

ルバベグロン (案)

今般の残留基準の検討については、関連企業から「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について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ルバベグロン [Lubabegron]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：アンモニアガス排泄の抑制

β_3 アドレナリン受容体のアゴニストとして作用するとともに、 β_1 及び β_2 アドレナリン受容体のアンタゴニストとして作用する。牛において、筋肉代謝の低下による筋肉中の窒素量の増加や、タンパク質合成の促進による肝臓における尿酸の生成量の減少を引き起こし、その結果として、尿中の尿素窒素を減少させ、アンモニアガス排泄を抑制すると考えられている。

国内では、動物用医薬品としての承認又は飼料添加物としての指定はされていない。海外では、米国及びカナダで動物用医薬品として承認されている。

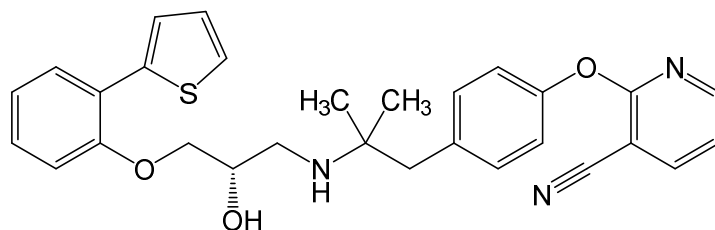
国内外において、ヒト用医薬品として使用されていない。

(4) 化学名及びCAS番号

(S)-2-{4-[2-({2-Hydroxy-3-[2-(thiophen-2-yl)phenoxy]propyl} amino)-2-methylpropyl]phenoxy}nicotinonitrile (IUPAC)

3-Pyridinecarbonitrile, 2-[4-[2-[[(2S)-2-hydroxy-3-[2-(2-thienyl)phenoxy]propyl] amino]-2-methylpropyl]phenoxy]-
(CAS : No. 391920-32-4)

(5) 構造式及び物性



分子式：C₂₉H₂₉N₃O₃S

分子量：499.62

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

牛についてインポートトレランス申請がなされている。

(1) 海外での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
ルバベグロンを有効成分とする飼料添加剤	牛 (肥育期の肉牛 (去勢牛、未経産牛))	飼料1 t当たりルバベグロンとして1.25～4.54 g (ルバベグロンヘミフマル酸塩として飼料中濃度1.39～5 ppm) を添加し、出荷14～91日前から出荷直前まで混餌投与 (ルバベグロンとして13～90 mg/頭/日) する。	米国 カナダ	0日

3. 対象動物における分布、代謝

(1) 牛における分布、代謝

牛 (アバディーン・アングス交雑種、4～9か月齢、体重174～244 kg、雌雄各2頭/時点) に、2種類の¹⁴C標識ルバベグロンヘミフマル酸塩 ([Nitrile-¹⁴C] 及び [Thienylphenyl-¹⁴C]) を1日2回5日間カプセル経口投与 (ルバベグロンとして0.4 mg/kg 体重/日 (0.67 µCi/mg)) し、最終投与12、24、48及び72時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射性残留物 (TRR, Total Radioactive Residue) 濃度 (mg eq/kg^{注)}) を液体シンチレーション計数法で (表1)、ルバベグロンの濃度を液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で測定した (表2)。

また、肝臓及び腎臓について、代謝物プロファイルを薄層クロマトグラフィーで同定したところ、抽出性が低く、タンパク結合率の高さが示唆され、残留濃度も低いことから、代謝物プロファイルは求められなかった。(IT申請資料, 2020)

注) mg eq/kg : 親化合物 (ルバベグロン) に換算した濃度 (mg/kg)

表1. 牛に¹⁴C標識ルバベグロンヘミフマル酸塩を5日間経口投与後の試料中のTRR濃度 (mg eq/kg)

試料	最終投与後時間			
	12	24	48	72
筋肉	0.000±0.001 (4)	0.002±0.003 (4)	0.002±0.002 (4)	0.010±0.007 (4)
脂肪	0.005±0.004 (4)	0.005±0.007 (4)	0.145±0.277 (4)	0.102±0.173 (4)
肝臓	1.088±0.219 (4)	1.011±0.202 (4)	1.014±0.108 (4)	0.890±0.183 (4)
腎臓	0.374±0.050 (4)	0.401±0.079 (4)	0.479±0.111 (4)	0.459±0.083 (4)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

表2. 牛に¹⁴C標識ルバベグロンヘミフマル酸塩を5日間経口投与後の試料中のルバベグロン濃度 (mg /kg)

