

【歐盟食品安全管理局科學報告】

萊克多巴胺的安全評估

(Safety evaluation of ractopamine)¹

動物飼料用產品或物質與添加劑小組科學評估意見 / 2009 年 4 月 2 日
(Panel on Additive and Products or Substance used in Animal Feed , FEEDAP)



Photo Courtesy : Eco Storm

資料來源：歐盟食品安全管理局(EFSA, 2009)

翻譯：李宏韡、饒心儀、周任云、甘宸宜

校對：許立民、朱增宏

台灣動物社會研究會

Environment & Animal Society of Taiwan (EAST)

2012 年 6 月 1 日

¹ 文獻引用：Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the safety evaluation of ractopamine. The EFSA Journal (2009), 1041, 1-52.

* 小組中的一位成員並未參與本主題的討論。

小組成員*

Georges Bories, Paul Brantom, Joaquim Brufau de Barberà, Andrew Chesson, Pier Sandro Cocconcelli, Bogdan Debski, Noël Dierick, Jürgen Gropp, Ingrid Halle, Christer Hogstrand, Joop de Knecht, Lubomir Leng, Anne-Katrine Lundebye Haldorsen, Sven Lindgren, Alberto Mantovani, Miklós Mézes, Carlo Nebbia, Walter Rambeck, Guido Rychen, Atte von Wright and Pieter Wester

摘要

萊克多巴胺在藥理學上屬於醇胺(phenethanolamine)乙型腎上腺素受體促進劑。有些國家准許添加在飼料內，做為豬和牛在「肥育」(fattening)階段的生長促進劑，如美國，加拿大，日本和墨西哥。歐盟至今尚未評估萊克多巴胺。

根據歐盟執委會的要求，歐洲食品安全管理局(EFSA)就「聯合國糧農與世衛組織食品添加劑專家委員會」(JECFA)針對萊克多巴胺所做的評估提供意見。本報告諮詢並與其他機構合作完成，例如歐盟藥品管理局(EMEA)和歐盟負責乙型受體素的基準實驗室(BVL, Berlin)。

萊克多巴胺的代謝作用，在研究標的動物(豬、牛)、實驗動物和人類都相似。

本小組 (FEEDAP)根據一項狗的急性實驗得出結論，心跳過快和週邊血管擴張是可預期的藥理作用。根據另一個狗的急性研究，藥理學上的「無可觀察危害反應劑量」(no observed adverse effect level, NOAEL)是每公斤體重 2 微克 (2ug/kg bw)，但此數據的統計檢定力有限。

比較狗跟猴子的實驗，顯示狗對萊克多巴胺(乙型受體素)可能比較敏感，但 FEEDAP 專家小組認為數據尚不足以支持這項結論。

以藥理重複劑量試驗法得出的 NOAEL 值，不能視為決定每日容許攝取量(Acceptable daily intake, ADI)的基礎。因為肺部乙型腎上腺素受體的減敏調節已被觀察到，或至少藥物劑量與時間的應變性，以及乙型腎上腺受體的型態分析 (speciation) 尚未建立。

以消費者的假設性風險評估而言，急性藥理實驗的數據比較適合反映消費者吃下一頓含萊克多巴胺食物後會發生的狀況。

以毒理試驗終點所得 NOAEL 值，會比以藥理試驗終點所得該值高很多。毒性試驗觀察到的效應，通常都和藥理作用有關。

雖然一系列原核細胞和真核細胞的突變研究均為陰性，但幾個相關試管試驗卻呈陽性反應。FEEDAP 專家小組認為這幾個細胞組織基因毒性試驗陽性反應的結果**值得關切**，但必須和致癌性研究結果一起判斷。

FEEDAP 專家小組總結所有小鼠和大鼠長期研究所觀察到的藥物效應，都可歸因於 Ractopamine 的乙型腎上腺作用。和 JECFA 和 FDA 看法一樣，FEEDAP 小組認為，萊克多巴胺對子宮肌瘤的誘導，是一具有閾值非基因遺傳毒性效應 (a non-genotoxic event with a threshold)，不是一個直接致癌物。FEEDAP 小組總結所有研究結果，萊克多巴胺不會導致基因突變，不至於帶給食用者致癌風險。

因為從實驗動物所得到的 NOAEL 值範圍太廣，和 JECFA 一樣，FEEDAP 認為現有關於人的研究數據，才是評估消費者安全的關鍵。

根據 6 位健康志願者所做試驗結果的平均值，JECFA 以每公斤體重的「無影響劑量」(no effect level, NOEL) 值為 67 微克 (µg)，加上安全係數 50 後得出整數，設定萊克多巴胺的 ADI 值為每公斤體重 0-1 µg (每日容許攝取量每公斤體重 0-1 微克)。

該人體研究的原始設計目的，是以先驅實驗「開放標籤」(open label) 研究，以建立一個劑量-效應值 (dose-effect response)，以供選擇適當劑量，進行後續較大規模的「雙盲」(double-blinded) 試驗。這個先驅實驗並不是為了確定「無影響劑量」而設計。以此目的所做試驗得到的數據，將無可避免曝露試驗的弱點與不確定性，因此也限制了實驗的結論推斷。缺乏「雙盲」設計以避免「安慰劑效應」(placebo effects) 的試驗會有偏差。

對乙型腎上腺素刺激不良反應明顯的高風險亞群，在建立安全係數時必須特別慎重考慮。FEEDAP 小組總結 JECFA 從 NOEL 導出 ADI 所用的安全因素，並沒有充分考量高風險族群。

基於人體試驗平均值的每一評估，都因其統計意義不足而有缺陷。FEEDAP 小組提醒，任何評估都必須基於個體的藥效反應(pharmacodynamic effects)。FEEDAP 結論認為 5mg(最低投藥劑量)，不應被確認為是「無影響劑量」。

即使 FEEDAP 將 5mg 劑量當成「最低可觀察效應劑量」(Lowest Observed Effect Level, LOEF)，因為界於 5 到 0 mg 之間沒有任何可用數據，仍然無法使用 benchmark 方法訂出「無影響劑量」(no effect level, NOEL)。benchmark 無法排除 10% 的電生理收縮(QS2)，20% 心跳率，以及 40% 心臟輸出量的改變，基準劑量可能是 0 mg。

FEEDAP 小組指出，如果要從藥理研究導出 ADI，其 NOEL 值除了考慮消費者臨床相關「不良」效應，也要考量主觀不舒適的感覺，即使發生時間非常短暫。

FEEDAP 小組進一步認為，雖然 NOEL 值具有不確定性，仍不應就此採用 (更高的) 安全係數平衡。加總所有不確定性後所得到的值，常或多或少會是武斷的評估。

FEEDAP 小組最後做成結論，JECFA 的「6 人組人體試驗」不可以做為 ADI 的基礎，如同 JECFA 的提議那樣，因此，也無法針對「最大殘留容許量」(Maximum Residue Limit, MRL) 提出建議。

歐盟「動物藥品委員會」(CVMP, Committee for Veterinary Medicinal Products)，完全支持 FEEDAP

針對萊克多巴胺安全評估所做的結論。

FEEDAP 小組建議採用「萊克多巴胺游離及其代謝物」總和量 (the sum of free ractopamine and ractopamine glucuroconjugate)，(已有高感度分析法--歐盟 NRCP)，取代單純以「萊克多巴胺游離物」(free Ractopamine) 為**指標性殘留物質**的檢驗，此一觀點也獲得 CVMP 的支持。

關鍵字

Ractopamine hydrochloride, butopamine, β -agonist, feed additive, growth promoter, finishing pigs, cattle in confinement, cardiovascular effects, cardiac output, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, electromechanical systole, heart rate, aximum fibre shortening, NOEL, NOAEL, safety factor, BMD, ADI, MRL, consumer safety, JECFA, CVMP

Note:

The original English language version of this document has been translated into Chinese by the information provider. This translation is not an official translation by EFSA and has been carried out to aid the dissemination of information in the area of food and feed safety. Only the original English language version of this text, and any official EFSA translations thereof, are legally binding. EFSA may not be held liable for errors, inaccuracies or inconsistencies resulting from an incorrect translation.

目錄

專家小組成員

摘要

目錄

歐盟執委會提供的背景資料

歐盟執委會提供的職權範圍

致謝辭

評估

1. 簡介

2. 萊克多巴胺

2.1 新陳代謝

2.1.1 標的動物(豬、牛)

2.1.2 實驗動物(大鼠、狗)

2.1.3 靈長類

2.1.4 總結

2.2 分析方法

3. 藥理學與毒理學實驗

3.1. 基因毒性包括致突變性

3.2. 實驗動物試驗

3.2.1. 急性口服試驗

3.2.2. 一次投藥試驗

3.2.3. 重複投藥試驗

3.2.4. 大鼠致癌性試驗

3.2.5. 生殖毒力，包括致畸胎性

3.2.6. 實驗動物的藥理學與毒理學總結

3.3 人體觀察：萊克多巴胺對心血管的影響

3.3.1. 研究設計

3.3.2. 對研究設計的評論

3.3.3. 結果

3.3.3.1 資訊來源 (Notifier，譯按：指萊克多巴胺生產商) 的評估

3.3.3.2 JECFA 的評估

3.3.3.3 替代方案

3.3.4. 對「數據評估」的評論

3.3.5. JECFA 建議的每日允許攝取量(ADI)，及 FEEDAP 專家小組對其所採安全因素的評論

- 3.3.6. FEEDAP 專家小組對數據的評估
 - 3.3.6.1. 心臟血液輸出量
 - 3.3.6.2. 收縮壓與舒張壓
 - 3.3.6.3. 收縮間隔 (systolic time interval)，總機電收縮 (total electromechanical systole)
 - 3.3.6.4. 心跳速率，最大纖維收縮和環狀纖維收縮最大速率
- 3.3.7. 結論
 - 3.3.7.1. CVMP 的評論

3.4. 布托巴胺 (butopamine) 對心血管影響的相關數據

- 4. 對食用者的安全性
 - 4.1. JECFA 的評估回顧
 - 4.1.1. JECFA 評估的總結
 - 4.2. FEEDAP 小組的評估
 - 4.2.1. CVMP 的評論

結論與建議

EFSA 提供的文件

參考資料

附錄 (略)

附錄一，CRL 報告

附錄二，FEEDAP 小組進一步的統計分析

附錄三，個體對萊克多巴胺反應圖

附錄四，豬、牛殘留數據

附錄五，萊克多巴胺對標的動物的安全性

附錄五之一，豬

附錄五之二，牛

附錄六，萊克多巴胺的微生物性狀

附錄七，肉品品質問題

歐盟執委會 (EC) 提供的背景資料

歐盟指令(96/22/EC)禁止使用乙型受體素於經濟動物 (food producing animals)，除非臨盆的母牛，馬和寵物需要，且須在獸醫師直接指示與監控下使用²。這項禁令涵蓋歐盟境內的畜產，以及進口來自為促進生長目的，而使用乙型受體素於經濟動物國家的肉品。

