

歐盟食品安全管理局科學報告(Scientific Opinion)

## 萊克多巴胺的安全評估 (Safety evaluation of ractopamine)

(摘要)

動物飼料用產品或物質與添加劑小組科學評估意見

(Panel on Additive and Products or Substance used in Animal Feed, FEEDAP)

(2009年4月2日)

資料來源：歐盟食品安全管理局(EFSA, 2009)

翻譯：李宏韡

校對：許立民、朱增宏

台灣動物社會研究會/2012年3月30日

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(EMA)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)，但此數據的統計預測力有限。

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，對子宮肌瘤的誘導，並不是具閾值的遺傳毒性效應，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 ( $\mu\text{g}$ )，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  $\mu\text{g}$  (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(最低的投藥劑量)，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，因為對 NOEL 不確定性的考量，不應以（更高）的安全係數來加以平均。所有的不確定性加起來後，遠過於或多或少的武斷。

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「最大殘留劑量」(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 glucuronoconjugate)，(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) 為標記物的檢驗，此一觀點也獲得 CVMP 的支持。