

Vincent JC

Stiripentol

In *New Antiepileptic Drugs (Epilepsy Res. Suppl. 3) 1991* Editors : F. Pisani, E. Perucca, G. Avanzini, A. Richens Elsevier Science Publisher B.V. p. 153-156.

Vining EPG, Mellits ED, Dorsen MM, Cataldo MF, Quaskey SA, Spielberg SP, Freeman JM

Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid.

Pediatrics 1987 ; 80 (2) : 165-174.

Wakai S, Ito N, Sueoka H, Kawamoto Y, Hayasaka H, Chiba S

Severe myoclonic epilepsy in infancy and carbamazepine.

European Journal of Pediatrics 1996 ; 155 : 724.

Wallace H, Shorvon S, Tallis R

Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2.052.922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy.

The Lancet 1998 ; 352 : 1970-1973.

Yacoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Plouin P

Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy.

Brain Dev. 1992 ; 14 (5) : 299-303.

資料 1-2

**DIACOMIT
STIRIPENTOL**

治験薬概要書

BC.373/EN

DIACOMIT
stiripentol

治験薬概要書
(科学的資料の要約)

Laboratoires BIOCDEX
2004 年 4 月

BC.373/EN

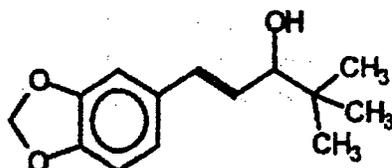
目 次

PART I	— 報告の要約	-----	2
PART II	— 化学的、生物学的、薬学的資料	-----	10
PART III	— 毒性学的、薬理学的資料	-----	16
PART IV	— 臨床資料	-----	47
IV.A	— 臨床薬理	-----	47
IV.B	— 臨床経験	-----	51
IV.B-1	— <i>stiripentol</i> の抗けいれん作用と安全性の証明に関する予備的開発	-----	52
IV.B-2	— 乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) における <i>stiripentol</i> の治療有用性	-----	57
IV.B-3	— 部分てんかんにおける <i>stiripentol</i> の治療効果	-----	67
IV.C	— 薬物の安全性モニタリングおよび安全性	-----	74
PART V	— 製品特性概要	-----	77
	参考文献	-----	83

PART I—報告の要約

stiripentol は現在フランスにおいて臨床開発過程にある抗けいれん薬である。この新規物質は Laboratoires BIOCODEx の行なった研究で明らかになった。

化学式は次のとおりである：



本剤の剤型は、250mg と 500mg のカプセル、および 250mg と 500mg の分包である。本剤はフランスで合成および製造される。室温で貯蔵できる。

1. stiripentol の動物での試験

毒性試験

急性毒性	LD 50	経口	ラット	> 3000mg/kg
		IP (腹腔内)	ラットおよびマウス	1500mg/kg 前後
		IV (静脈内)	マウス	75mg/kg 前後

亜急性毒性	3 週間、ラット (1993)	(80、220、800mg/kg)
	4 週間、サル (1989)	(100、300、900mg/kg)
	13 週間、マウス (1991)	(60、800mg/kg)

慢性毒性	26 週間、サル (1991)	(100、250、600mg/kg)
	26 週間、ラット (1994)	(80、220、800mg/kg)
	13 ヶ月間、イヌ (1974)	(25、62.5、156.25mg/kg)

生殖毒性試験

Segment I	ラットにおける妊孕性 (1991)	(50、200、800mg/kg)
Segment II		
	・マウス胚毒性 (1975)	(50、200、800mg/kg)
	・ウサギ胚毒性 (1975)	(50、200、800mg/kg)
Segment III	ラット周産期および生後の発達 (1994)	(50、200、800mg/kg)

生殖機能に対する作用は認められない。

変異原性

- ・エームス試験：(－)、(1981)
- ・チャイニーズハムスターV79 細胞における HPTR 試験：(－)、(1990)
- ・チャイニーズハムスター卵巣細胞における in vitro 染色体異常試験：(最大投与量時+) (1990)
- ・ヒトリンパ球における in vitro 染色体異常試験：(－)、(1990)
- ・マウスにおける小核試験：(－)、(1984)
- ・不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)：(－)、(1994)

発がん性

- ・マウス試験 (1994)
- ・ラット試験 (1994)

