

- to Bobwhite in a 14-Day Acute Oral Study.
Unpublished study A00586 from Toxicology Division, Lilly Research Laboratories, Division of Eli Lilly and Company, Greenfield, IN, USA.
76. Williams GD, Cochrane RL & Meyerhoff RD (1986c) ; The Toxicity of Ractopamine Hydrochloride (EL-737, Compound 31537) to Juvenile Bobwhite in a Five-Day Dietary Study.
Unpublished study A01186 from Toxicology Division, Lilly Research Laboratories, Division of Eli Lilly and Company, Greenfield, IN, USA.
 77. Mercier O (1992) ; Test To Evaluate Sensitizing Potential In The Guinea-Pig.
Unpublished study 207309 from Hazleton France, Les Oncins, B.P. 0118, 69593 L'Arbresle Cedex, France.
 78. Lewis JJ (1985) ; Antimicrobial activity of ractopamine hydrochloride.
Unpublished study JYL8505 from Lilly Research Laboratories, Division of Eli Lilly and Company, Greenfield, IN, USA.
 79. Sears MR (2002); Adverse effects of β -agonists ;
J. Allergy Clin Immunol : 2002 (110), No.6, 322-328
 80. The 2004 Prohibited List International Standard ; World anti-doping agency Update 17 March 2004
 81. CANTOX ; Responses to commentary regarding Ractopamine hydrochloride by the Joint Expert Committee on Food Additives, August, 2000 (Unpublished)
 82. Public Release Summary on Evaluation of the new active RACTOPAMINE HYDROCHLORIDE ; Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (July 2003)
 83. VICH GL32 ; Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food : Developmental Toxicity Testing
 84. Hurtt ME, Cappon GD, Browning A (2003) ; Proposal for a tiered approach to developmental toxicity testing for veterinary pharmaceutical products for food-producing animals.
Food Chem Toxicol. : 2003 (41), No.5, 611-619
 85. WHO TRS 799 (1990)

平成16年12月9日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉 倉 廣 殿

農薬・動物用医薬品部会
部会長 豊 田 正 武

塩酸ラクトパミンに係る食品中の残留基準の設定について

標記について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において審議を行った結果、別添のとおり取りまとめたので報告する。

(別添)

塩酸ラクトパミン

1. 概要

(1) 品目名：塩酸ラクトパミン (Ractopamine Hydrochloride)

(2) 用途：牛及び豚の増体重、飼料効率の改善及び赤身肉割合の向上

塩酸ラクトパミンは、フェネタノールアミンの塩で、生体内の 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。牛又は豚の増体重、飼料効率の改善及び赤身肉割合の向上を効能として、飼料添加により使用される。

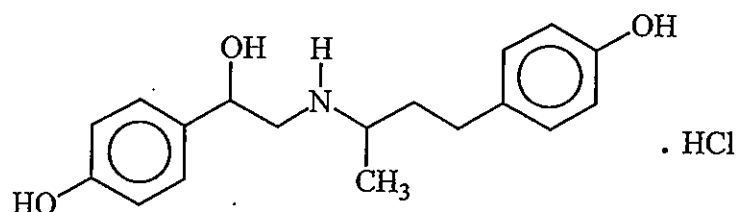
なお、塩酸ラクトパミンは2つの不斉炭素を有しており、理論上4種のステレオアイソマー(RR、SR、RS、SS)が存在する。本品は、これらの4種の混合物である。

我が国において、塩酸ラクトパミンは薬事法等において認められておらず、使用されていない。今般の残留基準設定については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針」(平成16年2月5日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)に基づき、残留基準設定について要請がなされたものである。

(3) 化学名：

Benzenemethanol, 4-hydroxy- α -[[[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]methyl]-hydrochloride

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

分 子 量 : 337.85

常温における性状 : 白色から淡黄白色の固体

融 点 : $163.9 \sim 164.6^{\circ}C$

溶 解 度 : 31.0 g/L (pH7)

