

アレグラ錠 60mg
(塩酸フェキソフェナジン) に関する資料

アベンティス ファーマ株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
アベンティス ファーマ株式会社にある。

目 次

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 1 |
| (1) 起原又は発見の経緯 | 1 |
| (2) 海外での MDL 16,455A 開発の経緯 | 3 |
| (3) 国内での MDL 16,455A 開発の経緯 | 6 |
| (4) 海外臨床データの外挿について | 9 |
| 2. 特徴及び有用性 | 13 |
| (1) 非臨床的特徴 | 13 |
| (2) 臨床的特徴及び有用性 | 14 |
| 3. 特許状況 | 16 |
| 4. 外国における使用状況 | 16 |
| 5. 一般的名称 | 18 |
| 6. 原薬並びに製剤の製造・輸入 | 18 |
| 7. 同種同効品及び諸外国の添付文書 | 18 |

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法

ハ. 安定性

| | |
|------------------------|----|
| 1. 有効成分に関する理化学的知見 | 35 |
| (1) 名称等 | 35 |
| (2) 物理的化学的性質 | 35 |
| 2. 製剤学的事項 | 36 |
| (1) アレグラ錠 60mg の性状及び組成 | 36 |
| (2) 安定性 | 36 |

二. 毒性

| | |
|---|-----|
| 総 括 | 157 |
| 各種毒性試験成績 | 162 |
| MDL 16,455A の毒性試験をテルフェナジンの毒性試験で充足することの妥当性 | 162 |
| 1. 単回投与毒性 | 163 |
| (1) MDL 16,455A のマウス単回経口投与毒性試験及び後追い TK 試験 | 163 |
| (2) MDL 16,455A のラット単回経口投与毒性試験及び後追い TK 試験 | 164 |
| (3) MDL 16,455A のイヌ単回経口投与毒性試験及び後追い TK 試験 | 164 |
| (4) MDL 16,455A のラット単回静脈内投与試験 | 165 |
| 2. 反復投与毒性 | 167 |
| (1) MDL 16,455A のマウス 1 カ月間混餌投与 TK 試験 | 167 |
| (2) MDL 16,455A のラット 1 カ月間混餌投与 TK 試験 | 168 |
| (3) MDL 16,455A のイヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び TK 試験 | 169 |
| (4) MDL 16,455A のイヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び TK 試験 (不純物毒性試験) | 170 |
| (5) MDL 16,455A 及びテルフェナジンのマウス 3 カ月間混餌投与毒性比較試験 及び TK 試験 | 171 |
| (6) テルフェナジンのラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験 | 173 |
| (7) テルフェナジンのラット 6 カ月間混餌投与毒性試験 | 175 |
| (8) MDL 16,455A のイヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び TK 試験 | 177 |
| (9) テルフェナジンのイヌ 24 カ月間反復経口投与毒性試験 | 178 |
| (10) テルフェナジンのイヌ 1 カ月間反復経口投与後追い TK 試験 | 180 |
| 3. 生殖発生毒性 | 182 |
| (1) テルフェナジンのラット雄性生殖能試験 | 182 |
| (2) テルフェナジンのラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 | 182 |
| (3) テルフェナジンのラット器官形成期投与試験 (1) | 184 |
| (4) テルフェナジンのラット器官形成期投与試験 (2) | 186 |
| (5) テルフェナジンのラット器官形成期投与後追い TK 試験 | 187 |
| (6) テルフェナジンのウサギ器官形成期投与試験 | 188 |
| (7) テルフェナジンのウサギ器官形成期投与後追い TK 試験 | 189 |
| (8) テルフェナジンのラット周産期及び授乳期投与試験 | 190 |
| 4. 変異原性 | 193 |
| (1) MDL 16,455A のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 | 193 |
| (2) MDL 16,455A の CHO/HGPRT を用いた遺伝子突然変異試験 | 195 |
| (3) MDL 16,455A のマウス幼若赤血球を用いた小核試験 | 196 |
| (4) MDL 16,455A のラットリンパ球を用いた染色体異常試験 | 197 |
| 5. がん原性 | 198 |
| (1) テルフェナジンのマウス 18 カ月間混餌投与がん原性試験 | 198 |
| (2) テルフェナジンのマウス 1 カ月間混餌投与後追い TK 試験 | 199 |

| | |
|---|-----|
| (3) テルフェナジンのラット 24 カ月間混餌投与がん原性試験 | 199 |
| (4) テルフェナジンのラット 1 カ月間混餌投与後追い TK 試験 | 201 |
| 6. 依存性 | 204 |
| 7. 抗原性 | 204 |
| (1) MDL 16,455A のマウスにおける抗体産生 | 204 |
| (2) MDL 16,455A のモルモットにおける全身性アナフィラキシー反応 | 204 |
| 8. 不純物 | 205 |
| (1) 一般毒性 | 205 |
| (2) 変異原性 | 206 |
| 9. 光学異性体 | 206 |

木. 薬理作用

| | |
|--|-----|
| I. 効力を裏付ける試験 | 207 |
| 総 括 | 207 |
| 1. 病態モデル動物に対する作用 | 210 |
| (1) モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎に対する作用 | 210 |
| (2) ラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する作用 | 211 |
| (3) 能動感作ラットの抗原誘発全身性アナフィラキシーショックに対する作用 | 212 |
| (4) 能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息反応に対する作用 | 213 |
| 2. 作用機序に関する薬理試験 | 214 |
| (1) 抗ヒスタミン作用 | 214 |
| (2) ケミカルメディエーター遊離抑制作用 | 222 |
| (3) 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用 | 226 |
| (4) 他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性 | 229 |
| 3. 光学異性体の薬理試験 | 230 |
| (1) 抗ヒスタミン作用 | 230 |
| (2) 他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性 | 232 |
| II. 一般薬理試験 | 233 |
| 総 括 | 233 |
| 1. 一般薬理作用 | 234 |
| (1) 一般症状及び行動に対する作用 | 234 |
| (2) 中枢・体性神経系に対する作用 | 234 |
| (3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用 | 234 |
| (4) 呼吸器・循環器系に対する作用 | 234 |
| (5) 消化器系に対する作用 | 234 |
| (6) 水及び電解質代謝に対する作用 | 235 |
| (7) その他の薬理作用 | 235 |
| 2. MDL 16,455A の QTc 間隔延長の可能性に関する検討 | 239 |

| | |
|--|-----|
| (1) 電気生理学的検討 | 239 |
| (2) 動物における QT 及び QTc 間隔への影響 | 242 |
| (3) MDL 16,455A の QTc 間隔延長の可能性に関する検討結果の考察 | 247 |
| ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄 | |
| 総 括 | 249 |
| I. 被験物質及びその定量法 | 254 |
| 1. 標識体 | 254 |
| (1) 被験物質 | 254 |
| (2) 放射能及び代謝物の測定法 | 254 |
| 2. 非標識体 | 254 |
| (1) 被験物質 | 254 |
| (2) MDL 16,455 及び代謝物の定量法 | 254 |
| II. 動物における成績 | 256 |
| 1. 吸収 | 256 |
| (1) 血漿中濃度 | 256 |
| (2) 吸收率 | 260 |
| (3) 吸収部位 | 260 |
| (4) 初回通過効果 | 260 |
| 2. 分布 | 261 |
| (1) 組織内濃度 | 261 |
| (2) 全身オートラジオグラフィー | 263 |
| (3) 胎盤・胎児への移行 | 265 |
| (4) 蛋白結合 | 265 |
| 3. 代謝 | 265 |
| (1) 代謝経路 | 265 |
| (2) 血漿中代謝物 | 266 |
| (3) 組織中代謝物 | 266 |
| (4) 尿中代謝物 | 267 |
| (5) 胆汁中代謝物 | 267 |
| (6) 粪中代謝物 | 267 |
| (7) <i>in vitro</i> 代謝 | 267 |
| (8) 肝薬物代謝酵素系に対する作用 | 267 |
| 4. 排泄 | 268 |
| (1) 尿及び糞中排泄 | 268 |
| (2) 胆汁中排泄と腸肝循環 | 269 |
| (3) 乳汁への移行 | 270 |
| 5. 薬物相互作用 | 270 |
| (1) ラット (<i>in vitro</i>) における P 糖蛋白輸送系の関与 | 270 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| (2) ラット (<i>in situ</i>) における薬物相互作用 | 271 |
| (3) イヌ (<i>in vivo</i>) における薬物相互作用 | 271 |
| 6. 光学異性体 | 272 |
| III. ヒトにおける成績 | 273 |
| 1. 健常人における体内動態 | 274 |
| (1) 血漿中濃度 | 274 |
| (2) 尿中排泄 | 281 |
| (3) 代謝 | 283 |
| 2. 薬物相互作用 | 286 |
| (1) エリスロマイシン | 286 |
| (2) ケトコナゾール（外国人） | 289 |
| (3) オメプラゾール（外国人） | 290 |
| (4) 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤（外国人） | 290 |
| 3. 各集団における検討 | 291 |
| (1) 性（外国人） | 291 |
| (2) 高齢者（外国人） | 292 |
| (3) 肝機能障害（外国人） | 292 |
| (4) 腎機能障害（外国人） | 293 |
| (5) 長期投与時の健常者（外国人） | 294 |
| (6) 鼻炎患者（外国人） | 295 |
| (7) 莎麻疹患者（外国人） | 296 |
| (8) 人種差の検討 | 297 |
| 4. 生物学的同等性試験 | 299 |
| (1) 市販予定錠と国内第Ⅰ相試験使用カプセル（外国人） | 299 |
| (2) 市販予定錠と国内第Ⅱ相試験使用錠（外国人） | 300 |

ト. 臨床試験成績

| | |
|----------------------------|-----|
| 総括 | 301 |
| I. 第Ⅰ相試験及び臨床薬理学的検討 | 309 |
| 1. 第Ⅰ相試験 | 311 |
| (1) 単回投与試験（国内） | 311 |
| (2) 反復投与試験（国内） | 313 |
| (3) 単回投与試験（海外） | 315 |
| (4) 反復投与試験（海外） | 317 |
| 2. ヒスタミン誘発皮内反応における臨床薬理学的検討 | 319 |
| (1) 用量依存性の検討試験（国内） | 319 |
| (2) 用量依存性の検討試験（海外） | 321 |
| (3) テルフェナジンとの比較試験（国内） | 323 |

| | |
|-----------------------------------|------------|
| （4）テルフェナジンとの比較試験（海外） | 327 |
| 3. 花粉曝露による有効性の検討 | 329 |
| （1）季節性アレルギー性鼻炎に対する花粉曝露による比較試験（海外） | 329 |
| 4. 中枢神経系に及ぼす影響 | 331 |
| （1）自動車運転試験（海外） | 331 |
| （2）ワープロ入力試験（国内） | 333 |
| （3）精神運動能の及ぼす影響試験（海外）<参考資料> | 335 |
| （4）処方イベントモニタリング調査（海外）<参考資料> | 336 |
| 5. 心電図 QTc に及ぼす影響 | 337 |
| （1）エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（国内） | 337 |
| （2）エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（海外） | 340 |
| （3）ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（海外） | 341 |
| （4）高用量における心電図の検討試験（海外） | 343 |
| （5）テルフェナジンとの比較試験（海外） | 344 |
| II. 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 | 346 |
| 1. 蕁麻疹 | 346 |
| （1）慢性蕁麻疹に対する第Ⅱ相用量検索試験（国内） | 346 |
| 2. アレルギー性鼻炎 | 360 |
| （1）通年性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅱ相用量検索試験（国内） | 360 |
| （2）季節性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅲ相用量検索試験（国内） | 376 |
| III. 海外臨床データの外挿性 | 390 |
| 1. アレルギー性疾患領域における類薬の使用経験 | 390 |
| （1）テルフェナジンの国内外の使用経験 | 390 |
| （2）類薬の国内外の用法・用量の比較 | 391 |
| 2. 民族的要因の影響についての検討 | 392 |
| （1）外因性要因 | 392 |
| （2）民族的要因に対する感受性の検討 | 392 |
| （3）薬物動態の比較 | 393 |
| （4）薬力学的動態の比較 | 393 |
| 3. 臨床試験における用量反応性 | 395 |
| （1）蕁麻疹 | 395 |
| （2）アレルギー性鼻炎 | 402 |
| 4. 海外臨床データの外挿性についての結論 | 409 |
| IV. 海外第Ⅲ/Ⅳ相試験 | 410 |
| 1. 蕁麻疹 | 410 |
| （1）慢性蕁麻疹に対するプラセボ対照二重盲検用量比較試験（海外） | 410 |
| 2. アレルギー性鼻炎 | 424 |

| | |
|--|------------|
| (1) 季節性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照 二重盲検用量比較試験（海外） | 424 |
| (2) 季節性アレルギー性鼻炎に対するロラタジンとの 二重盲検対照比較試験（海外） | 440 |
| (3) 通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照 二重盲検比較試験（海外） | 449 |
| (4) 季節性アレルギー性鼻炎に対するその他の比較試験（海外） <参考資料> | 457 |
| V. その他の安全性の検討試験 | 464 |
| 1. 長期投与 | 464 |
| (1) 健常人 12 カ月間長期投与試験（海外） | 464 |
| (2) 健常人 6 カ月間長期投与試験（海外） | 470 |
| 2. 高齢者、腎機能障害、肝機能障害における安全性 | 476 |
| (1) 高齢者（海外） | 476 |
| (2) 腎機能障害（海外） | 477 |
| (3) 肝機能障害（海外） | 479 |
| 3. 薬物相互作用 | 480 |
| (1) エリスロマイシンとの相互作用試験（国内、海外） | 480 |
| (2) ケトコナゾールとの相互作用試験（海外） | 480 |
| (3) オメプラゾール及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 製剤との相互作用試験（海外） | 481 |
| 4. その他の外国人の健常成人における安全性 | 482 |
| VI. 有効性のまとめ | 483 |
| 1. 国内臨床試験 | 483 |
| 2. 海外臨床試験 | 484 |
| 3. 高齢者における有効性 | 488 |
| VII. 安全性のまとめ | 489 |
| 1. 有害事象（臨床試験成績） | 489 |
| (1) 国内臨床試験 | 489 |
| (2) 海外臨床試験 | 495 |
| (3) 国内・海外臨床試験の総集計 | 496 |
| 2. 臨床検査値異常 | 497 |
| (1) 国内臨床試験 | 497 |
| (2) 海外臨床試験 | 497 |
| 3. 高齢者における安全性 | 519 |
| 4. QTc 延長に関する安全性についての考察 | 521 |
| (1) 非臨床試験における QTc 延長に関する検討 | 522 |
| (2) 臨床試験における QTc 延長に関する検討 | 525 |
| 5. 海外市販後安全性 | 533 |
| 6. テルフェナジンとの比較 | 538 |

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 | 541 |
| 2. 用法・用量及びその設定根拠 | 542 |
| 3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 | 545 |

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 | 547 |
|-------------------|-----|

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

MDL 16,455A(一般名:塩酸フェキソフェナジン)は、米国の Marion Merrell Dow, Inc.(現 Aventis Pharmaceuticals, Inc.: AP 社) がテルフェナジンの活性代謝物である MDL 16,455(フェキソフェナジン)の塩酸塩として合成、開発した抗アレルギー薬である。

テルフェナジンは経口投与後速やかに吸収、代謝され、血中には大部分が MDL 16,455 として存在し、テルフェナジンの血中濃度は非常に低い。しかし、薬物相互作用や肝障害等により代謝障害が起きた場合、テルフェナジンの代謝が阻害され、テルフェナジン未変化体の濃度が著しく上昇することにより、心電図において QTc 間隔が延長するおそれがある。市販後、これによる重篤な副作用が報告されたことから、安全性を改善した薬剤として MDL 16,455A を開発するに至った。

以下には MDL 16,455A 開発の起原となったテルフェナジンについて、その発売後の国内外における 1999 年 7 月現在までの経緯を述べる。

1) 海外におけるテルフェナジンの市販後の経緯

テルフェナジンは、欧州では 1981~1986 年、米国では 1985 年に販売承認を取得し、1997 年までの十数年間に世界 100 カ国以上で延べ 90 億例(patient-days, IMS データ)に投与され、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患の分野では世界で最も多く処方された薬剤である。眠気などの中枢神経系抑制性の副作用発現率は類薬より低く、プラセボと同程度であることから、自動車運転や危険を伴う機械の操作などの日常作業に影響を及ぼさないことを特徴とする、有益性の高い薬剤である。