全体として、本物質は試験した最大用量においても毒性はなかった。組織病理学的変化を伴わない肝肥大のエビデンスが認められた。この肥大は標的臓器における強い代謝活性に関連していた。

薬理

stiripentol の抗けいれん作用は、特異的な試験 (小発作型欠神をきたしやすい遺伝的傾向があるラットおよびアルミナゲルによりてんかんを発症させたアカゲザル) だけでなく、従来 of 試験、すなわち化学的発作 (ペンテトラゾール、ストリキニーネ、ビククリン) および電氣的発作 (閾値上電気ショック) においても明らかにされている。

ED50 は IP では 200mg、経口では 300mg である。

stiripentol は血漿タンパク質ときわめて強力に結合し、酵素阻害特性を有する (阻害作用は in vitro でチトクローム P450 アイソザイム 1A2、2C9、2D6、3A4 に関して明らかにされている)。

血中 stiripentol 濃度、脳内濃度、抗けいれん作用の間には十分な相関関係がみられる。

stiripentol は主な抗けいれん薬、すなわちカルバマゼピン、バルプロ酸、フェニトインと相乗的に作用する。

数種のチトクローム P450 阻害を介した抗けいれん薬に対する代謝作用とは別に、stiripentol は GABA のシナプスによる再取り込みに拮抗しその代謝を阻害することによって脳に作用することが明らかにされている。

2. stiripentol のヒトでの試験

臨床薬理

stiripentol の抗けいれん特性は下記の 2 つの機序により説明できる：

- ・動物での試験で得られた結果をヒトで確認するものである、GABA に対する作用と関連すると思われる直接的な抗けいれん作用。
- ・本質的に、薬物動態的または薬力学的相互作用の結果として生じる他の抗けいれん薬の有効性の強化。

stiripentol の主たる作用モードは、ある種のチトクローム P450 アイソザイムに関する、肝による異化作用の阻害である（stiripentol による数種のアイソザイム、特に 3A4 の阻害）。

特に、stiripentol はカルバマゼピンのエポキシ誘導体への変換を阻害し、単独療法と比較して血中カルバマゼピン濃度が約 2 倍に上昇する。stiripentol はクロバザムとフェニトインの作用も増強するが、この併用ははるかに困難である。

臨床経験

1. 第 II 相臨床試験に 288 名の患者が参加した。これらの試験から併用療法における stiripentol の有用性が明らかになった。
2. 二重盲検臨床試験に患者 240 名のコホートが参加した（STICAR 試験）。この試験による主な結論は以下の 2 点であった：
 - a) stiripentol とカルバマゼピンの併用は十分に利用されていないことが明らかになった。stiripentol は増量すれば活性を示すと思われるが、カルバマゼピンの初回投与量は 50% も減量できる場合が多い。

in vitro および in vivo 試験により、stiripentol はある種のチトクローム P450 アイソザイムを阻害し、この機序は、stiripentol により、カルバマゼピンの CYP 3A4 依存性 10-11 エポキシドへの変換が肝で阻害されることに関連することが明らかにされた。

このことにより、カルバマゼピンの初回用量を 50% も低減する必要があることと同様に、カルバマゼピンの主な有害作用を引き起こす代謝産物が減少するため患者はカルバマゼピンの血漿中濃度上昇を忍容できるという 2 つの結果が得られる。

