

塩酸ラクトパミンの国際機関等における評価状況について

塩酸ラクトパミンは1999年に初めて米国でブタ用の使用が承認され、現在までに約20ヶ国でブタへの使用が承認されている。また、2003年6月には米国においてウシへの使用も承認された。

米国ではFDAにおいて承認に際して毒性評価が行われており(参考資料5)、他にもブタに対して使用しているオーストラリアにおいても毒性評価が実施されている(参考資料6)。国際的には1992年の40回JECFAにおいて検討され、継続審議とされた後、本年の62回JECFAにおいてADIの設定が行われている(参考資料2,3,4)。

これらの評価に用いられた資料はほぼ同一であるが、評価結果には若干の違いが認められている。

【FDAの評価の概要】(参考資料5 p.29-54)

FDAにおいては、短期・長期の毒性試験、繁殖/催奇形性試験、心臓血管系作用に対する特殊試験が評価されている。また、遺伝毒性についてAmes、染色体異常(*in vitro* 及び *in vivo*)、小核(*in vivo*)、前進試験が評価されている。

遺伝毒性試験については、次の3つの試験について陽性と結論している。なお、チャニーズハムスターの染色体異常試験では、倍数体は認められたが、構造異常は認められなかったとしている(p.43-46)。

試験の種類	対象	備考
染色体異常	ヒト培養リンパ球	+S9の試験最高用量のみ
染色体異常	ヒト全血リンパ球	+S9の高用量長時間暴露または細胞毒性用量の短時間暴露のみ。染色体の倍数性は認められない。
前進試験	マウスリンフォーマ細胞	陽性

さらに、前進試験(マウスリンフォーマアッセイ; MLA)については酸化防止剤やグルタチオン枯渇剤存在下におけるラクトパミンカテコールの生成量や、酸化防止剤等の存在がMLAに与える影響について検討されている。ラクトパミンカテコールの生成は染色体異常の誘導と相関せず、カテコールの生成はMLAにおける遺伝毒性に重要でないとした。一方、酸化防止剤の試験結果に与える影響は錯綜しており、ラクトパミンのMLAにおける遺伝毒性のメカニズムには不明な点が残されていると結論している(p.49-52)。

発がん性については、マウス及びラットについて、長期の毒性試験が行われている。マウス及びラットとも、子宮平滑筋腫以外の発がん誘導は認められず、

この発がん誘導は他の α -作動薬でも認められ、 α -遮断薬により阻害されることから、この発がんは遺伝毒性によるものではないと結論している (p.52-54)。

遺伝毒性(特に染色体異常)や子宮平滑筋腫について、この他には詳細な考察や検討は行われていないが、これらを総合して遺伝毒性発がん性はないと結論し、ADIを設定しているのではないかと思われる。

また、NOELの決定において考慮された毒性試験結果は下記の通りである。

試験の種類	対象	用量 (mg/kg/day)	NOEL(mg/kg/day)
90日経口	マウス	0, 25, 175, 1250	25
90日経口	ラット	0, 1.3, 14.3, 154.8	1.3
2世代 / 催奇形	ラット	0, 0.15, 1.4, 15, 160	15
14日経口	イヌ	0, 0.05, 0.15, 1.5	0.05
1年経口	イヌ	0, 0.112, 0.224, 5.68	NA
90日胃管	サル	0, 0.125	0.125
6週間胃管	サル	0, 0.25, 0.5, 4.0	0.25
1年経口	サル	0, 0.125, 0.5, 4.0	0.125
2年経口発がん	マウス	0, 35, 175, 1085	320
単回経口	ヒト	5-40mg(総投与量)	0.1

FDAにおいては、詳細な理由は記載されていないが、最終的にサルの1年間経口投与試験がADI設定のためのNOELとして最も適当であるとし、ADIを安全係数100を用い1.25 μ g/kg体重/日と評価している (p.54-55)。

なお、FDAで評価された全ての試験は、現評価書案に記載済みである。

【オーストラリアにおける評価の概要】

オーストラリアにおいては、短期・長期の毒性試験、繁殖 / 催奇形性試験、心臓血管系作用に対する特殊試験が評価されている。また、遺伝毒性については次のように述べている。

「Ames、不定期DNA合成、マウス及びラットの骨髄小核試験、*in vivo* 染色体異常、染色体姉妹交換で遺伝毒性を示さなかった。しかしながら、ヒトリンパ細胞、マウスTKリンフォーマ細胞(ML)を用いた前進試験で弱い遺伝毒性影響を示した。チャニーズハムスター卵細胞(CHO)を用いた*in vitro*の染色体異常試験で染色体異常を増加させなかったが、倍数体の増加をもたらした。」(p.14最上段)

また、NOELの決定に際して次のような記載が追加されている。「ラクトパミンで処理されたMLではラクトパミンカテコールが検出され、細胞内グルタチオンレベルが減少する。N-アセチルシステインの前処理はこの減少を部分的に阻害する。CHOにおいても、一時的に細胞内グルタチオンレベルを減少さ

せる。」(p.14 最下段)。

さらに詳細な検討及び考察は記述されていないが、一部で認められた弱い遺伝毒性は、グルタチオンレベルの減少が関与している可能性があり、直接的な DNA 傷害性はないとして、ADI を設定しているものと思われる。

