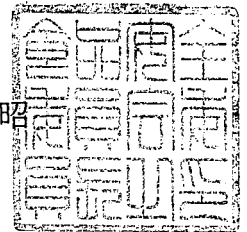




府食第 1 1 1 6 号
平成 1 6 年 1 1 月 4 日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

厚生労働省発食安第0416006号(平成 16 年 4 月 16 日付け)をもって貴省より当委員会に対し意見を求められた塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

塩酸ラクトパミンの 1 日摂取許容量を 0.001mg/kg 体重/日と設定する

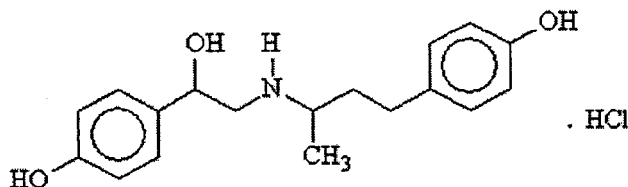
(別添)

塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名^{(1),(2)}

塩酸ラクトパミン (Ractopamine Hydrochloride)



分子式 : $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$
分子量 : 337.85 (塩酸塩)
常温における性状 : 白色から淡黄白色の固体
融点 : 163.9-164.6° C
溶解度 : 31.0 g/L(pH7)
蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果^{(1),(3),(4)}

塩酸ラクトパミンはフェネタノールアミンの塩で、生体内で β -アドレナリンアゴニスト(β -作動薬)として作用し、様々な効果を及ぼす。動物用には、ウシ、もしくはブタの仕上げ期に所定の濃度で飼料添加投与して用いられ、効能・効果は増体重、飼料効率の改善、赤身肉割合の向上である。ブタに対しては、少なくとも16%の粗蛋白質を含んだ飼料に5-20ppm(4.5-18g/ton)を体重68-109kgの間⁽³⁾、ウシに対しては、飼料に10-30ppm(9.0-27.0g/ton; 100%ドライマターベース)を28~42日前から出荷直前まで給与、さらに赤身割合向上を目的とする場合は12-30ppm(10.8-27.0g/ton)を同様に給与する⁽⁴⁾とされている。

(3) その他

エピネフリン(アドレナリン)やノルエピネフリン(ノルアドレナリン)はアドレナリン受容体を通じて各種の自律神経系器官に様々な影響を及ぼす。アドレナリン受容体は大きく α と β に大別され、さらにそれぞれにサブタイプが存在することが知られている。各器官における反応の違いにはアドレナリン受容体の種類と分布が関与している。現在 β -受容体には β_1 、 β_2 、 β_3 、の3つの分子種が確認されており、これらに対する親和性と用量によって薬効は異なる。例えば、ヒトでは気管支をはじめ多くの部位でアドレナリン受容体は β_2 が優性であるが、心臓や腎臓の一部では β_1 が優性である⁽⁵⁾。

ラクトパミンのレセプターへの結合性については、いくつかの報告がある。Isoprenaline、Salbutamol、Ritodrine、ラクトパミンの EC_{50} を測定した試験では、モルモット心房(β_1)におけるそれぞれの $EC_{50}(M)$ は順に、 8×10^{-9} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-7} 、モルモット気管支(β_2)では 3×10^{-8} 、 3×10^{-8} 、 2×10^{-6} 、 3×10^{-7} 、ラットの子宮平滑筋(costo-uterine)(β_2)では 6×10^{-10} 、 1×10^{-8} 、 6×10^{-7} 、 5.5×10^{-8} であった。ラット心臓(β_1 が優性)と肺(β_2 が優性)の粗膜画分への結合性比較においては、心臓でより強い結合が認められた。生理作

