

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

	頁
(1) 効能・効果及びその設定根拠	437
(2) 用法・用量及びその設定根拠	440
(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠	442

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果及びその設定根拠

1) 内容

骨粗鬆症

2) 設定根拠

骨粗鬆症は骨量が減少し、かつ骨組織の微細構造が変化することにより、骨が脆くなり骨折しやすくなった病態である。そのため、骨粗鬆症治療の最終目標は骨折予防であるが、薬物治療の目標は骨量の増加である。

本剤の臨床試験を開始した当初、骨粗鬆症の診断基準は確立しておらず、各試験の開始当時の基準に準じて対象者を選択した。すなわち、本剤の前期第 Ⅲ 相（パイロット）試験 は「骨粗鬆症と診断された女性または骨減少を示す女性」を、後期第 Ⅲ 相試験 では「退行期骨粗鬆症及び閉経後骨減少または人工閉経後の女性」を、第 Ⅲ 相比較試験 は「退行期骨粗鬆症」を対象として実施した。

第 Ⅲ 相比較試験はアルファカルシドールを対照薬として実施し、骨量及び骨折発生頻度について評価した。48週間の治療期の後、本剤投与群における腰椎骨密度の平均増加率は6.14%と、アルファカルシドール群の1.41%と比して有意（ $p<0.001$ ；t検定）な増加効果が示された。また、本剤投与群における胸・腰椎の新規骨折発生頻度は2年間で14.4%でアルファカルシドール群の15.4%に対する非劣性が立証された。さらに、安全性の評価では両群間に有意差はみられなかった。上記試験の結果、本剤は「骨粗鬆症」の効能を有するアルファカルシドールと同等の安全性を有すると同時に、骨量の増加効果においてより優れ、新規骨折発生の抑制においては少なくとも同等の有用性を示すことが確認された。

骨粗鬆症の診断基準は従来からいくつか提唱されており、その概念には混乱もみられたが、1995年日本骨代謝学会が骨粗鬆症診断基準検討委員会を設け、診断基準を作成し、翌1996年に原発性骨粗鬆症の診断基準（改訂版）が示された。この基準により、現在骨粗鬆症は「原発性骨粗鬆症」と「続発性骨粗鬆症」に大きく分類されるが、「原発性骨粗鬆症」の根幹は老人性骨粗鬆症と閉経後骨粗鬆症を合わせた「退行期骨粗鬆症」であると考えられている（表 設定 - 1）。

エチドロロン酸二ナトリウム錠は本剤と同じビスホスホネート系薬剤であるが、退行期骨粗鬆症を対象とした臨床試験を終了し、最近「骨粗鬆症」治療薬として市販された。

表 設定 - 1 原発性及び続発性骨粗鬆症の分類（日本骨代謝学会；1996年版）

原 発 性		閉経後骨粗鬆症 + 老人性骨粗鬆症 = 退行期骨粗鬆症 特発性骨粗鬆症（妊娠後骨粗鬆症等）
続発性	内分泌性	甲状腺機能亢進症、性腺機能不全、Cushing症候群
	栄養性	壊血病、その他（タンパク質欠乏、ビタミンA又はD過剰）
	薬物	コルチコステロイド、methotrexate（MTX）、ヘパリン
	不動性	全身性（臥床安静、対麻痺、宇宙飛行）局所性（骨折後等）
	先天性	骨形成不全症、Marfan症候群等
	その他	慢性関節リウマチ、糖尿病、肝疾患等

海外における本薬の主な適応症は「post menopausal osteoporosis」であるが、本邦とは診断名に対する概念が少し異なり、「老人性骨粗鬆症」をも包含すると考えられている。事実、海外における第 Ⅲ 相試験である米国試験（#035）、国際試験（#037）及び骨折発生頻度試験（FIT）においては、患者の年齢範囲（平均±標準偏差、n数）はそれぞれ45.0～82.0歳（64.6±7.0歳、n=478）、44.0～84.0歳（62.6±6.9歳、n=516）及び54.3～81.9歳（69.1±6.1歳、n=2,567）であり、多くの高齢者を含めた上で有効性・安全性の検討がなされている。「老人性骨粗鬆症」が独立した診断名として用いられていない海外と異なり、国内では日本骨代謝学会が発表した原発性骨粗鬆症の分類（1996年版）の中に、「閉経後骨粗鬆症」+「老人性骨粗鬆症」=「退行期骨粗鬆症」が示され、「閉経後骨粗鬆症」は「退行期骨粗鬆症」の一部として「老人性骨粗鬆症」と区別して位置付けられている。即ち、海外における「post menopausal osteoporosis」は、本邦における「退行期骨粗鬆症」（女性患者）に相当すると考えられる。

