

酢酸メレンゲステロール（MGA）に係る論点
（2016年11月28日 第197回動物用医薬品専門調査会 資料2）

1. 総論

- (1) ホルモン剤を直接ヒトに投与した場合のリスクではなく、MGA を投与した動物の肉を人が摂取した際のリスクについて整理。（経口摂取による暴露量について検討。）
- (2) 1. MGA の投与による直接的な影響（adverse effect）と、2. 間接的な影響（adverse effect）に分けて整理。

2. 各論

投与した MGA そのものの残留によるリスク

(1) 遺伝毒性について

- ・ MGA の遺伝毒性は陰性と判断できるか（毒性試験から得られる NOAEL/LOAEL から ADI を設定することが可能か）。

(2) エンドポイントについて

- ・ 感受性に種差があるか（牛、げっ歯類、ヒト、サル）。
- ・ 種差の有無を考慮し、どのエンドポイントをとることが適当か。

(3) MGA そのものによるエピジェネティックな影響について

- ・ 考慮すべき具体的な知見があるか。
- ・ 最も影響を受けやすいのは、精子形成時期などの DNA 複製時と考えられることから、ラット、イヌの1世代繁殖毒性試験、ウサギの発生毒性試験（NOAEL 等が得られている）について、エピジェネティックな影響が仮にあったとしても、その影響を含めてのエンドポイントと判断できるか。

(4) 暴露時期による感受性の差について

- ・ 出生前、周産期の暴露の影響は、(3) で考慮されるか。思春前期及び閉経後についてはどうか。

MGA の投与による間接的な影響 (adverse effect)

(MGA の投与により、家畜の体内で増加したエストロゲン等について、ヒトが食肉を介して摂取した場合のリスク)

(1) 考慮すべき内因性のホルモン等について

- ・ 考慮すべき物質は何か。

例：エストラジオール、IGF-1、内因性プロゲステロン

(2) MGA 投与に起因する牛の生体内ホルモン量の変化について

- ・ MGA 投与により引き起こされる牛体内のホルモン量の変化は、投与しない場合の牛の生理的なホルモン変動範囲であると判断できるか。

(牛の生理的なホルモン変動範囲であれば、ヒトが摂取しても、影響はないと考えられるか。)

【(2) で判断できない場合】

(3) ヒトのホルモン作用への影響について

- ・ MGA 投与牛由来の食肉をヒトが摂取した場合に、ヒト体内に吸収されるホルモン量を加味しても、ヒト体内の各ホルモン量は、(閉経後などのホルモン量の低い時期においても) 生理的な変動の範囲内であると判断できるか。

(エストラジオールは元々ヒトの生体内に存在する物質であり、合計量がヒトの生理的な変動の範囲内と考えられれば、影響はないと判断できるか。また、IGF-1 については、ポリペプチドであり、経口的に摂取してもヒト体内に吸収されないと考えられるか。)

判断に必要な情報：吸収率 (JECFA：エストラジオールのバイオアベイラビリティ 5%)、
ヒトの生理的なホルモン量の範囲

(4) 暴露時期による感受性の差、エピジェネティックな影響 (MGA の間接的な影響) について

- ・ 上記の議論がまとめられれば、改めて検討する必要はないか。

【事務局より】

- ・ 評価の基本的な考え方は MGA と同じですので、文言の修正案を青字でお示ししています。
- ・ 調査会決定にあたり、冒頭に経緯や対象とするホルモン剤の範囲を追記することを考えております。
- ・ また、全体に箇条書きではなく、文章で整理した物を次回以降お示しする予定です。

ホルモン活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価の考え方（仮称）（案）

（年月日 動物用医薬品専門調査会決定）

酢酸メレンゲステロール（MGA）に係る論点

（2016年11月28日 第197回動物用医薬品専門調査会 資料2）

1. 総論

- (1) ホルモン剤を直接ヒトに投与した場合のリスクではなく、MGA-評価対象物質を投与した動物の肉を人が摂取した際のリスクについて整理。（経口摂取による暴露量について検討。）
- (2) 1. MGA-評価対象物質の投与による直接的な影響（adverse effect）と、2. 間接的な影響（adverse effect）に分けて整理。

2. 各論

投与した MGA-評価対象物質そのものの残留によるリスク

（1）遺伝毒性について

- ・ MGA の遺伝毒性は陰性と判断できるか（毒性試験から得られる NOEL/LOEL から ADI を設定することが可能か）。

（2）エンドポイントについて

- ・ 感受性に種差があるか（牛、げっ歯類、ヒト、サル）。
- ・ 種差の有無を考慮し、どのエンドポイントをとることが適当か。

（3）MGA-評価対象物質そのものによるエピジェネティックな影響について

- ・ 考慮すべき具体的な知見があるか。
- ・ 最も影響を受けやすいのは、精子形成時期などの DNA 複製時と考えられることから、ラット、イヌの1世代繁殖毒性試験、ウサギの発生毒性試験（NOEL 等）が得られている）について、エピジェネティックな影響が仮にあったとしても、その影響を含めてのエンドポイントと判断できるか。

（4）暴露時期による感受性の差について

- ・ 出生前、周産期の暴露の影響は、（3）で考慮されるか。思春前期及び閉経後についてはどうか。

MGAの投与による間接的な影響 (adverse effect)

(MGAの投与により、家畜の体内で増加したエストロゲン等について、ヒトが食肉を介して摂取した場合のリスク)

(1) 考慮すべき内因性のホルモン等について

- ・ 考慮すべき物質は何か。

例：エストラジオール、IGF-1、内因性プロゲステロン

(2) MGA投与に起因する牛対象動物の生体内ホルモン量の変化について

- ・ MGA投与により引き起こされる牛体内のホルモン量の変化は、投与しない場合の牛対象動物の生理的なホルモン変動範囲であると判断できるか。

(牛の生理的なホルモン変動範囲であれば、ヒトが摂取しても、影響はないと考えられるか。)

【(2) で判断できない場合】

(3) ヒトのホルモン作用への影響について

- ・ MGA評価対象物質を投与した動物牛由来の食肉をヒトが摂取した場合に、ヒト体内に吸収されるホルモン量を加味しても、ヒト体内の各ホルモン量は、(閉経後などのホルモン量の低い時期においても) 生理的な変動の範囲内であると判断できるか。

(エストラジオールは元々ヒトの生体内に存在する物質であり、合計量がヒトの生理的な変動の範囲内と考えられれば、影響はないと判断できるか。また、IGF-1については、ポリペプチドであり、経口的に摂取してもヒト体内に吸収されないと考えられるか。)

判断に必要な情報：吸収率 (JECFA：エストラジオールのバイオアベイラビリティ5%)、ヒトの生理的なホルモン量の範囲

t

(4) 暴露時期による感受性の差、エピジェネティックな影響 (MGA評価対象物質の間接的な影響) について

- ・ 上記の議論がまとめられ、改めて検討する必要はないか。

【事務局より】

- ・評価の基本的な考え方はMGAと同じですので、文言の修正案を青字でお示ししています。
- ・調査会決定にあたり、冒頭に経緯や対象とするホルモン剤の範囲を追記することを考えております。
- ・また、全体に箇条書きではなく、文章で整理した物を次回以降お示しする予定です。