- b) 20 歳以下の患者における有効性はその他のコホートより大きかった。
3. 第一の結論から、血漿中濃度を定期的にモニタリングしながら stiripentol とカルバマゼピンを併用する併用療法試験が正当化される (WOW 試験、オープン・ラベル、患者 64 名、stiripentol 3000mg/日、治験コーディネーター Prof. LOISEAU、ボルドー、フランス)。
神経心理学的評価から、種々の逸話的所見においてすでに注目されていた stiripentol の肯定的効果が明らかであった。
4. 小児における有用性についての結論から、新しい開発プログラムが着手された。
- a) 単純盲検多施設共同試験が、非定型発作 (レノックス症候群) または重篤な症候性全般てんかん小児患者 23 名において実施された。目的は通常治療と併用する stiripentol の有効性と安全性の評価であった。stiripentol を治療に追加した後に、発作回数において注目すべき統計的に有意な減少がみられた。
- b) Prof. DULAC (Hospital Saint-Vincent de Paul) が、重症難治性てんかん小児における STP の有効性と安全性を検討する 2 施設共同プラセボ対照パイロット試験をコーディネートした (STEV 試験)。全体で 233 名の患者が参加し、STP を投与した評価可能患者の 40% 超が奏効であった。27 名の患者 (12%) で発作が消失した。
忍容性は比較的良好で管理可能であった (重症有害事象をきたした患者は 7 名のみであった)。
5. STEV 試験の結果に基づき、STP 追加を試験する 2 件の二重盲検プラセボ対照試験が開始された。
- a) カルバマゼピンを使用している小児における難治性部分てんかん (STISEVR 試験)。
初期の結果から、CBZ (カルバマゼピン) と併用した STP は CBZ より優れていることを示しているように思われる。二重盲検比較相では、プラセボ群で試験を離脱した患者が STP 投与群より 40% 多かった。
- b) 乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) - (STICLO 試験)
SMEI の小児患者 41 名が参加した。stiripentol 群の 15 名 (21 名中、71%) が奏効例であった (発作消失 9 名を含む) が、プラセボ群では 1 名のみ (発作消失例なし) であった。

この比較対照試験は、標準的療法（主にバルプロ酸とベンゾジアゼピン）によって効果的にコントロールされていない小児 SMEI 患者における stiripentol の有効性を証明するものである。

同一プロトコールでイタリアの小児神経科医チームにより実施された臨床試験において上記の肯定的な成績が確認された。

この二重盲検プラセボ対照試験には 22 名の患者が参加した。

11 名中 7 名は stiripentol 奏効例であったが、プラセボ投与患者の奏効例は 11 名中 1 名のみであった (p:0.008)。

さらに：

- 本剤は米国の臨床試験で使用された：Dr. FARWELL、シアトル (IND 28.561)
- カナダでも数名の患者による例外的使用(compassionate basis)で奏効した。
- フランスでは今日、Extended Access Programs (EAP：未承認薬提供プログラム) において 200 名超の患者が stiripentol を使用している。

3. 製品の主な特性

適応症

今日の知見の状況において、本剤に最も適した適応症は以下のとおりと思われる：

“カルバマゼピンと併用での小児における難治性部分てんかん”
“乳児重症ミオクロニーてんかん（Dravet 症候群）”

禁忌

- 本剤の成分のいずれかに対する過敏症
- せん妄発作の形態の精神病既往
- データがない重症肝機能障害
- シサプリド、ピモジド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、ハロファントリン、キニジン、ベプリジル、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、スタチン系薬（シンバスタチンおよびアトルバスタチン）を使用している場合（「他剤との相互作用」欄参照）

用量

初期量は 50mg/kg/日。

効果が不十分であれば、用量を 75mg/kg/日まで、または 100mg/kg/日まで増量してよいが、最大量は 1 日あたり 4g とする。

初期量からこの増量は 3 日間かけて緩徐に実施し、その間に併用抗けいれん薬の用量を並行して減量すること。

一日の総投与量は 2 または 3 回に分割し、消化器系の忍容性を改善するため食中服用とする。

有害作用

- ・ stiripentol に特異的な有害作用は主に悪心または嘔吐（特にバルプロ酸ナトリウムと併用した場合）であるため、本剤は食中に服用することが推奨される。体重減少例も報告されている。
- ・ 検査値に関しては、好中球減少が数例報告されている。
- ・ 治療の有害作用は併用薬の血漿中濃度の上昇に関連するため、併用薬の投与量調整が必要である。

併用薬に依存性の有害作用には次の3タイプがある：カルバマゼピン（30%の患者が併用）の場合、症状はカルバマゼピンの過量投与が原因である。バルプロ酸（67%の患者が併用）の場合、症状には食欲不振、悪心、嘔吐、体重減少がみられる。ベンゾジアゼピン（50%の患者が併用）の場合、報告された症状には、易刺激性、眠気、攻撃性といった行動障害が含まれる。

薬物動態

stiripentol は Michaelis-Menten 型非線形動態に従う。血漿中の総クリアランスは用量依存性に低下する。本剤は、チトクローム P 450 による併用抗けいれん薬の代謝を阻害することにより、そのクリアランスを低下させる。対照的に、stiripentol のクリアランスは、ある種の併用抗けいれん薬による代謝誘導により亢進する。このため、stiripentol および他の併用抗けいれん薬の血漿中濃度の監視が必要になる。