既承認薬における適応症の一覧は表 設定 - 2 に示す通りである。「閉経後骨粗鬆症」に該当する表現が用いられている品目はなかった。

表 設定 - 2 既承認薬における「骨粗鬆症治療薬」としての効能・効果

薬効群	薬剤名（販売名）	承認効能・効果
活性型ビタミンD ₃	アルファカルシドール （ワンアルファ） （アルファロール）	「骨粗鬆症」
	カルシトリオール （ロカルトロール）	「骨粗鬆症」
カルシトニン	エルカトニン （エルシトニン）	「骨粗鬆症」 「骨粗鬆症における疼痛」
	サケカルシトニン （サーモトニン） （カルシトラン）	「骨粗鬆症における疼痛」
エストロゲン	エストリオール （ホーリン） （エストリール）	「老人性骨粗鬆症」
骨代謝改善薬	イブリフラボン （オステン）	「骨粗鬆症における骨量減少の改善」
	エチドロン酸ナトリウム （ダイドロネル）	「骨粗鬆症」
カルシウム製剤	L - アスパラギン酸カルシウム （アスパラ - CA）	「骨粗鬆症におけるCa補給」
ビタミンK ₂	メナテトレノン （グラケー）	「骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善」

本剤は第Ⅲ相試験以降のいずれの試験においても、安全性と有効性（骨量増加効果、新規骨折発生の抑制）が確認されており原発性骨粗鬆症に対して臨床適用が可能と判断されたことから、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすべきと考えた。但し、治験実施計画書上は男性患者も受け入れられるようになっていたものの、本邦における男性患者が結果として少なかったことから、十分な検討がなされなかったので「効能・効果に関連する使用上の注意」として、男性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を明記することとした。

(2) 用法・用量及びその設定根拠

1) 内容

通常、成人にはアレンドロン酸として 5 mg を 1 日 1 回、毎朝起床時に水約 180 mL とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

2) 設定根拠

5 mg を 1 日 1 回とした根拠

骨粗鬆症と診断された女性または骨減少を示す女性を対象に、プラセボを対照とした本剤の 2.5mg 及び 10mg/日を用いて行われたパイロット試験の結果、各測定点において 2.5mg 群、10mg 群ともにプラセボ群に比較して腰椎骨密度の有意 ($p < 0.001$; Fisher's 制限付最小有意差検定) な増加が確認された。2.5mg 群と 10mg 群との間に差は認められなかった。一方、骨代謝パラメータのうち骨吸収を反映する尿中ピリジノリン (LP/Cr) は、各測定点において 2.5mg 群に比し 10mg 群における減少が大きかった。安全性評価においては、2.5mg 群、10mg 群ともにプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

この結果から、2.5mg 群と 10mg 群には腰椎骨密度に対する効果に大きな差はないと推定され、2.5mg 付近に至適用量があると判断した。また、10mg 群では骨代謝回転を必要以上に抑制するかも知れないとの懸念から、10mg は今後の至適用量の検討から除いた。

上記試験の結果、本剤の至適用量は 2.5mg 付近にあると考えられたので、至適用量を決定する目的で、プラセボを対照に本剤の 1 mg、2.5mg 及び 5 mg の 1 日 1 回 24 週間投与による後期第 Ⅲ 相試験を実施した。主要評価項目としては、骨粗鬆症診断の第一義的指標とされている腰椎骨密度を選択した。腰椎骨密度の測定結果は大腿骨骨密度測定に比較して精度及び再現性が良い。また、プロトコルを検討した中央委員会においても当時の骨密度測定技術によって大腿骨骨密度の測定は困難であると判断した。試験の結果、アレンドロネート投与により骨密度の変化率は用量依存的に増大することが確認され ($p < 0.05$; 単調増加による傾向検定)、5 mg 群のみがプラセボに比し有意 ($p = 0.001$; Rankits 変換後の Dunnet's 検定) に骨密度を増加させたこと、また、副作用の発現率はプラセボ群と本剤投与群とで差がなかったことから、本剤の至適用量は「5 mg/日」とであるとされた。

