

すとされている。ラクトパミンは構造上、酸化されてラクトパミンカテコールを生じる可能性がある。*In vitro* で観察された弱い染色体傷害に酸化傷害が関与する可能性を検討するため、いくつかの特殊な試験が実施されている。

#### 【マウスリンパ腫細胞培養液中のラクトパミン及びラクトパミンカテコールの分析】<sup>(65)</sup>

*In vitro* におけるラクトパミンからのラクトパミン-カテコールの生成が検討されている。マウスリンパ腫 L1578Y 細胞(TK3.7.2C)培養系にラクトパミン、S9、抗酸化剤、カテコールメチル転移酵素等を次の通り単独または同時に処理し、ラクトパミンカテコールを分析した。なお、カテコールメチル転移酵素は不安定なカテコールの検出を容易にするために加えられている。

- 1) ラクトパミン 350 $\mu$ g/mL $\pm$ S9
- 2) ラクトパミン 350 $\mu$ g/mL+NAC<sup>f</sup>1000 $\mu$ g/mL $\pm$ S9
- 3) ラクトパミン 350 $\mu$ g/mL+SAM<sup>g</sup>435 $\mu$ g/mL+ COMT<sup>h</sup>80 単位 $\pm$ S9
- 4) ラクトパミン 350 $\mu$ g/mL+NAC1000 $\mu$ g/mL+SAM435 $\mu$ g/mL+COMT80 単位 $\pm$ S9

ラクトパミンカテコールの蓄積は、2) 及び4) の+S9 条件下でのみ認められ、他の処理条件ではわずかであった。また、2) と4) では2) でより多く蓄積されている。S9 単独処理はラクトパミンカテコールの蓄積に関与せず、抗酸化剤である NAC は S9 存在下でラクトパミンカテコールの蓄積をかえて増加させた。S9 非存在下でも少量のカテコールが生成されたが、遺伝毒性を説明できるものではないとされている。

#### 【マウスリンパ腫細胞の前進突然変異誘発性に及ぼす他の化学物質の影響】<sup>(66)</sup>

マウスリンパ腫細胞(L1578Y TK<sup>+/+</sup>)遺伝毒性試験の一部に陽性結果が得られたことから、細胞の酸化状態に影響を与える様々な化学物質による、阻害または促進効果が検討されている。化学物質として、アスコルビン酸、プロプラノロール、SOD<sup>k</sup>、カタラーゼ<sup>l</sup>、SOD/カタラーゼ、3, 5-ジイソプロピルサリチル酸銅<sup>m</sup>、NAC、N, N'ジフェニル-1, 4-フェニルジアミン<sup>n</sup>、BSO<sup>o</sup>を用いている。また、SOD/カタラーゼを除き、S9 の非存在下で実施した。

ラクトパミンの変異原性は、アスコルビン酸、SOD、プロプラノロールで軽減されなかったが、NAC、カタラーゼ(-S9)により軽減された。カタラーゼの軽減作用は+S9 では認められなかった。また、BSO は変

<sup>f</sup> N-アセチル-L-システイン：グルタチオンの前駆体で強い抗酸化力を有する

<sup>g</sup> S-アデノシル-L-メチオニン：メチル基転移酵素の補酵素として働く

<sup>h</sup> カテコール-O-メチル基転移酵素：水酸化カテコールをメチル化する酵素

<sup>i</sup> ここでは水溶性の抗酸化剤の代表として使用

<sup>j</sup>  $\beta$ -遮断薬

<sup>k</sup> Superoxide Dismutase：活性酸素の1種であるスーパーオキシドアニオン2分子から酸素と過酸化水素を生じる反応を触媒する酵素。ここでは、活性酸素のスキャベンジャー

<sup>l</sup> 過酸化水素の分解を触媒する酵素

<sup>m</sup> スーパーオキシドアニオンを過酸化水素と水に分解する能力を有する

<sup>n</sup> ここでは脂溶性の抗酸化剤の代表として使用

<sup>o</sup> L-buthionine-[S, R]-sulfoximine：グルタチオン産生を抑制する

異原性を増幅しなかった。

さらに、エピネフリン誘発変異原性についても同様に検討されている。アスコルビン酸、SOD、3,5-ジイソプロピルサリチル酸銅、NAC、N,N'ジフェニル-1,4-フェニルジアミンを用い、S9非存在下での試験結果をラクトパミンにおける結果と比較した。エピネフリンの変異原性はNACの他、アスコルビン酸によっても軽減され、ラクトパミンの挙動と差異が認められている。