全世界からの市販後有害事象報告の集積により、1990 年頃、心室性不整脈(torsades de pointes を含む)などの QT 延長を伴う心血管系の重篤な副作用がまれにあらわれることが明らかになり、また心停止(死亡を含む)も報告された。これらの症例を検討した結果、アゾール系抗真菌薬や、マクロライド系抗生物質との併用例、重篤な肝障害のある患者、過量投与例において、これらの副作用が発現していることが明らかになった。

その原因を探求したところ、次のことが判明した。テルフェナジンは通常、投与後肝でほとんど代謝され、血中には主に活性代謝物 MDL 16,455 が存在し、テルフェナジン未変化体の血中濃度は検出限界のレベルである。しかし、肝障害や、エリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾールなど肝代謝酵素 P-450(CYP3A4)を阻害する薬剤と併用したときにテルフェナジンの血中濃度が上昇することにより、まれに QTc 延長が起こることがわかった。このことは過量投与されたときに QT 延長作用に関連した副作用が報告されていることからも支持される。その機序としては、テルフェナジンでは心筋細胞の K⁺チャネルが阻害され、QTc 延長が引き起こされると推察された。一方、活性代謝物である MDL 16,455 には動物試験及び臨床薬理学的試験で QT 延長作用がないことが明らかとなった。

このため、米国 AP 社は心・肝疾患患者への使用及び薬物相互作用について、テルフェナジ

ンの添付文書を改訂し、医師に対し添付文書に留意して投与するように「ドクターレター」を出した。その後、心血管系副作用の報告は減少したが、1996年7月にMDL 16,455A（商品名Allegra）が米国で承認されたのち、1997年1月にFDAはテルフェナジンの販売を中止しMDL 16,455Aのみを販売するようAP社に要請した。その理由は、MDL 16,455AにはQTc延長に起因する心血管系副作用がないことが臨床試験で確認され、市販後有害事象の報告例もなく、テルフェナジンの安全性が改善され、有効性を本質的に受け継いでいると判断されたことにあつた。

さらに1997年12月、米国でMDL 16,455Aと塩酸pseudoephedrine（国内未承認・鼻充血除去薬）のアレルギー性鼻炎用配合剤が承認された。これにより、MDL 16,455A及びその配合剤と、テルフェナジン関連製剤の代替薬が揃い、市場がAllegraに移行したことから、米国AP社では、米国でテルフェナジンを継続して販売する意義がなくなったとして市場からの撤退を決定し、1998年2月1日に自主的に販売を中止した。その後、同社はテルフェナジンの販売承認の自主的な取下げ願いをFDAに提出し（1998年6月）、1998年10月5日にFDA承認リストから削除された。

欧州ではCPMPが1997年2月以降、テルフェナジンの安全性を議題として取り上げ、有害事象の自発報告、薬剤疫学データ、有効性データを用いてリスク／ペネフィットを検討した。その結果、1997年11月、Pharmacovigilance Working Groupから、「心血管系への影響は他の非鎮静性抗ヒスタミン剤でも発現する可能性があり、テルフェナジン60mg錠は添付文書に従って使用すれば安全性は許容できる」との、販売継続を認める見解が出された。この見解に基づき、メンバー各國による検討が行われ、1998年9月23日、European Commissionから「テルフェナジン30mg錠、60mg錠及び6mg/mL経口用懸濁剤の販売継続を採択し、テルフェナジン120mg錠は誤用による過量投与の懸念があるため販売停止を採択した」との委員会決定が通達された。

2) 国内におけるテルフェナジンの市販後の経緯

日本においてテルフェナジン（商品名トリルダン錠）は、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）及び気管支喘息の適応で、1990年1月承認を取得、1990年4月に発売した。眠気等中枢神経系抑制作用の低いことを特徴とし、抗アレルギー薬としての有効性及び安全性が認められた。

日本で市販された後に、前述のように海外で心血管系への影響が明らかになり、欧米の市販後有害事象に基づく添付文書の改訂に伴い、日本の添付文書も海外情報を逐次反映させて改訂した。相互作用のある薬剤との併用やリスクファクターのある患者への投与を避けるよう、適正使用の啓蒙に努め、1997年2月には緊急安全性情報を医療機関に提供し、注意喚起を徹底している。日本での重篤なQT延長・心室性不整脈の発現状況は1990年4月～1999年10までの9.5年間に計21例で、その報告頻度は0.9例／100万患者であり（推定使用患者数2241万人。1人2錠×30日として出荷錠数から算出）、いずれもリスクファクターのある患者に投与した例であった。[海外市販後報告（1981～1996年）における重篤な心血管系有害事象の全世界の集計では303例、報告頻度1.2例／100万患者（推定使用患者数253,540,640人）]

また市販後使用成績調査で68,783例のデータが得られ、

。本調

査では、問題となる副作用発現はみられず、重篤な心血管系事象例も報告されなかった。

なお、成人でのテルフェナジンの用法・用量は、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒のいずれの効能・効果に関しても、海外と同じ「1回 60mg 1日 2回経口投与」である(表イー1)。国内の臨床試験及び市販後調査の結果、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する有効性及び安全性に、海外との大きな差は認められなかった。

表イー1 テルフェナジン承認時の効能・効果及び用法・用量

| 効能・効果 | 米国 | 欧州 | 日本 |
|------------|------------------|---------------------------------------|------------|
| アレルギー性鼻炎 | 60mg 1日 2回(季節性)* | 60mg 1日 2回又は 120mg 1日 1回 及び小児用量 | 60mg 1日 2回 |
| 蕁麻疹 | — | | |
| 皮膚疾患に伴うそう痒 | — | | |
| 気管支喘息 | — | — | |

—：承認なし *1998年自主的に承認取下げ

(2) 海外での MDL 16,455A 開発の経緯

テルフェナジンに替わる薬剤として MDL 16,455A の開発計画の検討が 1992 年 10 月頃に開始された。

1) 非臨床試験

動物及びヒトにテルフェナジンを経口投与した場合、消化管から吸収された後、肝臓ですみやかに代謝され、血漿中には活性代謝物である MDL 16,455 が主要な代謝物として存在し、テルフェナジンはわずかに認められるのみである。このことから、テルフェナジンを投与した毒性試験の結果には MDL 16,455 の毒性が含まれているものと考え、MDL 16,455A の毒性試験の一部をテルフェナジン毒性試験データで補うことが科学的に可能であると判断した。マウス、ラット及びイヌの単回投与毒性、イヌ 1 カ月及び 6 カ月反復投与毒性、変異原性の各試験については MDL 16,455A を用いて実施し、ラットの反復投与毒性、ラット及びウサギの生殖発生毒性及びマウス及びラットのがん原性の各試験については、テルフェナジンの試験結果を用いた。なお、テルフェナジンの試験を用いる場合は後追い TK 試験を実施して、毒性評価が可能な量の MDL 16,455 曝露がなされていたことを確認した上で MDL 16,455A の毒性評価を行った。各毒性試験において臨床上問題となる所見は認められず、またテルフェナジン投与で認められた毒性変化と異なる新たな所見は、MDL 16,455A 投与では認められなかった。

なお、米国での臨床試験実施中、英国当局から既存のデータを補う意味で長期非げっ歯類試験の実施を提案されたことにより MDL 16,455A のイヌの 6 カ月反復投与毒性試験を実施した結果、問題となる所見はみられなかった。この他に欧米の審査ではテルフェナジンの毒性試験データを用いた安全性評価に対する指摘はなく、テルフェナジンの膨大な臨床使用経験があることが考慮されたと推察される。

薬理作用としては、ヒスタミン H₁受容体に対し MDL 16,455A はテルフェナジンと同程度の拮抗作用を示すが、テルフェナジンで認められる心筋 K⁺チャネルに対する作用については MDL 16,455A は極めて弱く、QT 延長作用は認められなかった。

非臨床試験成績から、安全性上問題がないと判断されたことから、臨床試験に移行した。

2) 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験が、英国で1993年6月に、米国で1993年10月に開始され、製剤、忍容性、薬物動態、食事の影響、臨床薬理(心電図の検討含む)、薬物相互作用、特殊集団(高齢者、肝・腎障害)及び中枢神経系に対する影響が検討され、計440例の健常人安全性データが集積された。忍容性は最高800mg単回投与及び1回690mg1日2回4週間反復投与まで検討されたが、問題となる副作用や臨床検査値異常は認められなかった。薬物相互作用の検討では、エリスロマイシンやケトコナゾールとの併用時に血漿中MDL16,455濃度が上昇するが、テルフェナジンと異なりQTc延長を起こさないことが確認された。

3) 第Ⅲ相試験

① 米国及びカナダ

アレルギー性鼻炎

米国では、前述の忍容性、薬物動態、心電図の検討を含む臨床薬理に関する第Ⅰ相試験においてMDL16,455Aの安全性が確認された後、直ちに季節性アレルギー性鼻炎患者における大規模な第Ⅲ相pivotal試験が実施された。これはFDAとの協議において、MDL16,455Aが特性の明らかになっている既承認薬(テルフェナジン)の活性代謝物であるため、第Ⅱ相用量反応試験を第Ⅲ相試験と分けて実施する必要ないと判断されたことによる。1994年の春と秋に、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした多施設二重盲検比較試験を4試験実施し、各試験3~4用量(20~240mg、カプセル)の1日2回2週間投与をプラセボと比較検討した(424,457頁)

)。これらの試験の結果、副作用の発現は各用量群で同様であったが、40mg以上で鼻症状スコアの有意な減少が認められ、40mgの効果発現が60mg以上の用量群よりやや遅かったことから1回60mg1日2回投与が推奨用量とされた。米国では1995年7月に季節性アレルギー性鼻炎の適応で60mgカプセルの新薬承認申請が提出され、1回60mg1日2回の用法・用量で1996年7月に承認された。FDA申請時の安全性評価対象例数は健常人440例、アレルギー性鼻炎2,319例を含む計2,868例であり、眼気等の副作用の発現はプラセボと差がなく、心電図への影響も認められなかった。

この他、第Ⅲb及びⅣ相試験として北米(米国、カナダ共同)において季節性アレルギー性鼻炎に対するロラタジン(本邦未承認)との二重盲検比較試験が2試験実施され、MDL16,455A1回60mg1日2回投与(カプセル)をロラタジン10mg1日1回の2週間投与と比較した(非劣性・同等性試験ではなく、相対的な比較を行った)。その結果、ロラタジンと同様の有効性及び安全性が認められた(440頁)。

カナダでは通年性アレルギー性鼻炎に対するMDL16,455A1回60mg1日2回(カプセル)及び120mg1日1回(カプセル)投与のプラセボとの二重盲検比較試験が実施された(449頁)

)。その結果、通年性アレルギー性鼻炎においても1回60mg1日2回投与の有意な効果が認められたが、一方120mg1日1回投与ではプラセボとの有意差は認められなかった。カナダでは1回60mg1日2回投与の用法・用量を用いて通年性アレルギー性鼻炎の追加適応を申請し、1999年11月承認された。

蕁麻疹

米国及びカナダでは慢性蕁麻疹(1日2回投与)の効能追加のため、4用量(20~240mg)に対するプラセボとの二重盲検比較試験が2試験実施され、60mg以上で有意な症状スコアの減少が認められたため(410頁)、1回60mg 1日2回の用法・用量で申請し、米国では2000年2月に承認された。

長期投与試験

長期投与試験については、MDL 16,455A が安全性プロフィールの明らかな既承認薬の活性代謝物であることから、欧米では申請に必要としない国が多くたが、米国において健常人男女を用いてプラセボ対照二重盲検長期投与試験を実施し、1回60mg 1日2回6ヵ月投与(カプセル)及び240mg 1日1回12ヵ月投与(カプセル)における安全性を確認した(464, 470頁)。

② 欧州

アレルギー性鼻炎

欧州では、上記の米国の季節性アレルギー性鼻炎に対する臨床試験データを用いて、英国を基準国として1995年月に新薬承認申請し、翌年3月に承認され、次いで分散審査方式(Mutual Recognition Procedure)により他の欧州各国でも審査され、フランスとオランダを除く13ヵ国で承認された。

この申請と並行し、欧洲においては1日1回の用法取得を目的とした臨床試験を実施しており、後述する1日1回錠による追加申請を行った。

季節性アレルギー性鼻炎に対する1日1回用量の検討のため、2用量(120, 180mg 1日1回、カプセル)に対する塩酸セチリジン、プラセボとの二重盲検比較試験が5ヵ国共同で実施された(459頁)。2用量の有効性(症状スコアの減少)はプラセボより有意に高く、塩酸セチリジンと差がなかったことから、120mg 1日1回を推奨用量と結論した。

蕁麻疹

季節性アレルギー性鼻炎と同様に、慢性蕁麻疹に対しても1日1回の用量設定試験が3ヵ国共同で実施され、4用量(60~240mg、カプセル)とプラセボとの二重盲検比較を行った。180mg以上で有意な症状スコアの減少が認められたことから、180mg 1日1回を推奨用量とした。

欧州では、以上の季節性アレルギー性鼻炎と慢性蕁麻疹に対する1日1回投与の試験成績を用いて、120mg錠及び180mg錠をイギリスを基準国として1996年月、先の季節性アレルギー性鼻炎の1日2回用量での承認の一部を変更して申請し、同年12月に承認された。次いで分散審査方式により他の欧州各国でも審査され、ギリシャを除く14ヵ国で承認され(フランスとオランダでは国別申請により承認)、季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹の2効能で上市された。

表イー2 MDL 16,455A の海外主要国での申請・上市状況 (2000年6月現在)

| 効能・効果 | | 米国 | カナダ | 欧州 |
|-----------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| 成人及び小児 12歳以上 | 季節性アレルギー性鼻炎 | 承認上市済 60 mg 1日2回 180 mg 1日1回 | 承認上市済(OTC) 60 mg 1日2回 | 承認上市済 120 mg 1日1回 |
| | 通年性アレルギー性鼻炎 | | 承認上市済(OTC) 60 mg 1日2回 | |
| | 慢性蕁麻疹 | 承認上市済 60 mg 1日2回 | | 承認上市済 180 mg 1日1回 |
| 小児 6~11歳 | 季節性アレルギー性鼻炎 慢性蕁麻疹 | 承認上市済 30 mg 1日2回 | | |

以上の海外の試験の結果、MDL 16,455A はアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する有効性が認められ、眠気等中枢神経系副作用発現率はプラセボと差がなく、テルフェナジンの有用性を受け継ぐ薬剤であることが確認されている。

(3) 国内での MDL 16,455A 開発の経緯

日本への MDL 16,455A の導入は、欧米の第Ⅰ及びⅢ相試験(第Ⅱ相試験は実施なし)の成績を評価した上で決定し、1994年末より本邦での開発に着手した。

テルフェナジンの有効性を受け継ぐ薬剤として、下記の効能・効果を期待して、臨床開発を計画した。

- ・アレルギー性鼻炎
- ・蕁麻疹
- ・皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)

なお、成人の気管支喘息の効能については、テルフェナジンの承認以降、新規薬理作用を有する抗アレルギー剤が次々と開発・承認され、抗ヒスタミン作用を有する薬剤の医療上ニーズは高くないと判断し、開発は行わないと判断した。

1) 非臨床試験

MDL 16,455A の非臨床試験については、海外と同様に MDL 16,455A 及びテルフェナジンの毒性、薬理、吸排試験データを検討し、安全性上問題ないと判断された。さらに、欧米の第Ⅰ相及び第Ⅲ相臨床試験の結果、MDL 16,455A のアレルギー性鼻炎に対する有効性が確認され、中枢神経系及び心血管系への影響がなく、安全性に優れる薬剤と判断されたことから、国内臨床試験に移行した。また、国内ではこの他に、薬理、吸排の試験、規格・試験方法の検討等を行った。

2) 第Ⅰ相試験

年月より健常成人男子を対象として、単回投与試験(20, 60, 120, 240mg、プラセボ)及び反復投与試験(1回 60, 120mg 及びプラセボを 1 日 2 回 7 日間)を実施した。有害事象、臨床検査値、心電図等に問題となる所見は認められなかった。

健常成人男子においてヒスタミン誘発皮膚膨疹に対する抑制効果を検討した。MDL 16,455A 20、60、120、180mg 及びプラセボを単回投与した結果、膨疹・紅斑抑制作作用に用量反応性が認められ、60mg 投与以上で十分な抑制効果が得られ、海外と同様の成績を得た。