蒸 気 圧 : nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

豚に対しては、少なくとも16%の粗蛋白質を含んだ飼料に5~20ppm(4.5-18.0g/ton)を体重68-109kgの間給与する。牛に対しては、増体重及び飼料効率の改善を目的とする場合には、飼料に10-30ppm(9.0-27.0g/ton)を出荷28~42日前から出荷直前まで給与し、増体重及び飼料効率の改善並びに赤身割合向上を目的とする場合には、

12-30ppm(10.8-27.0g/ton)を出荷28~42日前から出荷直前まで給与するとされている。

2. 対象動物における吸収、分布、代謝、排泄

吸収、排泄については、食品安全委員会における食品健康影響評価において、「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。」とされている。

分布については、 ^{14}C -標識ラクトパミン添加飼料を用いて牛及び豚の各組織の残留量が測定されており、吸収された塩酸ラクトパミンが主に肝臓及び腎臓に分布するとされている（3. 残留試験結果参照）。

また、代謝については、 ^{14}C -標識ラクトパミン飼料添加投与による肝臓及び腎臓中代謝物について検討されている。その結果、4つの代謝物が存在することが明らかにされており、これらはいずれもグルクロン酸抱合体であつたとされている。

3. 残留試験結果

(1) 牛における残留試験

- ① 雌雄の牛3頭(166~230kg)に ^{14}C -塩酸ラクトパミン(投与量は0.67mg/kg/日(30ppmの飼料添加濃度に相当))含有カプセルを毎日、連続7日間投与した。最終投与後12時間後の肝臓及び腎臓について、総放射残留及び親化合物であるラクトパミン残留濃度を測定した。結果を以下に示す。

組織	肝臓	腎臓
総残留(ラクトパミン等量、ppm)	0.250	0.189
ラクトパミン(ppm)	0.036	0.043
総残留に占める塩酸ラクトパミンの割合 (%)	13.2	22.5

- ② 去勢雄牛及び雌牛各6頭に ^{14}C -塩酸ラクトパミン(投与量は1.12mg/kg/日(飼料添加で約45ppmに相当))をカプセルで毎日、7日間経口投与した。最終投与後0.5、2、4、7日後における ^{14}C -塩酸ラクトパミン濃度を求めた。また、休薬0.5日及び2日において、肝臓及び腎臓における親化合物であるラクトパミン濃度を測定した。結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	総放射活性残留(ラクトパミン等量、ppm)			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
0.5	0.02	0.01	0.62 (22.1%)	0.46 (13.4%)
2	ND	ND	0.09 (18.9%)	0.10 (8.8%)
4	ND	ND	0.06	0.07
7	ND	ND	0.03	0.04

注) 括弧内の数値は、総放射活性残留に占めるラクトパミンの割合を示す。

ND: 検出限界(筋肉17ppb、脂肪11ppb)以下

- ③ 標識体を用いた残留性試験で定常状態に達するまでの期間について検討する目的で、牛(3頭x3群)に ^{14}C -塩酸ラクトパミン1.01mg/kg/日(飼料添加濃度45ppmに相当)を4、7、10日間投与した。投与終了後12時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び

腎臓の総残留を測定した。また、肝臓及び腎臓におけるラクトパミン濃度を測定した。

試験の結果、腎臓では投与後4日、肝臓では投与後7日で総残留が定常状態に達するとされている。

投与期間 (日)	総放射活性残留 (ラクトパミン等量、ppm)			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
4	ND	ND	0.49 (13.6%)	0.40 (12.8%)
7	ND	ND	0.75 (11.5%)	0.50 (13.5%)
10	ND	ND	0.50 (13.1%)	0.50 (16.2%)

注) 括弧内の数値は、総残留に占めるラクトパミンの割合を示す。

ND: 検出限界 (筋肉 29ppb、脂肪 8ppb) 以下

(2) 豚における残留試験

- ① 去勢雄豚及び雌豚各3頭(45kg)に ^{14}C -塩酸ラクトパミン 30ppm (最高用量の1.5倍量) の濃度で飼料添加し、4日間給与した。休薬12時間後の肝臓及び腎臓における総残留量及び親化合物であるラクトパミンの残留量を測定した。結果を以下に示す。