結果は錯綜しているが、一部の試験で抗酸化剤が染色体異常を軽減したこと、また、ラクトパミンが培養液中でカテコールに酸化されたことを考慮すると、*in vitro* で認められた弱い染色体傷害性には、酸化ストレスが何らかの形で関与している可能性がある。

ただし、この染色体傷害性の作用機作については、さらに解明すべきと考える。

以上を総合的に判断すると、*in vitro* で染色体異常誘発性を示唆する報告があるものの、*in vivo* における小核試験等で陰性であり、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

#### (6) 心臓血管系に対する特殊毒性試験

慢性毒性試験等の結果より、塩酸ラクトパミンの投与において観察される毒性及び生理影響のうち、最も鋭敏に観察されるのは、心臓血管系に対する作用と考えられる。このため、動物種間の感受性も含めて、一連の特殊毒性試験がイヌ、サル及びヒトにおいて実施されている。

##### ①麻酔下のイヌにおける心臓血管系への急性作用<sup>(67)</sup>

ペントバルビタール(30mg/kg 体重)麻酔下のビーグル犬(雌雄各2匹)に塩酸ラクトパミン0.035mg/kg 体重を10分間かけて静脈内投与し、投与前5分間及び投与期間中を含め40分間の血流動態をモニターした。なお、実験中に死亡した動物は認められなかった。

心拍数は、投与中に65%増加し、観察期間中は少なくとも50%増加の水準が維持された。

動脈圧は、平均では投与開始と共に対照のおよそ半分に急激に低下し、その後は徐々に回復したが、観察終了時でもおよそ25%の低下が認められた。収縮期と拡張期では圧降下の程度は拡張期においてより大きく、結果として脈圧が増大していた。拡張期の脈圧は観察期間後期にはほぼ正常に回復したが、収縮期では徐々に回復しているものの、観察終了時でもおよそ20%の低下が認められた。

心拍出量<sup>p</sup>(Cardiac Output)は、投与開始とともに対照と比較して急激におよそ50%増加し、観察期間中を通じて対照に比べおよそ40%増加の水準が維持された。

一回拍出量<sup>q</sup>(Stroke Volume)は投与開始時に一過的におよそ12%増加したが、その後は低下に転じ、最大で対照と比べておよそ18%低下し、観察中は低下傾向が続いた。一過的なSVの増大は主として心拍数の増加によるものと考えられた。

全末梢抵抗<sup>r</sup>(Total Peripheral Resistance)は、投与開始直後に急激におよそ65%低下した。その後は徐々に回復し、観察終了時には50%低下にまで回復した。

大動脈流量ピーク(Peak Flow)は投与直後に急激におよそ90%増加し、その後は観察期間終了時まで70%前後の増加で安定した。

<sup>p</sup> Cardiac Output ; 1分間に心臓が送り出す血液の量。心機能評価の基本的指標となる。

<sup>q</sup> Stroke Volume ; 1心拍で駆出される血液の量。

<sup>r</sup> 細動脈壁の平滑筋の収縮・弛緩による動脈径の変化に応じて血流の受ける抵抗。

駆出期(Ejection Period)は投与開始から急激におよそ27%短縮し、観察期間中はその傾向が維持された。流量ピーク到達時間(Time to Peak)の変化はわずかで一定の傾向はみられなかった。

## ②覚醒下のイヌへの経口投与による心臓血管系に対する急性作用<sup>(68)</sup>

ビーグル犬(雌雄各4匹/群)にカプセル入り塩酸ラクトパミンを単回経口(0, 0.002, 0.050, 0.125mg/kg 体重)投与し、投与前2時間から投与後24時間にかけて、血流動態をモニターした。それぞれの動物に3日程度のインターバルをおいて0-0.125mgの全ての用量を投与し、観察した。インターバル後には前回の投与のキャリーオーバーは認められなかった。なお、実験中に死亡した動物は認められなかった。