薬物動態について、日本人と外国人の各パラメーターを比較したところ、AUC 及び Cmax の平均値は日本人が外国人より高い値を示したが、体重などの体格差による影響が考えられた。

これらの成績から、患者における検討に移行することは妥当であると判断し、第Ⅱ相試験に移行した。

この他、MDL 16,455A 60 mg 及び 120mg 単回投与のヒスタミン膨疹抑制作作用及び薬物動態をテルフェナジン 60mg 単回投与と比較した。その結果、血漿中 MDL 16,455 の Cmax 及び AUC_{0-t} は、テルフェナジン 60mg 投与と比較して、MDL 16,455A の 120mg 投与では同等、60mg 投与ではいずれもほぼ半分の値であった。膨疹及び紅斑の抑制作作用はテルフェナジン 60mg 投与と比較して、MDL 16,455A 120mg 投与では同程度で、MDL 16,455A 60mg 投与では 0.7~0.8 倍であった。

健常人を対象としたエリスロマイシンとの相互作用試験を実施し、MDL 16,455A 120mg 1 日 2 回 7 日間投与の薬物動態及び心電図 QTc への影響を二重盲検法により検討した。その結果、エリスロマイシンとの併用時に MDL 16,455 の血漿中濃度は約 2 倍に上昇したが、QTc などの心電図への影響は認められなかった。これは海外の試験と同じ成績であった。

欧米の治験製剤(カプセル及び錠剤)が大型であったことから、日本人に適した製剤の検討を行い、小型円形錠(60mg)を製作し、第Ⅱ相試験に用いた。その後、この円形錠と同じ処方による楕円形錠(60mg)を最終製剤とし、円形錠との生物学的同等性試験を米国人を対象として実施し、同等であると結論された。

また、中枢神経系に対する影響について、健常成人を対象に MDL 16,455A 120mg 単回経口投与後の影響をワープロ入力試験により検討した。MDL 16,455A の精神運動能に及ぼす影響は、d-マレイン酸クロルフェニラミンに比べ有意に弱く、プラセボと同様であり、海外と同様、日本人においても中枢神経系に対する影響がないと考えられた。

3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

国内第Ⅰ相試験及びヒスタミン誘発皮内反応試験と、欧米の第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験の成績を基に、国内で実施する第Ⅱ相試験について検討した。季節性アレルギー性鼻炎に対し欧州では最小有効用量として 1 回 40mg 1 日 2 回が承認されたが、米国ではテルフェナジンと同じ 1 回 60mg 1 日 2 回の用量が承認されたことと、国内外のヒスタミン誘発皮内反応試験成績とも併せて考慮すると 40mg では効果が不十分と推察されたこと、さらにテルフェナジンでの推奨用量は鼻炎、蕁麻疹とも日本と海外で同じ 1 回 60mg 1 日 2 回であったことから、日本人での臨床推定用量はアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹とも 1 回 60mg 1 日 2 回であると推定し、これを中心用量として比較用量を設定することとした。

また、第Ⅱ相試験実施中に通知された ICH-E5 ガイドラインに基づき、海外第Ⅲ相試験の方法は国内第Ⅱ相試験と細部の点で異なる点はあるものの薬効評価は比較可能であると考え、国内第Ⅱ相試験をブリッジング試験と位置づけた。

蕁麻疹

年 月～ 年 月、慢性蕁麻疹に対する第Ⅱ相用量検索試験を実施し、1回 10mg、60mg 及び 120mg 1日 2回 1週間投与を二重盲検法により比較した。主要評価項目は、患者日誌に基づく「かゆみ及び発疹」の症状スコアを用い、より客観的な評価とした。60mg 及び 120mg とも 10mg と比較して、症状スコアの有意な減少を示し、60mg と 120mg は同程度の減少であった。副作用としては眠気、頭痛、腹痛等がみられたが、用量依存性は認められなかった。これにより、MDL 16,455A の蕁麻疹に対する推奨用量は 1回 60mg 1日 2回投与と考えられた。

以上の成績は、海外の慢性蕁麻疹に対するプラセボ対照二重盲検試験 2 試験のプラセボ、60mg、120mg 投与と類似した用量反応性を示し、海外臨床データのブリッジングが可能であると判断した。従って、国内及び海外の試験成績における有効性・安全性を総合的に評価した結果、MDL 16,455A の蕁麻疹に対する推奨用量は 1回 60mg 1日 2回であり、有用性が認められたと判断し、本用法・用量にて申請した。

アレルギー性鼻炎

年 月～ 年 月、通年性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅱ相用量検索試験を実施し、10mg、60mg 及び 120mg 1日 2回 2週間投与を二重盲検法により比較した。主要評価項目は、患者日誌に基づく合計症状スコア(くしゃみ、鼻汁及び鼻閉)の変化量とした。その結果、いずれの用量群においても症状スコアの改善が認められたが、3用量群間に用量反応性は認められなかった。対象は中等症及び重症としていたが、用量群間に偏りがみられ、10mg では中等症が多くかった。重症度別の層別解析では重症例では用量反応性が認められ、60mg が推奨用量であることが示唆されたが、中等症では明確ではなかった。副作用としては眠気、口渴、頭痛、下痢等がみられ、用量間には差がなかった。

海外の季節性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照二重盲検試験でも、症状スコアの改善の用量反応性は、重症例では認められるのに対し、中等症では明確ではなく、重症例における用量反応性は、国内と海外で類似していた。これらの結果、MDL 16,455A のアレルギー性鼻炎に対する推奨用量は 1回 60mg 1日 2回投与と考えられたこと、海外の季節性アレルギー性鼻炎におけるプラセボ対照二重盲検試験 2 試験とのブリッジングは成立しなかったものの、慢性蕁麻疹でブリッジングできしたこと、テルフェナジンでの海外・国内の用法・用量が同じことなどを総合的に判断し、アレルギー性鼻炎について 1回 60mg 1日 2回の用法・用量にて申請した。

申請後、審査センターから、上記通年性アレルギー性鼻炎に対する試験において用量反応性が明確ではないとの指摘を受けたため、用量反応性及びブリッジングの可能性を検証する目的で追加臨床試験を行った。対象は、季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)とし、本剤 1回 60、120mg 及びプラセボ 1日 2回、2週間投与による第Ⅲ相二重盲検用量比較試験を 年 月～ 月に実施した。

海外試験と同様に主要評価項目は患者日誌による合計症状スコア(くしゃみ、鼻汁、眼症状)の投与前後の変化量とした。その結果、用量反応性が認められ、プラセボではスコア減少が全く認められなかったのに対し、60mg 群及び 120mg 群では同程度のスコア減少が認められた。120mg 群でのスコア変化量はプラセボ群に比し有意ではなかった($p=0.0561$)が、探索的な検討において 60mg 群ではプラセボ群に比し有意なスコア減少効果を

示した ($p=0.0244$)。副作用発現にはプラセボ群と各用量群間に差はなく、問題となる症状はみられなかった。従って、推奨用量は 1 回 60mg 1 日 2 回と判断した。

また、本試験では、海外の季節性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照二重盲検試験 2 試験のプラセボ、60mg、120mg 投与と類似した用量反応性を示し、海外臨床データのブリッジングが可能であると判断した。これにより、国内及び海外の季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の試験成績における有効性・安全性を総合的に評価した結果、MDL 16,455A はアレルギー性鼻炎に対し 1 回 60mg 1 日 2 回の用法・用量で有用性が認められたと判断した。

治験相談

第Ⅱ相試験終了時相談（対面相談 年 月 日）

慢性荨麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎の第Ⅱ相試験の実施中に、これらの試験成績を用いて、海外臨床試験成績とブリッジングすることの妥当性について相談し、

期投与試験の必要性について相談し、
得た。

との見解を得た。また長

との見解を

(4) 海外臨床データの外挿について

テルフェナジン及び類薬の国内外での使用経験、MDL 16,455A に対する感受性に及ぼす民族的要因の影響、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学的動態、臨床試験における用量反応性などの検討から以下の結論を得た。

- ① テルフェナジン及び類薬の使用経験より、アレルギー疾患に対する抗アレルギー薬の有効性、安全性に国内外で大きな差異はない。
- ② 薬物動態、薬力学的動態のデータより内因性民族的要因の影響は小さい。
- ③ 慢性荨麻疹に対する国内用量検索試験と海外臨床試験の結果から、MDL 16,455A の用量反応性は類似しており、国内外データのブリッジングは可能である。
- ④ 季節性アレルギー性鼻炎に対する国内用量比較試験と海外臨床試験の結果から、MDL 16,455A の用量反応性は類似しており、国内外データのブリッジングは可能である。

以上を総合して、本剤は本質的に民族的要因の影響を受けないと考えられ、荨麻疹及びアレルギー性鼻炎の海外臨床データを日本人へ外挿できると判断した。

海外臨床データを外挿することにより、海外臨床試験成績に国内臨床試験成績を併せて Complete Clinical Data Package とし、MDL 16,455A の有効性及び安全性を評価した。その結果、MDL 16,455A はアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対し、1 回 60mg 1 日 2 回の用法・用量において有効性及び安全性が確立されていると判断した。

MDL 16,455A は、テルフェナジンの心血管系に対する安全性上の問題点を解決した薬剤であり、眠気の発現がプラセボと差がなく、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対し有用な薬剤であることが確認された。

海外及び国内の開発の経緯を図イー1 に示す。

図イー1 MDL 16,455A の開発の経緯

2. 特徴及び有用性

(1) 非臨床的特徴

本剤は、主な作用として選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を有し、さらに炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用及びケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する薬剤である。

1) 各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験において選択的なヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を示した(図ホー-4~15, 214~221 頁)。

2) 各種 I 型アレルギー病態モデル動物を用いた実験でアレルギー症状を抑制した(図ホー-1~3、表ホー-7, 210~213 頁)。

3) 炎症性サイトカイン及び細胞接着分子の遊離並びに好酸球の遊走を抑制した。

季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養した時に遊離される炎症性サイトカイン(IL-8 及び GM-CSF)並びに細胞接着分子(sICAM-1)を減少させた。更に鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発されるヒト好酸球の遊走及びヒト血管内皮細胞への接着を抑制した(図ホー-21~25, 226~228 頁)。

4) *In vitro* 及び *in vivo* 試験においてケミカルメディエーターの遊離を抑制した。

① 健常人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からの抗ヒト IgE 抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した(図ホー-16~17, 222~223 頁)。

② 能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液中に遊離するロイコトリエン量を減少させた(図ホー-20, 225 頁)。

5) ^{14}C -MDL 16,455A を用いたラットの組織内分布試験において、脳における放射能濃度が極めて低く、中枢へはほとんど移行しないことが示された(表ホー-9~10, 261~262 頁)。

6) 各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験において QT 間隔延長作用やその懸念がないことが示された。種々の動物を用いた試験において、テルフェナジンや類薬にみられた心電図 QTc 間隔の延長は認められなかった。また QTc 間隔延長の作用機序といわれている遅延整流カリウムチャネルの抑制作用は極めて弱かった($\text{Kv}1.5$ 及び HERG でそれぞれテルフェナジンの 0.0017 及び 0.0012 倍)(表ホー-11, 12, 14~19, 239~246 頁)。

(2) 臨床的特徴及び有用性

1) 有効性

- ① 季節性及び通年性の両アレルギー性鼻炎に対し速やかな有効性発現が認められている。
 - ブタクサ花粉症患者に花粉を強制的に曝露した試験において、投与後速やかに効果が発現し、プラセボに比し投与後1時間以内に有意な効果が認められ、測定終了時の5時間後でも持続していた(図ト-8, 330頁)。
 - 季節性アレルギー性鼻炎(主抗原:ブタクサ)に対するプラセボ対照二重盲検試験において、花粉症症状の合計スコア(くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ・充血・流涙)に対する有効性が認められた(図ト-34, 430頁)。プラセボに比し有意な効果は初回投与後から認められた(図ト-35, 431頁)。また、季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)に対するプラセボ対照二重盲検試験において、花粉症症状の合計スコア(くしゃみ、鼻汁、眼症状)に対する有効性が認められた(図ト-19, 383頁)。
 - 季節性アレルギー性鼻炎に対し、ロラタジン(海外の標準的治療薬)と同程度の有効性を示した(図ト-38, 445頁)。
 - 通年性アレルギー性鼻炎の鼻炎症状に対して、プラセボに比し有意な効果を示した(図ト-39, 453頁)。
- ② 慢性蕁麻疹に対する速やかな有効性発現が認められている。
 - 慢性蕁麻疹を対照とした二重盲検用量検索試験において、かゆみ及び発疹の症状に対して有意な有効性が認められた(図ト-12, 13, 353~354頁)。
 - 慢性蕁麻疹に対するプラセボ対照二重盲検試験においてかゆみ及び発疹の症状に対して有意な有効性を示し、初回投与後から速やかな有効性が認められ、また、日常生活支障度、睡眠障害度が改善した(図ト-27~29, 415~416頁)。
- ③ ヒスタミン誘発膨脹・紅斑に対する抑制効果は投与後2時間で発現し、4~6時間で最大に達した後、その効果は12時間以上継続した(図ト-2, 320頁)。

2) 安全性

- ① 副作用の発現に用量依存性はなく、副作用は発現率はプラセボと差がない。

アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹に対するプラセボ対照用量比較二重盲検試験、健常人に対する6カ月及び12カ月のプラセボ対照長期二重盲検試験など全てのプラセボ対照試験において、1回20~240mg1日2回のいずれの用量でも副作用発現率はプラセボと差がないことが確認されている。

② 眠気の発現率はプラセボと差がなく、自動車運転や危険を伴う機械の操作などの日常作業に影響を及ぼさない。

各臨床試験における眠気の発現率はプラセボを差がなかった。また自動車運転のシミュレーション試験やワープロ入力試験において、中枢神経系抑制作用がなく、精神運動作業能に影響のないことが確認された(表ト-26, 27、図ト-9、332, 334 頁)。米国航空局や英國空軍では鎮静作用のない抗ヒスタミン薬として、飛行士に対する MDL 16,455A の使用が許可されている。

③ MDL 16,455A はテルフェナジンや類薬にみられた心電図 QTc に対する影響がない薬剤である。

QT 延長作用については特に詳細に検討し、動物実験、健常人第 I 相試験、薬物相互作用試験、患者第 III 相試験等で心電図を検討し、安全性を確認した。MDL 16,455A は高用量投与(1 回 400mg 1 日 2 回、7 日間)でも QT 延長作用を示さなかった。海外市販後 12 億例(patient-days)の処方実績においても本剤と因果関係のある QT 延長の有害事象は報告されていない。

②及び③について、類薬の成績と文献比較した(表イ-3)。フマル酸ケトチフェン、オキサトミドには中枢神経系抑制作用が認められる。テルフェナジン、アステミゾール、エバスチンは QTc 延長が懸念される。MDL 16,455A は中枢神経系抑制作用及び QT 延長作用の両作用が極めて弱く、類薬に比べてより安全な薬剤である。

表イ-3 類薬の中枢神経系抑制作用及び QT 延長作用のまとめ (文献比較)

| 薬 剤 | 中枢抑制作用 ¹⁾ | | 心電図への影響 | | | | |
|-------------|---------------------------|---|---------|-------|------------------------------------|-----------------------|--|
| | I/NI比 ²⁾ (試験数) | In vitro (K ⁺ チャネルへの影響) ^{3)~8)} | | | In vivo ^{9)~10)} QTc延長 | 臨床での QTc延長の リスク | |
| | | Kv1.5 | HERG | Kv4.3 | | | |
| 塩酸フェキソフェナジン | 0.0 (3) | - | + | - | - | - | |
| テルフェナジン | 0.17 (28) | ++ | ++ | + | + | + | |
| アステミゾール | 0.0 (6) | + | ++ | + | + | + | |
| エバスチン | 0.0 (2) | ++ | ++ | N | + | + | |
| セチリジン | 0.21 (13) | N | - | - | - | - | |
| ロラタジン | 0.29 (8) | + | ++ | + | - | - | |
| オキサトミド | 1.00 (1) | N | N | N | N | N | |
| フマル酸ケトチフェン | 2.00 (2) | N | N | N | N | N | |

1)

2) I/NI 比: Impaired/Not Impaired. 自動車運転試験や精神運動作業能試験の各測定において、影響ありとなしの項目数の比

3)~8) 表ホ-11~14

9)~10) ホの項、II.2.(2)の3)(244 頁)

- : $IC_{50} > 100 \mu M$ 、+ : $1 \mu M < IC_{50} < 100 \mu M$ 、++ : $1 \mu M > IC_{50}$ 、N : Data not available