組織	肝臓	腎臓
総残留(ラクトパミン等量、ppm)	0.410	0.405
ラクトパミン(ppm)	0.111	0.094
総残留に占めるラクトパミンの割合 (%)	27.2	23.4

- ② 去勢雄豚及び雌豚各8頭に ^{14}C -塩酸ラクトパミンを 20ppm の濃度 (常用最高量) で飼料添加し、7日間投与した。休薬24時間、48時間及び72時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の総残留、肝臓及び腎臓中の親化合物ラクトパミンの残留性について分析した。結果を以下に示す。

休薬 期間 (時間)	肝臓			腎臓			筋肉 (ppm)	脂肪 (ppm)
	総残留 (ppm)	ラクト パミン (ppm)	総残留に 占めるラ クトパミ ンの割合 (%)	総残留 (ppm)	ラクト パミン (ppm)	総残留に 占めるラ クトパミ ンの割合 (%)		
24	0.106	0.0148	14.0	0.116	0.0321	27.7	ND	ND
48	0.073	0.0037	5.1	0.048	0.0083	17.3	ND	ND
72	0.056	0.0017	3.0	0.036	0.0034	9.4	ND	ND

ND: 検出限界 (0.05ppm) 以下

- ③ 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、1、2、3、4、5日後に雌雄各4頭を用いて肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚の各組織におけるラクトパミンの残留量をHPLC法により測定した。結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	ラクトパミン残留量(ppm)				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	皮膚
0.5	0.0111	0.0318	0.0054	<0.0020	0.0075
1	0.0058	0.0127	0.0019	<0.0010	NA

2	0.0034	0.0067	NA	NA	NA
3	0.0017	0.0030	NA	NA	NA
4	0.0012	0.0022	NA	NA	NA
5	ND	<0.0010	NA	NA	NA

ND：検出限界(0.0015ppm)以下、NA：分析せず

- ④ 交雑種の豚 30 頭に塩酸ラクトパミン 20ppm 添加飼料を 9 日間給与した。休薬 1、2、3、4、5 日後に肝臓及び腎臓におけるラクトパミン残留量を HPLC 法により測定した。結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	ラクトパミン残留量(ppm)	
	肝臓	腎臓
1	0.0111	0.0246
2	0.0032	0.0079
3	0.0022	0.0020
4	0.0012	0.0023
5	0.0014	0.0019

- ⑤ 交雑種の豚 36 頭に塩酸ラクトパミン 20ppm 添加飼料を 10 日間給与した。休薬 12、24、36、48、60、72 時間後に肝臓及び腎臓におけるラクトパミン残留量を HPLC 法により測定した。結果を以下に示す。

休薬期間 (時間)	ラクトパミン残留量(ppm)	
	肝臓	腎臓
12	0.00147±0.0078	0.00221±0.00138
24	0.0077±0.0049	0.00123±0.00106
36	0.0049±0.0019	0.0086±0.0049
48	0.0030±0.0022	0.0054±0.0041
60	0.0022±0.0012	0.0042±0.0025
72	0.0018±0.0008	0.0027±0.0014

- ⑥ 交雑種の豚 13 頭 (雌雄混合) に塩酸ラクトパミン 10 又は 15ppm 添加飼料を 5 日以上給与した後、休薬 12 時間後に各用量群の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪のラクトパミン残留量を HPLC 法により測定した。また、15ppm 給与群では、休薬 2 日及び 4 日後の肝臓及び腎臓についてラクトパミン残留量を測定した。結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	ラクトパミン残留量(ppm)							
	10ppm 給与群				15ppm 給与群			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
0.5	0.0026	ND	0.0124	0.0205	0.0048	0.0011	0.0261	0.0448
2	-	-	-	-	-	-	0.0046	0.0061
4	-	-	-	-	-	-	0.0009	0.0016

