

3. 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) 効能・効果

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

[効能・効果に関連する使用上の注意]^{注)}

本剤は下記の全身性炎症反応症候群および急性肺障害の基準を満たす患者に投与すること。

- ・全身性炎症反応症候群とは以下の項目のうち，2 つ以上を満たすものを指す。

体温 > 38 または < 36 ， 心拍数 > 90 回/分， 呼吸数 > 20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ， 白血球数 $> 12000/\mu\text{l}$ ， $< 4000/\mu\text{l}$ または桿状球 $> 10\%$

- ・急性肺障害とは，以下の全項目を満たすものを指す。

肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ 300mmHg 以下）が認められる。

胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。肺動脈楔入圧が測定された場合は，肺動脈楔入圧 18mmHg，測定されない場合は，左房圧上昇の臨床所見を認めない。

(2) 設定根拠

ONO-5046・Na は好中球エラスターゼと可逆的に結合し，エラスターゼの蛋白分解作用を阻害する。また，急性肺傷害モデル実験において肺への好中球の集積抑制作用と肺血管透過性亢進の抑制作用を示す。

全身性炎症反応症候群に伴う肺障害患者を対象に，用量設定試験を二重盲検比較試験法にて実施した。その結果，肺を含め 3 臓器障害までの症例やエラスターゼの高値の症例での全般改善度は用量依存的であり，肺機能検査所見の改善効果を認め，至適用量群（1 時間当たり 0.2mg/kg の 5 日間静脈内持続投与）の改善率が最も高かった。また，全身性炎症反応症候群に伴う肺障害患者を対象に，低用量群（1 時間当たり 0.004mg/kg の 14 日間静脈内持続投与）を対照とした二重盲検比較試験を行い，至適用量群（1 時間当たり 0.2mg/kg の 14 日間静脈内持続投与）は低用量群に比較して肺機能検査所見で有意に優れて，肺機能の改善効果を認めた。本比較試験での全般改善度は「著明改善」で至適用量群 53.1%，低用量群 32.4%，「中等度改善」以上で至適用量群 71.7%，低用量群 55.6%であり，至適用量群が低用量群に比較して有意に優れていた。さらに，集中治療室の滞在期間および SIRS 状態の期間を短縮し，肺障害スコアを 0 点に改善し，正常域に回復させた患者の割合が多かった。以上のことから，ONO-5046・Na の有用性が確認された。

また，全身性炎症反応症候群に伴う肺障害患者を対象に，可能な限り ARDS Network の試験

注) 本資料は薬事分科会開催前のものです。「効能・効果に関連する使用上の注意」は薬事分科会による審議の結果変更されていますので，最新の添付文書にて御確認下さい。

方法¹⁾に準拠した小規模非盲検の単一用量（1時間当たり0.2mg/kgの14日間静脈内持続投与）での追加試験を実施した。その際、ARDS Networkの試験方法に準拠し、予め設定した人工呼吸器の離脱基準に基づき人工呼吸器を離脱させる試験方法で実施し、主評価項目は Ventilator free days（VFD；28日間の評価期間のうち、人工呼吸器を装着しなかった日数）とした。その結果、VFDは平均±標準偏差で14.3±8.6日、中央値で19.0日であった。この追加試験で得られたVFDは、先に実施した二重盲検比較試験の至適用量群うち、追加臨床試験の選択・除外基準を満たす対象集団の13.1±10.9日、中央値18.5日と同程度の成績であり、低用量群の10.7±10.8日、中央値8.0日を上回る成績であった。さらに、最近実施されたARDS Networkの試験A²⁾におけるプラセボ群のVFDの中央値9日、および試験B³⁾における Traditional tidal volume 群のVFDの平均値±標準偏差10.7±10.8日を上回る成績であった。肺機能改善度、転帰などの副次的な項目も二重盲検比較試験の至適用量群に劣らない、遜色のない結果であった。これらのことから、国際的なARDS Networkの基準で実施した本試験において本剤は全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に有効性を発揮することが示された。

以上より、本剤の「効能・効果」を上記のように設定した。なお、全身性炎症反応症候群および急性肺障害の基準は、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載し、これらの基準を満たす患者に投与するよう注意を促した。

2) 用法・用量及びその設定根拠

(1) 用法・用量

通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1日量（シベレスタットナトリウム水和物として4.8mg/kg）を250～500mLの輸液で希釈し、24時間（1時間当たり0.2mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。投与期間は14日以内とする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- ・本剤の投与は肺障害発症後72時間以内に開始することが望ましい。（臨床成績の項3．参照）
- ・症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。なお、本剤投与5日後の改善度が低い場合には、その後の改善度（14日後）も低いことが示されている。（臨床成績の項4．参照）
- ・調製時：アミノ酸輸液との混注は避けること。また、カルシウムを含む輸液を用いる場合（本剤の濃度が2mg/mL以上）や輸液で希釈することによりpHが5以下となる場合は沈殿が生じることがあるので注意すること。（「適用上の注意」の項参照）