3. 特許状況

4. 外国における使用状況

2000年6月現在、MDL 16,455A のカプセル(60mg)又は錠剤(30, 60, 120, 180mg 錠)が、米国、欧州各国を含む世界85カ国において承認を取得し、52カ国で販売されている。国際誕生日は英国での承認日である1996年3月11日である。米国、欧州では季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹、カナダでは季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の適応症で販売されている。

欧州EU加盟国では、季節性アレルギー性鼻炎に対する1日2回の用法のカプセル剤で承認を得たのち、季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹に対する1日1回の用法の錠剤(120, 180mg 錠)の承認を取得し、これを販売しており、先のカプセル剤の販売は行っていない。

この他、MDL 16,455A 60mg と塩酸 pseudoephedrine 120mg の配合剤(錠剤)が米国等で承認・販売されている。

海外主要国でのMDL 16,455A の承認状況

を表イ-4に示す。

表イ-4 海外主要国での MDL 16,455A の承認状況

| 地 域 | 国名 | MDL 16,455A | | | | |
|--------|----------|-------------|--|--------------------------|---|----------------|
| | | 販売名 | | 承認年月日* | 販売剤型 | 効能・効果 |
| 北 米 | アメリカ | Allegra | | 1996 年 7 月 25 日 | 60mg カプセル 30mg 錠 60mg 錠 180mg 錠 | 季節性鼻炎 慢性荨麻疹 |
| | カナダ | Allegra | | 1997 年 6 月 11 日 (OTC) | 60mg 錠 | 季節性鼻炎 通常性鼻炎 |
| 欧 州 | イギリス | Telfast | | 1996 年 3 月 11 日 | 120mg 錠 180mg 錠 | 季節性鼻炎 慢性荨麻疹 |
| | ドイツ | Telfast | | 1997 年 2 月 3 日 | | |
| | フランス | Telfast | | 1997 年 11 月 5 日 | | |
| | イタリア | Telfast | | 1997 年 10 月 13 日 | | |
| | オランダ | Telfast | | 1997 年 10 月 27 日 | | |
| | スイス | Telfast | | 1997 年 6 月 26 日 | | |
| | ベルギー | Telfast | | 1997 年 4 月 16 日 | | |
| | デンマーク | Telfast | | 1997 年 1 月 10 日 | | |
| | スウェーデン | Telfast | | 1996 年 12 月 10 日 | | |
| | ノルウェー | Telfast | | 1997 年 12 月 23 日 | | |
| | フィンランド | Telfast | | 1996 年 12 月 16 日 | | |
| | スペイン | Telfast | | 1996 年 12 月 3 日 | | |
| オセアニア | オーストラリア | Telfast | | 1997 年 1 月 10 日 (OTC) | 60mg カプセル 60mg 錠 120mg 錠 180mg 錠 | 季節性鼻炎 慢性荨麻疹 |
| | ニュージーランド | Telfast | | 1997 年 1 月 16 日 (OTC) | | |

*初回承認時の 承認日。欧州 EU では分散審査方式により審査され、基準国を英国とし、その他の加盟国の Mutual Recognition Procedure は 1996 年 9 月 2 日に開始、90 日後の 1996 年 12 月 3 日に結論が出された。但しフランス、オランダは国別審査。スイス、ノルウェーは EU 非加盟。

5. 一般的名称

(1) JAN

1998年(平成10年)11月4日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、1998年(平成10年)12月9日付医薬審第1142号により通知された。

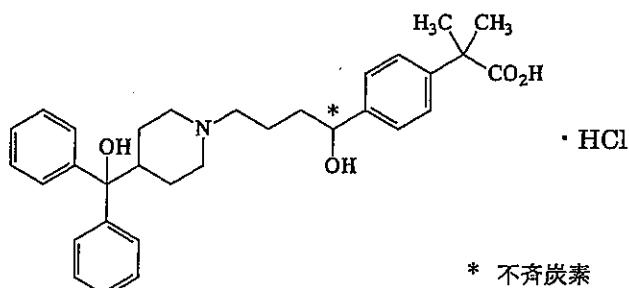
JAN：(日本名) 塩酸フェキソフェナジン

(英名) fexofenadine hydrochloride

化学名：(日本名) (±)-2-{4-[1-ヒドロキシ-4-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)ピペリジノ]ブチル}フェニル-2-メチルプロパン酸一塩酸塩

(英名) (±)-2-{4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidino]-butyl]phenyl}-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

構造式：



(2) INN

fexofenadine

(r-INN List 36) WHO Drug Information, Vol.10, No.3, 1996

6. 原薬並びに製剤の製造・輸入

MDL 16,455A の原薬は、2000年現在、

において製造している。

MDL 16,455A の 60mg 錠剤(アレグラ錠 60mg)は、

が製造し、製剤バルクをアベンティス ファーマ株式会社(日本)が輸入して小分け製造する。

7. 同種同効品及び諸外国の添付文書

同種同効品として抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬より、テルフェナジン、塩酸セチリジン、エバスチン、塩酸エピナステチン、フマル酸エメダステチン、オキサトミド、塩酸アゼラスチン、フマル酸ケトチフェンの8品目を取り上げ表イ-5に示した。

また、MDL 16,455A(塩酸フェキソフェナジン)の米国、EU 及びカナダの添付文書の概略を表イ-6に示した。

表イ－5(1)～(4) 同種同効品一覧表

表イ-6 海外の添付文書の概略

| 一般的な名称 | Fexofenadine hydrochloride | Fexofenadine hydrochloride | Fexofenadine hydrochloride | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|---|--|---------------------------------|------------------------------------|------|-------|-------------------------|-------|-------|---|--|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|---|
| 国名 | アメリカ | カナダ | EU | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認 | 1996年7月 | 1997年6月 (OTC) | 1996年3月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | ALLEGRA® | ALLEGRA™ | Telfast 120, Telfast 180 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 組成(市販剤量) | カプセル: 60mg, 錠剤: 30, 60, 180mg | 錠剤: 60mg | 錠剤: 120, 180mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 季節性アレルギー性鼻炎: 成人及び6歳以上のお子様における季節性アレルギー性鼻炎に伴う諸症状の緩和に適応される。くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ、流涙・眼の充血の症状に効果がある。 慢性荨麻疹: 成人及び6歳以上のお子様における慢性荨麻疹の単純皮膚症状に対する治療に適応される。かゆみと癢の数を有意に減少させる。 | 成人及び12歳以上のお子様における、くしゃみ、鼻汁、流涙、眼のかゆみ、眼の充血、鼻・口蓋・喉のかゆみなどの季節性及び通常性アレルギー性鼻炎の症状緩和に適応する。 | 季節性アレルギー性鼻炎に伴う諸症状の緩和 慢性特発性荨麻疹に伴う諸症状の緩和 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | 季節性アレルギー性鼻炎 成人及び12歳以上のお子様: 推奨用量は1回60mg 1日2回、又は180mg 1日1回。腎機能低下患者には開始用量として60mg 1日1回が推奨される。 6~11歳の小児: 推奨用量は1回30mg 1日2回。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg 1日1回が推奨される。 慢性荨麻疹 成人及び12歳以上のお子様: 推奨用量は1回60mg 1日2回。腎機能低下患者には開始用量として60mg 1日1回が推奨される。 6~11歳の小児: 推奨用量は1回30mg 1日2回。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg 1日1回が推奨される。 | 成人及び12歳以上のお子様に対する推奨用量は1回 60mg 1日 2回。 腎機能低下患者には開始用量として 60mg 1日 1回が望ましい。 12歳未満のお子様における安全性及び有効性は確立していない。 | 季節性アレルギー性鼻炎 成人及び12歳以上のお子様: 推奨用量は1回 120mg 1日 1回投与。 慢性荨麻疹 成人及び12歳以上のお子様: 推奨用量は1回 180mg 1日 1回投与。 12歳未満のお子様における有効性及び安全性は確立されていない。 特殊なリスク集団(高齢者、腎・肝機能障害患者)に対する試験により、これらの患者において用量を調整する必要はないことが示されている。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | 禁忌 本剤の成分いずれかに過敏症の既往のある患者。 薬物相互作用 エリスロマイシン及びケトコナゾール 塩酸フェキソフエナジンはほとんど代謝されない(約5%)ことが認められている。しかし、ケトコナゾールやエリスロマイシンと併用した時には血漿中フェキソフエナジン濃度が上昇する。塩酸フェキソフエナジンはケトコナゾールやエリスロマイシンの薬物動態には影響しない。2つの試験で健常人(各試験24例)に塩酸フェキソフエナジン120mgを1日2回(推奨用量の2倍)、エリスロマイシン500mg 8時間間隔投与またはケトコナゾール400mg 1日1回と併用投与した。塩酸フェキソフエナジン単独投与時とエリスロマイシン若しくはケトコナゾール併用時では、有害事象及びQTc間隔に差はなかった。これらの試験の所見を以下の表にまとめた: 健常人(n=24)に対し塩酸フェキソフエナジン120mgを12時間毎(推奨1日2回用量の2倍)に経口投与したときの血漿中フェキソフエナジンの薬物動態への影響 <table border="1"><thead><tr><th>併用薬剤</th><th>Cmax ss (最高血漿中濃度) (全身体分布の極値)</th><th>AUC 0-12h (全身体分布の極値)</th></tr></thead><tbody><tr><td>エリスロマイシン (500mg 8時間間隔)</td><td>+82%</td><td>+109%</td></tr><tr><td>ケトコナゾール (400mg 1日1回)</td><td>+135%</td><td>+164%</td></tr></tbody></table> これらの血漿中濃度の変化は、適切で良くコントロールされた臨床試験で得られた血漿中濃度の範囲内であった。 これらの相互作用の機序は in vitro, in situ, in vivo動物モデルで検討され、ケトコナゾールやエリスロマイシンとの併用はフェキソフエナジンの胃腸管吸収を促進することが示された。 in vivo動物試験では、吸収促進に加えてケトコナゾールはフェキソフエナジンの胃腸管分泌を減少させ、一方エリスロマイシンは胆汁排泄を減少させることもあると示された。 制酸薬 塩酸フェキソフエナジン120mg (60mgカプセル×2)服用後15分以内のアルミニウム及びマグネシウムを含む制酸薬(Maalox®)の服用は、フェキソフエナジンのAUCを41%、Cmaxを43%減少させた。 ALLEGRAは、アルミニウム及びマグネシウムを含む制酸薬と殆ど同時に服用しないこと。 副作用 季節性アレルギー性鼻炎 成人: 12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者のプラセボ対照比較臨床試験において、塩酸フェキソフエナジン1回20mg~240mgを1日2回投与された患者2461例における有害事象の発現はプラセボ投与患者と同様であった。アメリカで実施されたプラセボ対照比較臨床試験において、塩酸フェキソフエナジンを120mgあるいは180mgを1日1回投与された12歳以上の患者570例では、有害事象の発現率はプラセボ投与での発現率と同様であった。眠気も含めて、有害事象の発現率は用量依存的ではなく、年齢、性別、人種のサブグループ間でも同様であった。 小児:(省略) | 併用薬剤 | Cmax ss (最高血漿中濃度) (全身体分布の極値) | AUC 0-12h (全身体分布の極値) | エリスロマイシン (500mg 8時間間隔) | +82% | +109% | ケトコナゾール (400mg 1日1回) | +135% | +164% | 禁忌 いずれかの成分に過敏症の既往のある患者。 薬物相互作用 塩酸フェキソフエナジンは肝臓で生体内変換を受けないので、肝代謝に依存する薬物との相互作用はないと思われる。 健常人において推奨用量の2倍量(1回 120mg 1日 2回)の塩酸フェキソフエナジンを、定期状態条件下でエリスロマイシン(500mg 8時間間隔投与)及びケトコナゾール(400mg 1日1回投与)と併用投与したときの安全性が認められている。塩酸フェキソフエナジンの単独投与時と併用投与時では有害事象の発現に差がないことが報告されている。塩酸フェキソフエナジンとエリスロマイシンはケトコナゾールとの併用投与において、心電図計又は心電図門医によって解析された1日平均及び最高QTc間隔に有意な延長はみられなかった。 ケトコナゾール及びエリスロマイシンとの相互作用の機序は確立されていない。予備試験で得られた証拠からは、ケトコナゾールやエリスロマイシンがどちらも胃腸管へのフェキソフエナジンの分泌を低下させることが示唆された。また、エリスロマイシンは胆汁クリアランスを低下させると考えられる。ケトコナゾールはフェキソフエナジンの胆汁又は腎クリアランスに僅かに影響すると考えられる。 マーロックス懸濁液20mLの単回投与から15分後に塩酸フェキソフエナジン120mgを単回経口投与したところ、フェキソフエナジンのバイオアベイラビリティが有意に低下した(AUC _{0-12h} は41%低下; C _{max} は43%低下)。この相互作用は、pH4以上的胃内ではフェキソフエナジンの27.8%までがマーカックスに物理的に結合することによると説明される。 オメプラゾールによる前投与(塩酸フェキソフエナジン120mg 単回投与 10時間前の20mg及び1時間前の40mgの投与)はフェキソフエナジンのバイオアベイラビリティに影響しなかった。 有害事象 季節性アレルギー性鼻炎(SAR)患者を対象とした2週間プラセボ対照比較試験4試験において、本剤(アレグラ群)及びプラセボ群の有害事象発現は類似していた。治療用量の4倍の用量まで、眠気を含む有害事象の発現に年齢依存性はみられなかった。有害事象発現は、年齢、性別及び人種によるサブグループ解析で差がなかった。有害事象による中止(脱落)率は、プラセボ群の3.2%(22/685)に対して本剤群は2.0%(48/2346)であった。 | 禁忌 本剤成分のいずれかに過敏症の既往のある患者。 警告及び使用上の特別の注意 他の新薬と同様に高齢者、腎・肝障害患者については限られたデータしかない。これらの特殊集団に対しては慎重に投与すること。 運転及び機械操作能力に対する影響 薬理学的特性及び有害事象報告に基づいて、塩酸フェキソフエナジンが運転や機械操作能に対して影響を及ぼすことはないと考えられる。客観的試験において、本剤には中枢神経系機能に対する有益な影響はないことが認められた。これは集中力を要する作業や運転が可能であることを示している。しかし、乗用車に対して異常な反応を示す過敏患者を特定するため、運転または複雑な作業の前に個々の患者の反応を確認することが望ましい。 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用 フェキソフエナジンは、肝臓での生体内変換を受けないので、肝の機能による他の薬剤との相互作用はない。塩酸フェキソフエナジンをエリスロマイシンやケトコナゾールと併用するとき、血漿中フェキソフエナジン濃度が2~3倍に上昇することが認められているが、QTc間隔への影響は認められず、本剤単独投与時に比較して有害事象の増加はなかった。 動物実験の結果から、エリスロマイシンまたはケトコナゾールとの併用による血漿中フェキソフエナジン濃度の上昇は消化管吸収の増加及び胆汁排泄または消化管分泌の減少によると考えられる。 フェキソフエナジンとオメプラゾールとの相互作用は認められなかった。しかし、アルミニウム及び水酸化マグネシウムを含む制酸剤を塩酸フェキソフエナジン投与15分前に投与すると、バイオアベイラビリティが低下し、これが胃腸管内で結合することによると考えられた。本剤とアルミニウム及び水酸化マグネシウムを含む制酸剤は投与間隔を2時間空けて投与することが望ましい。 | | | | | | | | | | |
| 併用薬剤 | Cmax ss (最高血漿中濃度) (全身体分布の極値) | AUC 0-12h (全身体分布の極値) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エリスロマイシン (500mg 8時間間隔) | +82% | +109% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ケトコナゾール (400mg 1日1回) | +135% | +164% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 季節性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照比較臨床試験における発現率1%以上の有害事象 <table border="1"><thead><tr><th>有害事象</th><th>プラセボ (n=671)</th><th>アレグラ 60mg 1日2回 (n=679)</th><th>全アレグラ群 20~240mg 1日2回(N=2346)</th></tr></thead><tbody><tr><td>頭痛</td><td>3.1</td><td>3.1</td><td>2.9</td></tr><tr><td>恶心</td><td>1.0</td><td>1.3</td><td>0.8</td></tr><tr><td>眠気</td><td>0.9</td><td>1.3</td><td>0.8</td></tr><tr><td>疲労</td><td>0.9</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr></tbody></table> 上記に加えて、20~240mg 1日2回の用量を用いたSAR調査において、下記の発現頻度の低い(0.1%以上~1%未満)有害事象がプラセボ群と類似する比率で報告された。また、市販後調査においてまれに報告された: 全身: まれに、皮疹、蕁麻疹、そよぎ感、及び、血管浮腫・胸部絞扼感・呼吸困難・潮紅・全身性アナフィラキシーのような病変を伴う過敏反応 中枢・末梢神経系: 不眠、めまい 胃腸管: 下痢、消化不良、腹痛、鼓脹、嘔吐 呼吸器: 鼻出血、咽嚙刺激感 代謝及び栄養: 口渴 精神: 食欲亢進、神経過敏、激越、睡眠障害、悪夢 | 有害事象 | プラセボ (n=671) | アレグラ 60mg 1日2回 (n=679) | 全アレグラ群 20~240mg 1日2回(N=2346) | 頭痛 | 3.1 | 3.1 | 2.9 | 恶心 | 1.0 | 1.3 | 0.8 | 眠気 | 0.9 | 1.3 | 0.8 | 疲労 | 0.9 | 1.0 | 1.0 | 塩酸フェキソフエナジンを用いた動物の生殖発生毒性試験は実施されていない。テルフェナジンを用いて薬物動態試験を追加実施した結果、テルフェナジンの生殖発生毒性試験における高用量投与時のフェキソフエナジン暴露量は、ヒトに塩酸フェキソフエナジンを離乳後推奨用量投与した時のフェキソフエナジン暴露量より高かったことが示された。これらの試験において、儀形奇形または雌性生殖能に対する影響は認められなかった。雌性生殖能、周産期及び生後の発育に対する影響は、母動物に毒性が出る用量でのみ認められた。 妊娠への塩酸フェキソフエナジンの投与例はない。他の薬剤同様、胎児へのリスクを上回る有益性が期待される場合を除き、塩酸フェキソフエナジンは妊娠中に使用されるべきではない。 塩酸フェキソフエナジン投与時の母乳中の濃度についてはデータがないが、テルフェナジンを授乳婦へ投与するとフェキソフエナジンが乳汁中へ移行することが認められている。従って、授乳婦へ塩酸フェキソフエナジンを投与することは推奨されない。 |
| 有害事象 | プラセボ (n=671) | アレグラ 60mg 1日2回 (n=679) | 全アレグラ群 20~240mg 1日2回(N=2346) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 3.1 | 3.1 | 2.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 恶心 | 1.0 | 1.3 | 0.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眠気 | 0.9 | 1.3 | 0.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 疲労 | 0.9 | 1.0 | 1.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 過量投与 塩酸フェキソフエナジンの急性過量投与の報告例はない。未吸収の薬剤を除去するための標準的な方法を検討すること。血液透析は血液からの塩酸フェキソフエナジンの除去には有効でない。 | 算ましくない作用 コントロールされた臨床試験において最も多く報告された有害事象は頭痛(7.3%), 眠気(2.3%), 嘔気(1.5%), めまい(1.5%)及び疲労(0.9%)であった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 妊娠及び授乳 塩酸フェキソフエナジンを用いた動物の生殖発生毒性試験は実施されていない。テルフェナジンを用いて薬物動態試験を追加実施した結果、テルフェナジンの生殖発生毒性試験における高用量投与時のフェキソフエナジン暴露量は、ヒトに塩酸フェキソフエナジンを離乳後推奨用量投与した時のフェキソフエナジン暴露量より高かったことが示された。これらの試験において、儀形奇形または雌性生殖能に対する影響は認められなかった。雌性生殖能、周産期及び生後の発育に対する影響は、母動物に毒性が出る用量でのみ認められた。 妊娠への塩酸フェキソフエナジンの投与例はない。他の薬剤同様、胎児へのリスクを上回る有益性が期待される場合を除き、塩酸フェキソフエナジンは妊娠中に使用されるべきではない。 塩酸フェキソフエナジン投与時の母乳中の濃度についてはデータがないが、テルフェナジンを授乳婦へ投与するとフェキソフエナジンが乳汁中へ移行することが認められている。従って、授乳婦へ塩酸フェキソフエナジンを投与することは推奨されない。 | 算ましくない作用 コントロールされた臨床試験において最も多く報告された有害事象は頭痛(7.3%), 眠気(2.3%), 嘔気(1.5%), めまい(1.5%)及び疲労(0.9%)であった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | Fexofenadine hydrochloride | Fexofenadine hydrochloride | Fexofenadine hydrochloride |
|---|---|----------------------------|----------------------------|
| 国名 | アメリカ | カナダ | EU |
| 表 1 アメリカにおける季節性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照比較臨床試験で報告された 12 歳以上の患者での有害事象 | | | (1999年12月改訂) |
| 塩酸フェキソフエナジンカプセル 1 日 2 回用量で 1%以上の発現率 | | | |
| 有害事象 | 塩酸フェキソフエナジン 1 回 60mg 1 日 2 回 (n=671) プラセボ 1 日 2 回 (n=671) | | |
| アレルギー性鼻炎 (風邪、インフルエンザ) | 2.5% | 1.5% | |
| 嘔気 | 1.6% | 1.5% | |
| 月経困難 | 1.5% | 0.3% | |
| 眠気 | 1.3% | 0.9% | |
| 消化不良 | 1.3% | 0.6% | |
| 疲労 | 1.3% | 0.9% | |
| 塩酸フェキソフエナジン 1 日 1 回用量で 2%以上の発現率 | | | |
| 有害事象 | 塩酸フェキソフエナジン 180mg 1 日 1 回 (n=283) プラセボ (n=293) | | |
| 頭痛 | 10.6% | 7.5% | |
| 上気道感染 | 3.2% | 3.1% | |
| 背痛 | 2.8% | 1.4% | |
| 慢性荨麻疹 | | | |
| 12 歳以上の慢性荨麻疹患者におけるプラセボ対照比較臨床試験で報告された有害事象は、季節性アレルギー性鼻炎のプラセボ対照比較臨床試験で報告されたものと同様であった。慢性荨麻疹のプラセボ対照比較臨床試験において、塩酸フェキソフエナジン 20~240mg 1 日 2 回投与された 12 歳以上の患者 726 例での有害事象は、プラセボ投与の患者と同様であった。表 3 に、コントロールされた臨床試験において、60mg 餌を 1 日 2 回投与した 12 歳以上の患者での発現率が 2%以上でプラセボ群より頻度の高かった有害事象を示した。6~11 歳の小児慢性荨麻疹の治療における塩酸フェキソフエナジンの安全性は、推奨用量あるいはそれ以上の用量での成人及び青年における塩酸フェキソフエナジンの安全性プロファイルに基づいている。 | | | |
| 表 3 アメリカ及びカナダにおける 12 歳以上の慢性荨麻疹患者に対するプラセボ対照比較試験において 2%以上の発現率で報告された有害事象 | | | |
| 有害事象 | 塩酸フェキソフエナジン 1 回 60mg 1 日 2 回 (n=186) プラセボ (n=178) | | |
| 背痛 | 2.2% | 1.1% | |
| 副鼻腔炎 | 2.2% | 1.1% | |
| めまい | 2.2% | 0.6% | |
| 眠気 | 2.2% | 0.0% | |
| 妊娠 | | | |
| 催奇形性：カテゴリー C ラット及びウサギにおいてテルフェナジンを最高用薬量 300mg/kg (成人在における塩酸フェキソフエナジン最大推奨用薬量口投与時のフェキソフエナジン濃度のそれぞれ約 4 倍及び約 31 倍に相当) まで経口投与したが、催奇形性は認められなかった。 | | | |
| 妊娠に対する適切で十分にコントロールされた試験は行われていない。妊娠中には、胎児への危険性を正当化する有益性がある場合にのみ使用すべきである。 | | | |
| 授乳婦への投与 | | | |
| 授乳中の女性に対する適切で良くコントロールされた試験は行われていない。しかし、テルフェナジンを授乳婦に投与するとフェキソフエナジンが乳汁中に移行することが認められている。このため、塩酸フェキソフエナジンを授乳婦に投与することは推奨されない。 | | | |
| 小児への投与 | | | |
| 12 歳未満の小児における塩酸フェキソフエナジンの安全性及び有効性は確立していない。無作為化比較対照臨床試験において 12~16 歳 205 例に、塩酸フェキソフエナジン 20~240mg を 1 日 2 回 2 週間投与した。この年齢群における有害事象の発現は 17 歳以上の群と差がなかった。 | | | |
| 高齢者への投与 | | | |
| 無作為化比較対照臨床試験において、年齢 60~68 歳の患者 42 例に塩酸フェキソフエナジン 20~240mg 1 日 2 回が投与された。この年齢群における有害事象の発現は、60 歳未満の群と比較して差がなかった。しかし、塩酸フェキソフエナジンの薬物動態は 65 歳を越える高齢者においては変化する(バイオアベイラビリティの上昇)。 | | | |
| 特殊集団 | | | |
| 塩酸フェキソフエナジンの薬物動態は、腎機能障害者においては変化が認められる(作用及び臨床薬理の薬物動態の項を参照)。バイオアベイラビリティの上昇及び半減期の延長が認められるため、腎機能が低下している患者においては開始用量として 60mg 1 日 1 回が推奨される。 | | | |
| 中等度から重度の肝疾患においては塩酸フェキソフエナジンの薬物動態の実質的な変化は認められない。 | | | |
| 外科的処置を受けた腸組織(例、腸切除)及び炎症性腸組織においては、p-硝基白質発現が実際的に増加する。これによりこれらの疾患では、フェキソフエナジンの經口バイオアベイラビリティが低下すると考えられる。 | | | |
| 過量投与の症状及び治療 | | | |
| 塩酸フェキソフエナジンの過量投与に関する報告のはほとんどは情報が限られているが、めまい、眠気、口渴が報告されている。塩酸フェキソフエナジン 800mg までの単回投与、690mg まで 1 日 2 回 1 カ月間投与及び 240mg 1 日 1 回 1 年間投与(健常人 234 例)が行われたが、臨床的に意義のある有害事象はみられなかった。 | | | |
| 過量投与の場合には、未吸収の薬剤を除去するための標準的方法を検討すること。対症的及び補助的な治療を行うこと。 | | | |
| 血液透析はテルフェナジン投与ではフェキソフエナジンを血液から除去するのに有効ではなかった(最高 1.7% の除去)。 | | | |
| (2000年2月改訂) | | | |

四. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

八. 安定性

1. 有効成分に関する理化学的知見

(1) 名称等

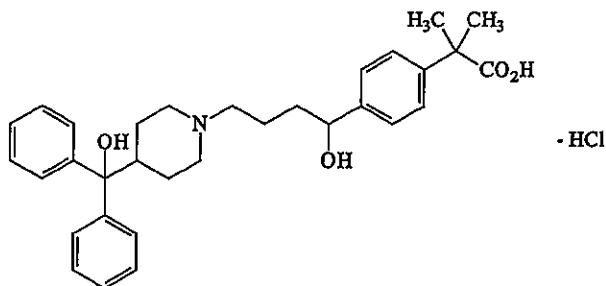
一般的名称 : fexofenadine (r-INN)

塩酸フェキソフェナジン(fexofenadine hydrochloride) (JAN)

化学名 : 日本名 : (±)-2-{4-[1-ヒドロキシ-4-[4-(ヒドロキシフェニルメチル)ピペリジノ]ブチル]フェニル}-2-メチルプロパン酸一塩酸塩

英 名 : (±)-2-{4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidino]butyl]phenyl}-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

化学構造式 :



分子式 : C₃₂H₃₉NO₄ · HCl

分子量 : 538.12

(2) 物理的化学的性質

性 状 : 本品は白色の結晶性の粉末である。

溶解性 : 本品はメタノールに極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

旋光性 : 本品は旋光性を示さない。

2. 製剤学的事項

(1) アレグラ錠60mgの性状及び組成

性 状： うすいだいだい色のフィルムコート錠である。

組 成： 1錠中に塩酸フェキソフェナジン60mgを含有する。

本剤は添加物としてマクロゴール400を含有する。

(2) 安定性

長期保存試験(25°C/60%RH、36カ月)、加速試験(40°C/75%RH、6カ月)及び苛酷試験(温度、湿度、光)を実施した結果、苛酷試験の高湿度条件(30°C/90%RH、3カ月、開放)下で水分の増加及び溶出率の低下を認めたほかは著明な変化は認められず、室温において少なくとも3年間安定であることが確認された。

二. 毒 性

総 括

MDL 16,455A の毒性を評価する上で、全ての試験項目について本剤の試験結果から評価するのではなく、MDL 16,455 がテルフェナジンの活性代謝物であることから、ラット 3 カ月及び 6 カ月反復投与毒性、イヌ 24 カ月間反復投与毒性、ラット及びウサギ生殖発生毒性、マウス及びラットがん原性についてはテルフェナジンの試験結果を用い、総合的に MDL 16,455A の安全性を評価した。なお、これらのテルフェナジン試験において毒性評価が可能な量の MDL 16,455 暴露がなされていたことが TK 試験によって確認された(表二-1)。毒性試験の概要は表二-2(160 頁)に示した。

表二-1 テルフェナジン TK 試験における MDL 16,455 暴露量(ヒトとの比較)

| 被験物質 | 動物、期間、投与方法 | 用量(mg/kg/日) | 動物/ヒト AUC 比* |
|---------|-----------------|-------------|--------------|
| テルフェナジン | マウス 1 カ月間混餌 | 150 | 1.5~3.0 |
| | ラット 1 カ月間混餌 | 150 | 2.4~3.1 |
| | イヌ 1 カ月間経口 | 80 | 6.0~12.3 |
| | ラット妊娠 6~15 日目経口 | 300 | 3.1 |
| | ウサギ妊娠 7~18 日目経口 | 300 | 26.7 |

*:動物 TK 試験における MDL 16,455 の $AUC_{0-24}/\text{ヒト}$ に MDL 16,455A を 60mg、1 日 2 回投与した時の MDL 16,455 の AUC_{0-24} ($AUC_{0-12} \times 2 = 3800 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$)

単回投与毒性：臨床投与経路である経口投与では死亡は認められず、概略の致死量はマウス、ラットで 5146mg/kg 以上、イヌで 450mg/kg 以上であった。ラットの静脈内投与試験での概略の致死量は 25mg/kg 以上、50mg/kg 以下であった。

反復投与毒性：1 カ月間混餌投与 TK 試験としてマウスで約 10000mg/kg/日、ラットで約 4000mg/kg/日まで投与したが、一般状態に変化は認められなかった。イヌの 1 カ月間経口投与試験として 900mg/kg/日まで投与したが、嘔吐、流涎、変色便以外に変化は認められなかったため、無毒性量は 900mg/kg/日と判断された。3 カ月間混餌投与試験ではマウスに 10000mg/kg/日前後まで投与したが、軽度の体重増加抑制あるいは軽度の摂餌量減少が認められた以外、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査の各項目には異常は認められなかったため、無毒性量は雄で 8722mg/kg/日、雌で 10324mg/kg/日と判断された。ラットの 3 カ月経口投与毒性はテルフェナジン投与試験結果で評価した。300mg/kg で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

イヌの 6 カ月間経口投与試験では 900mg/kg/日まで投与したが、嘔吐、流涎、被験物質を含む黄白色便以外に変化は認められなかったため、無毒性量は 900mg/kg/日と判断された。ラットの 6 カ月間経口投与毒性についてはテルフェナジンの試験で評価した。300mg/kg/日で摂餌量減少、体重増加抑制、ALP と GOT の上昇、肝細胞の小葉中心性細胞肥大が認められたが、回復試験では回復傾向が認められた。無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。

6ヶ月間をこえる長期の経口投与毒性についてはテルフェナジンのイヌ24ヶ月間経口投与試験で評価した。100mg/kg/日（試験途中から80mg/kg/日に減量）で振戦、運動失調が認められ、無毒性量は30mg/kg/日と判断された。

以上のように、テルフェナジン投与毒性試験において肝臓に対する毒性などが認められたものの、MDL 16,455A投与毒性試験においてはマウスの試験で軽度の体重増加抑制・軽度の摂餌量減少、イヌの試験で流涎、嘔吐、黄白変色便が認められたのみであった。