他剤との相互作用

治療濃度において、stiripentol は2つの CYP 450 アイソザイム、CYP 2C19 と CYP 3A4 を有意に阻害する。

- 下記の抗けいれん薬に関して、代謝が CYP 3A4 と関連する薬剤との相互作用が予測される：フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザム、ジアゼパム。この結果として濃度上昇に至り、有効性増強（クロバザム）を伴うが有害作用も生じる。この所見は *in vitro* 試験および多くの臨床試験で確認されている。定常状態の濃度上昇は成人と小児で同様であるが、個人間での変動が顕著である。

しかし、CYP 3A4 により代謝されるが治療濃度における stiripentol の阻害作用に悲感受性である物質が存在する（サキナビルに関して確認されている）。

- CYP 2C9 はほとんど阻害されず、stiripentol の治療濃度における臨床的に有意な相互作用の可能性は、特に経口抗凝固薬との間ではきわめて小さい。幸運なことに、治療用量の範囲が狭く代謝が CYP 2C19 依存性である薬剤はほとんどみられない。このチトクロームはこれらの薬剤の代謝に単独でかかわることはさらに稀である。

- CYP 1A2 の阻害により、テオフィリンおよびカフェインとの相互作用が生じる可能性があるため留意する必要がある。

併用禁忌

麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン）
四肢壊死（肝による麦角排泄阻害）の可能性のある麦角中毒。

シサプリド、ハロファントリン、ピモジド、キニジン、ペプリジル
心不整脈および特に心室頻拍/wave burst 不整脈のリスク増大。

免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、シロリムス）
免疫抑制剤の血中濃度上昇（肝代謝低下）。

スタチン系薬（アトルバスタチン、シンバスタチン）
横紋筋融解症などの有害作用のリスク増大（コレステロール低下薬の肝代謝低下）

併用注意

フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザム、ジアゼパム

これらの抗けいれん薬の血漿中濃度が上昇し、肝代謝阻害による過量投与リスクが生じる。

しかし、これらの相互作用は、部分てんかんにおける stiripentol とカルバマゼピン併用時、または乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI または Dravet 症候群）におけるクロバザムとの併用時には有益であると思われる。これらの状況においては、臨床的モニタリングに加え、必要に応じた用量調整と共に併用抗けいれん薬の血漿中濃度アッセイが必要である。

ミダゾラム、トリアゾラム

肝代謝低下によるミダゾラム血漿中濃度が上昇し鎮静作用が増強する。

テオフィリン、カフェイン

肝代謝の阻害により、テオフィリンとカフェインの血漿中濃度が上昇し、過量投与リスクを伴う可能性がある。

臨床的モニタリング、血漿濃度アッセイ（テオフィリン）、テオフィリンまたはカフェインの用量調整を要する可能性がある。

PART II—化学的、生物学的、薬学的資料

stiripentol の剤型は、250mg と 500mg のカプセル、および 250mg と 500mg の分包である：

- 250mg カプセル、90 カプセル入りチューブ
- 500mg カプセル、60 カプセル入りチューブ
- 250mg 分包、50 包入りパック
- 500mg 分包、50 包入りパック

A-組成および容器

1. stiripentol 250mg および 500mg 入りカプセル

成分名	処方単位 250mgカプセル	処方単位 500mgカプセル	処方中 の割合	目的	基準の参考
stiripentol	250.000mg	500.000mg	95%	活性成分	社内研究論文
<u>添加物:</u>					
ポビドン	7.895mg	15.790mg	3%	結合剤	最新*欧州薬局 方 No.0685
デンプングリコール酸ナト リウム type A	3.946mg	7.894mg	1.5%	崩壊剤	最新*欧州薬局 方 No.0983
ステアリン酸マグネシウム	1.315mg	2.631mg	0.5%	潤滑剤	最新*欧州薬局 方 No.0229
1カプセルあたりの重量	263.156mg	526.315mg			

*当資料作成時の最新欧州薬局方は第3版。

250mg カプセルはセルフブロッキング式、不透明なピンク色で、サイズは No.2 である。500mg カプセルはセルフブロッキング式、白色、サイズは No.0 で細長い。