ND：検出限界 (0.0015ppm) 以下

(3) まとめ

- ① 牛又は豚の肝臓及び腎臓における総残留に占める親化合物ラクトパミンの割合は次のとおりである。

動物種	肝臓 (%)	腎臓 (%)	備考
牛	13.2	22.5	30ppm、12 時間 ((1) ①参照)
	22.1	13.4	45ppm、12 時間 ((1) ②参照) ※ 1
	11.5	13.5	45ppm、12 時間 ((1) ③参照) ※ 2
豚	27.2	23.4	30ppm、12 時間 ((2) ①参照) ※ 1
	14.0	27.7	20ppm、24 時間 ((2) ②参照)

※ 1 : 最高用量の 1.5 倍用量のデータ

※ 2 : 7 日間投与のデータを記載

② 適用方法及び用量の上限における 12 時間の残留試験結果を整理すると次のとおりである。

動物種	組織	残留量(ppm)	備考
牛	筋肉	0.02※ 1	45ppm、12 時間 ((1) ②参照) ※ 2
	脂肪	0.01※ 1	45ppm、12 時間 ((1) ②参照) ※ 2
	肝臓	0.036	30ppm、12 時間 ((1) ①参照)
	腎臓	0.043	30ppm、12 時間 ((1) ①参照)
豚	筋肉	0.005	20ppm、12 時間 ((2) ③参照)
	脂肪	0.001	20ppm、12 時間 ((2) ⑥参照)
	肝臓	0.026	15ppm、12 時間 ((2) ⑥参照)
	腎臓	0.045	15ppm、12 時間 ((2) ⑥参照)

※ 1 : 総放射活性残留値 (ラクトパミン等量)

※ 2 : 最高用量の 1.5 倍用量

4. 許容一日摂取量 (ADI) の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 16 年 4 月 16 日付け厚生労働省発食安第 0416006 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めた塩酸ラクトパミンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

塩酸ラクトパミンの ADI はサルの 1 年間慢性毒性試験の NOEL 0.125mg/kg 体重/日に種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を考慮して、0.00125mg/kg 体重/日と設定されと考えられる。

なお、6 名のヒトボランティアにおける心臓血管系の作用についての試験 (経口) からは、NOEL 5mg/ヒトが得られており、試験に参加した 6 名の平均体重 75.5kg で体重あたりに補正すると、0.066mg/kg 体重である。ヒトの試験については、安全係数として個人差 10 のみが適用される。しかしながら、他の β 作動薬の副作用として、動悸、頻脈、心 (筋) 虚血、不整脈、血圧上昇と心拍数増加等が知られており、冠動脈疾患、心房細動等の心疾患に対してはこの作用が時に強く表れるとされているように、高リスクと思われる心臓疾患のバックグラウンドレベルがある程度見込まれるのに対して、この試験の対象は限られた人数の健常男性であり限定的であることから、追加の安全係数が適用されるべきであろうと考えられる。また、NOEL の特定で考慮された影響は心電図の微細な変化であり、心拍数や血圧に変化が認められるのは 15mg/ヒト以上の用量であ

る。これらのことを総合的に考慮し、追加の安全係数については5を適用するのが適当とされた。安全係数として、個人差10、追加5の合計50を用いた場合、ADIは0.00132mg/kg体重/日となる。

これらの知見と現時点における国際的慣行でADIは数的に最も意味のある1桁で示すとされていることを考慮すると、塩酸ラクトパミンの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.001mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられる。

塩酸ラクトパミン 0.001mg/kg 体重/日

無毒性量(NOEL) 0.125mg/kg 体重/日

動物種 サル

投与量/投与経路 0.125mg/kg 体重/日 / 経鼻胃挿管

試験期間 1年間

試験の種類 1年間慢性毒性

安全係数 100

ADI 0.001mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

米国で牛及び豚、オーストラリアで豚に使用が承認されており、休薬期間として米国では牛及び豚について1日、オーストラリアでは豚について12時間がそれぞれ設定されている。また、残留基準についても、米国及びオーストラリアで設定されている。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。

なお、平成16年2月に開催された第62回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)において、ラクトパミンの評価が行われ、牛及び豚について残留基準の国際基準が提案され、コーデックス委員会残留動物用医薬品部会において、残留基準の設定について、現在検討(ステップ4)が行われている。