生殖発生毒性：全てテルフェナジンの試験結果で評価した。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、着床数減少、生存胎児数減少、出生児21日目生存率の低下が認められ、無毒性量は親動物では50mg/kg、胎児で150mg/kg/日、出生児50mg/kg/日と判断された。ラット器官形成期投与試験では末期胎児観察で300mg/kg/日で骨格異常が認められた。一部の動物を分娩させて新生児観察を行ったところ、100mg/kg/日以上で授乳期の体重増加抑制がみられた他は、形態学的及び機能的に異常は認められなかった。無毒性量は胎児30mg/kg/日、出生児300mg/kg/日と判断された。ラット器官形成期投与試験はもう1試験を実施しており、その試験においては、母動物への影響及び催奇形性は認められておらず、胎児の無毒性量は300mg/kg/日以上と判断された。ウサギ器官形成期投与試験では、テルフェナジン投与に起因すると思われる胎児への影響はみられず、胎児の無毒性量は300mg/kg/日以上と判断された。ラット周産期及び授乳期投与試験では、出生児体重の増加抑制がみられたが、形態学的異常及び機能的異常は認められず、出生児の無毒性量は50mg/kg/日と判断された。以上のように、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラットの器官形成期投与試験、ラットの周産期及び授乳期投与試験において母動物に対する毒性と共に、胎児、出生児に対する影響が認められた。この影響がテルフェナジンによるものかMDL 16,455によるものか明確に区別することは困難であるため、MDL 16,455A投与においてもテルフェナジンと同様の生殖発生毒性が発現する可能性は否定できない。よって、妊娠可能な女性、妊娠中の女性、授乳中の女性へ投与する際は、テルフェナジンと同様の使用上の注意が必要であると判断された。

変異原性：ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、CHO/HGPRTを用いた遺伝子突然変異試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験を実施したが、結果は全て陰性であり、変異原性はないものと判断された。

がん原性：テルフェナジンのマウス及びラットがん原性試験結果を評価した結果、がん原性はないものと判断された。

抗原性：テルフェナジンの抗原性試験を実施する際に、主代謝物としてMDL 16,455Aの抗原性について調べた。その結果、抗原性は認められなかった。

依存性試験：反復投与毒性試験において中枢作用を疑う所見が認められなかっこと、一般薬理試験において中枢神経系に対する作用が認められなかっこと、また、脳への移行がほとんど認められなかっことから、試験は実施しなかった。

不純物の毒性：毒性の検討が必要とされる基準値を越えて原薬及び製剤に含まれる不純物の安全性を検討したが、これら3つの不純物の安全性について問題とすべき事項はなかった。

光学異性体：ラセミ体としての毒性が低いこと、異性体間の薬理活性及び代謝に差が認められないことから、光学異性体の毒性は検討しなかった。

表二-2 毒性試験の概要

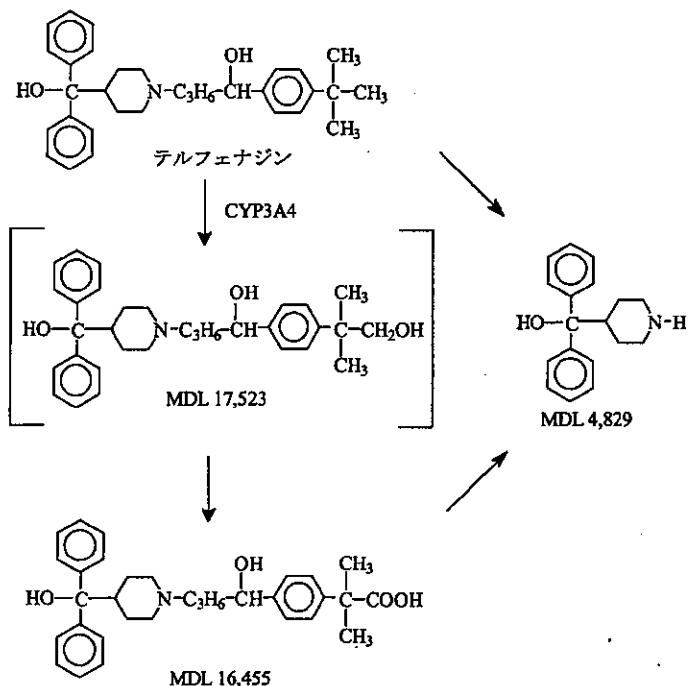
| 被験物質 | 試験項目 | 動物種等 | 投与経路 処置期間 | 投与量 ¹⁾ (mg/kg/日) 又は処置濃度 | 試験結果(mg/kg/日) | | 実施施設 |
|-------------|---------|------------------|----------------------|--|---------------|-------------------|------|
| MDU-16,455A | 単回投与毒性 | マウス | 単回経口 | 4465、5146 | 致死量 | 5146 以上 | |
| | | ラット | 単回経口 | 4310、5146 | 致死量 | 5146 以上 | |
| | | イヌ | 単回経口 | 270、450 | 致死量 | 450 以上 | |
| | | ラット | 単回静脈内 | 10、25、50、 200、400、800、 2000 | 致死量 | 25 以上、 50 以下 | |
| | 反復投与毒性 | マウス | 1カ月間混餌 TK | 雄:857、9102 ²⁾ 雌:1043、10808 ³⁾ | TK 試験のため算出せず | | |
| | | ラット | 1カ月間混餌 TK | 雄:387、3702 ⁴⁾ 雌:418、3727 ⁵⁾ | TK 試験のため算出せず | | |
| | | イヌ | 1カ月間経口 | 80、268、803 | 無毒性量 | 803 | |
| | | | 1カ月間経口 ⁶⁾ | 90、300、900 | 無毒性量 | 900 | |
| | | マウス | 3カ月間混餌 | 雄:848、4367、 8722 雌:1080、5154、 10324 | 無毒性量 | 雄:8722 雌:10324 | |
| | イヌ | 6カ月間経口 | 100、300、900 | 無毒性量 | 900 | | |
| 変異原性 | 復帰突然変異 | ネストロフィス 菌、大腸菌 | 直接法 代謝活性化法 | 100～5000μg/plate | 陰性 | | |
| | 遺伝子突然変異 | CHO/ HGPRT | 直接法 代謝活性化法 | 218.75～3500μg/mL | 陰性 | | |
| | 小核 | マウス | 単回経口 | 625、1250、2500 | 陰性 | | |
| | 染色体異常 | ラットリンパ球 | 直接法 | 116.7～3500μg/mL | 陰性 | | |
| | | | 代謝活性化法 | 500～3500μg/mL | | | |
| | 依存性 | 試験は実施していない | | | | | |
| 抗原性 | マウス | 9回静脈内 | 60μg/kg | PCA 反応陰性 | | | |
| | モルモット | 9回腹腔内 | 60μg/kg | 全身性アナフィラキシー反応陰性 | | | |
| テルフチジン | 反復投与毒性 | ラット | 3カ月間経口 | 30、100、300 | 無毒性量 | 100 | |
| | | ラット | 6カ月間混餌 | 30、100、300 | 無毒性量 | 30 | |
| | | イヌ | 24カ月間経口 | 30、100(80) ⁷⁾ | 無毒性量 | 30 | |
| | 発生毒性 | 雄性生殖能 | ラット | 63日間混餌 | 無毒性量 | 一般 150 | |
| | | | | | | 生殖 300 | |
| | | Seg.I | ラット | 混餌 雄交配 81 日前～交配中、 雌交配 2週間前 ～離乳時 | 50、150、300 | 母動物 50 | |
| | | | | | | 胎児 150 | |
| | | | | | | 出生児 50 | |
| | Seg.II | ラット | 経口 妊娠 7～17日 | 30、100、300 | 無毒性量 | 母動物 30 | |
| | | | | | | 胎児 30 | |
| | | | 出生児 300 | | | | |
| | | ラット | 経口 妊娠 6～15日 | 30、100、300 | 無毒性量 | 母動物 300 | |
| | | | 胎児 300 | 出生児 300 | | | |
| | | ウサギ | 経口 妊娠 6～18日 | 30、100、300 | 無毒性量 | 母動物 100 | |
| | | | 胎児 300 | | | | |
| | Seg.III | ラット | 混餌:妊娠 14日～離乳時 | 15、50、150 | 無毒性量 | 母動物 50 | |
| | | | 出生児 50 | | | | |
| がん原性 | マウス | 18カ月間混餌 | 50、150 | 陰性 | | | |
| | ラット | 24カ月間混餌 | 50、150 | 陰性 | | | |

1) 無水換算、2) 805-908, 8587-9617 の中央値、3) 989-1096, 9996-11699 の中央値、4) 311-463, 2892-4511 の中央値、
5) 378-458, 3254-4399 の中央値、6) 不純物 を含むロットでの毒性試験、7) 試験途中から減量

各種毒性試験成績

MDL 16,455A の毒性試験をテルフェナジンの毒性試験で充足することの妥当性

MDL 16,455A は、テルフェナジンのカルボン酸型代謝物の塩酸塩として開発された薬剤である。健常成人にテルフェナジンを経口投与した場合、消化管から吸収された後、肝臓で薬物代謝酵素(CYP3A4)の作用により大部分が速やかに代謝される(図二-1)。テルフェナジン 60mg を健常人に単回経口投与(絶食)した時の未変化体の Cmax は 5ng/mL 以下であり、MDL 16,455 の AUC₀₋₂₄ が 2289.7ng·hr/mL、MDL 4,829 の AUC₀₋₂₄ が 192.9ng·hr/mL であった。ラット及びイヌにおいてもテルフェナジンは経口投与すると速やかに代謝され、血漿中には MDL 16,455 が主代謝物として存在した。以上のことから、テルフェナジンを投与した毒性試験の結果には MDL 16,455 の毒性が含まれ、MDL 16,455A の毒性試験の一部をテルフェナジン毒性試験で補うことが科学的に可能と考えられた。本申請においては、ラット 3 カ月間及び 6 カ月間投与毒性試験、イヌ 24 カ月間投与毒性試験、ラット及びウサギ生殖発生毒性試験、マウス及びラットがん原性試験成績について、テルフェナジン毒性試験で MDL 16,455 の毒性を評価した。なお、妥当性についての詳細は、必要に応じて各試験項目中で考察した。



図二-1 テルフェナジンの代謝経路

1. 単回投与毒性

(1) MDL 16,455A のマウス単回経口投与毒性試験 (GLP 適用) 及び後追い TK 試験 (GLP 非適用)

CD-1 系マウスに MDL 16,455A を 4465、5146mg/kg の用量で単回経口投与した。死亡例はなく、一般状態、体重、剖検結果に MDL 16,455A 投与に起因する変化は認められなかった(表二-3)。概略の致死量は 5146mg/kg 以上と判断された。血漿中濃度を確認するために最高用量相当の 5000mg/kg で後追い TK 試験を実施したが、MDL 16,455 の $AUC_{0-\infty}$ 値は 30220 ng·hr/mL であり、ヒトに 60mg を 1 日 2 回投与した場合の 1 日暴露量($AUC_{0-12} \times 2 = 3800$ ng·hr/mL、以下「ヒトでの暴露量」と記載)の 8.0 倍であった。

表二-3 MDL 16,455A のマウス単回経口投与毒性試験成績

| 施設 | | | | |
|---|---|--------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 試験期間 | | ~ | | |
| 使用動物 | CD-1 系マウス、39 日齢、体重：雄 23.0～28.0g、雌 8.6～22.4g | | | |
| 動物数 | 10 匹/性/群 (剖検は 5 匹/性/群のみ実施) | | | |
| 投与用量(容量) | 4465mg/kg (20mL/kg)、5146mg/kg (30mL/kg) | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を 0.5%メチルセルロース-0.5%Tween20 混合液に懸濁して強制経口投与。14 日間観察 | | | |
| 成績 | 死亡 | なし | | |
| | 一般状態、体重、剖検 | 影響なし | | |
| | 概略の致死量 | 5146mg/kg 以上 | | |
| 後追い TK 試験成績 (投与用量：5000mg/kg、雄 4～5 匹サンプリングポイント、測定法：HPLC) | | | | |
| 施設： | | 試験終了日： | | |
| MDL 16,455 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0-s} (ng·hr/mL) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) |
| | 5191.1 | 0.5 | 29440 | 30220 |

(2) MDL 16,455A のラット単回経口投与毒性試験(GLP 適用)及び後追い TK 試験(GLP 非適用)

Sprague-Dawley 系ラットに MDL 16,455A を 4310、5146mg/kg の用量で単回経口投与した。死亡例はなく、一般状態、体重、剖検結果に MDL 16,455A 投与に起因する変化は認められなかった(表二-4)。概略の致死量は 5146mg/kg 以上と判断された。最高用量相当の 5000mg/kg で後追い TK 試験を実施したが、MDL 16,455 の AUC₀₋₂₄ 値は雄で 7179ng·hr/mL、雌で 6931ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量のそれぞれ 1.9 倍、1.8 倍であった。

表二-4 MDL 16,455A のラット単回経口投与毒性試験成績

| 施設 | | | | |
|--|---------------|---|--------------------------------|--|
| 試験期間 | | ~ | | |
| 使用動物 | | Sprague-Dawley 系ラット、雄 60 日齢、雌 67 日齢 体重：雄 206～251g、雌 155～201g | | |
| 動物数 | | 10 匹/性/群 (剖検は 5 匹/性/群のみ実施) | | |
| 投与用量(容量) | | 4310mg/kg (20mL/kg)、5146mg/kg (30mL/kg) | | |
| 投与方法 | | MDL 16,455A を 0.5%メチルセルロース-0.5%Tween20 混合液に懸濁して強制経口投与。14 日間観察 | | |
| 成績 | 死亡 | なし | | |
| | 一般状態、体重、剖検 | 影響なし | | |
| | 概略の致死量 | 5146mg/kg 以上 | | |
| 後追い TK 試験成績 (投与用量：5000mg/kg、雌雄各 3 匹/サンプリング ポイント、測定法：HPLC) 施設： | | | | |
| MDL 16,455 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | |
| | 雄：1353、雌：1341 | 雄：1、雌：2 | 雄：7179、雌：6931 | |

(3) MDL 16,455A のイヌ単回経口投与毒性試験(GLP 適用)及び後追い TK 試験(GLP 非適用)

ビーグルに MDL 16,455A を 270、450mg/kg の用量で単回経口投与した。死亡例はなく、一般状態、体重に MDL 16,455A 投与に起因する変化は認められなかった(表二-5)。概略の致死量は 450mg/kg 以上と判断された。最高用量の 450mg/kg で後追い TK 試験を実施したが、MDL 16,455 の AUC₀₋₉₆ 値は 358457ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量の 94.3 倍であった。

表二-5 MDL 16,455A のイヌ単回経口投与毒性試験成績

| 施設 | | | | |
|---|--------------|--|--------------------------------|--|
| 試験期間 | | ~ | | |
| 使用動物 | | 雌イヌ(ビーグル)、16.5～21.5 カ月齢、体重：雌 9.0～10.8kg | | |
| 動物数 | | 2 匹/群 | | |
| 投与用量 | | 270、450mg/kg | | |
| 投与方法 | | MDL 16,455A を 0.5%メチルセルロース-0.5%Tween20 混合液に懸濁し強制経口投与。14 日間観察 | | |
| 成績 | 死亡 | なし | | |
| | 一般状態、体重 | 影響なし | | |
| | 概略の致死量 | 450mg/kg 以上 | | |
| 後追い TK 試験成績 (450mg/kg 投与、雌 3 匹、測定法：HPLC) 施設： | | | | |
| MDL 16,455 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL) | |
| | 58381 | 2 | 358457 | |

(4) MDL 16,455A のラット単回静脈内投与試験(GLP 適用)

Sprague-Dawley 系ラットに MDL 16,455A を 10、25、50、200、400、800、2000mg/kg の用量で単回静脈内投与した。10、25mg/kg の用量では死亡例及び投与に起因する変化は認められなかったが、50mg/kg 以上の用量では動物が死亡し、痙攣、血液色涙が認められた(表二-6)。この試験における概略の致死量は 25mg/kg 以上、50mg/kg 以下と判断された。