カプセルは、安全性タグ付セルフシーリング式ポリエチレン製キャップで封じられたポリプロピレン製チューブ状容器入りである。

2. stiripentol 250mg および 500mg 入り分包

成分名	処方単位 250mg カプセル	処方単位 500mg カプセル	処方中 の割合	目的	基準の参考
stiripentol	250.000mg	500.000mg	29.549%	活性成分	国内研究論文
添加物:					
ポピドン	7.895mg	15.789mg	0.933%	結合剤	最新欧州薬局方 No.0685
デンプングリコール 酸ナトリウム type A	2.630mg	5.261mg	0.311%	崩壊剤	最新欧州薬局方 No.0983
脱水グルコースシロ ップ	500.000mg	1000.000mg	59.097%	分散剤	社内研究論文
エリトロシン	0.040mg	0.080mg	0.005%	着色剤	フランス薬局方 10 版 -1990 年 1 月
二酸化チタン	10.000mg	20.000mg	1.182%	着色剤	最新欧州薬局方 No.0150
アスパルテーム	2.5000mg	5.000mg	0.296%	甘味料	最新欧州薬局方 No.0973
Tutti frutti* aroma	3.000mg	6.000mg	0.354%	芳香剤	社内研究論文
カルボキシルメチル セルロースナトリウ ム	35.000mg	70.000mg	4.137%	増粘剤	最新欧州薬局方 No.0472
ヒドロキシエチルセ ルロース	35.000mg	70.000mg	4.137 %	増粘剤	最新欧州薬局方 No.0336
1 分包あたりの重量	846.065mg	1692.130mg			

分包は紙/アルミニウム/ポリエチレン複合体である。

* : Tutti-frutti aroma はマルトデキシトリン、植物がん、ソルビトールの混合物からなる担体に結合した芳香物質からなる。

B - 活性成分の仕様と日常的品質管理：stiripentol

stiripentol(E(±)4.4-dimethyl-1-(3.4-methylenedioxyphenyl)-1-pentene-3-ol) は薬局方には記載されていない。製造者による仕様は以下のとおりである：

品質管理	仕様
<u>特性</u>	白色から淡黄色の結晶性粉末
可溶性	水にはほとんど溶けない クロロホルムにかなり溶けやすい エタノールにやや溶けやすい
<u>同定</u>	
➤ IR スペクトル	基準スペクトルに一致する
➤ メチレンジオキ呈色反応	青紫着色
<u>純度試験</u>	
➤ エタノール中 2%溶液の外観	
- 透明度	透明
- 着色	≦ Y6
➤ 乾燥時の喪失	≦ 0.5%
➤ 重金属	≦ 20ppm
➤ 鉄	≦ 20ppm
➤ 塩化物	≦ 50ppm
➤ 硫酸塩灰分	≦ 0.2%
➤ 関連不純物(HPLC)	
- ケトン中間体	≦ 0.05%
- エーテル酸化物：AB1600	≦ 0.05%
AB1601	≦ 0.05%
AB2191	≦ 0.05%
AB2192	≦ 0.05%
- 個々の不明不純物	≦ 0.05%
- 不純物合計	≦ 1.00%
➤ 残留溶媒：トルエン(ヘッドスペース GC)	≦ 890ppm
<u>アッセイ(HPLC)</u>	98.0～102.0%

C - 最終製品の仕様および日常的管理

1. stiripentol 250mg および 500mg 入りカプセル

管理	仕様	
	250mg カプセル	500mg カプセル
<u>投与形態の特性</u>		
・ 特徴	不透明、ピンク、No.2 サイズ、セルフブロッキング式密閉カプセル、白色から淡黄色の粉末を含む	不透明、白色、No.0 サイズ、セルフブロッキング式密閉カプセル、白色から淡黄色の粉末を含む
・ 質量の一様性		
- 平均質量	244 から 282mg	487 から 565mg
- 個々の質量	・20 カプセル中最大 2 個の内容量が平均質量から 10%超逸脱していてもよい。 ・いずれの内容量も平均質量から 20%超逸脱してはならない	・20 カプセル中最大 2 個の内容量が平均質量から 7.5%超逸脱していてもよい。 ・いずれの内容量も平均質量から 15%超逸脱してはならない
・ 崩壊時間	≤30 分	≤30 分
・ 溶解試験(10 パッケージずつ実施)	≥60%	≥60%
<u>活性成分の同定および管理</u>		
・ stiripentol の同定 (HPLC)	基準 stiripentol と同じ滞留時間	基準 stiripentol と同じ滞留時間
・ 純度試験(HPLC)		
- AB1600	≤0.1%	≤0.1%
- AB1601	≤0.1%	≤0.1%
- AB2191	≤0.1%	≤0.1%
- AB2192	≤0.1%	≤0.1%
- 個々の不明不純物	≤0.05%	≤0.05%
- 不純物の合計	≤1.0%	≤1.0%
・stiripentol のアッセイ(HPLC)	1 カプセルあたり 238 から 262mg	1 カプセルあたり 475 から 525mg