試料	最終投与後時間			
	12	24	48	72
筋肉	0.00151 (4)	0.00138 (4)	<0.000963 (4)	<0.000963 (4)
脂肪	0.00130 (4)	0.00108 (4)	<0.000963 (4)	<0.000963 (4)
肝臓	0.00616 (4)	0.00661 (4)	0.00155 (4)	<0.000963 (4)
腎臓	0.00440 (4)	0.00296 (4)	0.00163 (4)	<0.000963 (4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.000963 mg/kg

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

- ・ルバベグロン

② 分析法の概要

試料から0.1%酢酸を含有するメタノール・アセトニトリル (1:1) 混液で抽出し、遠心分離した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.00008～0.003 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛 (*Bos indicus*と*Bos taurus*の交雑種、体重381～557 kg、去勢雄及び未経産牛5頭/時点) にルバベグロンを有効成分とする飼料添加剤を10日間混餌投与 (飼料中濃度として20 ppm (0.44 mg/kg 体重/日)) し、最終投与12、24、48、72、96及び120時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるルバベグロン濃度をLC-MS/MSで測定した (表3)。(IT申請資料, 2020)

表3. 牛にルバベグロンを10日間混餌投与後の試料中のルバベグロン濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後時間					
	12	24	48	72	96	120
筋肉	0.00131 ～0.00312 (5)	0.00119 ～0.00194 (5)	<0.00008 (4) ～0.00103	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)
脂肪	<0.00008 (3) ～0.00183 (2)	<0.00008 (3) ～0.00108 (2)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)
肝臓	0.00127 ～0.00503 (5)	0.000995 ～0.00388 (5)	<0.00008 (2) ～0.00228 (3)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)
腎臓	0.00196 ～0.00442 (5)	0.00174 ～0.00314 (5)	<0.00008 (3) ～0.00182 (2)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)	<0.00008 (5)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.00008 mg/kg

- ② 牛 (*Bos indicus*と*Bos taurus*の交雑種、18～22か月齢、平均体重約500 kg、雄5～6頭/時点) にルバベグロンを有効成分とする飼料添加剤を28日間混餌投与(飼料中濃度として5.5、11及び22 ppm) し、最終投与16～22.5時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるルバベグロン濃度をLC-MS/MSで測定した(表4)。(IT申請資料, 2020)

表4. 牛にルバベグロンを28日間混餌投与後の試料中のルバベグロン濃度 (mg/kg)

試料	投与群 (ppm)		
	5.5	11	22
筋肉	<0.00008 (6)	<0.00008 (4), 0.00103, 0.00126	0.00192～0.00333 (6)
脂肪	<0.00008 (6)	<0.00008 (6)	<0.00008, 0.00109～0.00194 (5)
肝臓	<0.00008 (2), 0.00101～0.00228 (3)	<0.00008, 0.00126～0.00234 (4)	0.00387～0.01120 (5)
腎臓	<0.00008 (5), 0.00135	<0.00008, 0.00125～0.00256 (5)	0.00239～0.00870 (6)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.00008 mg/kg

- ③ 牛 (交雑種、約6～8か月齢、体重約500 kg、雌雄各3頭/時点) にルバベグロンを有効成分とする飼料添加剤を10日間混餌投与(飼料中濃度として13 ppm (0.37 mg/kg 体重/日)) し、最終投与12、24、48及び72時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるルバベグロン濃度をLC-MS/MSで測定した(表5)。(IT申請資料, 2020)

表5. 牛にルバベグロンを10日間混餌投与後の試料中のルバベグロン濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後時間			
	12	24	48	72
筋肉	<0.0012 (3), 0.00119, 0.00134, 0.00170	<0.0012 (3), 0.00109, 0.00140, 0.00147	<0.0012 (6)	<0.0012 (6)
脂肪	<0.0012 (6)	<0.0012 (6)	<0.0012 (6)	<0.0012 (6)
肝臓	0.00128, 0.00229, 0.00257, 0.00263, 0.00288, 0.00317	<0.0012, 0.00137, 0.00219, 0.00268, 0.00285, 0.00295,	<0.0012 (6)	<0.0012 (6)
腎臓	<0.0012, 0.00162, 0.00194, 0.00204, 0.00279, 0.00313	<0.0012, 0.00148, 0.00167, 0.00175, 0.00290, 0.00400	<0.0012 (5), 0.00116	<0.0012 (6)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.0012 mg/kg

表5の残留試験結果から、筋肉、肝臓及び腎臓について、最終投与12又は24時間後におけるルバベグロンの濃度の平均値+3×標準偏差 (SD) ^{注)} を算出した (表6)。

