

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⁽⁶⁸⁾

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^s(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^v(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⁽⁶⁹⁾

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。

^s 心室から大動脈へ血液が駆出している期間をいう。

ⁱ 心筋収縮力の変化をいう

^u 通常血圧と同義

^v 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⁷⁰⁾

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¹⁶⁾

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)^{w)}、左心室駆出時間(Left Ventricular Ejection Time)^{x)}、円周方向短縮速度(Vcf)^{y)}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。

^{w)} 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。

^{x)} 左心室から実際に血液が駆出されている時間

^{y)} 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⁽⁷¹⁾。

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⁽⁷²⁾。

ミジンコでは 9.34mg/L まで不動化(immobilization²)は認められなかった⁽⁷³⁾。

【鳥類を用いた短期毒性】

①マガモ雛への混餌投与試験⁽⁷⁴⁾

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⁽⁷⁵⁾

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⁽⁷⁶⁾

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】⁽⁷⁷⁾

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

² 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+ビークル、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^{aa})と判定された。

【ウサギを用いた眼刺激性試験】⁽³²⁾

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】⁽⁷⁸⁾

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> (SI3E)	>128
<i>Staphylococcus epidermis</i> (Epil)	>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 morganii</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

^{aa} 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 prevoti</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】⁽³⁾

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】⁽⁴⁾

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。

(9) ヒトにおける知見について

【ヒトにおける β -作動薬の毒性影響】

β -作動薬は古くからヒト臨床に用いられており、その毒性影響として循環器系への影響(頻脈、血管拡張)、振戦、代謝影響(低カリウム血症、高血糖)がよく知られている。これらは薬剤の性質から予想できる症状であり、継続的な暴露により耐性が獲得されることが知られている。この耐性の獲得が受容体の感受性の低下によるものなのか、中枢神経系の適応なのかは明らかとなっていない。また、気管支過敏症や気管支炎との関連も示唆されている。これらの毒性影響の程度にはレセプターの遺伝的多型が関与しているとする報告もある^{(5),(79)}。蛋白質同化剤としてのクレンブテロール、あらゆる種類の β -2作動薬はドーピングの禁止薬物リストに記載されている⁽⁸⁰⁾。

また、過去に isoproterenol を高用量(2.5-5 倍)で使用していたイギリス、オーストラリアにおいて気管支喘息による死者の増加が認められている。これは心疾患の死亡率とも関連していた。fenoterol を高用量(200 μ g)で使用していたニュージーランドにおいては気管支炎喘息の死者の増加が認められたが、この喘息による死亡増加と fenoterol の使用との関連性には疑問を呈する報告もある。過剰な β -作動薬の使用(特に1.4canisters/月を超える場合)はリスクを増加させると報告されている⁽⁷⁹⁾。

このように、 β -作動薬の過剰使用にはリスクがあると考えられる。一方、最近の総説では、薬理学的に予想できる β -作動薬の影響は低酸素症または併発症が認められる場合を除き問題とされるものではなく、容易に耐性が獲得されると結論している⁽⁷⁹⁾。

また、ヒトにおける β -作動薬の使用に伴う毒性影響について、論文のサーベイランスが実施されているが、 β -作動薬の使用により平滑筋腫が誘導されたという報告はなかったとされている⁽⁸¹⁾。

3. 食品健康影響評価について

【対象動物に対する影響について】

対象動物であるウシ、ブタへの安全性については、亜急性毒性試験において臨床症状、体重(増体重)、飼料摂取量、飼料要求率、血液検査(赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量)、血液生化学検査(血糖、尿素窒素、クレアチニン、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、カリウム、塩素)、剖検(病理解剖検査、臓器重量測定)、病理組織検査が行われている。FDA ではブタでは20ppm、ウシでは90ppm まで有害影響は認められなかったと評価しており^{(3),(4)}、オーストラリアでは特に言及されていない⁽⁸²⁾。当調査会においては、これらの投与量においても血漿クレアチニン濃度の増加が認められており、これは毒性影響というより薬理作用と考えられるものの、厳密な意味での NOEL は求められていないと判断された。ただし、ブタの 20ppm(0.6mg/kg 体重/日)投与では個別の結果を対照群と比較した場合には統計学的な有意差は認められておらず、この投与量は NOEL の近傍であると考えられる。