目前全球約有 25 個國家，批准使用不同的乙型受體素物質，作為生長促進劑。例如，萊克多巴胺在一些第三國家，如美國、加拿大、日本和墨西哥准許添加在肥育豬和牛的飼料中，用以促進生長。

萊克多巴胺最大殘留容許量(maximum Residue Limit, MRL)之國際食品法典標準(Codex Standard)，在 2008 年 7 月已被其「食物中動物用藥殘留委員會」(the Codex Committee for Residues of Veterinary Drug in Foods)推進一步，只待國際食品法典委員會(Codex Commission)最後確認。該「標準」的根據是「聯合國糧農與世界衛生組織食品添加劑專家委員會」(JECFA)所作的風險分析³。基於歐盟指令 96/22/EC 禁止為促進生長目的使用乙型受體素，歐盟執委會並不支持將 MRLs 推進到 Codex 程序的第八階段。該委員會注意到，不支持將 MRLs 推進到第八階段的觀點，並不是基於科學的論證，因而仍決定將萊克多巴胺在豬與牛組織中的 MRL 草案，推進到第八階段。

歐盟從未對用於生長促進劑的全部乙型受體素做任何科學評估。僅歐盟藥品管理局 (EMA) 曾經評估 clenbuterol 和 isoxuprine 用於動物醫療【歐盟法規(EEC)第 2377/90 號】。

歐盟執委會被要求與成員國協調歐盟的立場。因此歐洲食品安全管理局(EFSA)，被要求與其他機構，例如歐盟藥品管理局 (EMA) 和歐盟負責乙型受體素的基準實驗室(BVL, Berlin)諮詢及合作，就「聯合國糧農與世衛組織食品添加劑專家委員會」(JECFA) 針對萊克多巴胺所做的評估，提供意見。

歐盟執委會規定的職權範圍

根據歐盟法規第 178/2002 號第 29(1)項，歐盟執委會要求歐洲食品安全管理局(European Food Safety Authority)檢討 JECFA 所主導 Codex 標準的風險評估，及其他相關的科學資料，以瞭解任何值得關心的科學根據，尤其是 JECFA 評估可能會引發疑慮的科學根據，及/或源於使用過萊克多巴胺動物肉品的食品安全。

謝辭

歐洲食品安全管理局向「萊克多巴胺工作小組」的成員們致謝，並感謝準備此報告的 Thierry Astruc, Reinhard Kroker, Anne Isabel Roth, Werner Terhalle、以及 Wolfgang Radeck (BVL, Berlin)對分析方法的貢獻。

² 歐盟法規(EC)23377/90，規定 Clenbuterol 在牛的 MRL 為肌肉 0.1µ g/kg，肝臟 0.5µ g/kg，腎臟 0.5µ g/kg，牛奶 0.05 µ g/kg。馬科動物的肌肉、肝、腎 MRL 相同，但未設定馬奶的值。

³ 萊克多巴胺在豬和牛的 MRL 為肌肉和脂肪 10µ g/kg，肝臟 40µ g/kg，腎臟 90µ g/kg，ADI 為 0-1 µ g/公斤體重。

評估

1. 引言

萊克多巴胺屬於乙型腎上腺素受體促進劑，有些國家允許在飼料內添加，例如，美國允許使用在豬和牛，以促進增重率、飼料效益以及屠體的瘦肉率。添加劑量為每公斤肥育豬(68-109 公斤)飼料添加 5-20mg，體重大於 109 公斤的肥育豬添加劑量為每公斤飼料 5-10mg。牛的允許添加劑量每公斤乾料 10-30mg。用在豬料時，必須標示警語:會增加豬隻發生「倒豬症候群」(downer pig syndrome)，又稱「疲勞豬症候群」(fatigued pig syndrome) 的風險。

因為歐盟指令(EC Directive 99/22/EC)⁴根本上禁止使用乙型受體素在經濟動物上，除非是對某些動物的治療，所以歐盟至今尚未評估萊克多巴胺。

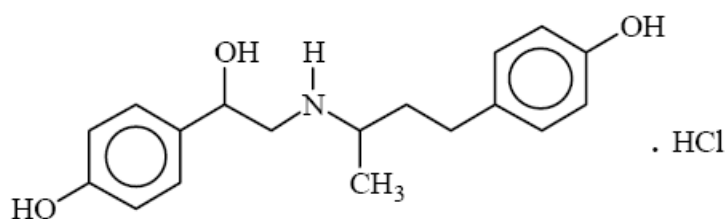
以下的評估，以檢視 JECFA 所做的風險評估為限(參見「職權範圍」)。其他相關問題，尤其是對標的動物的安全性，以及產品品質的評估，則列為附件。

依據 EFSA 的要求，萊克多巴胺的製造商(下稱 Notifier, 資料來源)提供了其在申請設定 MRL 時，呈交 EMEA 的實驗與報告原始資料。

FEEDAP 小組贊同並採納歐盟乙型受體素基準實驗室的初步建議(BVL in Berlin, 2009 年 2 月 4 日)，並送 EMEA 進一步諮詢。歐盟動物藥品委員會(CVMP)在 2009 年 3 月 10-12 日召開的 FEEDAP 專家會議中，提出了評論。

2. 萊克多巴胺

外觀為淺灰到乳黃色的固體，化學名為 benzenemethanol,4-hydroxy-alpha-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropylaminomethyl]- hydrochloride (CAS number 90274-24-1, 分子式 C₁₈H₂₃NO₃HCl, 分子量 337.85). 在藥理學上屬於醇胺 (phenethanolamine)乙型腎上腺受體促進劑。分子結構如圖(Figure 1. Structural formula of ractopamine hydrochloride)。



2.1 代謝

以放射線標示的萊克多巴胺，用於研究其在經濟動物(豬:45-90 公斤，牛: 115-250 公斤)，以及實驗動物的代謝。投藥途徑在豬為飼料添加，牛為每日兩次瘤胃灌食 (intra-ruminally)，劑量在建議量

⁴ Official Journal L125.23/05/1996 P. 0003-0009.

的範圍內 (x1 to x2.5)⁵。

2.1.1 標的動物(豬與牛)

以下結論摘要，係根據 3 個豬的實驗^{6 7 8}和 4 個牛的試驗^{9 10 11 12}。

- (1) 平衡實驗 (balance study) 得知該成分很快速的被吸收、輸送和排除。吸收量的 95% 在前 3 日內排出，豬 90%、牛 55% 自糞便中排出，豬 10%，牛 45% 自尿中排出，由顯著的膽汁排出 (biliary excretion) 得知第一道的代謝途徑。牛和豬均在 4 天連續投藥後，達到穩定狀態 (Steady-state)。
- (2) 10% 或更少的代謝物，在兩種動物的排泄物和組織中，可確認為萊克多巴胺糖類偶合物 (ractopamine glucuroconjugates)。代謝物 A 和 B 是以共軛環羥基功能 A 環單葡萄糖醛酸的相對映組合(分別為 RS, SR 和 RR, SS)。代謝物 C 相應的立體異構混合物共軛環羥基功能 B 環，在此兩種動物常見。代謝物 D 對映立體異構二葡萄糖醛酸結合環 A 和 B，是牛特定的代謝物。在豬身上分離出兩種極微量的代謝物，但未被鑑定。
- (3) 豬和牛組織中的新陳代謝指標(無停藥期)，得知萊克多巴胺及其代謝物(萊克多巴胺偶合物)，在不同組織的分布。游離萊克多巴胺和萊克多巴胺偶合物的比例，在牛的肝臟(0.144)和腎臟(0.136)，都比在豬的肝(0.508)和腎(0.306)低，無法萃取的殘留物低於 10%。

2.1.2 實驗動物(大鼠與狗)

以下的摘要結論，係根據 4 個大鼠的試驗^{13 14 15 16}，以及豬¹⁷和牛¹⁸的代謝比較試驗。

- (1) 快速的吸收、分布和排泄。攝取量的 60% 由尿液排出，40% 自糞便排出，由膽汁排出可知第一道代謝途徑。

⁵ Metabolic studies of ractopamine hydrochloride in the pig, cattle, rat and dog, as well as residue studies in pig and cattle have been performed using either 14C-ractopamine hydrochloride uniformly labelled on the hydroxyphenylethyl (ring A) portion of the molecule, or an equimixture of that labelled compound and 14C-ractopamine hydrochloride uniformly labelled on the hydroxyphenylbutyl part (ring B). Both options proved to be satisfactory to isolate and identify most ractopamine metabolites and to follow the kinetics of residues in tissues. The analysis of both radiolabelled ractopamine hydrochloride indicated a mixture of about 47-53% of diastereomer couples, RS, SR and RR, SS, the same as in the active substance proposed for use. The radiochemical purity was checked and found acceptable (> 95%, < 5% corresponding to uniform background radioactivity).

⁶ Original reports/Reference 13B

⁷ Original reports/Reference 31B

⁸ Original reports/Reference 32B

⁹ Original reports/Reference 6B

¹⁰ Original reports/Reference 10B

¹¹ Original reports/Reference 14B

¹² Original reports/Reference 16B

¹³ Original reports/Reference 01B

¹⁴ Original reports/Reference 02

¹⁵ Original reports/Reference 03B

¹⁶ Original reports/Reference 08B

¹⁷ Original reports/Reference 32A

¹⁸ Original reports/Reference 30A

(2) 代謝物基本上是萊克多巴胺的偶合物，如硫酸鹽甲酯，葡萄糖醛酸雙共軛（共軛環 A 和 B），在 B 環的單葡萄糖醛酸，和在 A 環的單硫酸鹽甲酯。

一項犬隻萊克多巴胺代謝物的鑑定試驗¹⁹，證實其與牛和豬的質性相同。

2.1.3. 靈長類

恆河猴單劑量灌食試驗顯示，由尿液排出的放射性幾乎是糞便的兩倍。猴子排出的模式和狗類似。相同的排出模式在人類也被觀察到²⁰，萊克多巴胺最終以硫酸鹽在環酯 A 環（大部分）和 B 環結合物排出體外。

2.1.4. 結論

萊克多巴胺代謝作用，在研究標的動物(豬，牛)、實驗動物和人類都相似。

2.2 分析方法

歐盟國家殘留控制計劃(NRCPs)，採用歐盟乙型受體素基準實驗室 (BVL, Berlin)，所編寫「萊克多巴胺組織殘留控制」報告所用的方法。該報告關於「動物製品萊克多巴胺殘留」的驗證與篩選法，收錄在附錄 1。

3 藥理學和毒物學研究

所有研究均以鹽酸萊克多巴胺做試驗，在此簡稱為萊克多巴胺。

3.1 基因毒性包括基因突變性

三個突變試驗，以原核生物代謝活化 (metabolic activation) 與否，分別測試 (Ames 試驗採用 8 株傷寒沙門氏桿菌，G46, TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA100, D3052, C3076，和兩株大腸桿菌，WP2, WP2uvr)^{21 22 23}，結果均為陰性(無致突變性)。(以上 WH 校對 20120424)