注) ルバベグロンの濃度を自然対数変換して平均値+3SDの値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

表6. 牛の試料中のルバベグロン濃度の推定値

試料	最終投与後時間	ルバベグロン濃度 (mg/kg)	平均値 (µg/kg)	SD (µg/kg)	平均値+3SD (µg/kg)	平均値+3SD (mg/kg)
			対数変換値			逆対数変換値
筋肉	12	0.0012 (3), 0.00119, 0.00134, 0.00170	0.257	0.141	0.681	0.001976
	24	0.0012 (3), 0.00109, 0.00140, 0.00147	0.226	0.112	0.562	0.001754
肝臓	12	0.00128, 0.00229, 0.00257, 0.00263, 0.00288, 0.00317	0.866	0.323	1.834	0.006261
	24	0.0012, 0.00137, 0.00219, 0.00268, 0.00285, 0.00295	0.733	0.391	1.906	0.006727
腎臓	12	0.0012, 0.00162, 0.00194, 0.00204, 0.00279, 0.00313	0.701	0.351	1.756	0.005787
	24	0.0012, 0.00148, 0.00167, 0.00175, 0.00290, 0.00400	0.683	0.452	2.038	0.007674

- ④ 牛 (交雑種、約12か月齢、体重約500 kg、雌雄各3頭/時点) にルバベグロンを有効成分とする飼料添加剤を10日間混餌投与 (飼料中濃度として7.5 ppm (0.20 mg/kg 体重/日)) し、最終投与12、24、48及び72時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるルバベグロン濃度をLC-MS/MSで測定した (表7)。(IT申請資料, 2020)

表7. 牛にルバベグロンを10日間混餌投与後の試料中のルバベグロン濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後時間			
	12	24	48	72
筋肉	<0.00008 (2), 0.000464~0.00106 (4)	<0.00008 (3), 0.000431~0.000508 (3)	<0.00008 (6)	<0.00008 (6)
脂肪	<0.00008 (6)	<0.00008 (5), 0.000680	<0.00008 (6)	<0.00008 (6)
肝臓	<0.00008, 0.000704~0.00229 (5)	<0.00008 (3), 0.000584~0.000668 (3)	<0.00008 (6)	<0.00008 (6)
腎臓	<0.00008, 0.000463~0.00158 (5)	<0.00008 (4), 0.000471, 0.000508	<0.00008 (6)	<0.00008 (6)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.00008 mg/kg

- ⑤ 牛（交雑種、約8～12か月齢、平均体重約570 kg、去勢雄4頭/時点）にルバベグロンを有効成分とする飼料添加剤を14日間混餌投与（飼料中濃度として1.4及び5 ppm）し、最終投与終了から0（10時間後）、1、4、6、8日後に採取した筋肉、肝臓、心臓、第一胃、第二胃、第三胃、第四胃、小腸、大腸及び舌におけるルバベグロン濃度をLC-MS/MSで測定した（表8、表9）。筋肉、肝臓及び心臓では、全ての時点において定量限界未満であった。（IT申請資料，2020）

表8. 牛にルバベグロンを14日間混餌投与（飼料中濃度1.4 ppm）後の試料中のルバベグロン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後 時間	最終投与後日数				
	10	1	2	4	6	8
第一胃	<0.003～ 0.00912(4)	<0.003～ 0.00555(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
第二胃	0.00569～ 0.0110(4)	0.00492～ 0.0130(4)	<0.003～ 0.00399(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
第三胃	0.01030～ 0.0222(4)	0.00873～ 0.0137(4)	0.00548～ 0.0121(4)	<0.003～ 0.00447(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
第四胃	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003～ 0.00513(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
小腸	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
大腸	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
舌	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.003 mg/kg

表9. 牛にルバベグロンを14日間混餌投与（飼料中濃度5 ppm）後の試料中のルバベグロン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後 時間	最終投与後日数				
	10	1	2	4	6	8
第一胃	0.0192～ 0.0311(4)	0.00625～ 0.0143(4)	0.00562～ 0.00761(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
第二胃	0.0182～ 0.0241(4)	0.0108～ 0.0189(4)	0.00994～ 0.0139(4)	<0.003～ 0.00739(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
第三胃	0.0271～ 0.0803(4)	0.0157～ 0.0330(4)	0.0119～ 0.0342(4)	0.00671～ 0.00904(4)	<0.003～ 0.00580(4)	<0.003(4)
第四胃	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
小腸	<0.003～ 0.00565(4)	<0.003～ 0.00349(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
大腸	<0.003～ 0.00360(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)
舌	0.00335～ 0.00397(4)	<0.003～ 0.00383(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)	<0.003(4)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.003 mg/kg