(2) 設定根拠

前期第 相試験は重症感染症に伴う肺障害患者を対象に、1 時間当たり 0.1, 0.2mg/kg の用量で最大 7 日間静脈内持続投与し、安全性とともに血漿中未変化体濃度の推移を検討した。その結果、1 時間当たり 0.2mg/kg の 7 日間静脈内持続投与において、特に問題となる副作用は見られず、忍容性が得られた。また、静脈内持続投与において、血漿中未変化体濃度は投与 24 時間後に定常化し、肺機能の改善を認めた。1 時間当たり 0.2mg/kg の 7 日間静脈内持続投与における血漿中未変化体濃度は約 10 μ g/ml で、急性肺傷害モデル実験での有効血漿中未変化体濃度約 5 μ g/ml に達していた。

後期第 相試験は全身性炎症反応症候群に伴う肺障害患者を対象に、1 時間当たり 0.01, 0.05, 0.2mg/kg の用量で 5 日間静脈内持続投与し、有効性と安全性とともに至適用量を検討した。

その結果、肺を含め 3 臓器障害以下の症例で用量依存性が見られた。

複数の臓器障害を有する急性呼吸促進症候群患者の生存率は障害臓器数が多いほど低下し、中でも 4 臓器障害以上の症例においては救命することが難しい。本試験においても 3 臓器障害以下の症例に比べ 4 臓器障害以上の症例は多臓器障害により死亡する頻度が高かった。本剤の肺機能改善効果を評価するためには本剤の薬物治療の対象は肺を含め 3 臓器障害以下の患者が適切であると判断した。

なお、本試験は 1 時間当たり 0.2mg/kg を最高用量として実施したが、この用量を 7 日間静脈内持続投与した前期第 相試験において、血漿中未変化体濃度は 1 日後に定常状態に達し、7 日後まで 10.463 ~ 11.985 μ g/ml の濃度を維持した。この濃度は *in vitro* のヒト全血系エラストラーゼ活性の IC₅₀ 値 (23 \pm 3 μ M, 約 10 μ g/ml) を超えており、十分に有効性が期待できる用量と判断した。

試験の結果、3 臓器障害以下の患者で用量依存性が得られ、H 群 (1 時間当たり 0.2mg/kg) で 63.2% の有効率が得られた。したがって、この用量を至適用量と設定した。

また、1 時間当たり 0.2mg/kg を超える用量で至適用量を検討しなかった理由を有効性および安全性の面から以下に示した。

有効性の面からは以下のように考えた。本試験と同様の評価方法で有効率を示した報告はなく、これ以上の有効率が期待できるか明確でなかった。本疾患は死亡に至る患者を含む重篤な疾患であり、本試験と同様の急性肺障害患者の死亡率は約 50% である。本試験では資料 P.424, 表ト-62 に示したように生存率は約 70% であった。このような疾患において有効率は生存率に近似すると考え、これ以上の有効率は期待できないと考えた。

また、安全性の面からは次のように考えた。第 相試験で安全性が確認されている 1 時間当たり 1.0mg/kg を 2 時間静脈内持続投与した時の 2 時間での血漿中未変化体濃度は 28.883 μ g/ml であった。基礎的には、イヌを用いた一般薬理試験において、1 時間当たり 36mg/kg より大腿動

脈血流量の低下が認められた。イヌに 1 時間当たり 3mg/kg, 10mg/kg, 30mg/kg を 4 週間静脈内持続投与した毒性試験において、一般症状ならびにその他の諸検査の結果に異常は認められなかった。一方、トキシコキネティクスの結果より、未変化体濃度は投与開始後 24 時間以内に定常状態になることが推察され、1 時間当たり 30mg/kg を 4 週間静脈内持続投与した場合の定常状態の未変化体濃度は約 30 μ g/ml であった。したがって、ヒトで血漿中未変化体濃度が 30 μ g/ml になると推定される 1 時間当たり 0.5 ~ 0.6mg/kg までの用量は安全性上問題ないと考えた。しかし、本疾患は重症病態であり、肝不全のような重篤な肝障害を合併した患者への投与も予想され、本剤の主代謝酵素である肝臓のエステラーゼ活性の低下が原因で血漿中未変化体濃度が変動する可能性も考えて、1 時間当たり 0.2mg/kg を超えての至適用量の検討は行わなかった。