この決定の妥当性は、第 Ⅲ 相二重盲検比較試験において、対照薬であるアルファカルシドールに対して骨量の増加効果（変化率）が有意 ($p < 0.001$; t 検定) に優れ、新規骨折発生の抑制について非劣性が立証されたこと、また、長期投与試験の結果において、1 ～ 2 年間の本剤の投与により、5 ～ 8 % の腰椎骨密度の増加という薬効としては十分と考えられる成績が得られたことにより、裏付けられたものと考ええる。

なお、海外における本剤の用量は 10mg/日であり、その用量差については、ト・臨床試験の項「4. 海外データの利用について」(p.412) に詳述している。

毎朝起床時に投与し、少なくとも30分は飲食を避けることとした根拠

健康成人男子を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験の結果、朝食前投与を行った単回及び7日間連続投与試験と、朝食後3時間投与を行った14日間連続投与試験の尿中薬物排泄率を比較すると朝食後3時間投与の尿中薬物排泄率の方が低く、食事の影響により本剤の腸管からの吸収が抑制されるものと推察された。また、閉経後女性を対象とした前期第 Ⅲ 相プレパイロット試験の結果、朝食前2時間投与（単回）と朝食前30分投与（7日間連続）の尿中薬物排泄量を比較すると、7日間連続投与時の尿中薬物排泄量が有意（ $p<0.05$ ； t 検定）に低く、やはり本剤が食事の影響を受けやすいとの推察を支持する結果が得られた。

また、海外の臨床試験の結果、閉経後の女性における本剤のバイオアベイラビリティは、朝食前2時間投与の値を100%とした場合、30分または1時間前の投与では40%減少し、朝食と共に、あるいは朝食後2時間の投与では85%減少した。

以上、本剤は、食事の影響を受け、吸収が低下すると考えられるが、骨粗鬆症が長期投与を必要とする疾患であることから患者の服薬コンプライアンスを考慮し、通常の生活において最も食事の影響を受けにくいと思われる「起床時」に投与し、「少なくとも30分は飲食を避けること」を明記した。

水とともに投与し、飲食（水を除く）を避けることとした根拠

海外の臨床試験において、本剤の吸収に及ぼすブラックコーヒーもしくはオレンジジュースの摂取の影響を閉経後女性を対象として検討した結果、本剤10mgを経口投与後24時間までの尿中薬物排泄量は、投与と同時にコーヒーあるいはオレンジジュースを摂取すると約60%減少した。また、両飲料の吸収抑制作用には差がなかった。

本剤は水以外の飲料の影響を受け、吸収が低下すると考えられることから水のみで投与し、少なくとも30分は水以外の飲食を避けることとした。

服用後少なくとも30分は横にならないこととした根拠

本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、上部消化管粘膜に対して局所刺激症状を引き起こす可能性がある。患者の上体を起こし、コップ1杯の水（約180mL）とともに服用させることにより、本剤を速やかに胃内へ到達させ、上部消化管へとどまることを避けることが望ましいと考えられる。

海外の添付文書によると、食道における重度の有害事象が起こる危険性は本剤服用後横になった患者、本剤をコップ1杯の水とともに服用しなかった患者で高いと考えられ、「服用後少なくとも30分は横にならない」という用法を遵守することで、上部消化管障害の発現を最小限にする可能性があることから、また、使用上の注意の項に入れるより一層注意を喚起することができることから本項に記載した。

(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本薬の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき、平成9年4月25日 薬発第606号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」に準拠し、また、類薬の使用上の注意を参考にして下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕 (2) 30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 低カルシウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 【効能・効果に関連する使用上の注意】 (1) 本剤の適用にあたっては、厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 (1) 本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物（Ca、Mg等の含量の高い飲料水を含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を抑制するおそれがある。 (2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させ、速やかに胃内へと到達させるために以下の事項に注意すること。適切に服用しない患者では、食道に重度の副作用が発現する危険性がより高まると思われるため、服用法について患者を十分指導し、理解させることが重要である。 1) 起床してすぐにコップ1杯の水（約180mL）とともに服用すること。 2) 口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 3) 本剤を服用後、少なくとも30分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。 4) 就寝時又は起床前に服用しないこと。	第0項 本事例ではなかった。 第1項 海外における本剤の添付文書を参考に設定した。 (1) 食道疾患のうち、本剤の食道通過を遅延させるものを禁忌、それ以外を慎重投与として区別した。 (1)、(4)については、重要な基本的注意の項に説明を加えた。 第2項 (1) については同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。 (2) については本邦における男性への使用経験が12例と少ないために設定することとした。 第3項 海外における本剤の添付文書を参考に設定した。

