得られたホルモン作用としての NOEL は NOAEL に近いと同等に扱うべきと考えられた。

【案 1：NOEL を NOAEL とみなし、安全係数 100 とする場合】

したがって、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、TBA の ADI の設定に当たっては、この NOAEL/当該試験 [II. 8.(3)] のホルモン作用としての NOEL の下限値である 2 µg/kg 体重/日を TBA の NOAEL と判断して ADI の設定の根拠とし、安全係数 100 で除した 0.02 µg/kg 体重/日を ADI として設定することが適当と考えた。

【案 2：NOAEL に近い NOEL と判断し、安全係数 200 とする場合】

この試験 [II. 8.(3)] では生殖器に限らず血液生化学的検査、各種臓器の病理組織学的検査等を含む全身への影響を検討する検査が実施されていることから、得られたホルモン作用としての NOEL は NOAEL に近いと考えられた。

したがって、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、当該試験 [II. 8.(3)] のホルモン作用としての NOEL の下限値である 2 µg/kg 体重/日を ADI の設定の根拠とし、NOAEL に近い NOEL であることから、安全係数として 2 を追加することが適当と判断した。

これらのことから食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、TBA の ADI の設定に当たっては、このホルモン作用としての NOEL 2 µg/kg 体重/日を安全係数 200 で除した 0.01 µg/kg 体重/日を ADI として設定することが適当と考えた。

以上から、TBA の食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ADI 0.02 µg/kg 体重/日

ばく露量については、当該評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

## 【青山専門委員】

豚の試験をホルモン作用を観た試験と判断するのであれば、毒性試験とは言えないので「各種試験」としましょう。

## 【事務局より】

食品安全委員会における食品健康影響評価においては、通常、NOEL を POD として ADI を設定することはありません。しかしながら、本評価で確認した試験 [II. 8.(3)] においては、ホルモン作用としての NOEL は、実質的に**全身的な** adverse effect **を確認可能**であると考えられることから、本評価においてはホルモン作用の NOEL は NOAEL とほとんど同義であると判断し、ADI 設定の根拠とすることとして良いでしょうか。ご検討をお願いいたします。

## 【島田章則専門委員】

賛同いたします。

## 【小川専門委員】

内分泌への影響を毒性とすることに異存ありません。

NOEL、NOAEL の文言が問題になりそうに思います。参照の JECFA の評価書は 1985 年のものなので、NOEL が用いられていると思います。

(NOAEL と厳密には区別していない)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v954je01.pdf>

にありすように、2008 年 10 月の第 70 回において、以後は区別するようになっています。

この TSR には、酢酸メレンゲステロールの評価が含まれており、唯一 NOEL で評価されていますが、それまでの評価を踏襲している為かもしれません。すが、それまでの評価を踏襲している為かもしれません。

また、食安委の 2017 年の酢酸メレンゲステロールの評価書では、内分泌への影響に対して NOAEL, LOAEL の表現を用いています。

<https://www.fsc.go.jp/fscii/evaluationDocument/show/kya20170215176>

可能な範囲で、整合性のある記載方法が良いように思われます。

## 【寺岡専門委員】

提案に賛成です。ただ、NOEL と NOAEL の使い分けについてはやはりどこかで説明しないと誤解されますので、「8. ホルモン作用に関する試験」の P49、L26 あたりに追加してはいかがでしょうか？

## 【事務局より】

「ホルモンに対する NOEL」の初出 (II. 7. (2)) に脚注を付けました (p44, 脚注 21)。

## 【渡邊専門委員】

ホルモンという薬剤および影響評価の特殊性を勘案すると、NOEL を NOAEL と同義と判断して良いと考えます。ただし、LOAEL の場合と同じように、ADI の算出の際に UF に反映させる必要が