また、NOEL の決定において考慮された毒性試験結果は下記の通りである。

試験の種類	対象	用量 (mg/kg/day)	NOEL (mg/kg/day)
90 日経口(p.11-12)	マウス	0, 565/625, 1250/1605, 2930/3600, 7055/7925	NA
90 日経口(p.11)	マウス	0, 25, 175, 1250	25
90 日経口(p.12)	ラット	0, 20, 60, 200, 600	NA
90 日経口(p.12)	ラット	0, 1.3/1.4, 13.4/15.3, 152.9/156.8	1.3
2 世代 / 催奇形 (p.13)	ラット	0, 0.15, 1.4, 15, 160	15
単回静脈(p.14)	イヌ	0.035	NA
単回経口(p.14)	イヌ	0, 0.002, 0.050, 0.125	0.002
52 週間経口(p.13)	イヌ	0, 0.112, 0.224, 5.68	NA
単回静脈(p.14)	サル	0.035	NA
90 日胃管(p.14)	サル	0, 0.125	0.125
6 週間胃管(p.12)	サル	0, 0.25, 0.5, 4.0	0.5
52 週間胃管(p.13)	サル	0, 0.125, 0.5, 4.0	0.125
21 ヶ月経口発がん (p.12)	マウス	0, 25/34, 132/174, 843/1086	NA
104 週間経口長期 (p.13)	ラット	0, 2, 60, 200, 400	2
単回経口(p.14)	ヒト	5-40mg(総投与量)	10mg

(斜体は FDA で言及されていない試験)

一部に FDA で採用されていない試験や、採用されていても記述が異なる試験が認められている。FDA になくオーストラリアにある試験は基本的に高用量のパイロット試験であり、より低用量の試験が存在している。雌雄別等、用量の記述が異なる試験が認められているが、基本的に同一の試験報告から引用していると考えられる。一方、ヒトの単回経口試験においては、本質的に異なる解釈がなされている。FDA は影響が認められたパラメータを統計学的に NOEL を計算し、0.1 としたが、オーストラリアでは、電気機械収縮、左心室駆出時間、円周方向短縮速度といったパラメータへの影響は採用せず、心拍数に影響が認められた 10mg/ヒトを NOEL として採用している(p.15)。

また、オーストラリアにおいては、NOEL 及び ADI の策定にあたって次のようにコメントしている。

「イヌは β -作動薬に対して特別に感受性が高いと考えられる。最も感受性が高くかつ適切な実験動物種はサルである。サルの 12 ヶ月試験から求められた NOEL 0.125mg/kg 体重/日に基づき ADI は 0.001 mg/kg 体重/日となる。安全係数としては 100 倍が推奨される。加えて、6 名のヒトボランティアにおいて、適当なエンドポイントとして心拍数の増加が観察されている。この NOEL は 10mg/ヒトである。6 名の平均体重は 75.5kg であり、NOEL は 0.13mg/kg 体重である。ヒトの試験は健常なボランティアで行われたが、食品中に残留したラクトパミンは様々な心臓血管系を持つ人々に摂取される可能性がある。心臓疾患系の疾病発病率が高いことから、安全係数 100 が示唆される。」(p.15)

最終的には ADI を 0.001mg/kg 体重/日と評価し、これはヒト及びサルの知見に基くとしている。

なお、オーストラリアで評価された試験は、高用量のパイロットスタディと考えられるものを除き、現評価書案に記載済みである。

【JECFA における評価の概要】

JECFA においては、1992 年の第 42 回会合において審議され、ラクトパミンの残留はリスクになり得るとして ADI の設定が必要であるとした。ただし、当時のデータは ADI の設定に不十分であるとし、遺伝毒性、長期発がん性、ヒトにおける慢性影響の知見等を要求した。本年の JECFA においてこれらに関する追加資料が提出され、ADI として 0.001mg/kg 体重/日との評価結果が示されたところである。モノグラフは現在ドラフトを精査中である。

FDA やオーストラリアと同様に、短期・長期の毒性試験、繁殖 / 催奇形性試験、心臓血管系作用に対する特殊試験、遺伝毒性、さらにヒトへの慢性影響が評価、考察されている。

遺伝毒性については、一部試験で認められる弱い遺伝毒性は抗酸化剤等で部分的に阻害されることから、酸化ストレスの影響が示唆され、本質的な遺伝毒性発がん物質ではないと評価している。

また、げっ歯類の子宮平滑筋腫についても、やはり他の β -作動薬でも認められる知見であり、これらが遮断薬で阻害されることから、遺伝毒性発がん性ではないとして ADI を設定している。

ADI の設定根拠としてはヒトボランティアにおける知見を採用しているが、電気収縮時間、左心室駆出時間、円周方向短縮速度も影響と見なし、NOEL として 5mg/ヒトを採用している。ADI は被験者平均体重 75.5kg から 0.067mg/kg 体重/日、安全係数は個人差 10 に感受性を考慮して 5 を追加し 50 を用いて、最終的には 0.001mg/kg 体重/日と評価した。