一般的臨床症状では、0.050mg以上投与群で腹部皮膚に紅斑が認められた。

心拍数は、0.050mg以上の投与で投与後2時間をピークとして用量依存的に増大した。この増大は翌朝には回復した。0.002mg投与では変化は認められなかった。

左心室の変力性(Left Ventricular Inotropic State)は、心拍数と同様の変化を示し、0.050mg以上の投与で投与後2時間をピークとして用量依存的に増大した。この増大は投与6時間後まで有意であった。0.002mgの投与では変化は認められなかった。

動脈圧<sup>u</sup>(Arterial Pressure)は、平均、収縮期、拡張期とも0.050mg以上の投与で用量依存的に低下し、その度合いは収縮期で大きかった。いずれも投与6時間後まで有意であった。0.002mgの投与では変化は認められなかった。0.050mgでは脈圧<sup>v</sup>(Pulse Pressure)には有意な差は認められなかった。

心電図波形には、投与に関連した変化はみられなかった。

本試験におけるNOELは0.002mg/kg体重であった。

## ③麻酔下のサルにおける血流力学的影響<sup>(69)</sup>

ペントバルビタール(30mg/kg体重)麻酔下のアカゲザル(雌雄各2匹)に塩酸ラクトパミン0.035mg/kg体重を10分間かけて静脈内投与し、投与前5分間及び投与期間中を含め40分間の血流動態をモニターした。なお、実験中に死亡した動物は認められなかった。

心拍数は、投与中におよそ20%増加し、観察期間中を通じてこの状態が維持された。

動脈圧は、投与中に収縮期で軽度の増加が認められた他に変化は認められなかった。

心拍出量は、投与開始とともに対照と比較して急激におよそ35%上昇した。10分間の投与終了後からは観察終了時まで徐々に低下した。

一回拍出量は投与中に一過的におよそ14%増加したが、その後は徐々に回復し、観察終了時にはもとの水準まで回復した。

全末梢抵抗は、投与開始直後におよそ30%低下し、その後は徐々に回復した。

大動脈流量ピークは投与中におよそ80%まで増加し、その後は徐々に回復した。

駆出期は投与開始から急激におよそ18%短縮し、観察期間中はその水準が維持された。

流量ピーク到達時間の変化はわずかで一定の傾向はみられなかった。

<sup>68</sup> 心室から大動脈へ血液が駆出している期間をいう。

<sup>69</sup> 心筋収縮力の変化をいう

<sup>u</sup> 通常血圧と同義

<sup>v</sup> 収縮期と弛緩期の血圧の差

#### ④覚醒及び麻酔下のサルにおける血流力学的影響<sup>(70)</sup>

覚醒またはケタミン(50mg/kg 体重)麻酔下のアカゲザル(雄各2匹/群)に塩酸ラクトパミン0.035mg/kg 体重を10分間かけて静脈内投与した。覚醒状態のサルについては、投与前5分間及び投与期間中を含め360分間の血流動態をモニターした。麻酔下のサルについては、投与前5分間及び投与期間中を含め40分間の血流動態をモニターした。なお、実験中に死亡した動物は認められなかった。

心拍数は、覚醒状態では投与中の10分間に対照の水準(120拍/分)から最大190拍/分にまで増加し、その後は対照群の水準まで急速に低下した。一方、麻酔下では10分間の投与の終わりには214拍/分にまで増加し、その後も若干低下したものの観察期間中上昇した状態が続いた。

動脈圧は、覚醒状態では投与開始直後から収縮期圧の上昇に伴って上昇し、約8分後にピークとなった後、90分間で徐々に対照の水準まで降下した後、安定した。麻酔下では投与開始直後から収縮期圧の上昇及び拡張期圧の低下により上昇した。収縮期圧の上昇は観察期間中緩やかに上昇しつづけた。拡張期圧の低下は、収縮期圧の上昇より軽度で、観察期間中に回復した。

#### ⑤ヒトボランティアにおける心臓血管系の作用<sup>(16)</sup>

6名の健常男性ボランティア(体重; 67.8kg-79.6kg, 平均75.5kg)について、プラセボを対照とした単純盲検法により、5用量(5, 10, 15, 25, 40mg)を単回漸増投与計画法(1日のインターバルを置いて投与量を漸増)によりカプセルを用いて経口投与し、投与直前及びその後1時間毎に8時間まで、心臓血管系機能に関するパラメーターを測定した。