あるのではないかと考えます。

**【事務局】**

当初案を【案1】とし、NOAELに近いNOELとして安全係数を200とする【案2】を追記しました。ご検討をよろしくお願いいたします。

**【寺岡専門委員】**

渡邊専門委員の御指摘の通りだと思います。賛成致します。

1 表 56 JECFA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の NOAEL の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)		
			JECFA (1987、1989)	FDA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
マウス	8 週間亜急性毒性 II. 5. (1)	0、25、50、100ppm (TBA、混餌投与)	—	/	雄：7.5 精巣の絶対及び相対重量減少 雌：3.75 (LOAEL) 肝臓の絶対及び相対重量減少、子宮の絶対及び相対重量増加
	10 週間亜急性毒性 II. 5. (2)	0、1、2、5、10ppm (TBA、混餌投与)	—	/	雌雄：1.2 投与による影響なし
	95～104 週間慢性毒性 II. 6. (1)	0、0.5、1、10、100ppm (TBA、混餌投与)	—	—	雄：0.09 肝臓の結節性過形成、肝腫瘍発生頻度増加 雌：0.96 肝腫瘍発生頻度増加、腎腫大発生頻度増加、 卵巣嚢胞増加、腫大化、膿瘍化及び又は嚢胞性の陰核腺増加
ラット	13 週間亜急性毒性 II. 5. (3)	0、25、50、100ppm (TBA、混餌投与)	—	/	雄：1.25 (LOAEL) 前立腺重量低値 雌：2.5 子宮内膜間質減少（子宮腺拡張、子宮内膜及び腺上皮の波形の外観を伴う）
	3 か月間亜急性毒性 II. 5. (4)	0、0.05、0.1、0.2、1 (TBA、経口投与)	—	/	雄：0.05 精囊重量減少 雌：0.1 肝臓及び脾臓重量増加、子宮菲薄化

2

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)		
			JECFA (1987、1989)	FDA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
ラット	13週間亜急性毒性 II. 5. (5)	0、0.01、0.04、0.36、3.6 ( $\alpha$ -TBOH、経口投与)	$\alpha$ -TBOH : 0.04 TP 減少、ALP 上昇		雄 : 0.36 摂餌量増加、MCV 及びトロンボテスト時間減少、下垂体重量増加、前立腺及び精嚢重量減少 雌 : 0.04 TP 減少、ALP 上昇
	112週間慢性毒性 II. 6. (2)	0、0.5、1、4、16、50ppm (TBA、混餌投与)	—	—	雄 : 0.02 精嚢小型化 雌 : 0.02 (LOAEL) 肛門生殖突起間皮膚の下垂
	2世代繁殖 II. 7. (1)	0、0.5、3、18ppm (TBA、混餌投与)	—	—	雄(F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub> ) : 0.025 (LOAEL) 精嚢/前立腺又は精嚢上体重量減少 雌(F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub> ) : 0.025 (LOAEL) 膣開口遅延 (有意差なし)
	生殖発生毒性 II. 7. (2)	0、0.1、0.3、0.5、3、18ppm (TBA、雌雄に交配2週間 ～妊娠終了まで混餌投与)	—	0.5ppm (ホルモン作用としてのNOEL)	親動物 : 0.025 (ホルモン作用としてのNOEL) 雄 : 体重減少 雌 : 妊娠期間延長、体重増加 児動物 : 0.025 (ホルモン作用としてのNOEL) 同腹児数減少、精嚢重量減少、精嚢/前立腺重量増加等

1  
2

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)		
			JECFA (1987、1989)	FDA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
	生殖発生毒性 Ⅱ. 7. (3)	0、1、2、5、10ppm (混餌投与)	/	1ppm (NOEL)	親動物：0.5 繁殖成績に投与による影響なし 児動物 (雄)：0.2 精囊の相対重量減少 児動物 (雌)：0.1 摂餌量増加、体重増加
ラット	生殖毒性 Ⅱ. 7. (4)	0、0.5、1、4、16、50(雌のみ) ppm (TBA、交配9週前～分娩21日後まで混餌投与)	—	—	母動物：0.025 妊娠率低下
	発生毒性 Ⅱ. 7. (6)	0、5、10、20 (TBA、雌に妊娠6～15日に強制経口投与)	—	—	母動物：5 (LOAEL) 体重増加抑制 胎児：20 投与による影響なし
サル					
	<ホルモン作用> 3 月経周期又は 122 日間投与 (性成熟雌) Ⅱ. 8. (6)	60、240、960 µg/日 (TBA、性成熟雌に混餌投与)	—	0.04 (ホルモン作用としての NOEL) 投与による影響なし	雌：0.01 (ホルモン作用としての NOEL) 無排卵