真核細胞的試管試驗(小鼠肝細胞非定期 DNA 合成²⁴、CHO 細胞染色體畸形試驗²⁵)，以及幾項活體試驗(大鼠骨髓細胞基因和微核試驗^{26 27}，中國倉鼠骨髓姊妹染色體交換試驗²⁸)也都呈現陰性。小鼠的骨髓細胞微核試驗²⁹則出現矛盾的結果(低劑量為陽性，高劑量卻為陰性)。然而，幾個試管試驗則呈現陽性結果，例如人類淋巴球細胞染色體畸形試驗^{30 31}以及三個大鼠淋巴細胞突變分析試驗^{32 33}

¹⁹ Original reports/Reference 07B

²⁰ Original reports/Reference 19B

²¹ Original reports/Reference 56A

²² Original reports/Reference 57A

²³ Original reports/Reference 58A

²⁴ Original reports/Reference 59A

²⁵ Original reports/Reference 62A

²⁶ Original reports/Reference 66A

²⁷ Original reports/Reference 68A

²⁸ Original reports/Reference 72A

²⁹ Original reports/Reference 69A

³⁰ Original reports/Reference 60A

³¹ Original reports/Reference 61A

中的兩個試驗。

美國及其他國家的 Notifier 提供了**有限的證據**，表示這些實驗所發現的基因毒性，有可能是因為「萊克多巴胺-兒茶酚」二次自我氧化機轉產生活性中間物質所致，與天然兒茶酚腎上腺素的基因毒素類似^{34 35}。據此，JECFA 總結萊克多巴胺本質上無論是在試管或活體均不具基因毒性。

FEEDAP 小組認為幾個基因毒性試管試驗的陽性結果值得關切，但必須和致癌性研究的結果一起判斷(參見 3.2.4 和 3.2.6)。

3.2 實驗動物試驗

3.2.1 急性口服毒性

口服 LD₅₀ (50%動物致死試驗)劑量在小鼠是每公斤體重 3547-2545mg(公、母)³⁶，大鼠為每公斤體重 474-367mg³⁷。

3.2.2 單一劑量試驗

麻醉犬隻靜脈注射給藥(試驗 A)

以優良實驗室操作試驗(GLP study)，靜脈注射萊克多巴胺於麻醉中的狗，評估其血液動力學效應(hemodynamic effects)³⁸。目的是確認在犬隻模型中，以單一劑量 35 微克/公斤體重靜脈注射萊克多巴胺是否適當。以鹽酸巴比妥麻醉四隻米格魯犬(2 公、2 母)，10 分鐘內將萊克多巴胺輸注完畢。投藥前 5 分鐘到投藥後 39 分鐘紀錄各種血液動力學參數。四隻狗全數存活，紀錄主要影響為：心跳過速(心跳增加 65%，直到觀察期結束仍升高 50%)，週邊血管擴張(平均動脈壓較控制組降低大約一半)，總週邊血管阻力一開始下降至控制組的-65%，接下來的 30 分鐘恢復到-50%。心量輸出增加 40%，其中一隻狗出現心律不整。

清醒犬隻口服投藥 (試驗 B)

進一步的 GLP 試驗³⁹，用清醒犬隻口服萊克多巴胺，以瞭解心血管急毒性。米格魯(4 公、4 母、10-19 月大)，每公斤體重分別口服 0, 2, 50 或 125 微克萊克多巴胺。此試驗設計採雙拉丁方陣(double Latin square)以檢驗殘餘影響。紀錄左心室壓力，主動脈血壓，心率和心電圖，用以提供口服萊克多巴胺影響左心室功能和全身血壓的數據。以第一次誘導的左心室壓力(dP/dtmax)高峰值作為左心室肌

³² Original reports/Reference 63A

³³ Original reports/Reference 65A

³⁴ Original reports/Reference 70A

³⁵ Original reports/Reference 71A

³⁶ Original reports/Reference 39A

³⁷ Original reports/Reference 40A

³⁸ Original reports/Reference 8A

³⁹ Original reports/Reference 9A

力狀態(ventricular inotropic)指數。數據採集系統從主動脈壓訊號導出收縮壓、舒張壓、平均動脈和動脈脈搏壓。從心室壓訊號測量心跳速率和左心室最終舒張壓。

所有實驗狗全部存活，因拉丁方陣設計，兩次治療間沒有任何殘留。萊克多巴胺造成統計學上顯著的劑量關係，當劑量在 50-125 微克/公斤體重之間，心跳速率和左心室肌力狀態會跟隨劑量改變。最大影響發生在投藥後大約兩個小時，中、高劑量分別增加心跳速率每分鐘 40 和 80 下。左心室肌力作用的升高，在服藥後 6 小時內可以檢測出。劑量在 2 微克/公斤體重時沒有觀察到顯著的心跳速率和左心室肌力狀態的改變。血壓下降，包括收縮壓、舒張壓、平均血壓，在 50-125 微克/公斤體重的劑量投藥後，立即發生，並持續達 6 小時。125 微克/公斤體重劑量引發動脈脈搏壓降低，心電圖分析結果並未發現任何與處理相關的影響。兩隻狗在 50 微克/公斤體重、7 隻狗在 125 微克/公斤體重的劑量下，腹部出現輕微的色變(紅斑，Erythema)。2 微克/公斤體重則未檢測出任何顯著的影響。

因為所有測量參數的高變異性，例如動脈收縮壓最低 24.97、最高 285.90，差異達 10 倍以上；在安慰劑對照組 (placebo group) 比較，以基準線和初階 (phase 1) 的效應為例，就樣本數只有 8 而言其差異介於-7.34 到 62.16 間，其差異範圍要很大，量測值才會達到統計學的顯著差異。由於缺乏統計預測力，與臨床相關的效應可能被遺漏，但因未提供臨床相關的閾值(thresholds)， β 誤差(β error) 的機率無法估算。

總之，在 50 和 125 微克/每公斤體重的萊克多巴胺劑量下，會引起犬隻的心跳過速，左心室肌力狀態上升和全身血壓下降。因為心跳速率增加總伴隨著血壓下降，此心跳速率增加和反射性心跳過速(reflex tachycardia)一致。此實驗結果和預期的藥理學上血管乙型腎上腺素受器刺激作用，以及伴隨的血管擴張相關。心跳速率和左心室肌力增加，和已知的心臟乙型腎上腺素受器對心臟組織的主導性影響一致。Notifier 將 2 微克/每公斤體重，作為「無可觀察危害反應劑量」(NOAEL)。

麻醉猴子靜脈注射投藥 (試驗 C)

在符合 GLP 規範下，用四隻麻醉恆河猴 (兩公兩母)，研究靜脈注射萊克多巴胺對血液動力學(hemodynamic)的影響⁴⁰。本研究的目的是在確認以靈長類模式測量萊克多巴胺安全性的適切性，特別是探討萊克多巴胺 35 微克/公斤體重的劑量下，一次靜脈注射對以鹽酸巴比妥麻醉猴子的血液流動力影響。投藥前 5 分鐘到投藥後 39 分鐘紀錄數據。注射後心跳速率增加 20%，且持續到整個觀察期，心量輸出，每次收縮輸出量和主動脈血流高峯值分別增加 35%、14%和 80%。結果顯示恆河猴較清醒犬隻不敏感。

清醒和麻醉猴子靜脈注射投藥試驗 (試驗 D)

在符合 GLP 規範下⁴¹，比較六隻清醒和巴比妥鈉鹽麻醉的恆河猴，分別以靜脈注射萊克多巴胺(35 微克/每公斤體重)的急性心血管反應。在兩個狀態下，注射後心跳速率增加大約 40-50%，但在清醒狀態下很快的恢復，而麻醉狀態下則維持升高，與試驗 C 的發現類似。兩種狀態下注射時收縮壓都增

⁴⁰ Original reports/Reference 10A

⁴¹ Original reports/Reference 11A

加，但清醒狀態在 90 分鐘後降到對照水平，而麻醉狀態的收縮壓在整個觀察期(40 分鐘)持續增高。

舒張壓在麻醉猴子輕微下降，平均動脈壓在注射時維持不變，但這兩個參數在停止注射後 30 分鐘觀察期內都增高。清醒狀態下的猴子則相反，兩個參數在注射期間上升並達到高峰。基準線值分別在 30 分鐘的觀測時間達到。數據顯示，麻醉對萊克多巴胺的心血管效應略有影響。

3.2.3 重複劑量試驗

猴子口服六週試驗 (試驗 E)

以恆河猴(每個劑量兩種性別各兩隻)試驗灌食萊克多巴胺連續六週，劑量為 0、250、500 和 4000 微克/每公斤體重⁴²。常規毒物學觀測終點(end point)並未受到影響。在中-高劑量組，心跳速率在投藥後立即上升，0.5 小時後達到最高。但心電圖和心臟組織病理維持正常。

連續投藥六週 500 微克和 4000 微克/每公斤體重的猴子，肺部細胞膜的乙型腎上腺素受器密度(公母總合)減少，具統計學顯著差異。乙型腎上腺素受器數量下降，(對照組的觀察值(264fmol/mg 蛋白質)，中劑量組的 191 和高劑量組的 179 fmol)。低劑量組的乙型腎上腺素受器數量為 250fmol/mg 蛋白質，與照組無差異。在任何劑量下配體受器(receptors of ligand)的親和力無影響。因為實驗方法的困難，心臟的乙型腎上腺素受器密度在本試驗中無法確認。

根據心血管影響，和肺乙型腎上腺素受器密度，最低劑量(250 微克/每公斤體重)在此試驗下被確認為 NOAEL 值。

猴子口服投藥 90 天 (試驗 F)

符合 GLP 規範的重複劑量試驗，與對照組比較，評估清醒恆河猴，亞慢性投藥，125 微克萊克多巴胺/每公斤體重，對心律和心電圖波狀的影響⁴³。12 隻恆河猴，每組公母各 3 隻，為期 90 天，檢測材料製成水溶液，每支動物每日灌食 1.0 毫升/公斤體重含萊克多巴胺的食物。檢測參數包括存活率、臨床與生理觀察、體重、進食量、心律以及心電圖。整個實驗過程中無觀察到任何不良影響。

猴子口服投藥一年 (試驗 G)

持續一年的恆河猴(每種劑量公母各 4 隻)灌食萊克多巴胺試驗，劑量分為 0、125、500 和 4000 微克/每公斤體重四組⁴⁴。除了最高劑量組的體重增加外，常規毒物學參數均未受影響。在中-高劑量組，藥理學終點受到影響，包括心跳速率增加持續到試驗結束、和心臟重量下降。用心臟(左心室)和肺組織檢體的細胞膜，進行乙型腎上腺素受體結合分析，心臟乙型腎上腺素受器的親和力和數目，並沒有受到任何劑量萊克多巴胺超長期投藥的影響。只有最高劑量組的肺臟腎上腺素受器的密度