臨床的な有害影響として、40mgの投与で心拍数増加(4/5)、動悸(Sensation of Heart Pounding; 1/5)、感覚異常(1/5)、口の渇き(1/5)が、25mgの投与で心拍数増加(3/6)、動悸(3/6)が、15mgの投与で心拍数増加(2/6)、動悸(1/6)が、認められた。10mg以下の投与では投与に起因した影響は認められなかった。なお、6名の内1名は25mgの投与で心機能に悪影響が認められたため40mgの投与を中止した。

心臓血管系のパラメーターについては、測定したいずれのパラメーターも投与後1時間以内にその影響は最大となり、その後は徐々に低下していく傾向を示した。5mgの投与ではいずれのパラメーターにも異常は認められなかった。10mg投与で認められた影響はいずれも軽微であったが、主要な指標として電気機械収縮時間(Electromechanical Systole)<sup>w</sup>、左心室駆出時間(Left Ventricular Ejection Time)<sup>x</sup>、円周方向短縮速度(Vcf)<sup>y</sup>に影響が認められた。15mg以上の投与では心拍数、心拍出量、収縮期血圧、弛緩期血圧といった心臓血管系のパラメーターに影響が認められた。

心拍数では、15mg以上の投与でそれぞれおよそ20, 30, 50回/分の増加が、心拍出量ではそれぞれおよそ35, 55, 90%の増加が、電気機械収縮ではそれぞれ10, 14, 19%の減少が認められた。パラメーター測定の結果からは、NOELとして5mg/ヒトが得られたが、資料作成者はさらにこれら3つのパラメーターについて統計的解析を行い、NOEL、その信頼区間(95%)、さらにそれらの総合値を求め、0.099mg/kg 体重というNOELを算出している。

<sup>w</sup>心電図のQRS群の初めから、心音図の第2心音の最初の振動までの期間をいう。

<sup>x</sup>左心室から実際に血液が駆出されている時間

<sup>y</sup> Circumferential fiber shortening velocity; 駆出期の心筋収縮速度を示す指標。心筋の収縮力を表す代表的な指標。

## ヒトにおける心臓血管系機能に関する各種パラメーターの最大無作用量

パラメーター	最大無作用量 (mg/kg)	信頼区間(mg/kg)	
		下限	上限
電気機械収縮	0.093	0.044	0.141
心拍数	0.116	0.062	0.169
心拍出量	0.083	0.035	0.132
総合値	0.099	0.092	0.106

塩酸ラクトパミンは、イヌには特に拡張期の動脈圧に典型的に認められるように、急性の動脈圧の降下をもたらすが、ヒト及びサルには収縮期の動脈圧に認められるように、むしろ動脈圧の上昇をもたらすことが示された。ヒトの心臓血管系に対する作用は、イヌと比較してサルに類似していると考えられる。ただし、この差が生じるメカニズムの詳細については不明である。

以上の結果から、本試験における NOEL は 5mg/ヒトであるが、これを、被験者の平均体重 75.5kg で補正し、0.066mg/kg 体重と判断された。

### (7)特殊毒性

#### 【魚類、水中生物を用いた短期毒性】

ニジマス稚魚、ブルーギル稚魚、ミジンコを用いて水中生物に対する毒性影響が検討された。飼育水槽内に塩酸ラクトパミンを溶解し、魚類は 96 時間、ミジンコは 48 時間飼育し、遊泳行動、死亡の有無等を観察した。

ニジマス稚魚では 48.2mg/L まで死亡ないし遊泳行動の異常は認められなかった<sup>(71)</sup>。

ブルーギル稚魚では 191mg/L まで死亡ないし遊泳行動の異常は認められなかった<sup>(72)</sup>。

ミジンコでは 9.34mg/L まで不動化(immobilization<sup>2</sup>)は認められなかった<sup>(73)</sup>。

#### 【鳥類を用いた短期毒性】

##### ①マガモ雛への混餌投与試験<sup>(74)</sup>

マガモ雛に塩酸ラクトパミンを 5 日間混餌投与し、体重、飼料摂取量、行動異常等を観察した。高用量では飼料摂取量の減少や体重の低値が認められたが、1.12g/kg 体重までの投与ではこれらを含め異常は認められなかった。なお、試験期間中死亡は認められなかった。