1  
2



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)		
			JECFA (1987、1989)	FDA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
豚	<ホルモン作用> 14 日間投与 (去勢雄) II. 8. (1)	0.0001、0.001、0.01、0.016、0.024 又は 0.036 (β-TBOH、去勢後 14 日間経口投与) 0.0001、0.01、0.1、0.16、0.24、0.36 (α-TBOH、去勢後 14 日間経口投与)	β-TBOH:0.01 (ホルモン作用としての NOEL) α-TBOH:0.1 (ホルモン作用としての NOEL) 血漿中 LH 値の変化		β-TBOH:0.01 (ホルモン作用としての NOEL) α-TBOH:0.1 (ホルモン作用としての NOEL) LH 値低下
	<ホルモン作用> 14 週間投与 (雌雄) II. 8. (2)	0、0.005、0.0075、0.01 (TBA、経口投与)	0.005~0.0075 (ホルモン作用としての NOEL) 雄: 血漿中プロゲステロン低下、精巣上体重量減少		雄: 0.005 (ホルモン作用としての NOEL) 血漿中プロゲステロン低下、胸腺重量減少、肝臓重量増加 雌: 0.0075 (ホルモン作用としての NOEL) 脾臓重量増加
	<ホルモン作用> 14 週間投与 (雌雄) II. 8. (3)	0、0.1、2、20ppm (TBA、混餌投与)	0.002 (ホルモン作用としての NOEL) 雄: 血清中テストステロン低下、精巣重量の減少 雌: 血清中プロゲステロンの低下		雌雄: 0.002~0.003 (ホルモン作用としての NOEL) 雄: テストステロン及び E2 低下、精巣重量減少等 雌: 子宮重量減少、卵巣及び子宮の病理組織学的所見
毒性学的 ADI			NOEL: 0.002 SF: 100	NOEL: 0.04 SF: 100	NOEL: SF:
毒性学的 ADI 設定根拠資料			豚を用いた 14 週間混餌投与試験 II. 8. (3)	サルを用いた 3 月経周期又は 122 日間投与試験 II. 8. (6)	
ADI			0.00002	0.0004	

1

ー: 評価書に報告なし

## 1 &lt;別紙1：代謝物/分解物略称&gt;

略称	化学名
I (未変化体)	(17 $\beta$ )-17-Acetoxyestra-4,9,11-trien-3-one
II	17 $\beta$ -hydroxyestra-4,9,11-trien-3-one
III	
IV	16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxyestra-4,9,11-trien-3-one
V	16 $\beta$ , 17 $\beta$ -hydroxyestra-4,9,11-trien-3-one
VI	Estra-4,9,11-trien-3,17-dione
VII	16 $\alpha$ -hydroxyestra-4,9,11-trien-3,17-dione
VIII	16 $\beta$ -hydroxyestra-4,9,11-trien-3,17-dione
IX	
X	17 $\alpha$ /17 $\beta$ -hydroxyestra-4,9,11-trien-3-one
□	
□	16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-16-methylestra-4,9,11-trien-3-one
XIII	16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxyestra-4,9,11-trien-3-one
XIV	6 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxyestra-4,9,11-trien-3-one
XV	
XVI	
XVII	

2

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

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
Alb	アルビミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ 〔=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)〕
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 〔=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)〕
BUN	血液尿素窒素
BSP	ブロモスルホフタレイン
Ca	カルシウム
CBI	共有結合指数
Chol.	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EC	欧州諸共同体：European Communities
EFSA	欧州食品安全機関：European Food Safety Authority
FDA	米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glu	グルコース（血糖）
HPLC/RIA	高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光検出器放射免疫測定 <b>石川専門委員</b>
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LABC	球海綿体筋+肛門挙筋
LC-APCI-MS/MS <b>石川専門委員</b>	液体クロマトグラフィー／大気圧化学イオン化法／タンデム質量分析法
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
PCV	血中血球容積

RBC	赤血球数
RIA	ラジオイムノアッセイ
SVCG	精嚢+凝固腺
SCVPH	獣医公衆衛生に関する科学委員会 : The Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