用的な観点からは β_2 を介するとされる作用が、他の β -作動薬と比較して弱いとされている^{(6),(7)}。

一方、近年になってラクトパミンの受容体親和性及び作用機作について生化学・分子生物学的な手法を用いた研究が報告されている。

塩酸ラクトパミンは2つの不斉炭素を有しており、理論上4種のステレオアイソマー(RR、SR、RS、SS)が存在する。製剤はこれら4種の混合物である。ブタからクローニングされた β_1 及び β_2 をチャイニーズハムスター卵細胞で発現させた試験系を用いて、これらアイソマーのレセプター親和性が検討された⁽⁸⁾。最も高い親和性を示したラクトパミンのアイソマーはRRで、チャイニーズハムスター卵細胞に発現させたブタ β_1 、 β_2 に高親和性の結合が認められた。一方、cAMP合成酵素の活性化は β_2 を介してより効率よく認められた。他のアイソマーでは、 β_1 および β_2 への親和性はいずれもRS、SR、SSの順で高かった。cAMP合成酵素の活性化はRRとSRで β_2 を介してのみ認められた。この活性化の度合いはRRよりSRが低かった。一方、RRの脂肪細胞での脂肪分解活性は β_1 および β_2 のいずれの受容体も介していた⁽⁹⁾。また、本論文では β_2 発現系より弱い⁽⁹⁾が、 β_1 発現系でもRRによるcAMP合成酵素の活性化が起こることから、RRが β_1 の部分的作動薬であるとしており、同一著者の論文間での矛盾が認められた。

これらから、ラクトパミンのステレオアイソマーのうち機能的アイソマーはRRであり、その β_1 および β_2 受容体への親和性は同等であるものの、シグナル伝達は β_2 でより効率的であるとしている⁽⁹⁾。アイソマーの機能については、ラットにおける混餌投与試験においてもRRが脂肪の減少や増体重といった効果に対して最も効率的に作用している⁽¹⁰⁾。

*In vitro*の所見のなかで矛盾するところもあり、*in vitro*における所見が*in vivo*における反応を完全に再現しているとは限らないが、現時点における知見では、ラクトパミンのRR体は β_2 に対する「完全な」作動薬であり、 β_1 に対しては「部分的」作動薬である可能性が高いと推定される。

塩酸ラクトパミンは米国で1999年にブタ用に承認されて以後、米国、オーストラリアを初め約20カ国で使用されている。牛用への適用についても2003年に米国で承認され、使用が開始されている。一方、EUでは β -作動薬を成長促進の目的で使用することを認めていない。また、我が国においては使用されていない。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 吸収・排泄

塩酸ラクトパミンは経口投与後速やかに排泄され、主要な排泄経路は尿中であつた。

【ラットにおける経口投与試験】⁽¹¹⁾

F344/NHsd BR ラットを用いた¹⁴C-標識ラクトパミンの単回経口投与(0.5, 2.0, 20.0mg/kg 体重)における、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は次の通りであつた。

雄の全血中濃度は投与開始直後の測定(0.5 時間)で最も高く、その時の C_{max} は用量順に0.12、0.47、3.85 μ g-eq/Lであつた。 $T_{1/2}$ (β 相)は2.0mgで6.5時間、20.0mgで14.4時間であつた。0.5mgの投与では6時間目以降検出限界未満(0.01 μ g-eq/L)になつたため $T_{1/2}$ は求められなかつた。

一方、雌の全血中濃度の T_{max} は投与量順に0.5、0.5、2.0時間、その時の C_{max} は0.16、0.81、9.02 μ g-eq/L、 $T_{1/2}$ (β 相)は2.0mg、20.0mgのいずれも7.5時間であつた。

【イヌにおける経口投与試験】

ビーグル犬を用いた ^{14}C -標識ラクトパミンの単回経口投与(0.05,0.5,5.0mg/kg 体重)における、全血中の C_{\max} 、 T_{\max} 、 $T_{1/2}$ は次の通りであった。

雄の T_{\max} は投与量順に 1-2、2、2 時間、その時の C_{\max} は 0.02、0.38、0.58 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相)は 0.5mg で 4.0 時間、5.0mg で 6.1 時間であった。

一方、雌の T_{\max} は投与量順に 0.5-2、0.5-1、4-8 時間、その時の C_{\max} は 0.02、0.26、0.27 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相)は 0.5mg で 7.7 時間、5.0mg で 7.4 時間であった。雄、雌とも 0.05mg の投与では後期に検出限界未満(0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$)になったため $T_{1/2}$ は求められなかった⁽¹²⁾。

雌ビーグル犬に 0.125mg/kg 体重の ^{14}C -標識ラクトパミンを単回経口投与したところ、72 時間以内に投与量の約 79%が尿(約 55%)または糞中(約 24%)から回収された。このうちの 90%以上は 24 時間以内に回収され、主要な排泄経路は尿であった⁽¹³⁾。

【サルにおける経口投与試験】⁽¹³⁾

雌アカゲザルに 0.125mg/kg 体重の ^{14}C -標識ラクトパミンを単回経口投与したところ、72 時間以内に投与量の約 70%が尿(約 45%)または糞中(約 25%)から回収された。このうちの 90%以上は 24 時間以内に回収され、主要な排泄経路は尿であった。