⁴² Original reports/Reference 13A

⁴³ Original reports/Reference 47A

⁴⁴ Original reports/Reference 12A

顯著下降，和對照組比較約下降 23%(246 比 320 fmol/每毫克蛋白質)，但受器親和力並未改變。低劑量組並未觀察到任何顯著差異(125 微克組 320 fmol/mg 蛋白，500 微克組 316 fmol/mg 蛋白)。根據所觀察到的效應，此試驗的 NOAEL 值為 125 微克/每公斤體重。

小鼠連續口服投藥 3 月 (試驗 H)

以 B6C3F1 品系小鼠連續餵飼萊克多巴胺 3 個月，劑量分為 0、25、125 和 1250 毫克/每公斤體重 4 組，每組公母各 10 隻⁴⁵。在公、母鼠都觀察到，與處置和劑量相關的血液學參數增加：紅血球數量、血紅蛋白濃度以及血容比均增高。高劑量組的血小板數目減少。臨床生化參數顯示，在高劑量雄性小鼠，和在中、高劑量雌性小鼠，其尿素氮和膽固醇增加。高劑量雌性小鼠的血清鈉濃度下降，心臟重量增加，睪丸重量下降，其棕色脂肪在外觀 (in gross) 和組織病理上均改變。其他器官在組織病理上沒有影響。上述影響在高劑量組公、母小鼠也出現，某些狀況在中劑量組也會發生。因為睪丸重量發生在所有劑量的公鼠，因此無法訂出公鼠 NOAEL 值，而母小鼠的 NOAEL 值為 25mg 萊克多巴胺/每公斤體重。

大鼠口服投藥 3 個月 (試驗 I)

以 344 隻 Fischer 品系大鼠連續 3 個月餵飼萊克多巴胺⁴⁶，劑量為公鼠 0、1.3、13.4、156.8 mg/kg 體重(M)，母鼠 0、1.4、15.3 和 156.8 mg/kg 體重(F)。較高劑量組發現體重增重下降，進食量增加。血液學變化包括紅血球增加、血紅蛋白和血容比增加(公)，和血小板減少。臨床生化上，血清三酸甘油酯(M)和膽固醇(F)下降、血清尿素氮、鉀和鹼性磷酸鹽增加。觀察到子宮、肝臟、睪丸、肝臟和脾臟重量下降，腎臟重量增加。組織病理學唯一的發現，是棕色脂肪組織微觀變化。上述變化在高劑量組公、母鼠均可發現，而脾臟重量下降以及棕色脂肪的觀察則在中劑量組也會發生。此試驗得出公大鼠的 NOAEL 值為 1.3 mg/kg 體重，母大鼠則為 1.4 mg/kg 體重。

犬隻口服投藥一年 (試驗 J)以米格魯獵犬口服投藥一年，劑量為 0、0.112、0.224 和 5.68 mg/kg 體重/每天，每日藥量用膠囊分成 3 份⁴⁷。改變發生在血液學、臨床化學、整體外觀與組織病理，以及只在高劑量組發生的臟器重量。最高劑量組和中劑量組出現暫時性的皮膚紅斑，而顯著的休息時心動過緩 (resting bradycardia；上午 7:00 餵飼第一顆膠囊前測量)，則發生在所有的試驗組、尤其是試驗的前半期。而最低劑量組在實驗期最後幾乎恢復到正常。因此，此試驗無法得到 NOAEL 值。

3.2.4 小鼠與大鼠的致癌性(Carcinogenicity)研究

以 CD-1 品系小鼠連續口服投藥 21 個月試驗⁴⁸，劑量 0、0.02、0.1 和 0.6% 飼料濃度，換算成每日投藥量為公鼠 0、25、130、840mg/每公斤體重/每日，母鼠 0、35、175 或 1085mg/kg 體重/每日。最高劑量組觀察到因心肌病變引發的死亡率升高。體重(公鼠)和飼料效益下降。甚至在最低劑量組，出現子宮肌肉增生和子宮肌瘤。因此，此試驗無法得到 NOAEL 值。根據子宮肌瘤發生率比對照組高 5%，以及 95% 的信度限制，計算出基準劑量 (benchmark dose) 為 201mg/kg 體重。

⁴⁵ Original reports/Reference 44A

⁴⁶ Original reports/Reference 45A

⁴⁷ Original reports/Reference 46A

⁴⁸

以 Fisher 大鼠試驗投藥兩年⁴⁹，每組公母各 60 隻，劑量為 0、2、60、200 或 400(此組只有母鼠)mg/kg 體重。最高劑量組公母鼠存活率顯著增加。此影響與萊克多巴胺的乙型腎上腺受體素功能一致，包括體重以及飼料利用率下降，或許可以說明存活率上升的原因。觀察到子宮韌帶增生和肌瘤，以及在公鼠引發心肌病變。NOAEL 值針對子宮肌瘤為 60mg/kg 體重，心肌病變為 2mg/kg 體重。

JECFA 注意到誘發大鼠和小鼠初期良性肌瘤似乎是乙型腎上腺素受器促進劑的一般特性。如同已知的其他乙型腎上腺素受器促進劑試驗，同時投與乙型腎上腺素受器阻斷劑 propranolol 就可以預防此腫瘤的發生。因此委員會認為，萊克多巴胺不是直接致癌物，誘導子宮肌瘤並不是具閾值的遺傳基因毒性效應，並總結所有大鼠和小鼠的長期毒力試驗，所觀察與投藥相關的影響，均係萊克多巴胺之乙型腎上腺素活性引發。

3.2.5 生殖毒性，包括致畸胎性

以大鼠【CrI:CD(SD)】品系做兩代(two-generation)試驗⁵⁰，測試生殖力毒性，包括第二代(F2)的致畸胎性。投藥劑量為 0、2、20、200 或 2000 mg/kg 飼料，等同於 0、0.15、1.4、15 和 160 mg/kg 體重(公鼠)。預產期前母鼠測試項目平均值和同組的公鼠相近。預產期前母鼠測試項目平均值為懷孕後期的 2.6 倍。父母代每劑量組有 25 隻鼠，在最高劑量組觀察到 6 項與投藥相關的影響，顯示具對父母代毒性(死亡率增加)和對胎兒的毒性(死亡率增高、身體結構不正常和生長遲緩)。體重和增重的抑制發生在 F0 和 F1 公鼠以及 F1 母鼠在 2000 mg/kg 飼料組。F1 公鼠以及最高劑量組飼料消耗量明顯的被抑制。

母親與胎兒的 NOAEL 值為 200mg/kg 飼料，等同於大約 15mg 萊克多巴胺/每公斤體重。基於這些發現(觀察到致畸胎性證據)，以第二種動物試驗致畸胎性是不需要的。

3.2.6 總結實驗動物藥理學和毒力學試驗

一組藥理學試驗用來描述萊克多巴胺在不同種動物的藥理學特性。大多數試驗的目的在於鑑定藥理學的「無觀察反應劑量」(no-observed-effect-level)。表一和表二總結這些試驗的主要結果。

FEEDAP 小組從試驗 A 做出結論，心跳過快和週邊血管擴張是可預期的藥理作用。犬隻模式可顯示乙型腎上腺素受器促進劑的藥理性質。儘管數據的統計預測力有限，FEEDAP 小組總結試驗 B 的結果，其 NOAEL 值為 2 微克/每公斤體重。

比較狗和猴子的試驗數據(表一，試驗 B；表二，試驗 G 和表三，試驗 J)，顯示狗對萊克多巴胺(乙型腎上腺素物質)較敏感。然而，試驗 B (NOAEL 值 2 微克/kg 體重) 的關鍵急性劑量，有很寬的劑量間隔(dose intervals)，下一個劑量為 50 微克/kg 體重，更高的 NOAEL 值不會被確定排除。但是，萊克多巴胺在未發生皮膚紅斑的狀況下，會引發猴子的心臟刺激(cardiostimulation，試驗 J)，以及狗的臨床性狀心臟毒性。基於此，JECFA 認為猴子的心血管反應有別於狗，但 FEEDAP 認為並無足夠數

49

50

據支持這項結論。

表一，一次投藥試驗，藥理學終點

試驗	A	B	C	D
動物	狗	狗	猴子	猴子
試驗條件	麻醉狀態	清醒狀態	麻醉狀態	清醒/麻醉狀態
動物數	2 母，2 公	4 母、4 公	2 母、2 公	3 母、3 公
投藥途徑	靜脈注射	口服	靜脈注射	靜脈注射
劑量(微克/kg 體重)	35	0, 2, 50, 125	35	35
終點影響 增加+ 減少-	心跳過速 + 血管擴張 + 週邊血管阻力 -- 心輸出量 +	心跳 + 主動脈壓 -- 血壓 --	心跳過速 + 血管擴張 -- 週邊血管阻力 -- 心輸出量 +	心跳過速 + 血管擴張 -- 週邊血管阻力 -- 心輸出量 +
NOAEL(微克/kg 體重)	無	2	無	無
紀錄	預期的藥效作用		預期的藥效作用	麻醉輕微影響心血管效應

以藥理重複劑量試驗法得出的 NOAEL 值，不能視為決定每日容許攝取量(Acceptable daily intake, ADI)的基礎。因為肺部乙型腎上腺素受器的減敏調節已被觀察到（表 2，試驗 E 和 G），或至少藥物劑量與時間的應變性，以及乙型腎上腺受器的型態分析（speciation）尚未建立。考慮減敏調節，萊克多巴胺 35 微克/kg 體重，一次投藥，在兩個猴子的試驗中呈現為「有效劑量」，但 125 微克/kg 體重的萊克多巴胺在 90 天和 1 年的試驗中，卻未出現相同的參數變化；雖然投藥途徑不同，一次投藥為靜脈注射，重複投藥為口服(灌食)，但口服投藥經小腸會快速且幾乎完全吸收。一年犬隻試驗(J)中的下半年，在 112 微克/kg 體重的給藥狀況下，休息期心跳過慢症狀會部分消失，可以認為是簡敏調節的另一個證據。

JECFA 還指出這兩個猴子的試驗，低估了萊克多巴胺誘導的乙型腎上腺素受器敏感鈍化(desensitization)。但 JECFA 結論卻聲稱，在無影響劑量(NOEL)下，不會發生誘導乙型腎上腺素受器敏感鈍化，因為在此劑量下乙型腎上腺素活力幾乎不存在。FEEDAP 專家小組並不認同這個結論，因為 500 微克劑量的長期試驗(G)，未見受器密度降低，並不能排除短期的短暫變化，如同在 6 周的試驗所見(E)。這可能會影響 NOAEL 值，只是尚未觀察到受器密度降低。

表二，重複投藥試驗，藥理學終點。

試驗	E	F	G
動物	猴子	猴子	猴子
動物數	8 母，8 公	6 母、6 公	16 母、16 公
投藥途徑	口服	口服	口服
劑量(微克/kg 體重)	0, 250, 500, 4000	0, 125	0, 125, 500, 4000
試驗期	6 週	90 天	一年
終點影響 增加+ 減少-	心跳速率 + 肺受器密度當劑量為 500 和 4000 --		心跳速率 + 心臟重量 -- 肺乙型受器 當劑量為 4000 --
NOAEL(微克/kg 體重)	250	125	125