1

## 1 &lt;参照&gt;

- 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, 15<sup>th</sup> Ed., 2013. [2:Merck Index]
- 5 3. JECFA: Trenbolone acetate. Technical Report Series 763, 1988 [3:TRS763, 1988]
- 6 4. 食品安全委員会. 牛の成長促進を目的として使用されているホルモン剤（肥育ホルモ  
7 ン剤）. ファクトシート, 2007. [4:食安委 ファクトシート, 2007]
- 8 5. JECFA: “Trenbolone Acetate”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug  
9 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 23, 1987, nos 645 on INCHEM.  
10 [5:FAS23, 1987]
- 11 6. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 138-612 Finaplix® (trenbolone  
12 acetate), 1987. [6:NADA138-612, 1987]
- 13 7. JECFA: Trenbolone acetate. FAO Food and Nutrition Paper, 1987; 41: 29-37  
14 [7:FNP41-1, 1987]
- 15 8. MacNeil JD, Reid J, Fedeniuk RW.: Distribution of trenbolone residues in liver  
16 and various muscle groups of heifers that received multiple implants at the  
17 recommended site of application. J AOAC Int., 2008; 91(3):670-4 [8: MacNeil et  
18 al., 2008]
- 19 9. Blackwell BR, Brown TR, Broadway PR, Buser MD, Brooks JC, Johnson BJ, Cobb  
20 GP, Smith PN.: Characterization of trenbolone acetate and estradiol metabolite  
21 excretion profiles in implanted steers. Environ Toxicol Chem, 2014; 33(12):2850-8  
22 [9:Blackwell et al., 2014]
- 23 10. Spranger B, Metzler M: Disposition of 17 beta-trenbolone in humans. J  
24 Chromatogr, 1991; 564(2):485-92. [10:Spranger and Metzler, 1991]
- 25 11. JECFA: Trenbolone acetate. FAO Food and Nutrition Paper, 1987; 41-2: 88-98  
26 [11:FNP41-2, 1989]
- 27 12. FDA: Freedom of Information Summary, Supplemental New Animal Drug  
28 Application, 9:NADA140-992, REVALOR®- 200 (trenbolone acetate and  
29 estradiol), 2001 [12:NADA140-992, 2001]
- 30 13. JECFA: “Trenbolone Acetate”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug  
31 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1989, nos 672 on INCHEM.  
32 [13:FAS25, 1989]
- 33 14. Tsutsui T, Komine A, Huff J, Barrett JC: Effects of testosterone, testosterone  
34 propionate, 17 beta-trenbolone and progesterone on cell transformation and  
35 mutagenesis in Syrian hamster embryo cells. Carcinogenesis, 1995; 16(6):1329-33  
36 [14:Tsutsui et al., 1995]
- 37 15. Kayani MA, Parry JM: The detection and assessment of the aneugenic potential  
38 of selected oestrogens, progestins and androgens using the in vitro cytokinesis  
39 blocked micronucleus assay. Mutat Res, 2008; 651 (1-2):40-5 [15:Kayani and Parry,  
40 2008]

- 1 16. Dorn SB, Bolt HM, Thevis M, Diel P, Degen GH: Induction of micronuclei in V79  
2 cells by the anabolic doping steroids tetrahydrogestrinone and trenbolone. Arch  
3 Toxicol., 2008; 82(4):257-63 [16:Dorn et al., 2008]
- 4 17. Wilson VS, Lambright C, Ostby J, Gray LE Jr.: In vitro and in vivo effects of  
5 17beta-trenbolone: a feedlot effluent contaminant. Toxicol Sci., 2002; 70(2):202-11  
6 [17:Wilson et al., 2002]
- 7 18. Donner DG, Beck BR, Bulmer AC, Lam AK, Du Toit EF: Improvements in body  
8 composition, cardiometabolic risk factors and insulin sensitivity with trenbolone  
9 in normogonadic rats. Steroids, 2016; 106:1-8 [18:Donner et al., 2016]
- 10 19. EC. Opinion of the scientific committee on veterinary measures relating to public  
11 health; assessment of potential risks to human health from hormone residues in  
12 bovine meat and meat products. 1999 [20:EC Opinion 1999]
- 13 20. EC. Review of specific documents relating to the SCVPH opinion of 30 April 99 on  
14 the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and  
15 meat products. 2000 [21:EC Review 2000]
- 16 21. EC. Opinion of the scientific committee on veterinary measures relating to public  
17 health on review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on  
18 the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and  
19 meat products. 2002 [22:EC Opinion 2002]
- 20 22. EFSA. Opinion of the panel on contaminants in the food chain on a request from  
21 the European commission related to hormone residues in bovine meat and meat  
22 products. The 14:EFSA Journal, 2007; 510, 1-62. [14:EFSA Journal, 2007]
- 23 23. FDA. Title 21, Code of federal regulations, part 556.739, 2018. [23:FDA  
24 21CFR556.739, 2018]
- 25 24. Department of Health and Ageing (Australia). A review to update Australia's  
26 position on the human safety of residues of hormone growth promotants (HGPs)  
27 used in cattle. 2003 [24:Review Australia 2003]
- 28