米国、オーストラリア等における残留基準設定状況

単位(ppm)					
部位	対象動物	米国	豪州	JECFA の提案 CODEX (step4)	(参考) 暫定基準 (第2次案)
筋肉	牛	0.03		0.01	0.03
	豚	0.05	0.05	0.01	0.05
脂肪	牛			0.01	0.03
	豚		0.05	0.01	0.05
肝臓	牛	0.09		0.04	0.09
	豚	0.15	0.2	0.04	0.2
腎臓	牛			0.09	0.03
	豚		0.2	0.09	0.2

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：ラクトパミン

(2) 残留基準値 (案)

JECFA の提案を踏まえ、残留基準値 (案) は以下のとおりである。

部位 (対象動物)	基準値 (ppm) *1
筋肉 (牛)	0.01
脂肪 (牛)	0.01
肝臓 (牛)	0.04
腎臓 (牛)	0.09
筋肉 (豚)	0.01
脂肪 (豚)	0.01
肝臓 (豚)	0.04
腎臓 (豚)	0.09

*1 ラクトパミンとして

(3) ADI比

各食品において、基準値 (案) まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。左欄にはラクトパミン本体のみを示し、右欄には、牛又は豚における主代謝物がグルクロン酸抱合体であることから、食品として摂取した場合に消化管内でラクトパミンそのものに代謝される可能性等を勘案し、一つの目安として、総残留に占めるラクトパミンの割合を仮定し、全ての残留をラクトパミンとして算出したADIに対する比を示す。

	TMDI/ADI (%)	
	ラクトパミン	全ての残留*1
国民平均	1.2	7.6
小児 (1～6歳)	2.2	14.4
妊婦	1.2	8.0

*1 残留試験結果から総残留に占めるラクトパミンの割合を、JECFA では、牛の試験成績に基づき、肝臓について 20.0%、腎臓について 16.7%を用い、筋肉及び脂肪では考慮していないが、本報告においては一つの目安として、15%を用いた (3. (3) ①参照)。

(試算の詳細) 国民平均の摂取量の試算例

食品	基準値 (案) (A)*1	総残留に 占めるラ クトパミ ンの割合 (%) (B) *2	当該食品 の摂食量 (g/人/日) (C)	ラクトパミン 摂取量 (μ g) (A) × (C)	全ての残留をラクト パミンと仮定した場 合のラクトパミン摂 取量 (μ g) (A) × (100/(B)) × (C)
筋肉 (牛)	0.01	15	19.71	0.20	1.31
脂肪 (牛)	0.01	15			
肝臓 (牛)	0.04	15	0.12	0.00	0.03
腎臓 (牛)	0.09	15	0.40	0.04	0.24
筋肉 (豚)	0.01	15	35.83	0.4	2.39
脂肪 (豚)	0.01	15			
肝臓 (豚)	0.04	15	0.17	0.01	0.05
腎臓 (豚)	0.09	15	0.04	0.00	0.03
計				0.65	4.05
ADI比 (%)				1.2	7.6

*1 ラクトパミンとして

*2 残留試験結果から総残留に占めるラクトパミンの割合を、JECFA では、牛の試験成績に基づき、肝臓について20.0%、腎臓について16.7%を用い、筋肉及び脂肪では考慮していないが、本報告においては一つの目安として、15%を用いた(3.(3)①参照)。

(4) 本薬については、平成16年8月に公表した食品中に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の暫定基準(第2次案)に含まれているが、残留基準を設定するため、暫定基準(案)から削除する。

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年4月16日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成16年9月9日 ・食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成16年11月4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結果通知
- 平成16年11月12日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成16年11月30日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●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]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 達 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 |
| 井上 松久 | 北里大学医学部微生物学教室教授 |
| 大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター
薬理部長 |
| 岡田 齋夫 | 社団法人日本植物防疫協会研究所長 |
| 小沢 理恵子 | 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所化学部長 |
| 下田 実 | 東京農工大学農学部獣医学科助教授 |
| ○ 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 中澤 裕之 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野
教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |

(○：部会長)