以消費者的假設性風險評估而言，急性藥理實驗的數據比較適合反映消費者吃下一次含萊克多巴胺食物後會發生的狀況。由表一與表二的比較可知，急性反應的劑量比重複投藥試驗的低劑量低。

毒理學試驗總結於表三。毒理學試驗所得的 NOAELs 終點值，相對高於藥理學試驗所得的終點值。毒性試驗所觀察到的影響，例如生命特徵的改變(心跳速率、血壓)、乙型受器密度以及相關的病理發現，大多和藥理作用有關。

睪丸重量下降是經濟動物使用乙型受體素後常見的影響(Blanco et al. 2001)，FEEDAP 小組還指出，乙型腎上腺素藥物所引發的子宮收縮抑制劑效果，尚未被考慮是毒理學研究的終點。

表三，重複投藥試驗，毒理學終點

試驗	H	I	J
動物	小鼠	大鼠	狗
動物數	每個劑量公母各 10 隻	每個劑量公母各 20 隻	每個劑量公母各 4 隻
投藥途徑	口服	口服	口服
劑量(毫克/kg 體重)	0, 25, 125, 1250	公鼠 0, 1.3, 13.4, 152.9 母鼠 0, 1.4, 15.3, 156.8	0, 0.112, 0.224, 5.68
試驗期	三個月	三個月	一年
NOAEL(毫克/kg 體重)	25 mg(只有雌性)	公鼠 1.3，母鼠 1.4	無

紀錄	所有公鼠睪丸重量降低 所以無法建立 NOAEL 值		所有試驗組在試驗期 前半年均發生 夜間心跳過緩
----	---------------------------------	--	-------------------------------

FEEDAP 小組，採用 JECFA 和 FDA 的意見 (FDA, 1999)，認為萊克多巴胺不是直接致癌物，其對子宮肌瘤的誘導是非基因毒性的閾值。也總結認為，在小鼠和大鼠的長期毒性研究中，所有與投藥相關的影響，係由由萊克多巴胺乙型腎上腺素活性引起。相關的乙型腎上腺素受體促進劑的試驗結果 (Jack et al., 1983; Gibson et al., 1987; Gopinath et al., 1987) 可以支持這個結論，如果同時投與腎上腺素乙型受器阻斷劑，就可以阻斷這些影響。

為期兩年的大鼠試驗，以導致心臟病變為毒理終點，得出 NOAEL 值為 2 mg/kg 體重。雖然無法得出雌性小鼠的 NOAEL 值，但總結慢性毒理學試驗得出的 2 mg/kg 體重，可視為兩個性別的 NOAEL 值，因為計算出來的雌鼠基準劑量要比此劑量高出許多 (201 mg/kg 體重)。FEEDAP 小組總結所有研究結果，萊克多巴胺不會導致基因突變，不至於帶給食用者致癌風險。因為從實驗動物所得到的 NOAEL 值範圍太廣，和 JECFA 一樣，FEEDAP 認為現有的關於人的研究數據，才是評估消費者安全的關鍵 (參見 3.3.)。

3.3 在人體內的觀察：萊克多巴胺對心血管的影響

3.3.1 研究設計

本研究⁵¹是為了瞭解心血管功能與劑量影響之間的關係，以便提供無影響劑量 (NOEL) 的估計值。本研究為開放標籤 (open label) 試驗，由六位健康男性自願者分別服用安慰劑以及 5、10、15、25 和 40 毫克 (mg) 五種不同的萊克多巴胺劑量，在每一劑量間有 48 小時藥物排除期 (washout period)。

受試者的年齡介於 19 到 26 歲間 (平均為 23.5 歲)，體重介於 66.4 公斤 (兩次測量的平均值) 至 79.6 公斤間 (平均為 75.3 公斤)。以體重為基準，萊克多巴胺之劑量介於每公斤 66 至 529 微克之間 (以個人為基準，則每公斤為 63 至 590 微克之間)。

每次服藥後，受試者經超音波都卜勒 (Echo-Doppler) 心電圖監控，並測量生命跡象 (心跳與血壓)。此外，在最高的 40 毫克劑量服用後，也記錄其藥物動力學指數 (pharmacokinetics)。以下 14 種藥效學 (pharmacodynamic) 指標，是在服藥前 2 小時與 1 小時，以及服藥後每小時持續 7 小時間 (從一服藥後即刻開始) 所做的評估：

- 生命跡象 (收縮壓與舒張壓、心跳)
- 收縮壓間隔 (QS2): 定義為完整電性機械收縮 (total electromechanical systole)，從心電圖上 QRS 波群的開始，直到由都卜勒主動脈流測定出的主動脈瓣膜關閉時間為止

⁵¹ Original reports/Reference 37A

- 收縮壓間隔(I)，校正後的收縮壓間隔，考慮心跳率而使用 $QS2(\text{收縮壓間隔})+1.2\text{HR}(\text{心跳率})$ 的公式校正
- 心肌纖維短化最大值：由單象超音波測定
- 周圍心肌纖維短化的最大速度(VcFc)：由 M-mode 超音波所測定
- 收縮末期體積(ESV)：由 M-mode 超音波所測定
- 舒張末期體積(EDV)：由 M-mode 超音波測定
- 心臟輸出量(CO)：由超音波都卜勒 2D 主動脈瓣評定以及都卜勒主動脈血流的測定為準
- 左心室射血時間(LVET)：當血液從心室擠壓至動脈系統的收縮期，測量主動脈血流開始至結束的時間，由超音波都卜勒測定
- 左心室射血時間(I)：考慮心跳率而使用 $LVET(\text{左心室射血時間})+1.1\text{HR}(\text{心跳率})$ 的公式校正
- 前射血期間(PEP)：從心室去極化到左心室射血開始前的期間，由超音波都卜勒對主動脈血流的測定為準
- 心跳率校正後的 QT 波間隔(QTc)：由電腦化的心電圖所計算而來，或用 QT/\sqrt{RR} (RR 為從一組 QRS 波群的開始至下一組 QRS 波群開始前的時間間隔) 的公式計算得知

受試者持續在研究人員的監控中以避免不良反應發生。

為進行藥物動力學的評估，在研究的第 11 天為了臨床實驗而抽血(在服用 40 毫克的劑量後)。10 份 10 毫升的血液樣本在服用 40 毫克的萊克多巴胺劑量前就已取得，以及在以下的服用後時間分別取得：0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、12 和 24 小時後。針對這些樣本中的血漿，化驗萊克多巴胺濃度。

就以上所述各種藥效學指標，其最大反應值(定義為服用後一小時的值)與，與基準點間顯現出差異，基準點是以服藥前平均值計算。

3.3.2 研究設計的評論

以上研究原本設計為「先驅實驗」(開放標籤)，以建立劑量-效應值(dose-effect responses)供選擇適當劑量，俾便進行後續較大規模的「雙盲」(double-blinded)試驗。其目的不是為了確定「無影響劑量」。以此目的所做試驗得到的數據，將無可避免曝露試驗的弱點與不確定性，因此也限制了實驗的結論推斷。缺乏雙盲設計來避免「安慰劑效應」(placebo effects)的試驗會有所偏差。

本研究的樣本數量無法提供足夠的統計檢定力(statistical power)，以辨別可達統計上顯著差異的臨床相關反應。根據 FEEDAP 對檢定力的計算，要在統計顯著 $p=0.05$ 的標準上，能辨別出心臟輸出 10% 變化的檢定力不到 20%，在一般檢定力 80% 的情況下，要能辨別出這種變化至少需要大約 60 人的樣本數量。針對心跳指標，在現有的樣本數量下，必須要將心律增加 20% 的變化才視為統計上顯著差異的情形下，才會有 80% 檢定力。

在 14 種實驗終點中，許多指標的選擇式次發於心率變化的指標(收縮壓間隔、左心室射血時間、前射血期間)。這些指標只能說明心跳產生了變化，但無法明確指出萊克多巴胺直接對心跳速率或肌肉收縮的作用，因此這並不是最敏感的檢測方式。此外，為何會把 QT 波間隔(QTc)加入分析中的意

義也不清楚。

除此之外，這些指標只局限於萊克多巴胺對心血管的影響。因此無法含括所有乙型腎上腺素受體，受到刺激後所產生的影響。唯一藉由心跳與血壓指標能說明在心臟以外的影響，是透過乙一型刺激後腎臟所產生的變化(腎激素的增加導致醛固酮的增加以及血管收縮，血管收縮後也因此導致血壓上升)，以及透過乙二型受體所產生的血管變化(血管舒張和血壓下降)。

其他透過乙型腎上腺素刺激所表現出來在心臟以外的影響，並無法再此實驗的收集數據中呈現出來。跟其他影響一樣，這些都是對新陳代謝指標(血糖、游離脂肪酸)、肌肉顫動、行為(坐立不安、憂慮、焦慮)以及支氣管過度敏感等所產生的影響。

在藥物動力學研究(40 毫克萊克多巴胺)中，可能因為第一個小時內的檢測不足，以至於其間血漿中萊克多巴胺濃度的上升(因而顯示其吸收力)的測量值，未達可供分析程度。

3.3.3 研究結果

根據研究的分析，研究期間並未出現嚴重不良反應事件。五號受試者在接受 40 毫克萊克多巴胺劑量前，就因為不良事件而退出研究(感受到心跳加速與心跳重擊)。所有報告中的非嚴重性不良事件都被認為是輕微或中等。在 0、5 與 10 毫克劑量服用後沒有任何不良事件。在服用 15、25、40 毫克的劑量後，有 9 例感受到心跳加速，5 例感受到心跳重擊。

原報告中的主要發現如下：因劑量產生的心量變化在服用萊克多巴胺後的一小時內出現，在下一劑量前逐漸回到基準線。5 毫克的劑量沒有產生明顯的心血管反應，10 毫克時有觀察到輕微的作用。在 15、25 與 40 毫克時，心跳分別提升到大約每分鐘超過對照組 20、30 與 50 下，心跳輸出則分別增加大約 35%、55% 與 90%。在同一劑量時，機電收縮分別縮短了大約 10%、14% 與 19%。收縮壓隨著劑量增加而升高。相較於在猴子與狗身上觀察到的血管舒張作用，萊克多巴胺沒有改變人的舒張壓。

在表四中，摘要列出本研究在使用標準毒物學模型，參數各自獨立計算所得每個變項的「無影響劑量」：

表四：在健康人類自願者口服萊克多巴胺劑量後之心血管作用的「無影響劑量」
(從研究報告中節錄)*

指標	無影響劑量 (毫克/人)	無影響劑量 (微克/公斤體重)**
機電收縮壓(和心跳率校正後的收縮壓間隔)	5	71
左心室射血時間(和心跳率校正後的 LVET)	5	71
周圍纖維短化的最大速度	5	71
心跳率	10	143
收縮末期體積	10	143
收縮壓	10	143