以上のことから、1 時間当たり 0.2mg/kg を至適用量と設定した。なお、1 時間当たり 0.3mg/kg の用量で一般臨床試験を実施し、有効性、安全性は、1 時間当たり 0.2mg/kg の成績と同じであった。

第 相試験は全身性炎症反応症候群に伴う肺障害患者を対象に、ONO-5046 \cdot Na の低用量群（1 時間当たり 0.004mg/kg）を対照群として、至適用量群（1 時間当たり 0.2mg/kg）との二重盲検比較試験を実施した。その結果、ONO-5046 \cdot Na は肺機能を改善させ、集中治療室の滞在期間および SIRS 状態の期間を短縮した。また、肺障害スコアを 0 点に改善し、正常域に回復させた患者の割合が多かった。安全性については低用量群と差がなく、安全に使用されうる薬剤であった。

さらに、主評価項目を VFD としている ARDS Network の試験方法¹⁾に準拠した試験において、全身性炎症反応症候群に伴う肺障害患者を対象に、1 時間当たり 0.2mg/kg の用量で実施した。その結果、VFD は平均 \pm 標準偏差で 14.3 \pm 8.6 日、中央値で 19.0 日であった。この追加試験で得られた VFD は、先に実施した二重盲検比較試験の至適用量群うち、追加臨床試験の選択・除外基準を満たす対象集団の 13.1 \pm 10.9 日、中央値 18.5 日と同程度の成績であり、低用量群の 10.7 \pm 10.8 日、中央値 8.0 日を上回る成績であった。さらに、最近実施された ARDS Network の試験 A²⁾におけるプラセボ群の VFD の中央値 9 日、および試験 B³⁾における Traditional tidal volume 群の VFD の平均値 \pm 標準偏差 10.7 \pm 10.8 日を上回る成績であった。肺機能改善度、転帰などの副次的な項目も二重盲検比較試験の至適用量群に劣らない、遜色のない結果であった。また、安全性上、特に危惧される重篤なものはなかった。

なお、肺機能改善度の「中等度改善」以上は、本剤の投与開始が肺障害発症後 72 時間以内の患者で 72.5%（66/91 例）、72 時間を超える患者で 54.5%（12/22 例）であることを踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「本剤の投与は肺障害発症後 72 時間以内に開始することが望ましい」とした。

また、第 相二重盲検比較試験の至適用量（H）群の肺機能改善度の改善率（「中等度改善」以上）は投与 10 日～14 日後でほぼ一定であったこと、ARDS Network に準拠した追加臨床試

験において副次的に評価した肺機能改善度の改善率（中等度改善以上）は投与 5 日後で 35.0%（7/20 例）、10 日後、14 日後はそれぞれ 70.0%（14/20 例）、85.0%（17/20 例）であったことから、本剤の投与期間としては、10～14 日間で妥当と判断し、用法・用量の項に「投与期間は 14 日以内とする」とした。ただし、5 日以内に人工呼吸器から離脱する症例があること（第 相二重盲検比較試験：17/113 例、ARDS Network に準じた試験：3/20 例）、また投与 5 日後に肺機能改善度が悪化であった症例（第 相二重盲検比較試験の H 群 9 例）は、その後も「軽度改善」以上（不変 1 例、悪化 8 例）には改善しなかったことから、一律に投与期間を設定するより、患者の症状・病態に合わせて柔軟に設定することが必要かつ適切な使用方法であると判断した。

よって、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。なお、本剤投与 5 日後の改善度が低い場合には、その後の改善度（14 日後）も低いことが示されている」とした。

以上の結果より、本剤の「用法・用量」を、

- ・「通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1 日量（シベレスタットナトリウム水和物として 4.8mg/kg）を 250～500mL の輸液で希釈し、24 時間（1 時間当たり 0.2mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。投与期間は 14 日以内とする。」と設定した。