【催奇形性について】

催奇形性については、ラットを用いて2世代繁殖試験を兼ねた試験が実施されている⁽⁴⁸⁾。奇形の発生率の上昇は親動物に影響が認められた最高投与量の 2000ppm(160mg/kg 体重/日)でのみ認められ、親動物及び児動物に対する NOAEL はその下の用量段階である 200ppm(15mg/kg 体重/日)であった。この他、非げっ歯類を用いた試験は報告されていない。

催奇形性の試験については、従来まで非げっ歯類(ウサギを推奨)における試験が要求されていたが、日欧米等の国際間で合意に向けた最終段階の調整が進められている最新の VICH の発生毒性試験ガイドライ

ン⁽⁸³⁾においては、ウサギとラットとの比較で催奇形性について多くの場合両動物種の反応性がほぼ同じであったこと、及びウサギがより高感受性を示した場合でもその差は10倍以内であったとする過去の知見の蓄積⁽⁸⁴⁾に基づき、ラットでまず試験を実施することを推奨し、この結果、催奇形性を誘発する投与量が特定でき、さらにその試験で得られたNOELがADI設定の根拠として用いられない場合は、第2の種における試験は必要ないとしている。日本においても本年「動物用医薬品関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日12-33農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知）の別紙第4、毒性試験法等のガイドラインが更新され、この方針が踏襲された。

塩酸ラクトパミンの催奇形性については、ラットにおける奇形の発生率の上昇は親動物に影響が生じた比較的高用量(160mg/kg 体重/日)でのみ認められることから、選択的な催奇形作用^{bb}ではないと考えられる。また、ラットで特定されたNOAEL(15mg/kg 体重/日)に、非げっ歯類がより高感受性であると仮定して安全係数10を考慮しても、この用量(1.5mg/kg 体重/日)と他の毒性試験等で認められているより低いNOEL(0.125mg/kg 体重/日)とにはまだ安全域があると考えられる。

これらのことから塩酸ラクトパミンについてはウサギの試験は必要でないと判断された。

【遺伝毒性について】

遺伝毒性試験については、*in vitro* で不定期DNA合成試験(ラット肝細胞)⁽⁵⁰⁾、Ames試験^{(51),(52),(53)}、染色体異常試験(培養ヒトリンパ球⁽⁵⁴⁾、培養ヒト全血リンパ球⁽⁵⁵⁾、CHO細胞⁽⁵⁶⁾)、前進突然変異試験(*Tk*)^{(57),(58),(59)}、*in vivo* で染色体異常試験(マウス骨髄)^{(60),(61)}、小核誘導試験(マウス⁽⁶²⁾、ラット骨髄⁽⁶³⁾)、姉妹染色体交換試験(チャイニーズハムスター骨髄)⁽⁶⁴⁾が実施されている。

In vitro では培養ヒトリンパ球の染色体異常試験及び前進突然変異分析(*Tk*)で陽性と判定される結果が得られている。しかしながら、これらの試験の内容を詳細に検討した結果次のような結論を得た。培養ヒトリンパ球の試験では、通常、染色体異常試験で認められない染色体切断(Chromosome break)が陽性対照を含めて多数観察されており、試験の質に疑義が認められた。また、統計学的には有意となるものの、異常細胞の割合はいずれも10%を超えていなかった。培養ヒト全血リンパ球では、高濃度で弱い染色体異常の誘発が認められているに過ぎない(1000µg/mL で16.5%)。CHO細胞で観察されたdiplochromosomeはendoreduplicationの徴候であると説明されている。このendoreduplicationは倍数性の一種で、gene balanceに異常を生じる変化ではないため、昨今では重篤な異常ではないと見なされている。一方、前進突然変異分析(*Tk*)については特に+S9では陽性所見(小コロニーの増加)が複数の試験で認められており、-S9の場合も、+S9の場合も、そのメカニズムとして染色体異常が示唆されている。以上の結果から、塩酸ラクトパミンは*in vitro* で染色体異常を誘発することが示唆されたが、強いものではない。

In vivo では、マウス骨髄の染色体異常試験、マウス骨髄の小核誘導試験、チャイニーズハムスター骨髄の姉妹染色体交換試験では明確に陰性の所見が得られている。一方、ラット骨髄の小核誘導試験では、50～200mg/kgの傾向検定で有意となっており、FDAはこの傾向検定をもって50～200mg/kgで染色体異常が認められたと記している。しかしながら、この内容を詳細に検討すると、個々の用量と対照の比較では有意差はなく、背景対照との比較でも大きな差は認められていなかった。さらに追加で実施された400及び600mg/kgの試験では染色体異常の誘発は認められていない。これらのことを考慮すると、ラット骨髄の小核試験についても結果は陰性と判断され、*in vivo* において塩酸ラクトパミンは遺伝毒性を示さないと考えられる。

