

III.A.b- 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットにおける 3 週試験(22)

- ・投与量：食道管を介して 0、80、220、800mg/kg/日
- ・結果：
 - ラットの体重に stiripentol 投与による変化なし。
 - 雄ラットにおける 220mg/kg/日投与、および雄ラットと雌ラットにおける 800mg/kg/日投与で肝肥大。

カニクイザルにおける 4 週試験(65)

- ・投与量：経口により 100、300、900mg/kg/日
- ・結果：
 - 100 および 300mg/kg/日において全身性毒性はみられず忍容性良好
 - 900mg/kg/日：腎尿細管壊死により被験動物 1 頭死亡。一過性の体重低下と摂餌量の減少、血中尿素増加、肝重量増加、腎尿細管壊死と胸腺萎縮例もみられた。

マウスにおける 13 週試験(85)

- ・投与量：食道挿管により 60 および 800mg/kg/日。
- ・主な結果：
 - 800mg/kg/日投与群の雌雄 1 匹ずつを除き、臨床的忍容性良好。
 - 800mg/kg：血中コレステロールやや上昇および肝重量増加を伴う肝細胞肥大。

慢性毒性

カニクイザルにおける 26 週試験(58)

・投与量：食道挿管により 100、250、600mg/kg/日、4 週間の回復期間設定。

・主な結果：

- 臨床徴候なし。
- 定常状態における Cmax (W9) :
 - 雄：11 μ g/mL (D1)、16.5 (D2)、21 (D3)
 - 雌：11 μ g/mL (D1)、11 (D2)、20 (D3)
- D3 群において軽度の非可逆性貧血
- 雄 (D2 から開始) において組織変化を伴わない軽度の肝重量増加、可逆性

作用が観測されない濃度：100mg/kg/日

ラットにおける 26 週試験(77)

・投与量：食道挿管により 80、220、800mg/kg/日

・主な結果：

- 3 種の投与量はすべて臨床的忍容性良好
- 80mg/kg/日：唾液過多、腎の組織学的変化を伴わないタンパク尿の発生増加
- 220mg/kg/日から開始：体重増加の減少、高コレステロール血症、小葉中心性肝細胞肥大、タンパク尿、腎尿細管壊死、腎尿細管好塩基球増加、腎への好酸性顆粒蓄積、腎重量増加
- 800mg/kg/日：摂餌増加するも体重増加が減少、低血糖、高タンパク血症

作用が観測されない濃度：80mg/kg/日

イヌにおける 13 ヶ月試験(47)

・投与量：経口により 25、62.5、156.25mg/kg/日

・主な結果：

- 62.5mg/kg/日投与時から、アルカリホスファターゼと直接ビリルビンの上昇を伴う肝への作用が始まる
- 対照群を含め、すべての被験動物にみられる変化の性質に関し、重大な組織学的不確実性

PART III.B および III.C - 生殖機能 - 胚-胎仔および周産期毒性

ラットにおける妊孕性試験(78)

- ・投与量：50、200、800mg/kg/日
 - ・雄には交尾前 71 日間投与、雌には交尾前 15 日間と妊娠および授乳中投与（半数は帝王切開、半数は自然分娩）
 - ・主な結果：
 - 50 および 200mg/kg/日：毒性なし、F0 および F1 妊孕性に対する作用なし、胚毒性なし、催奇性なし、F1 と F2 の子孫発達正常
 - 800mg/kg/日：
 - * 毒性：雌に臨床徴候、雄 1 匹と雌 2 匹死亡、体重増加遅延するも妊孕性に影響なし
 - * 胎仔の骨形成低下
 - * 胎仔 1 体に顔面奇形
 - * 子孫の生存能力指数低下
- 作用が観測されない濃度：200mg/kg/日**

マウスにおける胚 - 胎仔毒性試験(48)

第一試験：

- ・投与量：50、200、800mg/kg/日
- ・雌には食道挿管により D6 から D16 まで投与（n=1 群あたり 25）

・主な結果：

- 母体毒性なし
- 50mg/kg/日から用量依存性に胚吸収例の増加
- 200mg/kg/日において口蓋裂発現、800mg/kg/日において有意であるが3腹の仔に限定された。