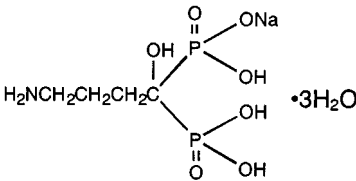
使用上の注意（案）	設定根拠
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕 (2) 重篤な腎機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 2．重要な基本的注意 (1) 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、上部消化管粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。本剤の投与により食道炎、食道潰瘍及び食道びらん等の食道に関する副作用（入院を要する症例を含む）が報告されているので、問診による観察を十分に行之、食道に対する副作用の徴候又は症状（嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現又は胸やけの発現、悪化等）に注意し、患者に対して、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう患者に指導すること。 (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。 (3) 患者には、食事等から十分なカルシウムを摂取させること。 (4) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミンD欠乏症又はビタミンD代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。 3．相互作用 併用注意（併用に注意すること） < 薬剤名等 > カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤：カルシウム補給剤、制酸剤、マグネシウム製剤等 < 臨床症状・措置方法 > 本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用する。 < 機序・危険因子 > 本剤は二価の陽イオン（Ca、Mg等）とキレートを形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。 4．副作用 承認時の安全性評価対象例数718例中140例（19.5％）に218件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害126件（嘔気18件（2.5％）、便秘14件（1.9％）、下痢13件（1.8％）、胃炎10件（1.4％）、胃痛10件（1.4％）	第4項 海外における本剤の添付文書を参考に設定した。 第5項 海外における本剤の添付文書を参考に設定した。 第6項 海外における本剤の添付文書を参考に設定した。 第7項 自他覚的副作用発現頻度（表ト - 107）及び臨床検査値異常変動発現頻度（表ト - 108）に基づき、海外における本剤の使用上の注意を参考

使用上の注意（案）	設定根拠
等）であった。また、臨床検査値異常変動は676例中102例（15.1％）に194件認められ、主なものはLDH上昇（3.4％）、CK（CPK）上昇（2.6％）であった。なお、5％を超える頻度の副作用は認められていない。 (1) 重大な副作用 1) 食道障害：食道穿孔（頻度不明）、食道狭窄（頻度不明）、食道潰瘍（頻度不明）、食道炎（0.4％）、食道びらん（頻度不明）があらわれることがあるので、問診による観察を十分に行い、食道に対する副作用の徴候又は症状（嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛の発現又は胸やけの発現、悪化等）に注意し、異常があらわれた場合には投与を中止して適切な処置を行うこと。 2) 胃・十二指腸潰瘍：胃潰瘍（0.8％）、十二指腸潰瘍（頻度不明）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止して適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <消化器> 頻度不明：嚥下困難、胃酸逆流、鼓腸放屁、口腔内潰瘍 1％～5％：嘔気、便秘、下痢、胃痛、胃炎、胃不快感、消化不良 1％未満：口内乾燥、腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、腹部不快感、口内炎、心窩部痛、胃重感 <皮膚・皮膚付属器> 頻度不明：紅斑、蕁麻疹 1％未満：発疹、かゆみ、脱毛、湿疹 <血液> 1％～5％：貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン低下等）、白血球数減少 1％未満：血小板数減少 <肝臓> 1％～5％：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇 <腎臓> 1％未満：BUN上昇 <中枢・末梢神経系> 1％～5％：頭痛 1％未満：めまい、知覚減退 <筋・骨格系> 頻度不明：骨痛 1％未満：関節痛、背（部）痛、筋肉痛 <精神・神経系> 1％未満：不眠（症） <その他>	にして設定した。基本的に海外及び国内の区別なく記載した。 1) 食道障害（食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、食道炎、食道びらん）は入院を要する症例が報告されていることから、重大な副作用とした。 2) その他の副作用として、国内治験にて2例以上発現しているもの及び海外における本剤の添付文書に記載されているものを記載した。 発現頻度は国内治験例が認められる場合はその頻度。海外のみで報告されているものは頻度不明とした。また、次に示す用語は→以下の用語にまとめて集計した。 しびれ（感）→知覚減退 胃もたれ感、胸やけ、胃不調 →消化不良 食欲不振、食欲減退→食欲不振 苦味、味覚異常→味覚倒錯 臨床検査値は、異常変動が認められ、担当医師が有害事象と判定したもののうち3例以上に発現しており、対照薬又はプラセボでの発現率より高いものを記載した。 なお、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの上昇が上記基準に合致したが、ある治験の1施設に集中して発現したものであり、不適当として反映していない。 また、アルカリホスファターゼの減少がみられたが、本剤による骨代謝回転抑制に伴うものなので、副作用には反映させていない。