2. stiripentol250mg および 500mg 入り分包

管理	仕様	
	250mg 分包	500mg 分包
<u>投与形態の特性</u>		
・特徴	淡いピンクの粉末を含む分包	淡いピンクの粉末を含む分包
・質量の均一性		
- 平均質量	783 から 909mg	1.608 から 1.776mg
- 個々の質量	<ul style="list-style-type: none"> ・20 分包中最大 2 包の内容量が平均質量から 7.5%超逸脱していてもよい。 ・いずれの内容量も平均質量から 15%超逸脱してはならない 	<ul style="list-style-type: none"> ・20 分包中最大 2 包の内容量が平均質量から 7.5%超逸脱していてもよい。 ・いずれの内容量も平均質量から 15%超逸脱してはならない
<u>同定および活性成分の管理</u>		
・ stiripentol の同定 (HPLC)	基準 stiripentol と同じ滞留時間	基準 stiripentol と同じ滞留時間
・純度試験(HPLC)		
- AB1600	≦0.1%	≦0.1%
- AB1601	≦0.1%	≦0.1%
- AB2191	≦0.1%	≦0.1%
- AB2192	≦0.1%	≦0.1%
- 個々の不明不純物	≦0.05%	≦0.05%
- 不純物の合計	≦1.0%	≦1.0%
・stiripentol のアッセイ(HPLC)	1 分包あたり 238 から 262mg	1 分包あたり 475 から 525mg

PART III- 毒物学のおよび薬理学的資料

III.A.a - 単回投与毒性試験

LD50 の測定(1)

種 径路	IP (腹腔内) (mg/kg)	PO (経口) (mg/kg)	IV (静脈内) (mg/kg)
雄ラット	1570	>3000	
雌ラット	1470	>3000	
雄マウス	1460	>6000	72
雌マウス	1580	>6000	77

- ・ **経口投与**：LD50 は、マウスでは>5000mg/kg、ラットでは>3000mg/kg であるため、活性成分は本質的に毒性を示さない。

投与した用量において知覚過敏と鎮静作用のエビデンスがみられた。

- ・ **腹腔内投与**：LD50 測定値はさらに高い値であるが、活性物質はやや毒性が高い。

マウスにおいて、以下の兆候が経時的に緩徐に現れた。

- 1000mg/kg から眼瞼下垂が始まる。
- この径路で投与した物質の刺激作用を示す、投与後の伸展。
- 1200 から 1600mg/kg の用量において少数の動物で発作がみられる。
- 興奮期間におそらく催眠状態に至るまでの様々な強度の鎮静相が分散してみられる。
- 最後に、全用量において呼吸数の低下がみられ、後には不規則であえぎ呼吸に至る。

ラットでは以下の兆候がみられた：低体温、流涙、反射の消失、呼吸数低下、鎮静相と交互に現れる発作。

腹腔内投与後にみられた兆候から、鎮静と興奮を交互に発現させる本物質の中樞性活性が推測される。

一般的に死亡は 48 時間以後に生じた。マウスの観察期間終了時の剖検では特記すべき病変はみられなかった。対照的に、ラットでは肝の軽度肥大および最大投与量において一側または両側の水疱性または化膿性の急性角膜炎のエビデンスがみられた。

・ **静脈内投与**：マウスでのみ試験した。

50mg/kg 用量からの投与開始直後、呼吸停止の結果として死亡例がみられた。動物はほとんどの場合、より低用量でショック状態のエビデンスを示した。