追加試験：

・投与量：800mg/kg/日

・雌には食道挿管によりD4からD14まで投与（n=22）

・主な結果：

- 胚吸収例（10.5% 対 12.7%）と死亡例（1 対 5）の中程度の増加
- 口蓋裂の割合の有意でない増加
- 口蓋裂を伴う胎仔を含む腹の数の有意でない増加（9.1% 対 18.2%）

その他の試験：

・投与量：50、200、800mg/kg/日

・雌には食道挿管によりD6からD16まで投与（n=25）

・主な結果：

- 胎仔に骨格異常なし
- 投与したマウスでは高い骨形成度

ウサギにおける胚-胎仔毒性試験(48)

- ・ 投与量：50、200、800mg/kg/日
- ・ 雌には食道挿管により D8 から D21 まで投与 (n=18 から 27)
- ・ 主な結果：
 - 200mg/kg/日から流産例増加
 - 800mg/kg/日において高い母体死亡率
 - 200mg/kg/日から生存胎仔数減少
 - 200 および 800mg/kg/日において胚吸収例の増加
 - 骨格異常は見られないが骨形成度に変動がみられる

ラットにおける周産期および出生後毒性試験(76)

- ・ 投与量：食道挿管により 50、200、800mg/kg/日
 - ・ 雌には妊娠 16 日目から分娩後 21 日目まで投与
 - ・ 主な結果：
 - 50 および 200mg/kg/日：特記すべき有害作用なし
 - 800mg/kg/日：
 - * 母体毒性：死亡、臨床徴候、摂餌量減少と体重増加の遅延
 - * 新生仔：高死亡率 (46%)、成長および反射発達に対する作用
- 母体と新生仔に作用が観測されない濃度：200mg/kg/日**

PART III.D- 変異原性

III.D.1- IN VITRO

ペトリ皿における Ames Salmonella/Microsome test(27)

- ・ Salmonella typhimurium 菌株の選択 : TA 1535、1537、1538、98 および 100
- ・ 投与量 : 0.5 から 10,000 μ g/皿
- ・ 主な結果 :
 - 1000 μ g/皿から著明な細胞毒性 (TA 98=2500 μ g を除く) 発現
 - 試験した非細胞毒性濃度では代謝活性化の有無に関わらず変異原性作用なし。stiripentol は遺伝子変異を誘発しない

チャイニーズハムスターV79細胞の HPRT 座における遺伝子変異試験 (87)

- ・ 投与量 : S9 なしの 1~100 μ g/mL および S9 ありの 3~300 μ g/mL
- ・ 主な結果 :
 - S9 なしの 100 μ g/mL および S9 ありの 300 μ g/mL から細胞毒性作用の発現
 - 変異原性なし

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞における中期分析(86)

- ・ 投与量 : S9 なしの 10、30、60 μ g/mL、および S9 ありの 30、100、150 μ g/mL
- ・ 細胞毒性 : 60 μ g/mL および 150 μ g/mL において分裂指数が約 50%低下
- ・ 主な結果 :
 - 高用量において異常増加 (染色分体および染色体の切断)

培養ヒトリンパ球の中期分析を用いた染色体異常プローブによる stiripentol の遺伝毒性作用試験(53)

・投与量：

- 細胞毒性試験： S9 なし=3、10、30、100、300 μ g/mL
S9 あり=3、10、30、100、300 μ g/mL
- 遺伝毒性試験： S9 なし=3、10、30 μ g/mL
S9 あり=10、30、100 μ g/mL

・主な結果：

- S9 なしの 100 μ g/mL から、および S9 ありの 300 μ g/mL において、強力な細胞毒性発現（分裂指数低下）、300 μ g/mL において著明な溶血
- 染色体異常例数に統計的に有意な増加なし、染色体異常誘発能なし

stiripentol を添加して 24 時間培養したラットおよびマウスの肝細胞における不定期 DNA 合成（UDS 試験）(24)

・投与量：

- $3 \cdot 10^{-6}$ M および 10^{-5} M（非細胞毒性）
- $3 \cdot 10^{-5}$ M および 10^{-4} M（細胞毒性）

・主な結果：

- DNA 損傷も修復もみられない

III.D.2- IN VIVO

マウスにおける小核試験(52)