【ブタにおける経口投与試験】⁽¹⁴⁾

去勢ブタもしくは未経産ブタに、5 日間、非標識塩酸ラクトパミン 20ppm を含有した飼料を給与し、体内のラクトパミンを定常化した。その後、 ^{14}C -標識ラクトパミン 40ppm を混餌で単回投与し、7 日間に渡って放射活性の尿中及び糞中への回収を調べた。この間、非標識塩酸ラクトパミン 20ppm 含有飼料を給与した。

7 日間に放射活性の約 97%が回収され、そのうち約 88%が尿中から、約 9%が糞中から回収された。また、最初の 1 日ですでに放射活性の約 85%、3 日で約 95%が回収された。

【ウシにおける経口投与試験】⁽¹⁵⁾

去勢ウシに、8 日間、非標識塩酸ラクトパミン 30ppm を含有した飼料を給与し、体内のラクトパミンを定常化した。その後、 ^{14}C -標識ラクトパミン 40ppm を混餌で単回投与し、10 日間に渡って放射活性の尿中及び糞中への回収を調べた。この間、非標識塩酸ラクトパミン 30ppm 含有飼料を給与した。

10 日間に放射活性の約 97%が回収され、そのうち約 46%が尿中から、約 52%が糞中から回収された。また、最初の 1 日で約 37%、2 日で約 74%、4 日では約 93%が回収された。

【ヒトボランティアにおける経口投与試験】⁽¹⁶⁾

5 名のヒトボランティアに塩酸ラクトパミンを 40mg 経口投与し、血漿及び尿中の遊離型または結合型ラクトパミン量を分析した。

T_{\max} は 0.6 時間、その時の C_{\max} は 41.2ng/mL であった。平均半減期は 3.94 時間であった。

(2) 代謝

【ブタにおける体内分布】

ブタに ^{14}C -ラクトパミンを 30ppm の濃度で 4、7、10 日間飼料添加投与し、放射活性の総残留が定常に

達する期間の推定を行ったところ、投与後4日で定常状態となった。これは、非抽出残留についても同様であった。なお、非抽出残留の総残留に対する割合は、肝臓で平均26.0~29.1%、腎臓で平均14.6~15.9%であった⁽¹⁷⁾。

¹⁴C-塩酸ラクトパミンを30ppmの濃度で4日間連続飼料添加投与したブタにおける、休薬0日目(飼料給与後12時間)の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の総残留濃度はそれぞれ、0.02, 0.60, 0.42, 0.02ppmであった(平均総放射活性をラクトパミン等量として計算)⁽¹⁸⁾。

¹⁴C-塩酸ラクトパミンを30ppmの濃度で4日間連続飼料添加投与したブタにおける、休薬0日目(飼料給与後12時間)の肝臓、腎臓中の総放射活性に対する親化合物残留量の割合は、肝臓で23%、腎臓で27%であった⁽¹⁹⁾。

交雑種の豚に塩酸ラクトパミン20ppm添加飼料を14日間給与し、休薬12時間後にそれぞれ雌雄各4頭を用いて肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚の各組織の残留量を測定した。親化合物ラクトパミンの残留量はそれぞれ、11ppb、32ppb、5.4ppb、2.0ppb未満、7.5ppbであった⁽²⁰⁾。

【ウシにおける体内分布】

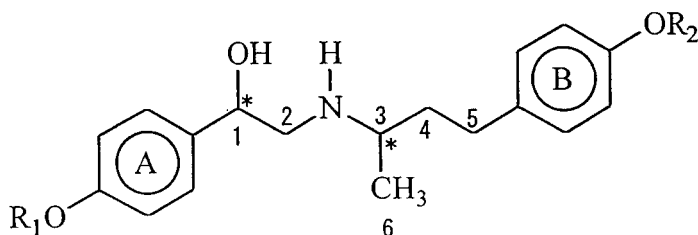
ウシに¹⁴C-ラクトパミンを1.01mg/kg体重/日の濃度で4, 7, 10日間ルーメンフィステルを用いて投与し、放射活性の総残留が定常に達する期間の推定を行ったところ、腎臓は投与後4日、肝臓は投与後7日で定常状態となった。筋肉、脂肪においては検出できなかった。肝臓、腎臓からは総残留の95%が抽出可能であった。また、肝臓、腎臓中の総放射活性に対する親化合物残留量の割合は、肝臓で12.7%、腎臓で14.2%であった⁽²¹⁾。