表9の残留試験結果から、第一胃、第二胃及び第三胃について、最終投与10時間後におけるルバベグロンの濃度の平均値+3×標準偏差（SD）を算出した（表10）。

表10. 牛の試料中のルバベグロン濃度の推定値

試料	最終投与後時間	ルバベグロン濃度 (mg/kg)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	SD ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	平均値+3SD ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	平均値+3SD (mg/kg)
			対数変換値			逆対数変換値
第一胃	10	0.0192, 0.0222, 0.0249, 0.0311	3.177	0.204	3.788	0.0442
第二胃	10	0.0182, 0.0210, 0.0234, 0.0241	3.070	0.127	3.452	0.0316
第三胃	10	0.0271, 0.0342, 0.0349, 0.0803	3.693	0.476	5.121	0.168

5. 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、食品安全委員会あて意見を求めたルバベグロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.16 mg/kg 体重/day

（動物種） ヒト

（投与方法） カプセル経口

（試験の種類） 用量漸増単回投与試験

（期間） 不明

安全係数：50

ADI：0.0032 mg/kg 体重/day

安全係数については、今回はヒトの試験データを根拠として用いるため、種間の差異を考慮する必要はなく、個体間の差異を考慮して適切な安全係数を用いることとする。また、試験の妥当性等（当該NOAELは少数の過体重の被験者への漸増単回投与の結果から決定した値であること、主要臓器に対する影響であり、血圧や心拍数が減少していること）を勘案して、追加の安全係数5を用いる。

6. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国及びカナダにおいて牛に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ルバベグロンとする。

ルバベグロン以外の測定可能な代謝物はないことから、ルバベグロンを残留の規制対象とする。

なお、米国及びカナダにおいても、ルバベグロンを残留の規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価対象

ルバベグロン及びルバベグロン由来の代謝物を含む総残留物とする。

ルバベグロン由来の代謝物がルバベグロンと同程度の毒性を持つと仮定して、総残留物を暴露評価対象とした。

(4) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	10.2
幼小児 (1～6歳)	0.2
妊婦	65.2
高齢者 (65歳以上)	7.9

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案/総残留比×各食品の平均摂取量

総残留：動物医薬品の投与に起因する残留物。

暴露評価は、食品中に残留するルバベグロン由来の残留物の全てがルバベグロンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるルバベグロンの割合（総残留比）は、表11のとおりと仮定した。

表11. 牛の試料中のルバベグロンの総残留比及び総残留濃度

試料	基準値案 (mg/kg)	総残留比 ^{注)}	総残留濃度 (mg/kg)
筋肉	0.01	1	0.01
脂肪	0.01	1	0.01
肝臓	0.01	0.0057	1.754
腎臓	0.01	0.0118	0.847
食用部分	0.2	0.0057	35.09

注) 総残留比は表1及び表2をもとにルバベグロンの平均残留濃度/TRRの平均濃度で算出した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.01		IT			推:0.00198(n=6)(最終投与12時間後)
牛の脂肪	0.01		IT			<0.0012(n=6)(最終投与12時間後)
牛の肝臓	0.01		IT			推:0.00673(n=6)(最終投与24時間後)
牛の腎臓	0.01		IT			推:0.00767(n=6)(最終投与24時間後)
牛の食用部分	0.2		IT			推:0.168(n=4)(最終投与10時間後)(第三胃)

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「承認有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートトランス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
「残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留濃度であることを示している。

ルバベグロンの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値 ^{注)} (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉*	0.01	0.01	0.15	0.10	0.21	0.10
牛の脂肪*	0.01	0.01				
牛の肝臓	0.01	1.754	0.2	0.0	2.5	0.0
牛の腎臓	0.01	0.847	0.00	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.2	35.09	17.5	0.0	119.3	14.0
計			17.9	0.10	122.0	14.1
ADI 比 (%)			10.1	0.2	65.2	7.9

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

*各部位のうち、最も高い値を用いた。

注) 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

(参考)

これまでの経緯

令和	2年	10月	21日	インポートトレランス申請
令和	2年	11月	11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和	3年	9月	29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について通知
令和	4年	3月	7日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和	4年	3月	10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

● 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]

- 穂山 浩 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤 くみ子 学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵 雅之 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室准教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事

(○：部会長)

答申（案）

ルバベグロン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
牛の食用部分 ^{注1)}	0.2

注1) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。