

## ジエチルスチルベストロール (案)

今般の残留基準の検討については、食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質として定めることについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ジエチルスチルベストロール [ Diethylstilboestrol ] 又は [ Diethylstilbestrol ]

(2) 用 途：ホルモン剤

エストロゲン様作用を有する非ステロイド性の合成ホルモン剤である。

国内では、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はない。

海外では、動物用医薬品として肥育を目的に牛、羊及び家きんに用いられたが、現在は使用されていない。

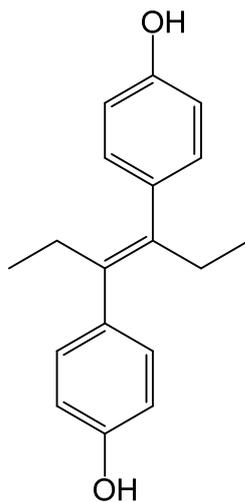
ヒト用医薬品として、現在は使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

(*E*)-4, 4'-(Hex-3-ene-3, 4-diyl)diphenol (IUPAC)

Phenol, 4, 4'-[ (*E*)-1, 2-diethyl-1, 2-ethenediyl]bis- (CAS : No. 56-53-1)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 :  $C_{18}H_{20}O_2$

分 子 量 : 268.35

## 2. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジエチルスチルベストロールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

ジエチルスチルベストロールについては許容一日摂取量を設定することは適当ではないと考えられる。

DES<sup>注1</sup>は、発がんプロモータとして知られ、IARC<sup>注2</sup>の発がん物質分類でGroup1ヒトに対して発がん性がある(carcinogenic to humans)) に分類されている。遺伝毒性試験では、突然変異誘発性は示さなかったが、染色体の数的異常を誘発し、遺伝毒性を有していた。染色体異常の作用機序は微小管の重合阻害によるものと考えた。また、DNA付加体を形成するとの報告もあるが、遺伝毒性試験陽性結果はDNAとの反応性に基づくものではないことから、非DNA損傷性遺伝毒性発がん物質と考えた。発がん性試験では、周産期ばく露ではマウス、ラット及びハムスターの各試験でF1世代における発がんがみられた。発がんメカニズムは複数の要因の組合せによるものであり、主要な要因は、ER $\alpha$ <sup>注3</sup>を活性化しエストロゲン反応性細胞の増殖及び侵襲性を刺激する作用並びに微小管の重合を阻害し染色体異常を誘発する作用と考えた。生殖発生毒性試験では、マウスの試験で多世代にわたる生殖器系腫瘍の発生率の増加がみられた。ヒトにおける知見から、妊娠中にDESのばく露を受けた女性の乳癌と関連していた。また、胎児期に子宮内でばく露を受けた女性の生殖器にがんを引き起こす等の知見も報告されている。なお、男性では生殖器系の異常の頻度が増大していたが、精巣癌との関連性は断定されていない。DESによる発がんメカニズムについては、上記のような機序が考えられているが、現時点においては多世代にわたる生殖器系腫瘍の発生のメカニズムや無毒性量を設定するための知見が不足しており、閾値の有無について判断できる状況にはないと考えた。

注1 DES：Diethylstilbestrol（ジエチルスチルベストロール）

注2 IARC：International Agency for Research on Cancer（国際がん研究機関）

注3 ER $\alpha$ ：Estrogen Receptor  $\alpha$ （エストロゲン受容体 $\alpha$ ）

## 3. 諸外国における状況

JECFAにおいて1989年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、ニュージーランドにおいて動物用医薬品残留物の最大許容量（maximum permitted level：MPL）が設定されている。

### （1）JECFAにおける評価

JECFAは、1960年にDESに発がん性があると指摘している。

なお、JECFAにおける残留試験、急性毒性試験及び慢性毒性試験は行われていない。

## (2) IARCにおける評価

DESの遺伝毒性については種々の報告があるが、DESにより生成された付加体の生物学的意義はまだ明らかではなく、DESへの暴露により生成された特異的な変異 (specific mutation) は、これまで同定されていない。発がん性については、ヒトにおいて「十分な証拠 (sufficient evidence)」がある。DESは、妊娠中に暴露された女性に乳がんを引き起こす。また、子宮内暴露を受けた女性の膣及び子宮頸部に明細胞腺がんを引き起こす。さらに、DES 暴露と子宮内膜がん並びにDESの子宮内暴露と子宮頸部扁平上皮がん及び精巣がんとの間に関連性がみられた。DESの発がん性については、実験動物においても「十分な証拠 (sufficient evidence)」がある。以上のことから、IARCは、DESはGroup 1 (ヒトに対して発がん性がある (carcinogenic to humans)) に分類されるとしている。

## (3) EMEAにおける評価

DESの発がん性があることを評価した上で、動物におけるDESの発がん作用は、ERのリガンドと相互作用する部分構造が存在することによるもので、遺伝毒性によるものではないことが示されたとしている。

## (4) FDAにおける評価

米国国家毒性プログラム (NTP) において、DESの発がん性はあると評価されている。

## 4. 基準値案

食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質として定めること。

規制対象物質は、ジエチルスチルベストロール及びジエチルスチルベストロールグルクロン酸抱合体とする。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	暫定基準告示
平成24年2月24日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和元年7月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和元年11月15日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
大山 和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)