心臟輸出	15	214
舒張末期體積	15	214
纖維短化最大值	15	214
舒張壓	25	357
校正後的 QT 波間隔	40	571
前射血期間	40	571

*Hunt(1994)⁵²

**用於計算的體重為 70 公斤

3.3.3.1 萊克多巴胺製造商(Notifier)的評估

製造商利用對數轉換數據的片段線性模型來計算無影響劑量。三個主要變項以及整體包括信賴區間(95%)皆呈現在表五中。

從本研究得知的複合無影響劑量是每公斤 99 微克(一個 70 公斤的人為 6.9 毫克)。

表五：針對以下三種心臟功能的顯著變項，以及所有變項的整體組成之無影響劑量與信賴區間(95%)

變項	無影響劑量 (微克/公斤)	信賴區間	
		下限	上限
機電收縮壓	96	35	156
心跳率	114	58	171
心臟輸出	84	41	128
整體複合	99	77	120

3.3.3.2 JECFA 的評估

JECFA 指出「對相關心臟變項的無影響劑量分別為：機電收縮壓、心室射血時間，和周圍纖維短化的最大速度為體重每公斤 67 微克，心跳率為每公斤 133 微克，心臟輸出為每公斤 200 微克」。這些無影響劑量是由每個體重 75 公斤的個人每日攝取 5、10 及 15 毫克的萊克多巴胺劑量所得知。

JECFA 由此得到結論認為，「萊克多巴胺對人體產生的急性心臟反應，為計算出每日容許攝取量(ADI)的最適當指標。綜合性 NOEL 值為體重每公斤 67 微克，這是根據機電收縮壓、左心室射血時間以及周圍纖維短化的最大速度這三種變項的變化所決定」。

3.3.3.3 其他可能性

根據表五所提供的數據，有另一種解讀的可能性。考量到樣本數較小而標準差又太大，無影響劑量可以是信賴區間下限(95%)中的最小相關值(在本例中為機電收縮壓的體重每公斤 35 微克)。

⁵² 原始報告/參考資料 37A

3.3.4 對數據評估的意見

本研究中的最大反應值是計算給藥一小時後的數值。然而，針對研究中許多的分析指標，最大影響值發生在兩小時測量的數值(這和給藥一小時後的數值一致)並不相同。多數指標的最大影響值都出現在晚於兩小時之後。 E_{max} (最大藥效反應值)才應該是計算無影響劑量的關鍵數值。表六呈現投藥後觀察到 E_{max} 的不同時間點。

表六：觀察到 E_{max} 的投藥後時間(小時)

受試者	收縮壓 間隔	纖維短 化最大 值	周圍纖 維短化 的最大 速度	心臟輸 出	收縮壓	舒張壓	心跳率
1	7	3	3	3	1	1	6
2	7	7	7	7	6	7	7
3	7	6	6	6	3	3	7
4	6	7	7	7	4	4	2
5	7	2	2	2	1	1	7
6	7	2	7	2	1	4	7

製造商由複合標的(由兩個或更多個獨立因子所組成的標的)，所得知的無影響劑量，代表了 14 個測量變項中的 3 項。因此，如此算出的無影響劑量會比最低的相關指標無影響劑量來的高，這與無影響劑量 (NOEL, no-effect level) 的基本概念就有衝突。

整體複合指標是事後才被選擇出來，但選擇的方式完全沒有在報告中說明，其研究方法顯然無法被接受。心跳率和收縮壓間隔，兩者都被選為整體複合指標，本身卻也會相互作用，因此根本不適合作為複合標的的因子。這也是為何複合標的無法被接受的原因。在同一個統計過程中，將獨立與會相互作用的變項混在一起(整體複合)將會產生偏差。

此外，本研究中所使用的迴歸模型也被認為不適當。在研究報告中並未說明為何要對個別劑量進行對數轉換，或是為何要使用片段線性迴歸模型。一般來說，除非有其他解釋說明，否則應該要使用最簡單的方法。既然本研究皆符合使用簡單線性迴歸的一般先決條件，用此模型並且不進行對數轉換才是較為適當的數據分析取徑，就如同 FEEDAP 小組根據赤池信息量準則(Akaike Information Criterion)對收縮壓間隔與心跳率這兩種指標所做的比較一般。

3.3.5 JECFA 的每日容許攝取量(ADI)以及 FEEDAP 小組對建立安全係數的意見

JECFA 建立了「萊克多巴胺每日容許攝取量為每日體重每公斤 0-1 微克，這是根據本研究中人類受試者體重每公斤 67 微克的無影響劑量，加上安全係數 50 後所得出的重要數字」。

JECFA 所使用的安全係數 50，「10 這個數字是代表個別差異性，另外考量到為了保護較敏感的個體，再加上本研究中人類自願受試者的樣本較小，而加乘了額外的安全係數 5。」

在估計安全係數時，特別要考量到一個重要的次人口族群，他們在受到乙型腎上腺素刺激後，產生不良反應的風險較高。FEEDAP 小組指出了這些潛在具有高風險的次人口，例如心血管疾病患者、幼童以及具有特別乙型受體素多型性疾病患者。

心血管疾病有可能增加對乙型腎上腺物質的敏感度。在沒有心臟疾病的患者中，乙型促進劑幾乎不會造成顯著的心律不整或心肌缺血。然而，有潛伏冠狀動脈疾病，或是已知心律不整的患者，則面臨高很多的風險。有鑑於心血管疾病的普遍(10-15%的人口比例)⁵³，這個議題就顯得特別重要。使用單胺氧化酵素抑制劑或三環抗鬱劑等藥物的病患，也比較容易產生不良的心血管作用。

老化跟心血管功能的各方面變化都相關。隨著年齡增加，心臟對乙型腎上腺受體素的刺激反應會逐漸下降。針對人體的研究顯示，在不到 20 歲(平均年齡 13 歲)的人當中，對異丙腎上腺素的實際肌肉收縮影響(測量獨立電驅右心房)，他們的 EC₅₀ 值(藥效達到 50% 的濃度)，大約比較年長病患(50 歲以上)要小 10 倍。(Brodde et al., 1995) 萊克多巴胺的研究是在年輕成人自願者身上所進行(平均年齡為 23.5 歲)，而孩童對乙型腎上腺物質更為敏感，當選擇安全係數時這必須被考慮進去。未滿月到 18 個月大的嬰兒可能也是高風險群，因為他們的葡萄糖醛酸化能力不佳，因而無法使藥物鈍化，導致藥物在長時間都仍保持完全的藥理作用。

對乙型促進劑的反應，也會根據乙型受體素的基因多型性而改變。在基因編碼區塊中有四種多型性，負責編寫乙二型腎上腺受體素，可導致胺基酸的變化：最常見的多型性發生在第 16 個位置，在此處甘胺酸取代了精胺酸，以同型結合的方式出現，它可彌補一般人體中 50% 的乙二型腎上腺受體素。針對氣喘病患所做的研究顯示，對沙美特羅(salmeterol，長效型乙二型腎上腺素作用劑，為一種氣管擴張藥)的治療反應，會根據多型性而有相當大的不同。(Wechsler et al., 2006)在本研究中的受試群體，能夠適當代表各種不同的多型性是不可能的，在研究報告中也未提及相關意見。

總結來說，FEEDAP 小組認為 JECFA 從 NOEL 推算 ADI 所使用的安全係數，並沒有充分考量受乙型腎上腺素刺激後，可能較易產生不良反應的高風險次人口族群。

3.3.6 FEEDAP 小組對數據的評估

根據上述種種理由，從本研究推算，且已被不同單位所使用的 NOEL 值，FEEDAP 小組認為有瑕疵。基於群體平均值的評估，都因缺乏統計檢定力而有瑕疵(也參照附錄 II)。因此應基於個體反應(藥效反應)來進行評估。這只在施予最低劑量時有做到(每個受試者 5 毫克)。

因此，被認為最能反應出萊克多巴胺對心跳速率，或肌肉收縮產生實際影響的七項指標，從研究中量測的 14 項指標中被挑選出來。除了收縮壓間隔外，所有經頻率校正後的指標都被忽略，因為這

⁵³ 世界衛生組織健康資料庫(HFA-DB) 2006，歐洲醫院死亡率資料庫(HBDM)，www.euro.who.int/information sources

些指標變化的發生是伴隨著心跳率的改變而來，因此並非用來反應萊克多巴胺對心跳速率所產生的作用的理想指標。其他像是心跳率校正後的 QT 波間隔，也因為不清楚乙型促進劑在哪個方面會影響這個指標而被忽略。

以下幾項指標被挑選出來：

1. 收縮壓間隔(毫秒)：在使用乙型促進劑後預期會縮短
2. 心肌纖維縮短化最大值(%)：在使用乙型促進劑後預期會增加
3. 周圍纖維短化的最大速度(週期/秒)：在使用乙型促進劑後預期會加快
4. 心臟輸出(公升/分鐘)：在使用乙型促進劑後預期會增加
5. 收縮壓(毫米汞柱)：在使用乙型促進劑後預期會上升
6. 舒張壓(毫米汞柱)：在使用乙型促進劑後預期會上升
7. 心跳率：在使用乙型促進劑後預期會加快

針對這些指標，6 位受試者每位在服用 0 毫克(安慰劑)，與 5 毫克劑量後的影響都以下列方式計算出： E_{max} (最大藥效反應值)-兩次投藥前的平均值。FEEDAP 小組再次強調這個評估完全只有描述性質，就統計顯著的意義上仍無法做出結論。

6 位受試者中，有超過 3 位的四項指標(收縮壓間隔、心臟輸出、收縮壓與舒張壓)，有觀察到影響的發生(5 毫克萊克多巴胺劑量產生比安慰劑大的影響)。

附錄 III 中紀錄了給予 0、5 和 10 毫克萊克多巴胺劑量的受試者，其在觀察期間(8 小時)中所測量的絕對值之圖表，以及分別的影響值。

3.3.6.1 心臟輸出

觀察給予 5 毫克萊克多巴胺劑量後心臟輸出的時間進程(參考表格 附錄 III.1.1.1-1.1.6)，在 1 號與 4 號受試者上，心臟輸出在較長的時間中(4 小時以上)都持續比服用安慰劑後更高。在 3 號受試者也稍高。在 5 號與 6 號受試者，則不比服用安慰劑後有太大差異。而在 2 號受試者則是比安慰劑期間更低。

在 6 位受試者中有 3 位看到影響(參考表格 附錄 III.1.2)。其中兩位受試者有超過每分鐘 0.5 公升的差異。就心臟輸出來說，超過每分鐘 0.5 公升就可被視為具有臨床相關影響，因為這個數值已在針對心臟衰竭病患所進行不同治療的臨床試驗中，被視為具有臨床顯著差異的標準。(Staier et al., 2008)

3.3.6.2 收縮與舒張壓

觀察收縮壓的時間進程(參考表格 附錄 III.2.1.1-2.1.6)，1 號、5 號與 6 號受試者出現相當類似的進程，只有 4 號受試者隨著時間出現明顯的升高。但對收縮壓的影響在 6 位受試者中的 4 位都可發現。(參考表格 附錄 III.2.2)