以上のように、塩酸ラクトパミンは、*in vitro* で染色体異常を誘発することが示唆されたが、*in vivo* にお

^{bb} 母体毒性のないところで起こる催奇形性

ける3種の試験ではいずれも陰性を示した。これらを総合的に考慮した結果、塩酸ラクトパミンは生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと判断された。

なお *in vitro* において認められる弱い染色体傷害性には酸化ストレスが関与している可能性が示唆されているが、それだけでは十分に説明できず、さらに解明すべき問題として残されている。

【発がん性について】

慢性毒性試験については、イヌで1年間⁽⁴¹⁾、マウスで21ヶ月間⁽⁴²⁾、ラットで2年間⁽⁴⁶⁾、サルで1年間⁽⁴⁷⁾の試験が実施されている。このうち発がん性については、マウスの21ヶ月間及びラットの2年間で子宮平滑筋腫の発生が認められている。

β -作動薬については、げっ歯類に子宮あるいは卵巣間膜に平滑筋腫を発生することが知られており、申請者が第三者機関に依頼した β -作動薬の発がん性に関する論文のサーベイランスにおいては⁽⁸¹⁾、soterenol、mesuprine、medroxalol、salbutamol、metaproterenol、terbutaline、salmeterol、bitolterol、pirbuterolの9種のうち、最後の2種を除いたすべてでマウスあるいはラットで子宮あるいは卵巣間膜に平滑筋腫を発生したとする報告が認められた。metaproterenol はさらにマウスに肝細胞腫瘍を発生させたとされている。

これらのことから、げっ歯類の子宮あるいは卵巣間膜の平滑筋腫の発生は、 β -作動薬に広く認められる作用であると考えられる。このうち medroxalol、sulbutamol、terbutaline について、平滑筋腫の誘導が β -受容体拮抗薬である propranolol により抑制されたとする報告があり^{(43),(44),(45)}、この β -作動薬の発がんの作用機作として β -受容体を介する反応であることが示唆されている。ラクトパミンについてこの抑制の確認は行われていないが、遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性発がん物質とは認められず、ラクトパミンの長期投与でげっ歯類に認められた子宮平滑筋腫の発生は遺伝子傷害によるものではないと考えられる。

なお、ヒトにおける β -作動薬の使用に伴う毒性影響について実施された論文のサーベイランスでは、 β -作動薬の使用により平滑筋腫が発生したという報告はないとされている⁽⁸¹⁾。

【循環器系への影響について】

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、最も鋭敏と考えられるのは循環器系に対する影響と考えられる。このため、塩酸ラクトパミンの試験においては、通常の毒性試験ガイドラインで規定されている試験の他に心拍数、血圧、心電図等の循環器系に対する影響を観察した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。

イヌについては1年間慢性毒性試験⁽⁴¹⁾において循環器系への影響についてのNOELは求められなかったが、さらに低用量について急性作用が検討され0.002mg/kgのNOELが求められている⁽⁶⁸⁾。なお、この次の用量段階は0.050mg/kgと幅があり、真のNOELは0.002-0.050mg/kgの間にあると思われる。サルについては1年間慢性毒性試験において循環器系への影響を含めNOEL 0.125mg/kg 体重/日が求められている⁽⁴⁷⁾。ヒトにおいては6名のボランティアに対し0, 5, 10, 25, 40mgの単回漸増投与計画法で心臓血管系機能に関するパラメーターが調べられ、心拍数、血圧、動悸等に影響が認められたのは25mg以上の投与であったが、電気機械収縮時間、左心室駆出時間、円周方向短縮速度といったパラメーターには、10mgでも影響が認められたことから、NOELは5mg/ヒトと判断された⁽⁷¹⁾。

単純な数値の比較では、イヌで最も低い用量で影響が認められている。しかしながら、ラクトパミンに関する影響の内容を詳細に検討すると、イヌでは、特に拡張期の動脈圧に顕著な降下や皮膚発赤が観察されているのに対し、ヒトでは皮膚発赤は認められず、動脈圧は逆に上昇している等、反応に β -アドレナリン受容体の分布の差に起因すると思われる差異が認められている。一方、サルにおいて認められた所見は、ヒトと類似していた。