・投与量：経口にて 1250 および 2500mg/kg

・主な結果：

- 小核数に有意な変動なし
- 染色体異常誘発活性なし

III.E- 発がん性

マウスにおける発がん性(26)

- ・ 投与量：60、200、600mg/kg/日
- ・ 主な結果：
 - 肝細胞腺腫および肝癌の増加を伴う肝細胞肥大、用量依存性発がん作用

発がん性が観測されない濃度：60mg/kg/日

ラットにおける発がん性(25)

- ・ 投与量：食道挿管により 104 週間、80、220、800mg/kg/日
- ・ 主な結果：
 - 試験した 3 用量：唾液過多、餌と水の摂取量増加
 - 220 および 800mg/kg/日：体重増加の減少、小葉中心性肝細胞肥大
 - 発がん性なし、および腫瘍の自然発生に対する影響なし

発がん性が観測されない濃度：800mg/kg/日

発がん性試験に関する見解

発がん性試験により、ラットに対してはいかなる作用ももたらされず、マウスにおいては肝細胞腺腫と肝癌が増加することが分かる。

stiripentol の化学構造は疑わしいいずれの構造とも関連していないため、ヒトにおいて従来発がん性リスクの予測因子と認識されている要素は認められない。長期試験においてそのような可能性を示唆するいかなる所見もない。

また、stiripentol は発がん性も染色体異常誘発性もなく、特に UDS 試験結果が陰性であるため DNA 損傷に対するいかなる修復も行われないと考えられることから遺伝的機序の可能性はないと思われることを指摘しておくことも重要である。

代謝機序を種間の差を最も良く説明するものとみなすことは合理的である。

III.F- 薬効薬理

III.F.1- 提案する適応症に関連する薬力学的作用

試験により、stiripentol の本質的な抗けいれん作用が明らかである。

Study 1 : 薬理学専門家 O. ALBERT の報告(2)

・方法 :

- ラット IP、100、200、250、300mg/kg : 電気ショックにより誘導した発作に対する stiripentol の作用
- マウス IP、50、75、100、120、200、250、300mg/kg : ペンテトラゾール注射により誘導した発作に対する stiripentol の作用
- マウス PO、200 および 300mg/kg/日 : ペンテトラゾール注射により誘導した発作に対する stiripentol の作用
- ウサギ PO、100mg/kg : ペンテトラゾール投与後の脳造影図変化に対する stiripentol の作用

・結果 :

- ラット : stiripentol の抗けいれん作用、IP の有効量=200mg/kg
- マウス : stiripentol の抗けいれん作用、IP の有効量=200mg/kg、PO の有効量=300mg/kg
- ウサギ : PO の 100mg/kg 以上で、ペンテトラゾール関連の発作性脳波低減、発作抑制

Study 2 : ラットにおける stiripentol の抗けいれん作用(70)

・方法 :

- ラットに PO にて 300、600、900mg/kg 単回投与、および IV にて 20mg/kg
- ペンチレンテトラゾール SC (皮下) により誘発した発作に関する抗けいれん作用試験

・方法 :

- IV : 抗けいれん作用は基本的に対照薬と同様
- PO : 300mg/kg において、4 時間目から 7 時間目まで中等度の活性
600mg/kg において、1 時間目から 17 時間目まで活性
800mg/kg において、24 時間目まで活性

Study 3 : マウスとラットにおける stiripentol の抗けいれん作用(82)

・方法 :

- マウスには IP と PO、ラットには PO 投与
- 電気ショックおよびペンテトラゾールにより誘導した発作に対する stiripentol の作用

・結果 :

stiripentol の ED50 は、マウスにおけるペンテトラゾール使用の場合は 250mg/kg IP、ラットにおける電気ショック使用の場合は 205mg/kg IP、これらの投与量はバルプロ酸ナトリウムの ED50 と類似している。経口投与時の ED50 は約 300mg/kg であった。

stiripentol は、ストリキニーネ誘導性発作にも抗けいれん作用を示し神経毒性がきわめて低いことも示されている。

Study 4 : マウスとラットにおける抗けいれん作用(71)

・方法 :

マウス :

- ペンテトラゾール、ビククリン、ストリキニーネおよび電気ショックによりマウスに誘導した発作に対する stiripentol の抗けいれん作用試験

ラット :