3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠

ONO-5046・Na の非臨床試験成績および臨床試験成績に基づき，平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，また類薬の使用上の注意を参考にして本剤の「使用上の注意（案）」を下記のように設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した．</p>
<p>1．重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は一般的な急性肺障害の治療法（呼吸管理，循環血液量の補正，抗菌剤等）に代わるものではないので，原疾患に対する適切な治療を実施すること．</p> <p>(2) 4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者に対する有効性は確立していないので，患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること．（臨床成績の項 5．参照）</p> <p>(3) 熱傷，外傷に伴う急性肺障害患者および高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者に対する有効性は確立していないので，患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること．（使用経験が少ない．）</p>	<p>第 1 項</p> <p>(1)項：本剤を使用するにあたり基本的な注意として設定した．</p> <p>(2)項：4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者に対する有効性は確立していないことより設定した．</p> <p>(3)項：熱傷，外傷に伴う急性肺障害患者および高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者に対する使用経験が少なく，有効性は確立していないことより設定した．</p>
<p>2．副作用</p> <p>副作用集計の対象となった 580 例中 93 例 (16.0%) に副作用が認められ，主な副作用は AST(GOT)，ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常 49 例(8.4%)，アルカリフォスファターゼの上昇 36 例(6.2%)，ビリルビンの上昇 11 例(1.9%)，白血球減少 9 例(1.6%)，好酸球増加 7 例(1.2%)であった．(承認時)</p>	<p>第 2 項</p> <p>副作用（自覚症状，臨床検査値異常変動）発現頻度（表ト - 230）に基づき，設定した．</p>

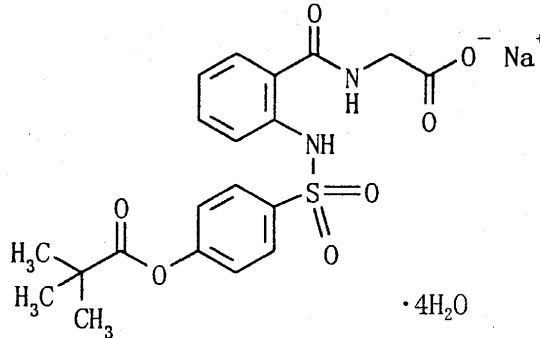
使用上の注意（案）	設定根拠																		
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 呼吸困難 呼吸困難（0.3%）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 白血球減少 白血球減少（0.5%）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="240 801 778 1368"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹等</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>ビリルビン，AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP，アルカリフォスファタ - ゼの上昇</td> <td>ウロビリノーゲン陽性，LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>血 液</td> <td>好酸球増加</td> <td>血小板減少，血小板増多，貧血，出血傾向</td> </tr> <tr> <td>腎 臓</td> <td></td> <td>BUN 上昇，多尿，尿蛋白増加</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>総蛋白減少</td> </tr> </tbody> </table>		1%～10%未満	1%未満	過敏症		発疹等	肝 臓	ビリルビン，AST(GOT)，ALT(GPT)， γ -GTP，アルカリフォスファタ - ゼの上昇	ウロビリノーゲン陽性，LDH 上昇	血 液	好酸球増加	血小板減少，血小板増多，貧血，出血傾向	腎 臓		BUN 上昇，多尿，尿蛋白増加	その他		総蛋白減少	
	1%～10%未満	1%未満																	
過敏症		発疹等																	
肝 臓	ビリルビン，AST(GOT)，ALT(GPT)， γ -GTP，アルカリフォスファタ - ゼの上昇	ウロビリノーゲン陽性，LDH 上昇																	
血 液	好酸球増加	血小板減少，血小板増多，貧血，出血傾向																	
腎 臓		BUN 上昇，多尿，尿蛋白増加																	
その他		総蛋白減少																	
<p>3. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること。（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。）</p> <p>(2) 投与中は授乳をさけること。（動物実験において乳汁中への移行が認められている。）</p>	<p>第3項</p> <p>(1) 項：妊婦，産婦，授乳婦等での使用経験がないことより設定した。</p> <p>(2) 項：本剤は動物実験において乳汁中への移行が認められていることより設定した。</p>																		

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4．小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない．）</p>	<p>第4項 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児での使用経験がないため設定した．</p>
<p>5．適用上の注意 調製時：カルシウムを含む輸液を用いるときは，本剤の濃度を 1mg/mL 以下として使用すること．（本剤の濃度が 2mg/mL 以上では沈殿が生じることがある．）また，輸液で希釈することにより pH が 5 以下となる場合には，沈殿が生じることがあるので注意すること．アミノ酸輸液を用いると分解が生じることがあるので，アミノ酸輸液との混注は避けること． なお，本剤との配合試験の結果，配合不可の輸液は，強力モリアミン，アミゼット B，アミパレン，アミノレバン，モリプロン F であった．また，生理食塩液，ブドウ糖注射液 5%，ソリタ-T3 号は配合可能であった．</p>	<p>第5項 配合変化を考慮して設定した．</p>

参考文献

- 1) ARDS Network Study Summary (<http://www.ardsnet.org>)
- 2) The ARDS Network Authors for the ARDS Network: Ketoconazole for early treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: a randomized controlled trial. JAMA, 283(15): 1995-2002, 2000.
- 3) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. N. Engl. J. Med., 342(18): 1301-1308, 2000.