##### ②コリンウズラへの強制経口投与試験<sup>(75)</sup>

コリンウズラに塩酸ラクトパミンを強制経口投与し、その後 14 日間、体重、飼料摂取量、行動異常等を観察した。高用量では死亡例、その他にも飼料摂取量の減少、体重の低値、嗜眠、下痢が認められたが、90mg/kg 体重以下の投与では、一過性の下痢を除き異常は認められなかった。

##### ③コリンウズラ雛への混餌投与試験<sup>(76)</sup>

コリンウズラ雛に塩酸ラクトパミンを 5 日間混餌投与し、体重、飼料摂取量、行動異常等を観察した。高用量では死亡例、飼料摂取量の減少や体重の低値が認められたが、48mg/kg 体重までの投与ではこれらを含め異常は認められなかった。

#### 【モルモットを用いた皮膚感作性】<sup>(77)</sup>

アルビノ Hartley モルモット(雌雄各 40 匹)を用いて、塩酸ラクトパミンによる遅延型皮膚過敏症の評価

<sup>2</sup> 運動の停止ないしは異常な運動

を行った。対照群(誘導; アジュバント+ビーケル、暴露; アジュバント+ラクトパミン)と試験群(誘導・暴露とも; アジュバント+ラクトパミン)を設定した。遅延型皮膚過敏症の病変がラクトパミン処理群の19匹中11匹(約58%)で認められた。対照群では20匹中0匹であった。この感作率は、Magnusson と Kligman による5段階分類では、「中等度」(グレードⅢ<sup>aa</sup>)と判定された。

【ウサギを用いた眼刺激性試験】<sup>(32)</sup>

ニュージーランドホワイトウサギ(雌雄各3羽)を用いて塩酸ラクトパミンの眼刺激性を評価した。塩酸ラクトパミン23mgを滴下後、すべてのウサギで1時間以内に中等度の角膜混濁、軽度から著しい虹彩炎、軽度から中等度の結膜炎が認められた。角膜及び虹彩の炎症は7日以内に6例中5例で消失し、残りの1例も14日以内には消失した。

【微生物学的影響に関する特殊試験】<sup>(78)</sup>

塩酸ラクトパミンが抗菌活性を有するかを確認するため、55菌株(36株の好気性グラム陽性・陰性菌及び19株の嫌気性グラム陽性・陰性菌)に対する最小発育阻止濃度(MIC; µg/mL)を寒天平板希釈法により求めた。

塩酸ラクトパミンと陽性対照物質について、好気条件下の培養では0.5~128µg/mLの範囲の系列希釈培地、嫌気性条件下の培養では0.008~256µg/mLの範囲の系列希釈培地を調製した。

塩酸ラクトパミンの好気性菌に対する抗菌活性

菌種 (株)	ラクトパミン MIC (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> (X1.1)	>128
<i>Staphylococcus aureus</i> (V41)	>128
<i>Staphylococcus aureus</i> (X400)	>128
<i>Staphylococcus aureus</i> (S13E)	>128
<i>Staphylococcus epidermis</i> (Epi)	>128
<i>Staphylococcus epidermis</i> (222)	>128
<i>Streptococcus agalactiae</i> (C203)	>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PARK)	>128
<i>Streptococcus group d</i> (X66)	>128
<i>Streptococcus group d</i> (2041)	>128
<i>Haemophilus influenzae</i> (sens)	>128
<i>Haemophilus influenzae</i> (res)	>128
<i>Escherichia coli</i> (N10)	>128
<i>Escherichia coli</i> (EC14)	>128
<i>Escherichia coli</i> (TEM)	>128
<i>Klebsiella</i> (X26)	>128
<i>Klebsiella</i> (KAE)	>128
<i>Klebsiella</i> (X68)	>128