- 電気ショックによりラットに誘導した発作に対する stiripentol の抗けいれん作用

・結果 :

マウス :

- ペンテトラゾール誘導性発作 : ED50=250mg/kg IP
- ビククリン誘導性発作 : ED50=200mg/kg IP
- ストリキニーネ誘導性発作 : stiripentol の活性は低レベル
- 電気ショック誘導性発作 : ED50=205mg/kg IP

ラット :

- 電気ショック誘導性発作 : ED50=200mg/kg IP

加えて : 血中 stiripentol 濃度、脳内濃度、抗けいれん作用の間にきわめて明白な相関関係

Study 5 : ラットにおける stiripentol の抗小発作作用(56)

・方法 :

- 125、250、500mg/kg IP

- 遺伝的形態の小発作様欠伸がみられ、脳電図記録があるラット

・結果 :

- ラットにおいて発作性放電に対する用量依存性の拮抗作用のエビデンスがみられた

Study 6 : ラットにおける stiripentol の抗けいれん作用(79)

・方法 :

- IP 単回投与 : 150、300、450、600、900mg/kg

- 経口、1日3回投与を3日間 : 150、400、800mg/kg

ペンテトラゾール誘導性発作に対する stiripentol の抗けいれん作用の試験

・結果 :

血中 stiripentol 濃度と抗けいれん作用の間に明白な関連性。けいれん閾値は 300mg/kg IP (血中 stiripentol $\geq 40 \mu\text{g/mL}$) から、最大抗けいれん作用は $\geq 450 \text{ mg/kg IP}$ (血中 stiripentol $\geq 120 \mu\text{g/mL}$) において、有意に上昇した。

stiripentol の有効性は基準物質であるバルプロ酸ナトリウムおよびエトスクシミドの有効性と同等

Study 7 : DBA/2 マウスの遺伝性てんかんモデルにおける stiripentol の作用 (腹腔内投与) (88)

・方法 :

- 1% (v/v) Tween 80 溶液で 0.5mL/20 g の stiripentol を IP 投与
- 聴性刺激により誘導する強直間代発作
- stiripentol の有効性をジアゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウムと比較

・結果 :

- 強直間代発作に対して、stiripentol はジアゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウムより有効性が低い
- 強直間代発作に対する stiripentol の ED 50 : 72.1mg/kg

その他の試験

- ・ (R)- stiripentol では立体選択性がみられ、有効血漿濃度低下と関して (80,81)、(S)- stiripentol より高活性
- ・ てんかんを誘導した (アルミナゲル) アカゲザルにおいて、stiripentol は単回または反復経口投与により活性を示した(42)
- ・ 様々な試験で神経生理学的見地から stiripentol の作用モードの定義が試みられている。ラットでは、stiripentol はペンテトラゾールにより誘導される呼吸器系の異常刺激を防止することによって心原性ショックに対する防御効果をもたらしたが、対照ラットではある種の小脳性酵素が活性化したものの大脳性酵素は活性化しなかった。stiripentol は小発作治療薬と同様の短時間の作用を示した(89)。

心原性ショックの間、ラットの小脳と大脳では、ホスホリラーゼ、グルコース-6-ホスファターゼ、乳酸脱水素酵素およびグルコース 6 リン酸脱水素酵素 (G6P-D) がブドウ糖の過剰摂取と乳酸塩の過剰産生により強力に刺激された。正常ラットでは、stiripentol は G6P-D を例外としてこれら酵素を阻害しなかった。ペンテトラゾールを投与したラットでは、stiripentol は酵素刺激に拮抗し (錯体形成現象か)、中枢神経系のブドウ糖の著明な節減に至った(90)。stiripentol はまた、ラットの小脳と大脳においてペンテトラゾールにより誘導されるガンマ-グルタミル-トランスフェラーゼ活性低下にも拮抗することが示されている (91)。

中枢神経系における stiripentol の分布は、内因性ガンマ-アミノ酪酸 (GABA) の分布と類似しており、直接的または間接的な GABA による機序が推測される(69,92)。バルプロ酸ナトリウムはガンマ-グルタミル-トランスフェラーゼの阻害を通じて脳内のガンマ-アミノ酪酸濃度を高めることが認められているが、ある試験によると、stiripentol (少なくとも *in vitro* で) はガンマ-アミノ酪酸のシナプス再取り込みを阻害し、このことによりこのアミノ酸により仲介される神経伝達が増大することが示唆されている(69)。