¹⁴C-塩酸ラクトパミンを45ppmの濃度で7日間連続してカプセルにより経口投与したウシにおける、休薬0日目(最終投与約12時間後)の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の総残留濃度はそれぞれ、0.62, 0.46, 0.02, 0.01ppmであった(平均総放射活性をラクトパミン等量として計算)⁽²²⁾。

雌牛に塩酸ラクトパミン20ppm(約0.432mg/kg体重/日)添加飼料を8日間給与し、休薬6時間以内にそれぞれ肝臓、腎臓の残留量を測定した。親化合物ラクトパミンの残留量はそれぞれ、9.3ppb、97.5ppbであった⁽²³⁾。

【腎臓・肝臓中の代謝物】^{(24),(25),(26)}

ラット、イヌ、ブタ、ウシにおいて¹⁴C-塩酸ラクトパミンの飼料添加投与による肝臓、腎臓中代謝物について検討した。その結果、いずれの動物においても4つの代謝物(代謝物A, B, C, D)の存在することが明らかになった。これはA環及び又はB環の水酸基部分のグルクロン酸抱合によるものであった。



代謝物	R1	R2	異性体
ラクトパミン	H	H	4種
代謝物A	H	グルクロン酸抱合	RS, SR
代謝物B	H	グルクロン酸抱合	RR, SS
代謝物C	グルクロン酸抱合	H	4種
代謝物D	グルクロン酸抱合	グルクロン酸抱合	

それぞれの動物におけるラクトパミン及びその主要な代謝物の平均濃度は次の通りであった。なお、それぞれの動物の投与量及び投与経路は、ラットは胃管投与(2mg/kg 体重、1日1回7日間)、イヌは胃管投与(0.5mg/kg 体重、1日3回4日間+5日目1回)、ブタは30ppm 混餌(4日間)、ウシは45ppm 混餌(7日間)であった。ラット、イヌは最終投与後6時間後、ブタ、ウシは12時間後の値を測定した。

ラット、イヌ、豚、牛の抽出可能残留中の代謝物

代謝物	組織・動物種				臓器(mg/kg)			
	ラット	イヌ	豚	牛	ラット	イヌ	豚	牛
塩酸ラクトパミン	0.40	0.59	0.12	0.08	0.33	0.50	0.10	0.05
代謝物A	0.17	0.46	0.03	0.02	0.52	0.18	0.05	0.02
代謝物B	0.15	0.77	0.04	0.02	0.57	0.27	0.06	0.02
代謝物C	0.10	1.76	0.02	0.24	0.08	0.63	0.09	0.25
代謝物D	0.17	0.71	0.02	0.13	0.10	0.15	0.03	0.03

【胆汁中の代謝物】⁽²⁷⁾

胆管カニューレを挿入したSDラットに¹⁴C-塩酸ラクトパミン[(1R, 3R), (1R, 3S)] 2.85±0.3 mgを混餌投与し、胆汁中の放射活性及び代謝物の同定を行った。投与後24時間以内に、投与した放射活性の58±7%が胆汁中に排泄された。放射活性の吸収及び排泄は急速で、投与後最初の8時間で投与量の55%が胆汁中に排泄された。

胆汁中放射活性の約46%は硫酸及びグルクロン酸二重抱合体であった。硫酸抱合はA環の水酸基、グルクロン酸抱合はB環の水酸基で起こっていた。約25%はグルクロン酸抱合体で主要な抱合部位はB環の水酸基であったが、A環の水酸基の抱合も認められた。約6%の代謝物は硫酸抱合体でA環の水酸基の抱合であった。

【ヒトにおける代謝】⁽²⁸⁾

6名のヒトボランティアに塩酸ラクトパミン40mgを経口投与し、6、12、18、24時間後の尿を採取し、親化合物、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、硫酸及びグルクロン酸二重抱合体、及びスルファターゼとβ-グルクロニダーゼで脱抱合された親化合物を分析した。投与後24時間までに投与量の45.7±7.1%が排泄された。総排泄量中の約72%は投与後6時間以内に排泄された。

尿中からは親化合物、モノグルクロン酸抱合体及びモノ硫酸抱合体が検出されたが、親化合物は2%程度で、主要な抱合体は硫酸抱合体であった。