舒張壓的時間進程似乎在服用 5 毫克的萊克多巴胺，與服用安慰劑的情況下沒有出現明顯的差異。然而，在 6 位受試者中，5 位的影響計算都可以說明反應有發生。(參考表格 附錄 III.2.2)

在流行病學的研究中，任何超過服用安慰劑而引起的血壓上升，都被視為臨床相關，因為有增加心血管疾病(心肌梗塞、中風)風險的可能。但是單次暴露所造成的急性影響，就不被認為具有同樣的風險。

3.3.6.3 收縮間隔、完整機電收縮

因為數據不足，收縮壓間隔的改變就臨床相關性來說無法給予評論。

1 號、2 號、3 號與 4 號受試者的收縮壓間隔的時間進程暗示了，服用 5 毫克萊克多巴胺後，收縮壓間隔會比安慰劑短。(參考表格 附錄 III.3.1.1-3.1.6)

影響在六位受試者中的四位身上發現。(2 號、3 號、4 號與 6 號受試者，參考表格 附錄 III.2.2)

3.3.6.4 心跳、心肌纖維短化最大值以及周圍纖維短化的最大速度

對心跳的影響在 3 位受試者中可測量出，另外 3 位受試者則只出現輕微(1 名)、無作用(1 名)，或相反的作用。

與心肌纖維短化相關的兩項指標(纖維短化最大值和周圍纖維短化的最大速度)，兩者雖然都被預期會在使用乙型促進劑後增加，但卻沒有顯示出任何影響。(纖維短化的影響在 4 位受試者中有比服用安慰劑高，周圍纖維短化的最大速度則是在 3 位受試者中較高)

3.3.7 結論

FEEDAP 小組首先考慮是否造成相關影響，一定要是「無可觀察危害影響劑量」(no observed adverse effect level, NOAEL) 或「無影響劑量」(no effect level, NOEL)⁵⁴，這將是未來成為制定消費者安全的基準點。FEEDAP 小組指出，假如每日容許攝取量 (ADI) 要從藥理學研究中推算出來，則「無影響劑量 (NOEL)」不僅必須考量到可能對消費者產生的臨床相關(不良)影響，也必須考量到即便只發生在短暫的時間內，任何主觀表達出的不適。

⁵⁴ 世界衛生組織 (WHO) 環境衛生標準，第 170 條，評估化學物質對人體健康的風險: 相關健康的暴露限制衍生指標值

「無可觀察危害影響劑量」(no observed adverse effect level, NOAEL): 為一物質的最高濃度或數量，藉由實驗或觀察取得。其在給定「暴露條件」下，不會對「標的有機體」的型態、功能、成長、發展或預期壽命，造成任何可觀察到的不良改變。

「無影響劑量」(no effect level, NOEL): 為一物質的最高濃度或數量，藉由實驗或觀察取得。其在給定「暴露條件」下，不會對「標的有機體」的型態、功能、成長、發展或預期壽命，在與正常(控制)、相同物種和品系，以及相同給定暴露條件下對照標的比較，而出現可觀察到的不良改變。

FEEDAP 小組也指出，根據 6 位受試者所進行的樞紐研究 (pivotal study)，不應該只考慮以「算術平均數」(arithmetic means) 來評估。樣本數太小不足以提供統計檢定力，並進而辨別具統計顯著意義的臨床相關反應。雖然對個別反應的分析，比較偏向敘述性質，但仍應被考量進去。

總之，5 毫克的劑量無法確切地被認定是一個無影響劑量，雖然在這個敘述式的評估中，無法清楚地區分出是隨機的影響或系統性的影響。無參數配對檢驗(parameter-free paired test, 參考附錄 II)，是唯一具正當性的統計取徑，但也不足以在 $p < 0.05$ 的水準下，擁有足夠可辨別差異的檢定力。因此根據所觀察到的差異，5 毫克也可能是沒有影響的劑量。但如此定義 NOEL 值，會被認為不夠科學。

FEEDAP 小組同時也檢視了其他可能性，將 5 毫克劑量當成「最低可觀察效應劑量」(Lowest Observed Effect Level, LOEL)，以及因為界於 5 到 0 毫克之間沒有任何可用數據，而使用基準檢查(benchmark)法訂出 NOEL (無影響劑量) (參考附錄 II)。

因為沒有明確指出各種指標所表示的關鍵反應(臨床相關性)，為了排除收縮壓間隔 10% 的變化、心跳率 20% 的變化和心臟輸出 40% 的變化，基準劑量的信賴區間下限便是 0 毫克。因此基準檢查法也無法建立無影響劑量。

FEEDAP 小組進一步認為 NOEL 值的不確定性，不應該用(更高的)安全係數來平衡。加總所有的不確定性後所得到的值，常或多或少是武斷的評估。

FEEDAP 小組最終結論認為，上述人體試驗無法作為計算 ADI 的根據。

3.3.7.1 CVMP 的意見

CVMP 也同意，JECFA 所制定的萊克多巴胺每日體重每公斤 0-1 微克的每日容許攝取量是無法被接受。///

CVMP 同意 FEEDAP 小組的意見，認為最主要的危害來自於急性藥理作用，而目前已知的資訊不足以建立一個整體的相關無影響劑量，或無可觀察危害反應劑量。

與 CVMP 相同，FEEDAP 小組也做出結論，認為現有的 NOEL 值仍有太多不確定性。CVMP 完全同意 FEEDAP 小組的結論，認為本研究無法作為計算每日容許攝取量的根據，因為研究樣本的數量太小，無法提供足夠的統計檢定力，以及缺乏「非 0」的可信賴基準劑量 (non-zero confidence interval of the benchmark dose)。CVMP 也認為，由於無法確定在服用劑量 0.5 小時後，與血中藥物最高濃度 (Cmax)，以及達到最高濃度所需時間 (tmax) 相符的心血管效應，每日體重每公斤 67 微克的無影響劑量，可能低估了心血管標的的敏感度。

3.4 其他關於布托巴胺(butopamine)的心血管影響數據

萊克多巴胺的 RR 異構體(布托巴胺)被視為是最具活性，會與乙一型與乙二型腎上腺受體素緊密

結合。(世界衛生組織，2004，Mills et al., 2003)其他異構體則對乙型腎上腺受體素表現較低(SR)或甚至無(RS, SS)親和性。

1980年曾出版一個針對八位鬱血性心臟衰竭(congestive heart failure)病患，以靜脈注射投藥布托巴胺的研究。(Thompson et al., 1980)因為其中最敏感的指標—「全身收縮壓」確實在等於或高於每分鐘每公斤0.04微克劑量下升高，無影響劑量就訂為每分鐘每公斤0.02微克(測試中最低之劑量)。

在對上述研究的一份評論中，Smith (1998)提出『僅供討論用途』的無影響劑量。假設RR異構體是其唯一活性異構體，根據上述數據由，可由布托巴胺乘以係數4，外推萊克多巴胺的NOEL值。根據這個作者的推論，FEEDAP算出萊克多巴胺的無影響劑量可能是每日每公斤4.8微克。

這個假設性的無影響劑量沒有進一步被FEEDAP小組納入考量的原因為：1.非RR異構體之潛在乙型腎上腺作用沒有被考慮進來，以及2.缺乏可比較連續靜脈注射與單一口服兩種不同給藥方法的藥物動力學數據

JECFA沒有評估這些關於布托巴胺的數據。

4. 消費者安全

4.1 JECFA 的評估

JECFA評估消費者食用萊克多巴胺的安全問題時所使用的豬、牛身體組織殘餘量資料，與萊克多巴胺的生產者(Notifier)為設定最大殘留容許量(MRL)而送交EMEA的報告資料一樣。這些資料EFSA皆可隨時調閱(見附錄IV)。

在建議萊克多巴胺的MRL時，JECFA是考量以下幾項關鍵因素：

- 對60公斤的人來說，每日容許攝取量(ADI)大約是60微克(μg)；
- 指標性殘留物質(marker residue)為萊克多巴胺游離物(free ractopamine)；
- 以12小時停藥期(withdrawal time)的組織殘留量為基礎所計算出的MRL，與實際上0停藥期的結果相同；
- 以萊克多巴胺游離物的平均殘留濃度加3標準差，來計算豬及牛的肝、腎MRL時，平均殘留濃度的計算方式是參考豬隻的所有相關研究中，在最後一次餵食最大劑量每公斤20mg後12小時的數據。針對牛隻則是以最大劑量每公斤30mg計算。
- 將豬隻及牛隻體內萊克多巴胺游離物換算成總殘留量的方法，是以牛隻12小時停藥期之萊克多巴胺游離物，佔總殘留量的比例為基礎來計算的(較保守)。
- 以2倍劑量極限(LOQ)及比例為1所計算出的肌肉及脂肪的MRL，可用來將指標性殘留物質轉換成總殘留量。

在評估消費者的暴露量時，FEEDAP小組是採用最前面二項先決條件，並遵循其自身的理論(Regulation (EC) No 429/2008)。

在 Notifier 所送交的五份豬隻使用 ^{14}C -ractopamine 的研究報告中，只有一份⁵⁵是使用最高劑量，其停藥期為 1、2 及 3 天。為評估停藥期為 0 天的結果，FEEDAP 小組與 JECFA 一樣，將二份研究報告⁵⁶ ⁵⁷的數據整合起來，以了解豬隻每公斤餵食 20 mg 鹽酸萊克多巴胺(ractopamine hydrochloride)，並於最後一次餵食後 12 小時宰殺的情況下，萊克多巴胺游離物在身體組織中的殘留量。總殘留量是以前述的研究中⁵⁸，1 天停藥期(以代表較差的狀況)時萊克多巴胺游離物佔總殘留量的比例回推而得。例如肝、腎的總殘留量是 0.141 及 0.276；肌肉及脂肪的殘留量也是用 LOQ 及比例為 1 來計算，在這些地方萊克多巴胺的量會接近 LOQ 或比 LOQ 低。消費者暴露量則是根據 Regulation (EC) No 429/2008 所建立的理論性消費圖表，以上述算法的平均值加 2 標準差(14 隻動物的肝、腎殘留量，4 隻動物的肌肉、脂肪殘留量)計算而得。總暴露量達到每人 0.036 mg 萊克多巴胺，為 JECFA 所定 ADI 的 60%。

在四份由 Notifier 送交，針對牛隻使用 ^{14}C -ractopamine 的研究報告中，只有一份⁵⁹是採用最高劑量，及 12 小時停藥期(實際上停藥期為 0)。每一個時間點只用 3 隻動物，因此是以動物組織中佔總輻射量最多的值(僅測量肝、腎的量)，來計算理論上的消費者暴露量。肌肉及脂肪的數據是取自另一項研究⁶⁰，其中動物每公斤被餵食 45 mg 的鹽酸萊克多巴胺，以代表最糟糕的狀況，並且在 12 小時停藥期後將動物宰殺。總暴露量達到每人每日 0.061 mg 萊克多巴胺。