さらに、マウス *in vivo* では、stiripentol 300mg/kg の IP 投与により脳内ガンマ-アミノ酪酸濃度が有意に上昇した(69)。

III.F.2- 一般的薬力学

O.ALBERTによる専門的報告(2)および stiripentol の精神薬理学的プロフィールの解明(67)

マウス、ラット、イヌにおける stiripentol の経口、IP、十二指腸内、IV 投与：単独または他の抗けいれん薬および/または薬理学的活性物質との併用。

・中枢神経系への作用

stiripentol (15mg/kg IV) は覚醒ウサギの脳電図に変化をおよぼさなかった。

ラットおよび/またはマウスでは、精神運動行動はうつ病および/または anxiolysis (不安軽減) という点では全般的に変化し、activometer の亢進などいくつかの矛盾した作用もみられる。

抑制作用はマウスの escape test で報告されており (50mg/kg IP)、用量効果関係はみられない。この作用は、perforated board 試験 (50~100mg/kg IP) およびラットのオープンフィールド試験 (200mg/kg IP) で確認された。抗不安作用はマウスの four-plate 試験で 100mg/kg IP から発現し、250mg/kg PO において確認された。

Activometry によると、活動の潜伏期と関連して、マウスに次の2相性活動がみられた：初期低下 (潜伏期 30 分)、後続の活動亢進 (潜伏期 3~4 時間)。

stiripentol はマウスの chimney 試験、ロータロッド試験、traction wire 試験では、IP でも PO でも不活性であった。したがって stiripentol は、他稿で確認されているとおり、バランス、立ち直り反射、筋緊張に影響しない (67,82)。対照的に、stiripentol は、単独で飼育された後に1対で飼育されるようになったマウスの攻撃性を抑制した (200mg/kg IP)。

クロルプロマジンと併用すると、stiripentol (100mg/kg IP) はマウスにおける perforated board escape 試験における作用を増強した(2)。

stiripentol はまた、マウスにヘキソバルビタール、フェノバルビタール、glytethimide、メプロバメート、ジアゼパムにより誘導される麻酔を強化した。clorazepate 誘導性麻酔には作用せず(2)、エタノール麻酔はやや強化されただけであった(67)。

他の中枢抑制作用においては、stiripentol はマウスの体温降下活性を示すことが示されており (200mg/kg IP)、30~60 分後が著明で、その後は可逆性である。

対照的に、前もって淋菌ワクチンを投与しておいたウサギでは体温降下作用はみられなかった(200mg/kg IP) (2)。stiripentol の鎮痛作用は、ラットにおいて醸造用酵母により誘導した手足の浮腫、およびマウスにおいてフェニルベンゾキノンにより誘導した腹膜痛にはまったく無効であった(2)。また stiripentol は、ホットプレート試験においてリン酸コデインおよびグラフェニンの鎮痛作用を増強することもなかった(67)。
Stiripentol には、ラットへの 100 または 250mg/kg IP 投与後におけるカタレプシー誘発性作用はなかった。(2)

stiripentol は抗うつ特性を有する：マウスにおいてレセルピン誘導性の眼瞼下垂に拮抗し(2,67)、きわめて作用は小さいがヨヒンビン毒性に拮抗することが示されている(67)。対照的に、ラットにおけるプロクロルペラジンまたはクロルプロマジン誘導性のカタレプシーにも (250mg/kg IP) (2)、マウスにおけるアポモルヒネ体温降下にも拮抗せず、マウスにおけるアンフェタミンの毒性作用も増強しなかった(67)。

・脳循環に対する作用

麻酔下のイヌにおいて、stiripentol (2.5~10mg/kg IP) は椎骨動脈血流と脳内酸素消費を著明に増大した(2)。

人工的に作成した高い高度の状態におき、低酸素状態にしたマウスにおいて、stiripentol は 100mg/kg IP および 300mg/kg IP で平均生存時間を延長させた。これらの結果は、マウスにおいて confinement (閉じ込め、分娩、産褥) において誘導された低酸素状態で確認されている(2)。