菌種 (株)	ラクトパミン MIC (µg/mL)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (C32)	>128
<i>Enterobacter aerogenes</i> (EB17)	>128
<i>Enterobacter cloacae</i> (EB5)	>128
<i>Enterobacter cloacae</i> (265A)	>128
<i>Salmonella</i> (X514)	>128
<i>Salmonella</i> (1335)	>128
<i>Pseudomonas</i> (X528)	>128
<i>Pseudomonas</i> (X239)	>128
<i>Pseudomonas</i> (PS18)	>128
<i>Pseudomonas</i> (PS72)	>128
<i>Serratia</i> (X99)	>128
<i>Serratia</i> (SE3)	>128
<i>Shigella sonnei</i> (N9)	>128
<i>Proteus morgani</i> (PR15)	>128
<i>Proteus inconstans</i> (PR33)	>128
<i>Proteus rettgeri</i> (C24)	>128
<i>Citrobacter</i> (CF17)	>128
<i>Acinetobacter</i> (AC12)	>128

<sup>aa</sup> I (0-8%)、II (9-28%)、III (29-64%)、IV (65-80%)、V (81-100%)。なお、EUでは、動物に対して30%以上の感作率を示すものには、「皮膚接触により感作の可能性がある」と表示するよう規定されている。

塩酸ラクトパミンの嫌気性菌に対する抗菌活性

菌種(株)	ラクトパミン MIC (μg/mL)
<i>Clostridium difficile</i> (2994)	>256
<i>Clostridium perfringens</i> (81)	>256
<i>Clostridium septicum</i> (1128)	>256
<i>Eubacterium aerofaciens</i> (1235)	>256
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i> (1302)	>256
<i>Peptococcus prevotii</i> (1281)	>256
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (1302)	>256
<i>Peptostreptococcus intermedius</i> (1264)	>256
<i>Propionibacterium acnes</i> (79)	>256
<i>Bacteroides fragilis</i> (111)	>256

菌種 (株)	ラクトパミン MIC (μg/mL)
<i>Bacteroides fragilis</i> (1877)	>256
<i>Bacteroides fragilis</i> (1936B)	256
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (1438)	>256
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> (1856/28)	>256
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> (2736)	>256
<i>Bacteroides vulgatus</i> (1211)	128
<i>Bacteroides corrodens</i> (1874)	>256
<i>Fusobacterium symbiosum</i> (1470)	>256
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (6054A)	>256

その結果、塩酸ラクトパミンはいずれの菌株に対しても $\geq 128\mu\text{g/mL}$ のMICを示したことから、本剤は一般的な好気性及び嫌気性のグラム陽性・陰性の各菌種に対して殆ど抗菌活性を示さないことが明らかとなった。

(8)有効性について

【ブタに対する有効性について】<sup>(3)</sup>

塩酸ラクトパミンは、FDA やオーストラリアにおいては、少なくとも 16%の粗蛋白質を含んだ飼料に 5-20ppm(4.5-18g/ton)を体重 68-109kg の間給与するとされている。

効果を検証するために 16%の粗蛋白質を含んだ飼料に塩酸ラクトパミンを所定の濃度(0, 5, 10, 15, 20 ppm)で混合、あるいは 13%の粗蛋白質を含んだ飼料に 0, 20ppm の塩酸ラクトパミンを混合した飼料を仕上げ期間の間給与し、増体重、飼料摂取量、飼料効率等を調査した。同様の試験が 4 機関で独立して実施され、個別あるいは総合して検討された。

16%の粗蛋白質を含んだ飼料を投与した群では、いずれの用量においても増体重、飼料効率の改善が認められた。一方、13%の粗蛋白質を含んだ飼料を投与した群では統計的に有意な差は認められなかった。13%粗蛋白質飼料投与群で有意差が認められなかったことについては、アミノ酸の不足によるのではないかと述べられている。

試験期間を通じて投与に起因する有害影響は認められなかった。

【ウシに対する有効性について】<sup>(4)</sup>

塩酸ラクトパミンは、FDA においては、増体重と飼料効率改善の目的で飼料に 10-30ppm(9.0-27.0g/ton ; 100%ドライマターベース)を 28~42 日前から出荷直前まで給与、さらに赤身割合向上を目的とする場合は 12-30ppm(10.8-27.0g/ton)を同様に給与するとされている。

効果を検証するために飼料に塩酸ラクトパミンを所定の濃度(0, 10, 20, 30 ppm)で混合した飼料を出荷直前の 28 または 42 日間、畜牛、去勢雄牛、雌牛にそれぞれ給与し、増体重、飼料摂取量、飼料効率等を調査した。いずれの用量においても増体重、飼料効率の改善が認められた。

試験期間を通じて投与に起因する有害影響は認められなかった。