表二-6 MDL 16,455A のラット単回静脈内投与毒性試験成績

| 施設 | | | | | | | |
|------------------------------|--|------------------|-----------------|-----|----------------|----------------|----|
| 試験期間 | ~ | | | | | | |
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット、5~6 週齢、体重：雄 118~149g、雌 102~120g | | | | | | |
| 動物数 | 2 匹/性/群 あるいは 雄 2 匹/群のみ | | | | | | |
| 投与用量 | 10、25、50、200、400、800、2000mg/kg | | | | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を NaOH 水溶液に溶解(50, 100mg/mL 溶液, pH 11.2) 又は溶液を生理食塩液で希釈(2.5mg/mL 溶液, pH 11.2) し、静脈内に単回投与。14 日間観察 | | | | | | |
| 成績 | 用量 (mg/kg) | 投与液濃度 (mg/mL) | 投与容量 (mL/kg) | 死亡 | | 一般状態 | 剖検 |
| | 雄 | 雌 | | | | | |
| | 2000 | 100 | 20 | 2/2 | NA | 痙攣、あえぎ | — |
| | 800 | 100 | 8 | 2/2 | NA | 痙攣 | — |
| | 400 | 100 | 4 | 2/2 | 2/2 | 痙攣、血液色涙、あえぎ、腹臥 | — |
| | 200 | 50 | 4 | 2/2 | 2/2 | 痙攣、血液色涙 | — |
| | 50 | 50 | 1 | 2/2 | 2/2 | 痙攣、流涙 | — |
| | 25 | 2.5 | 10 | 0/2 | 0/2 | 変化なし。体重推移に異常なし | — |
| 10 | 2.5 | 4 | 0/2 | 0/2 | 変化なし。体重推移に異常なし | — | |
| 概略の致死量：25mg/kg 以上、50mg/kg 以下 | | | | | | | |

NA：投与せず、—：肉眼的な変化は認められなかった

[単回投与毒性参考資料]

1) MDL 16,455A のイヌ単回経口投与毒性試験(GLP 非適用)

ビーグルに MDL 16,455A の 1000、2000mg/kg を単回経口投与し、一般状態の観察及び血漿中の薬物濃度測定を行った。MDL 16,455A 投与に起因すると思われる変化は認められなかつた(表二-7)。MDL 16,455 の AUC₀₋₂₄ は 1000mg/kg 群において 477789ng·hr/mL、2000mg/kg 群において 816343ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量のそれぞれ 125.7 倍、214.8 倍であった。

表二-7 MDL 16,455A のイヌ単回経口投与毒性試験成績

| | | | |
|------------|---|--------------|-----------|
| 施設 | | | |
| 試験期間 | ~ | | |
| 使用動物 | イヌ(ビーグル)、16.5~21.5 カ月齢、体重：6.4~10.7kg | | |
| 動物数 | 雄 1 匹：1000mg/kg 投与、雄 1 匹：2000mg/kg 投与、雌雄 1 匹：媒体投与、雌 2 匹：無処置、計 6 匹 | | |
| 投与用量 | 1000、2000mg/kg | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を 98.5% プロピレンジコール-1.5% 氷酢酸混合液に溶解し強制経口投与。14 日間観察 | | |
| 成績 | 死亡 | なし | |
| | 一般状態、体重、摂餌量 | 影響なし | |
| | 概略の致死量 | 2000mg/kg 以上 | |
| MDL 16,455 | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | 1000mg/kg | 2000mg/kg |
| | | 477789 | 816343 |

2) MDL 16,455A のラット皮下投与検討試験(GLP 非適用) 及び TK 試験 (GLP 非適用)

皮下投与による反復投与試験が実施可能かどうかを調べるため、MDL 16,455A を 20% ヒドロキシプロビル-β-シクロデキストリン水溶液で懸濁し、30、60、90mg/kg の用量でラットの皮下に投与した。1 回の投与で 24 時間以内に投与部位に強い炎症(皮膚肥厚、浮腫、投与部位の紫～黒色化)が発生し、反復投与は不可能と判断された。1 回投与による AUC₀₋₂₄ は 90mg/kg の雄で 36115.4 ng·hr/mL、雌で 28745.7 ng·hr/mL であった。

単回投与毒性考察

臨床投与経路である経口投与では、マウス、イヌ試験における血漿中濃度はヒトでの暴露量のそれぞれ 8.0 倍、94.3 倍と高かったにもかかわらず死亡例はなく、一般状態、体重、剖検所見にも影響は認められなかつたため、臨床使用上、特に問題とすべき事項はないと判断された。

2. 反復投与毒性

(1) MDL 16,455A のマウス 1 カ月間混餌投与 TK 試験(投与～採血: GLP 適用、血漿中濃度測定: GLP 非適用)

MDL 16,455A 混餌濃度は、2 週間予備試験で最高用量の 5.0%混餌群で忍容性が認められたので、0.5%と 5.0%に設定した。5.0%群における摂取量は雄で 8587～9617mg/kg/日、雌で 9996～11699mg/kg/日であった。試験開始 1 週間は 5.0%群での餌こぼし頻度が多かったが、その後、減少した。一般状態、摂餌量に影響は認められなかったが、5.0%群の累積体重増加量は 0.5%群と比べ、雄で 64%、雌で 90%と低かった(表二-8)。5.0%群における MDL 16,455 の AUC₀₋₂₄ は、雄で 55966.56ng·hr/mL、雌で 61395.85ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量のそれぞれ 14.7 倍、16.2 倍であった。

表二-8 MDL 16,455A のマウス 1 カ月間混餌投与 TK 試験成績

| 試験施設 | [投与～採血] [血漿中濃度測定] | | | |
|--------|--|---|----------|-----------|
| | ～ [投与～採血]、～ [血漿中濃度測定] | | | |
| 試験期間 | | | | |
| 使用動物 | CD-1 系マウス、7 週齢、体重：雄 29.2～38.1g、雌 19.7～28.1g | | | |
| 動物数 | 84 匹/性/群 | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を餌 (#5002 meal, PMI Feeds, Inc) に 0.5、5.0%の濃度に混合し、30～31 日間自由摂取させた。 | | | |
| 測定ポイント | 投与 30 日目の 17:30～18:30、21:30～22:30、31 日目の 01:30～02:30、05:30～06:30、09:30～10:30、13:30～14:30、17:30～18:30 | | | |
| 測定法 | HPLC | | | |
| 成績 | 混餌濃度 | 0.5% | | 5.0% |
| | 性 | 雄 | 雌 | 雄 |
| | 摂取量(mg/kg/日) | 805～908 | 989～1096 | 8587～9617 |
| | 一般状態、摂餌量 | — | — | — |
| | 体重 | 5.0%群における累積体重増加量が 0.5%群と比べ、雄で 64%、雌で 90%と低かった | | |
| | 餌こぼし発生頻度 (%) | 1～8 日 | 19 | 52 |
| | | 8～15 日 | 32 | 64 |
| | | 15～22 日 | 27 | 58 |
| | MDL 16,455 | 22～29 日 | 19 | 57 |
| | C _{max} (ng/mL) | 1014.60 | 1167.70 | 3335.38 |
| | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | 15619.20 | 17629.45 | 55966.56 |
| | — : 影響なし | | | 61395.85 |

(2) MDL 16,455A のラット 1 カ月間混餌投与 TK 試験(投与～採血 : GLP 適用、血漿中濃度測定 : GLP 非適用)

MDL 16,455A 混餌濃度は、2 週間予備試験で最高用量の 5.0%混餌群で忍容性が認められたので、0.5%と 5.0%に設定した。5.0%群における摂取量は雄で 2892～4511mg/kg/日、雌で 3254～4399mg/kg/日であった。5.0%群で餌こぼし頻度が増えたが、一般状態、体重、摂餌量に変化は認められなかった(表二-9)。5.0%群における MDL 16,455 の AUC_{0-24} は、雄で 4787.46ng·hr/mL、雌で 9134.72ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量のそれぞれ 1.3 倍、2.4 倍であった。

表二-9 MDL 16,455A のラット 1 カ月間混餌投与 TK 試験成績

| 試験施設 | [投与～採血] [血漿中濃度測定] | | | |
|--------|---|--------------------------------|---------|-----------|
| | ～ [投与～採血]、～ [血漿中濃度測定] | | | |
| 試験期間 | ～ | | | |
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット、7 週齢、体重：雄 238.0～260.4g、雌 163.2～187.3g | | | |
| 動物数 | 12 匹/性/群 | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を餌 (#5002 meal, PMI Feeds, Inc) に 0.5、5.0%の濃度に混合し、30～31 日間自由摂取させた | | | |
| 測定ポイント | Group1(4 匹/性/群)：投与 30 日目の 17:30～18:30、31 日目の 05:30～06:30、17:30～18:30 Group2(4 匹/性/群)：投与 30 日目の 21:30～22:30、31 日目の 09:30～10:30 Group3(4 匹/性/群)：投与 31 日日の 01:30～02:30、13:30～14:30 | | | |
| 測定法 | HPLC | | | |
| 成績 | 混餌濃度 | 0.5% | | 5.0% |
| | 性 | 雄 | 雌 | 雄 |
| | 摂取量(mg/kg/日) | 311～463 | 378～458 | 2892～4511 |
| | 一般状態、体重、摂餌量 | — | — | — |
| | 餌こぼし発生頻度 (%) | 1～8 日 | 0 | 8 |
| | | 8～15 日 | 0 | 8 |
| | | 15～22 日 | 0 | 0 |
| | | 22～29 日 | 0 | 0 |
| | MDL 16,455 | Cmax(ng/mL) | 66.37 | 96.39 |
| | | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | 1034.95 | 1809.16 |
| —：影響なし | | | | |

(3) MDL 16,455A のイヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験(GLP 適用) 及び TK 試験(GLP 非適用)

投与量は、単回投与試験
日間反復投与試験

の 2000mg/kg で変化が認められておらず、15
の 300mg/kg/日で嘔吐が散発的に認められたため、無水換
算で 80、268、803mg/kg/日(含水で 90、300、900mg/kg/日)に設定し、1 日 3 回投与した。散
発性の嘔吐、流涎の頻度が 803mg/kg/日の雌雄で高かったが、体重、摂餌量、血液学的検査、
血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査、心電図の各項目には
MDL 16,455A に起因する異常は認められておらず、無毒性量は 803mg/kg/日と判断された(表
二-10)。29 日目の 803mg/kg/日投与における MDL 16,455 の AUC_{0-8} は雄で 237641ng·hr/mL、
雌で 372096ng·hr/mL であり、1 日暴露量換算($AUC_{0-8} \times 3 = AUC_{0-24}$)でヒトの暴露量のそれ
ぞれ 187.6 倍、293.8 倍であった。

表二-10 MDL 16,455A のイヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験成績

| 試験施設 | [本体試験] | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|----------------------------------|---------------|----------------------------|--------------|---------------|--|--|--|
| | [TK 試験] | | | [本体試験] | | | | | |
| 試験期間 | ～ [本体試験]、～ [TK 試験] | | | | | | | | |
| 使用動物 | イヌ(ビーグル)、8~9 カ月齢、体重：雄 7~11kg、雌 7~9kg | | | | | | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を 98.5% プロピレンジコール +1.5% 冰酢酸混合液(媒体)に溶解 80、268、803mg/kg/日、1 カ月間反復強制経口投与した (26.8, 89.2, 267.7mg/kg を 1 日 3 回投与) | | | | | | | | |
| 投与量 (mg/kg/日) ^{a)} | 対照群(媒体) | 80 | 268 | 803 | | | | | |
| 動物数 | 雄 3+1* 雌 3+1* | 雄 3+1* 雌 3+1* | 雄 3+1* 雌 3+1* | 雄 3+1* 雌 3+1* | | | | | |
| 死亡数 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | | | | |
| 一般状態(例数) | 嘔吐(1) 嘔吐(2) | — — | 嘔吐(1) — | 嘔吐(2) 嘔吐(4) 流涎(3) 流涎(2) | | | | | |
| 体重 | — — | — — | — — | — — | — — | | | | |
| 摂餌量 | — — | — — | — — | — — | — — | | | | |
| 血液学的検査 | プロピレンジコールに起因すると考えられる貧血(ヘマトクリット値 10~20% 減)が、対照群を含む全群に認められた。 | | | | | | | | |
| 血液生化学的検査 | — — | — — | — — | — — | — — | | | | |
| 尿検査 | — — | — — | — — | — — | — — | | | | |
| 臓器重量 | — — | — — | — — | — — | — — | | | | |
| 剖検 | — — | — — | — — | — — | — — | | | | |
| 病理組織学的検査 | 脾臓：軽度の髓外造血が、対照群を含む全群に認められた。 | | | | | | | | |
| 心電図 | — — | — — | — — | — — | — — | | | | |
| 無毒性量 | 803mg/kg/日 | | | | | | | | |
| MDL 16,455 | 1 日目 | Cmax ^{b)} | N N | 15404 28999 | 19354 39359 | 57528 100403 | | | |
| | | AUC ₀₋₈ ^{c)} | N N | 55499 102675 | 55403 129520 | 234891 355667 | | | |
| | 29 日目 | Cmax | N N | 9857 15400 | 28332 34239 | 65357 72885 | | | |
| | | AUC ₀₋₈ | N N | 39107 53814 | 93006 109440 | 237641 372096 | | | |

a) : 投与量 90、300、900mg/kg に対して水分含量(10.77%)を引いて補正した値

b) : ng/mL c) : ng·hr/mL

* : 回復試験動物、— : 特記すべき所見なし、N : 測定せず

(4) MDL 16,455A のイヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験(不純物毒性試験)(GLP 適用)
及び TK 試験(GLP 非適用)

製造スケール増大に伴い新たに 不純物 が認められたため、
を % 含有する MDL 16,455A を用いて毒性試験を追加実施した。

対照群を含む各群で嘔吐と変色便が観察され、MDL 16,455A 投与群でその頻度が高かったが、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査、心電図の各項目には MDL 16,455A に起因する異常は認められておらず、無毒性量は 900mg/kg/日と判断された(表二-11)。29 日目の 900mg/kg/日投与における MDL 16,455 の AUC_{0-8} は雄で 126657ng·hr/mL、雌で 18831ng·hr/mL であり、1 日暴露量換算 ($AUC_{0-8} \times 3 = AUC_{0-24}$) でヒトの暴露量のそれぞれ 100.0 倍、148.7 倍であった。の Cmax は平均値で 1.4ng/mL 以下と低く、AUC は算出できなかった。

表二-11 MDL 16,455A のイヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験(不純物毒性)成績

| 試験施設 | [本体試験] [TK 試験] | | | | | | | | | |
|---------------|---|--|------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|--|--|--|
| | ～ [本体試験]、～ [TK 試験] | | | | | | | | | |
| 試験期間 | ～ [本体試験]、～ [TK 試験] | | | | | | | | | |
| 使用動物 | イヌ(ビーグル)、11~14 カ月齢、体重：雄 12.0~15.3kg、雌 6.8~8.2kg | | | | | | | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A (、を % 含有)を 98.5% プロピレングリコール+1.5% 水酢酸混合液(媒体)に溶解。90、300、900mg/kg/日の用量で 1 カ月間反復強制経口投与した(30, 100, 300mg/kg を 1 日 3 回投与) | | | | | | | | | |
| 投与量(mg/kg/日) | 対照群(媒体) | 90 | 300 | 900 | | | | | | |
| 動物数 | 雄 3 雌 3 | 雄 3 雌 3 | 雄 3 雌 3 | 雄 3 雌 3 | | | | | | |
| 死亡数 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 1 ^{a)} 1 ^{b)} | | | | | | |
| 一般状態 | 嘔吐、変色便(MDL 16,455A 投与群で頻度高い) | | | | | | | | | |
| 体重、摂餌量 | — — | — — | — — | — — | | | | | | |
| 眼科学的検査 | — — | — — | — — | — — | | | | | | |
| 血液学的検査 | プロピレングリコールに起因すると考えられる貧血(ヘマトクリット値約 20% 減)が、対照群を含む全群に認められた | | | | | | | | | |
| 血液生化学的検査 | — — | — — | — — | — — | | | | | | |
| 尿検査 | — — | — — | — — | — — | | | | | | |
| 臓器重量 | — — | — — | — — | — — | | | | | | |
| 剖検 | — — | — — | — — | — — | | | | | | |
| 病理組織学的検査 | — — | N N | N N | — — | | | | | | |
| 心電図 | — — | — — | — — | — — | | | | | | |
| 無毒性量 | 900mg/kg/日 | | | | | | | | | |
| MDL 16,455 | 1 日目 | Cmax ^{c)} AUC ₀₋₈ ^{d)} | N N N N | 10623 10684 40130 36304 | 15702 23147 56195 75336 | 19260 13912 83387 73953 | | | | |
| | 29 日目 | Cmax AUC ₀₋₈ | N N N N | 21252 20308 82943 63844 | 30706 28879 121223 92145 | 36446 42168 126657 188331 | | | | |
| | 1 日目 | Cmax AUC ₀₋₈ | N N N N | <LLQ <LLQ ND ND | <0.60 1.00 ND ND | <0.63 <LLQ ND ND | | | | |
| | 29 日目 | Cmax AUC ₀₋₈ | N N N N | <0.50 <0.54 ND ND | 1.40 1.11 ND ND | 1.06 1.24 ND ND | | | | |

a) : 21 日目の投与直後に死亡。被験物質を肺に誤吸入したことによる

b) : 13 日目に切迫屠殺。被験物質を肺に誤吸入したことによる、c) : ng/mL、d) : ng·hr/mL

— : 影響なし、N : 観察あるいは測定せず、<LLQ : 定量下限 以下、ND : 算出せず

(5) MDL 16,455A 及びテルフェナジンのマウス 3 カ月間混餌投与毒性比較試験(GLP 適用) 及び TK 試験(GLP 適用)