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-[2-[4-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)フェニルスルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ酢酸(別名シベレスタット), その塩類及びそれらの製剤																																																																						
構造式																																																																							
効能・効果	全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善																																																																						
用法・用量	通常, 本剤を生理食塩液に溶解した後, 1日量(シベレスタットナトリウム水和物として4.8mg/kg)を250~500mLの輸液で希釈し, 24時間(1時間当たり0.2mg/kg)かけて静脈内に持続投与する. 投与期間は14日以内とする.																																																																						
劇薬等の指定	指定・要指示	原体・製剤																																																																					
市販名及び有効成分・分量	原体: エラスポール シベレスタットナトリウム水和物「SFL」 製剤: 注射用エラスポール100(1バイアル中にシベレスタットナトリウム水和物として100mg含有)																																																																						
毒性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>急性</th> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>静脈</td> <td>450</td> </tr> <tr> <td></td> <td>イヌ</td> <td>静脈</td> <td>150 <</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>亜急性</th> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>4週</td> <td>静脈</td> <td>18.75, 37.5, 75, 150</td> <td>150</td> <td>特記すべき所見なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>イヌ</td> <td>2週</td> <td>静脈</td> <td>15, 30</td> <td>30</td> <td>一過性の歩行異常</td> </tr> <tr> <td></td> <td>イヌ</td> <td>4週</td> <td>静脈</td> <td>7.5, 15, 30</td> <td>15</td> <td>一過性の活動性低下及び歩行異常</td> </tr> <tr> <td></td> <td>イヌ</td> <td>4週持続</td> <td>静脈</td> <td>3, 10, 30 mg/kg/hr</td> <td>30 mg/kg/hr</td> <td>呼吸促進, 肺重量増加, 粘膜蒼白 特記すべき所見なし</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>慢性</th> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>6ヶ月</td> <td>静脈</td> <td>18.75, 37.5, 75</td> <td>75</td> <td>特記すべき所見なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>イヌ</td> <td>6ヶ月</td> <td>静脈</td> <td>7.5, 15, 30</td> <td>30</td> <td>一過性の歩行異常 耳介紅潮, 呼吸促進</td> </tr> </tbody> </table>			急性	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)		ラット	静脈	450		イヌ	静脈	150 <	亜急性	動物種	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		ラット	4週	静脈	18.75, 37.5, 75, 150	150	特記すべき所見なし		イヌ	2週	静脈	15, 30	30	一過性の歩行異常		イヌ	4週	静脈	7.5, 15, 30	15	一過性の活動性低下及び歩行異常		イヌ	4週持続	静脈	3, 10, 30 mg/kg/hr	30 mg/kg/hr	呼吸促進, 肺重量増加, 粘膜蒼白 特記すべき所見なし	慢性	動物種	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		ラット	6ヶ月	静脈	18.75, 37.5, 75	75	特記すべき所見なし		イヌ	6ヶ月	静脈	7.5, 15, 30	30	一過性の歩行異常 耳介紅潮, 呼吸促進
急性	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																																																				
	ラット	静脈	450																																																																				
	イヌ	静脈	150 <																																																																				
亜急性	動物種	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																																																																	
	ラット	4週	静脈	18.75, 37.5, 75, 150	150	特記すべき所見なし																																																																	
	イヌ	2週	静脈	15, 30	30	一過性の歩行異常																																																																	
	イヌ	4週	静脈	7.5, 15, 30	15	一過性の活動性低下及び歩行異常																																																																	
	イヌ	4週持続	静脈	3, 10, 30 mg/kg/hr	30 mg/kg/hr	呼吸促進, 肺重量増加, 粘膜蒼白 特記すべき所見なし																																																																	
慢性	動物種	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																																																																	
	ラット	6ヶ月	静脈	18.75, 37.5, 75	75	特記すべき所見なし																																																																	
	イヌ	6ヶ月	静脈	7.5, 15, 30	30	一過性の歩行異常 耳介紅潮, 呼吸促進																																																																	

副作用	副作用発現率 26/580=4.5%		臨床検査異常発現率 79/580=13.6%	
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
	肝機能障害	7	-GTP上昇	37
	呼吸困難	2	ALP上昇	36
	多尿	2	ALT上昇	25
	下血	1	AST上昇	20
	下痢	1	ビリルビン値上昇	11
	等		等	
会社	小野薬品工業株式会社 原体：製造，製剤：製造 塩野フィネス株式会社 原体：製造			