使用上の注意（案）	設定根拠
頻度不明：血管浮腫、ぶどう膜炎 1 % ～ 5 %：LDH上昇、CK（CPK）上昇 1 %未満：総コレステロール値上昇、血清リン酸塩低下、血清カルシウム値低下、胸痛、倦怠（感）、血清カリウム上昇、味覚倒錯、血清アルブミン低下、末梢性浮腫、下肢痛 高齢者への投与 5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。 (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。〕 6．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 7．過量投与 徴候・症状： 低カルシウム血症、低リン酸血症、並びに上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は潰瘍等）が発現することがある。 処置： アレンドロン酸と結合させるために、ミルクあるいは制酸薬等の投与を考慮する。 食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず、患者を立たせるか、上体を起こして座らせること。 8．適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	第8項 他の患者と比べ、高齢者でも特に注意する必要がないと考えられるので、削除した。 第9項 (1) 妊婦を対象とした試験は実施していない。また、本剤が妊婦に投与されることはまれだと考えられるが、骨ページェット病の適用を併せ持つ海外の添付文書での妊娠カテゴリーがCであることを考慮して設定した。 (2) アレンドロン酸ナトリウム水和物を出産後のラットに静脈内投与したところ、母乳中への移行が報告されていることを考慮して設定した。 第10項 小児を対象とした試験を実施していない。 第11項 海外における本剤の添付文書を参考に設定した。 第12項 同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化 学 名 ・ 別 名	4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ジホスホン酸　　ナトリウム　　三水和物及びその製剤						
構 造 式							
効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症						
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアレンドロン酸として 5 mg を 1 日 1 回、毎朝起床時に水約180mLとともに経口投与する。なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。						
劇 薬 等 の 指 定	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品						
市 販 名 及 び 有効成分・分量	製剤：フォサマック錠5、ボナロン錠 5 mg（ 1 錠中にアレンドロン酸として 5 mgのアレンドロン酸ナトリウム水和物を含有）						
毒 性	急 性 LD ₅₀		経口（mg/kg）				
	マウス	♂ ♀	♂ ： 1280（ 1024 ～ 1726 ） ♀ ： 966（ 796 ～ 1207 ）				
	ラット	♂ ♀	♂ ： 626（ 419 ～ 779 ） ♀ ： 470（ ～ 855 ）				
	イヌ	♂	> 200				
	亜急性		投与 期間	投与 経路	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
	動物種						
	ラット		14週	経口	1.25，2.5，5	♂ ： > 5 ♀ ： 2.5	♀ ： 体重増加量及び摂餌量の低下
	イヌ		14週	経口	2，4，8	♂ ♀ ： 2	♂ ♀ ： 腎尿細管変性及び皮質鉍質沈着
	慢 性		投与 期間	投与 経路	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
	動物種						
	ラット		53週	経口	0.5，2.5，5	♂ ： 2.5 ♀ ： < 0.5	♂ ： 鼻息音、赤血球数の減少及び脾臓の髄外造血の亢進 ♀ ： 脾臓の髄外造血の亢進
	イヌ		53週	経口	0.5，2，8	♂ ： > 8 ♀ ： 2	♀ ： 体重増加量の減少及び腎臓での組織変化
	副 作 用	副作用発現率 140/718 = 19.5%					臨床検査値異常 102/676 = 15.1%
		主な副作用の種類		件数		主な臨床検査値異常の種類 件数	
嘔気		18		LDH上昇 21/621			
便秘		14		CK(CPK)上昇 14/549			
頭痛		10		ALT(GPT)上昇 13/641			
胃痛		10		ヘモグロビン低下 11/619			
胃炎		10		AST(GOT)上昇 10/619			
会 社	萬有製薬株式会社		製剤：製造				
	帝人株式会社		製剤：製造				