4.1.1. 針對 JECFA 評估報告的結論

如果採用 JECFA 所設的先決條件，每人的 ADI 為 0.06mg，並且以萊克多巴胺游離物為指標性殘留物質，則 FEEDAP 小組會得到一個類似的結論，即豬、牛不需有停藥期，即可確保消費者之安全。

若使用與 JECFA 一樣的資料，得到豬隻不同部位身體組織的萊克多巴胺殘餘量，則 FEEDAP 小組會得到類似的 MRL。在牛隻方面，雖然 JECFA 有算出 MRL，但由於研究資料不足，因此 FEEDAP 小組無法評論 JECFA 所提的數字。

FEEDAP 小組認為，豬隻及牛隻體內萊克多巴胺游離物佔總殘留量的比例(在肝及腎)應被採用，以取代一般常用的比例。

4.2. FEEDAP 小組的評估

FEEDAP 小組不支持 JECFA 所提出，由人體實驗而得到的 ADI，因此也無法訂出任何 MRL。

使用唯一從現有(犬隻)動物實驗獲得的藥理學 NOAEL 值來訂 MRL，不論停藥期長短，其值將比所有現存的殘留量數字來得低。

⁵⁵ Original reports/Reference 24B

⁵⁶ Original reports/Reference 31B

⁵⁷ Original reports/Reference 33B

⁵⁸ Original reports/Reference 24B

⁵⁹ Original reports/Reference 27B

⁶⁰ Original reports/Reference 26B

4.2.1. CVMP 的意見

CVMP 與 EFSA 的立場相同，並不支持以 JECFA 訂的 ADI 值為基礎而得到的 MRL。

4.3. 指標性殘留物質

可預見的，在可食用的肉品組織中所殘留的萊克多巴胺代謝物(ractopamine glucuronoconjugates)，在消費者的腸道中會被充滿細菌 β -葡萄糖醛酸苷酶溶液(β -glucuronidase)大量的水解，而釋出萊克多巴胺游離物。因此，消費者所關心萊克多巴胺在毒理/藥理方面的問題，即與其游離物及代謝物有關。因此，由於萊克多巴胺游離物及代謝物即是組織中萊克多巴胺衍生之殘留物，總殘留量(最糟的狀況)在計算消費者理論上的暴露量時應優先被採用。

考量到現在已有高感度的分析方法(歐盟 NRCP)，FEEDAP 小組認為應將萊克多巴胺游離物及代謝物(de-conjugated ractopamine)的總和量，當做指標性殘留物質。這將比原本單純採用萊克多巴胺游離物的值至少多三倍；這也會降低不同個體、不同物種在不同停藥點，會有不等量之萊克多巴胺游離物及代謝物的不確定性。此外，由於這個指標性殘留物質，包含了大部份萊克多巴胺所衍生的殘留物，因而大約等於總殘留量，完全不需要用比例換算。

4.3.1. CVMP 的意見

CVMP 同意 FEEDAP 小組的觀點，認為 JECFA 所提出的指標性殘留物質(萊克多巴胺游離物)並不恰當，應將萊克多巴胺的代謝物也包含在指標性殘留物質的定義中。

然而，CVMP 也認為，根據 FEEDAP 小組在初步意見中所參考的資訊，其假設萊克多巴胺原型及其代謝物即等於總殘留量的理由不夠充分⁶¹。不過，既然 JECFA 所提出的 ADI 值及 MRL 值都不被採納，這個問題目前相對來說也就不太重要。

⁶¹ FEEDAP 小組認為首先需取得總殘留量，才能計算消費者的理論暴露值。

結論與建議

結論

萊克多巴胺的代謝作用，在研究標的動物(豬、牛)、實驗動物和人類都相似。

FEEDAP 小組根據一項狗的急性實驗得出結論，心跳過快和週邊血管擴張是可預期的藥理作用。根據另一個狗的急性研究，藥理學上的「無可觀察危害反應劑量」(no observed adverse effect level, NOAEL) 是每公斤體重 2 微克 (2 µg/kg bw)，但此數據的統計檢定力有限。

比較狗跟猴子的實驗，顯示狗對萊克多巴胺(乙型受體素)可能比較敏感，但 FEEDAP 小組認為數據尚不足以支持這項結論。

以藥理重複劑量試驗法得出的 NOAEL 值，不能視為決定 ADI 值的基礎，因為肺部乙型腎上腺素受體的減敏調節已被觀察到，或至少藥物劑量與時間的應變性，以及乙型腎上腺受器的型態分析 (speciation) 尚未建立。以消費者的假設性風險評估而言，急性藥理實驗的數據比較適合反映消費者吃下一頓含萊克多巴胺食物後會發生的狀況。

從毒理試驗終點所得到的 NOAELs 值，比從藥理試驗終點所得到的值高很多。在毒理試驗所觀察到的結果，大部分都與藥理作用相關。

雖然一系列原核細胞和真核細胞的突變研究均為陰性，但幾個相關試管試驗卻呈陽性反應，包括人類淋巴細胞的染色體突變試驗，以及在小鼠淋巴瘤細胞所做的三個實驗中，有二個產生正向突變。FEEDAP 專家小組認為這幾個細胞組織基因毒性試驗陽性反應的結果**值得關切**，但必須和致癌性研究結果一起判斷。

FEEDAP 小組總結所有小鼠和大鼠長期研究所觀察到的藥物效應，都可歸因於萊克多巴胺的乙型腎上腺作用。FEEDAP 小組與 JECFA、FDA 都認為，其對子宮肌瘤的誘導，**是一具有閾值的非基因遺傳毒性效應 (a non-genotoxic event with a threshold)**，萊克多巴胺不是一個直接致癌物。FEEDAP 小組總結所有研究結果，萊克多巴胺不會導致基因突變，不至於帶給食用者致癌風險。

因為從實驗動物所得到的 NOAEL 值範圍太廣，和 JECFA 一樣，FEEDAP 認為現有關於人的研究數據，才是評估消費者安全的關鍵。

根據 6 位健康志願者所做試驗結果的平均值，JECFA 以每公斤體重的「無影響劑量」(no effect level, NOEL) 值為 67 微克 (µg)，加上安全係數 50 後得出整數，設定萊克多巴胺的 ADI 值為每公斤體重 0-1 µg (每日容許攝取量每公斤體重 0-1 微克)。

該人體研究的原始設計目的，是以先驅實驗「開放標籤」(open label) 研究，以建立一個劑量-

效應值 (dose-effect response)，以供選擇適當劑量，進行後續較大規模的「雙盲」(double-blinded) 試驗。這個先驅實驗並不是為了確定「無影響劑量」而設計。以此目的所做試驗得到的數據，將無可避免曝露試驗的弱點與不確定性，因此也限制了實驗的結論推斷。缺乏雙盲設計以避免「安慰劑效應」(placebo effects) 的試驗會有偏差。

對乙型腎上腺素刺激不良反應明顯的高風險亞群，在建立安全係數時必須特別慎重考慮。FEEDAP 小組總結 JECFA 從 NOEL 導出 ADI 所用的安全因素，並沒有充分考量高風險族群。

人體試驗中以觀測值的平均數作為評估指標，都因其統計意義不足而有缺陷。FEEDAP 小組提醒，任何評估都必須基於個體的藥效反應(pharmacodynamic effects)。因此試驗是以最低的投藥劑量(每人 5mg)來進行。FEEDAP 結論認為 5mg 不應被確認為是「無影響劑量」，雖然在這份敘述性的評估中，分辨不出藥劑產生的是隨機性的影響還是系統性的影響。

即使 FEEDAP 將 5mg 劑量當成「最低可觀察效應劑量」(Lowest Observed Effect Level, LOEL)，因為界於 5 到 0 mg 之間沒有任何可用數據，仍然無法使用 benchmark 方法訂出「無影響劑量」(no effect level, NOEL)。benchmark 無法排除 10% 的電生理收縮(QS2)，20% 心跳率，以及 40% 心臟輸出量的改變，基準劑量可能是 0 mg。

FEEDAP 小組指出，如果要從藥理研究導出 ADI，其 NOEL 值除了考慮消費者臨床相關「不良」效應，也要考量主觀不舒適的感覺，即使發生時間非常短暫。

FEEDAP 小組進一步認為，不應就 NOEL 值的不確定性，而採用(更高的)安全係數作為平衡。加總所有不確定性後所得到的值，常或多或少會是武斷的評估。

FEEDAP 小組最後做成結論，JECFA 的「6 人組人體試驗」不可以做為 ADI 的基礎，如同 JECFA 的提議那樣，因此，也無法針對最大殘留容許量(MRL)提出建議。

CVMP 完全支持 FEEDAP 針對萊克多巴胺安全評估所做的結論。

FEEDAP 小組建議採用「萊克多巴胺游離及其代謝物」總和量(已有高感度分析法--歐盟 NRCP)，取代單純以「萊克多巴胺游離物」(free Ractopamine)為指標性殘留物質的檢驗，此一觀點也獲得 CVMP 的支持。

建議

CVMP 表示，FEEDAP 小組對於在狗的單一劑量/「急性」口服試驗中，以每公斤 2 μ g 做為唯一「急性」NO(A)EL 值，並未進一步討論。不過，FEEDAP 小組已經提出，既然動物實驗中得到的 NOAEL 值範圍很大，現有的人體實驗數據在評估消費者安全時，應屬關鍵。

提供給 EFSA 的參考資料

1. 鹽酸萊克多巴胺。第一版草稿由 Dr. J.D. MacNeill 及 Dr. Stefa Soback 所撰寫。取代由第 40 次委員會會議撰寫的專文並發表於 FAO Food and Nutrition Paper 41/5。
2. 鹽酸萊克多巴胺。第一版草稿由 Dr. J.D. MacNeill、Dr. Pascal Sanders 及 Dr. D. Arnold 所撰寫。為第 62 次委員會會議所撰寫關於鹽酸萊克多巴胺殘留物之專文的附錄。發表於 FAO Food and Nutrition Paper 41/16，羅馬 2004 年。
3. 原始報告。用來計算鹽酸萊克多巴胺的最大殘留容許量(MRL)。Part A (安全性資料)。Part B (殘留物質)。Elanco Animal Health Ltd。2005 年。
4. CVMP 對「動物飼料添加物、產品及物質小組」(FEEDAP 小組)針對萊克多巴胺之專業意見的評論。倫敦 2009 年 3 月 16 日。
5. WHO 技術報告系列 925。食物中動物用藥殘留物之評估。FAO/WHO 專家聯合委員會針對食品添加物的第 62 次報告。2004 年。
6. WHO 技術報告系列 939。食物中動物用藥殘留物之評估。FAO/WHO 專家聯合委員會針對食品添加物的第 66 次報告。2006 年。
7. 資訊公開法摘要。原為新興動物用藥之應用。NADA 140-863。鹽酸萊克多巴胺(培林 Paylean®)。1999 年 12 月。