・その他の作用

麻酔下のイヌにおいて試験した一般的な血行動態は、2.5 および 5.0mg/kg IV の stiripentol に関していかなる著明な作用も示さなかった。モルモットまたはウサギの出血時間は stiripentol 前投与 (100mg/kg IP) の影響を受けず、200mg/kg IP 投与後の毛細血管抵抗でも同様であった。

ラットにおいて、stiripentol は IP (50~200mg/kg) でも PO (250 および 750mg/kg) でも、尿排出量に影響しなかった。

また、ラットへの十二指腸内投与後の胆汁排出にも stiripentol (100mg/kg) は何ら作用しなかった。

経口投与であれ腹腔内投与であれ、stiripentol はマウスの腸運動に変化をもたらさなかった。stiripentol を連続 4 日間 200mg/kg/日 PO 投与した雌雄ラットにおいて、いかなる内分泌的变化も生じなかった。

また、stiripentol (300mg/kg PO) はラットにおける carrageenin 誘導性浮腫を抑制しなかった(2)。

III.F.3- 他剤との相互作用

stiripentol は血漿タンパクと強力に結合し、酵素阻害特性を有する(54,55)。治療においては、治療の安全域が狭い種々の薬剤および/または併用処方の可能性のある薬剤との併用が考えられる。

stiripentol と他の抗けいれん薬との併用は一般的にそれらの薬剤それぞれの単独投与より活性が高く、抗けいれん作用の増強を示唆している(68)。より正確には、stiripentol とカルバマゼピンの併用は相乗的で、このような併用のベネフィットは併用療法の通常の不利益をはるかに凌ぐものであることが示唆される(41)。

stiripentol により生じる薬学的性質の薬剤相互作用（酵素阻害および/または他の生体異物のタンパク結合部位からの転位）は、数件の研究で検討されている。

1. stiripentol と他の様々な薬剤との薬剤相互作用試験

“ALBERT” 試験(2)

- ・ マウスにおける 10、50、100、200mg/kg IP 投与
クロルプロマジンとの併用投与中における抑制作用の亢進
ヘキシバルビタール、フェノバルビタール、グルテチミド、クロラゼブ
酸二カリウムによる麻酔作用の増強
- ・ マウスにおける 25 および 50mg/kg 経口投与
ヘキシバルビタールによる麻酔作用増強
stiripentol とメプロバメートの併用では相互作用はみられず
- ・ マウスにおける 500mg/kg 経口投与
ジアゼパムの麻酔作用増強（高用量で）

- ・ラットにおける 100mg/kg IP 投与
stiripentol とバルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール
いずれかとの併用で、ラットでの電気ショックに対する作用の増強
- ・マウスにおける 90、100、200mg/kg IP 投与
stiripentol とバルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール、
クロナゼパム、エトスクシミドいずれかとの併用で、マウスにおけるペ
ンテトラゾール誘導性発作に対する抗けいれん作用増強

“NARCISSE、ERNOUF、POISSON” 試験(59)

- ・ラットとマウスに 5 日間、単回または 2 回投与として 150 または 300mg/kg
経口投与
- ・結果：
 - stiripentol は、明らかにモノオキシゲナーゼ（カルバマゼピン、テオフィリン、アンチピリン、経口抗けいれん薬）の影響下で、著明な肝バイオコンバージョン（生物変換）を伴って薬剤の代謝を阻害した
 - stiripentol は、特にモノオキシゲナーゼの性質を有する、肝代謝がきわめて少ない活性物質（フェノバルビタール、アスピリン、サリチル酸）の代謝に影響しないようであり、また、ADH（アルコールデヒドロゲナーゼ）径路による肝異化作用が著明なエタノールの代謝にも影響しないように思われた
 - stiripentol は、異化作用を亢進させる酵素誘導物質（フェノバルビタール、エタノール、アンチピリン）の作用に高感受性
 - stiripentol は、サリチル酸をそのタンパク結合部位から転位させなかったが、経口抗けいれん薬をその部位から転位させた可能性がある
 - stiripentol は、エチニルエストラジオールとの併用で肝毒性、脂質プロフィールの変化、子宮の変化のいずれにも関連しなかった
 - stiripentol はジヒドロエルゴタミンの急性毒性を増強しなかった