MDL 16,455A 混餌濃度は、0.5 及び 5.0%濃度を投与したマウス 1 カ月間混餌投与 TK 試験の 5.0%群で体重増加抑制が認められたため、0.5、2.5、5.0%とした。テルフェナジン混餌濃度は、以前に実施した 3 カ月経口投与試験で体重増加抑制が認められた 300mg/kg が摂取量になるよう 0.15%とした。摂餌量から換算した実際の薬物摂取量は MDL 16,455A 投与群の雄で 848、4367、8722mg/kg/日、雌で 1080、5154、10324mg/kg/日、テルフェナジン投与群の雄で 247mg/kg/日、雌で 321mg/kg/日であった。MDL 16,455A 投与群、テルフェナジン投与群共に、雄動物で軽度の体重増加抑制、雌動物で軽度の摂餌量減少が認められた以外、一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査の各項目に異常は認められなかった(表ニ-12)。この試験においては MDL 16,455A とテルフェナジンの毒性の質的な差は認められなかった。無毒性量は MDL 16,455A 投与群の雄で 8722mg/kg/日、雌で 10324mg/kg/日、テルフェナジン投与群の雄で 247mg/kg/日、雌で 321mg/kg/日と判断された。なお、MDL 16,455A を 5.0%濃度で投与した群における 90 日目の MDL 16,455 の AUC₀₋₂₄ は雄で 82714ng·hr/mL、雌で 61297ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量 のそれぞれ 21.8 倍、16.1 倍であった。

表ニ-12 MDL 16,455A 及びテルフェナジンのマウス 3 カ月間混餌投与毒性比較試験成績

| 試験施設 | [本体試験] [TK 試験] | | | | |
|--|---|--------------|----------------------|--------------|--------------|
| | ～ [本体試験]、～ [TK 試験] | | | | |
| 試験期間 | | | | | |
| 使用動物 | CD-1 系マウス、5~6 週齢、平均体重：雄 22.26g、雌 19.66g | | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を 0.5、2.5、5.0%、テルフェナジンを 0.15%の濃度になるように混餌し、自由摂取させた | | | | |
| | 対照群 | MDL 16,455A | | | テルフェナジン |
| 動物数/性 | 10+5*+5** | 10+5*+15** | 10+5*+15** | 10+5*+15** | 10+5*+15** |
| 混餌濃度(%) | 0 | 0.5 | 2.5 | 5.0 | 0.15 |
| 性 | 雄 雌 | 雄 雌 | 雄 雌 | 雄 雌 | 雄 雌 |
| 摂取量(mg/kg/日)1~92 日 | 0 0 | 848 1080 | 4367 5154 | 8722 10324 | 247 321 |
| 死亡数(日目) | 1(78) 1(90) | 0 0 | 1(8 ^b) 0 | 0 0 | 0 0 |
| 一般状態 | — — | — — | — — | — — | — — |
| 体重 | — — | 軽度 增加抑制 — | 軽度 增加抑制 — | 軽度 增加抑制 — | 軽度 增加抑制 — |
| 摂餌量 | — — | — 軽度減少 | — 軽度減少 | — 軽度減少 | — 軽度減少 |
| 血液学的検査 | — — | — — | — — | — — | — — |
| 血液生化学的検査 | — — | — — | — — | — — | — — |
| 剖検 | — — | — — | — — | — — | — — |
| 臓器絶対重量・相対重量 | — — | — — | — — | — — | — — |
| 病理組織学的検査 | — — | — — | — — | — — | — — |
| 回復試験 | 被験物質投与に起因する変化なし。体重は対照群と同程度。 | | | | |
| 無毒性量(mg/kg/日) | 雄：8722、雌：10324 | | | | 雄：247、雌：321 |
| MDL 16,455 90 日目 AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | N N | 14662 10577 | 90894 67253 | 82714 61297 | 28873 18878 |

*：回復試験動物、**：TK 試験用動物、—：影響なし、N：測定せず

a)：一般状態の悪化により屠殺、b)：MDL 16,455A の毒性に起因するものではないと考えられた(剖検：腹腔に赤色腹水貯留、脾臓肥大。病理組織学的検査：肺うつ血、脾臓胞肥大及びリンパ管胞細胞過形成、精細管萎縮、腎孟拡張)

この試験において両薬剤を同じ摂取量に換算して比較した場合、MDL 16,455A 投与よりもテルフェナジン投与のほうが MDL 16,455 の AUC_{0-24} 値が高かったが、以前に実施した「MDL 16,455A のマウス 1 カ月間混餌投与 TK 試験（167 頁）」および「テルフェナジンのマウス 1 カ月間混餌投与後追い TK 試験（199 頁）」においても同様の結果が得られている。

| 被験物質 | 試験内容 | 混餌濃度 | 性 | 摂取量 (mg/kg/日) | MDL 16,455 AUC_{0-24} (ng·hr/mL) |
|-------------|------------------------|------|---|------------------|---------------------------------------|
| MDL 16,455A | マウス 1 カ月間混餌投与 TK 試験 | 0.5% | 雄 | 805～908 | 15619.20 |
| テルフェナジン | マウス 1 カ月間混餌投与後追い TK 試験 | — | 雄 | 150 | 11444 |

—：摂取量が一定になるように混餌濃度を調整した。

MDL 16,455A 投与に比べテルフェナジン投与のほうが血漿中 MDL 16,455 が高くなる理由としては、MDL 16,455A をマウスに経口投与した時のバイオアベイラビリティ(30mg/kg 投与で 19% : 257 頁、表へー5)に比べ、テルフェナジンを経口投与した時のバイオアベイラビリティが高いからではないかと推察された。

(6) テルフェナジンのラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験(GLP 非適用)

表ニー13 テルフェナジンのラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験方法

| 施 設 | | 試 驗 期 間 | 昭 和 年 月 ～ 月 |
|-------|--|--|-------------|
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット 5 週齢 雌雄各 20 匹/群 | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを 0.5% methylcellulose-0.5% Tween 20 混液に懸濁し、3mL/kg 体重の容量で胃ゾンデを用いて毎日 90 日間経口投与した。各群から雌雄 5 匹を選び、投与 30 日目に病理学的検査を含む諸検査を行った | | |
| 投 与 量 | (1) 対照群 (2) 30mg/kg (3) 100mg/kg (4) 300mg/kg | 投与量設定の根拠：予備試験(150、500、1000mg/kg の 10~11 日間経口投与において、500mg/kg 以上で体重増加の抑制がみられたことから、本試験の最高用量をそれの 3/5 量の 300mg/kg とし、その下に公比約 3 で 2 用量を定めた | |

一般状態において、300mg/kg 群で呼吸器症状（ラ音）を示す動物が対照群より多くみられ、また鼻汁がテルフェナジン投与群でやや多い傾向にあった。テルフェナジンによると考えられる死亡例はみられなかった。300mg/kg 群では、摂餌量の軽度の減少とともに、体重増加の抑制が認められた。

眼科学的、尿、血液学的及び血清生化学的検査では、テルフェナジンに起因する変化は認められなかった。病理解剖学的に 300mg/kg の多数例で胃内に薬物様の白色物質がみられた。その他テルフェナジンに起因する変化は認められなかった。臓器重量は一部の臓器に軽度の増減がみられたが、いずれの値も生物学的変動範囲内であり、またこれらの臓器も含め病理組織学的にテルフェナジンによると考えられる異常は認められなかった。

これらの結果からテルフェナジンの無毒性量は 100mg/kg と推定された。（表ニー14）

表ニ-14 テルフェナジンのラット3カ月間反復経口投与毒性試験成績

| 1カ月 | | | | | |
|-------------|---|--|---|---|---|
| | 投与量(mg/kg) | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 一般観察 | 一般状態 ラ音 死亡 (誤投与) | 1/40 | 2/40 | 1/40 2/40 | 7/40 1/40 雄(△)、雌(+)・ (-)・ |
| | 体重 摂餌量 | | (-)・ (-)・ | (-)・ (-)・ | |
| | 尿検査 | (-)・ | (-)・ | (-)・ | (-)・ |
| 血液・血清生化学的検査 | | | | | |
| 病理学的検査 | 血 胸 小腸：赤色内容物 胃：局所性粘膜暗赤色化 | 8/10 2/10 0/10 | 8/10 1/10 0/10 | 8/10 2/10 1/10 | 5/10 2/10 2/10 |
| | 臓器重量(絶対) | | (-)・ | (-)・ | 雄：下垂体(↑) |
| | 涙腺：巨大細胞性封入体症 導管細胞増生 ハーダー腺：非化膿性炎 肺：気管支周囲類リンパ増生 充血 肝臓：単核球浸潤 | 2/10 1/10 5/10 10/10 0/10 5/10 | 2/10 3/10 5/10 9/10 4/10 6/10 | 5/12 3/12 5/12 11/12 2/12 5/12 | 3/11 4/11 5/11 8/11 2/11 6/11 |
| 3カ月 | | | | | |
| 一般観察 | 一般状態 ラ音 鼻汁 死亡 (誤投与) | 2/30 2/30 | 2/30 6/30 | 1/28 5/28 1/28 | 8/29 8/29 |
| | 体重 摂餌量 | | (-)・ (-)・ | 雄(△)、雌(△) (-)・ (△) | 雄(△)、雌(↓) (△) |
| | 眼科学的検査・尿検査 | (-)・ | (-)・ | (-)・ | (-)・ |
| 血液・血清生化学的検査 | | | | | |
| 病理学的検査 | 胃：白色顆粒状物質 | | 1/30 | 2/27 | 13/29 |
| | 臓器重量(絶対) | | 雄：甲状腺(↓) | 雄：精巣(↑) 雌：下垂体(↑) 副腎(↑) | 雄：心臓、前立腺(↓) 精巣(↑) 雌：副腎、甲状腺(↑) 腎臓(↓) |
| | 涙腺：巨大細胞性封入体症 ハーダー腺：非化膿性炎 肺：気管支周囲類リンパ増生 血管周囲類リンパ増生 肝臓：微細肉芽腫 胆管周囲炎 腎臓：尿細管上皮再生 | 8/20 5/20 13/20 13/20 13/20 12/20 5/20 | 7/20 2/20 14/20 11/20 10/20 6/20 6/20 | 6/20 5/20 16/20 10/20 10/20 5/20 6/20 | 8/20 3/20 14/20 7/20 7/20 4/20 6/20 |

(-)・：対照群と比較して変化なし (--)・：異常なし (△)：わずかな減少又は増加抑制 (↑)：増加 (↓)：減少

本申請のための追加コメント：この試験に対する後追いTK試験は実施していないが、「テルフェナジンのラット器官形成期投与後追いTK試験」において、本試験最高用量の300mg/kg/日を母動物の妊娠6～15日目に投与し、MDL 16,455及びテルフェナジンの血漿中濃度を測定した。血漿中濃度はヒトでの暴露量の3.1倍であった。

(7) テルフェナジンのラット 6 カ月間混餌投与毒性試験(GLP 適用)

表ニー15 テルフェナジンのラット 6 カ月間混餌投与毒性試験

| 施設 | | 試験期間 | 昭和 年月～月 |
|------|--|---|---------|
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット 5 週齢 雌雄各 10~20匹/群 | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを飼料に混合し、毎日 6 カ月間経口投与した。対照群、低、中及び高用量群は 6 カ月間経口投与し、更に回復群として高用量群を設け、5 カ月間投与した後 1 カ月間の回復試験を実施した | | |
| 投与量 | (1) 対照群 (2) 30mg/kg (3) 100mg/kg (4) 300mg/kg (5) 300mg/kg (回復群) | 投与量設定の根拠：前に実施したラット 24 カ月経口投与において、150mg/kg で体重増加の抑制がみられたことから、本試験で明らかな毒性用量を得るため、最高用量を 2 倍の 300mg/kg とし、その下に公比約 3 で 2 用量を設けた | |

投与期間中、テルフェナジンによると考えられる一般状態及び眼科学的検査の異常所見はみられず、また死亡例もみられなかった。300mg/kg 投与群で雌雄とも、摂餌量の減少とともに、体重の増加が抑制された。眼科学的、尿及び血液学的検査では、テルフェナジンに起因する変化は認められなかった。血清生化学的検査において、テルフェナジン投与群で ALP の上昇傾向が、更に 300mg/kg 投与群では GOT の上昇傾向がみられた。病理解剖学的検査において、腎盤拡張、子宮留水症などの所見が散見されたが、いずれも自然発生的なものであり、また頻度も低く、テルフェナジンに起因するものではなかった。臓器重量は 300mg/kg 投与群で心臓、腎臓及び下垂体などの各絶対重量の有意な減少がみられた。病理組織学的検査において、100mg/kg 以上の投与群における雄の一部で肝細胞空胞化が、300mg/kg では肝臓における小葉中心性細胞の肥大が認められた。

回復試験群では、投与期間中に減少した摂餌量は、投与中止直後に対照群の値に速やかに回復し、また体重増加の抑制は投与中止により回復する傾向がみられた。血液学的、尿及び病理解剖学的検査並びに臓器の絶対重量では雌雄とも異常所見はみられなかった。血清生化学的検査において、ALP の上昇傾向がみられた。病理組織学的検査においては、雄の 1 例で肝細胞空胞化がみられたのみであった。

これらの結果、テルフェナジンの 6 カ月間投与による試験の無毒性量は 30mg/kg と推定された。(表ニー16)

表二-16 テルフェナジンのラット 6 カ月間混餌投与毒性試験成績

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 30 | 100 | 300 | 300(回復) |
|-------------|------------------------|------------------|------------------|--|---|----------------------------|
| 一般観察 | 一般状態 血涙 脱毛 | 2/40 1/40 | 1/40 2/40 | 0/40 1/40 (-) ^a (-) ^a | 0/40 2/40 (-) ^a (-) ^a | 0/20 1/20 回復傾向 回復 |
| | 体重 摂餌量 | | | | | |
| | 眼科学的検査 | (-) ^b | (-) ^b | (-) ^b | (-) ^b | (-) ^b |
| | 尿検査 | 潜血 1/10 | 潜血 2/10 | 潜血 2/10 | 潜血 1/10 | (-) ^b |
| 血液化学的検査 | | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| 血清生化学的検査 | | | ALP (↗) | ALP (↗) | ALP、GOT (↗) | ALP (↗) |
| 病理剖学 | 腎臓： 腎盤拡張 | 2/40 | 1/40 | 0/40 | 1/40 | 0/20 |
| | 肝臓： 色調低下 | 0/40 | 0/40 | 0/40 | 3/40 | 1/20 |
| | 子宮： 留水症 | 0/20 | 1/20 | 1/20 | 3/20 | 0/10 |
| | 臓器重量(絶対) | | 雌：腎臓(↑) | 雄：肝臓(↑) | 雄：心臓、脾臓、下垂体、腎臓、甲状腺、副腎、前立腺、精巣(↓) 雌：心臓、肝臓、下垂体、腎臓、卵巢(↓) | (-) ^a |
| 病理組織学的検査 | 甲状腺： 鰓後部囊症 | 17/40 | N | N | 10/38 | 2/19 |
| | 肺： 充血 | 40/40 | N | N | 5/40 | 0/20 |
| | 心臓： 間質性心筋炎 | 2/40 | N | N | 2/40 | 0/20 |
| | 肝臓： 肝細胞空胞化 中心性肝細胞肥大 | 0/40 0/40 | 0/40 0/40 | 4/40 0/40 | 5/40 13/40 | 1/20 0/20 |

(-)^a: 対照群と比較して変化なし (-)^b: 異常なし (↗): わずかな増加 (↑): 増加 (↓): 減少

N: 検査していない

本申請のための追加コメント：この試験に対する後追い TK 試験は実施していないが、「テルフェナジンのラット 1 カ月間混餌投与後追い TK 試験」において、本試験最高用量の 1/2 量である 150mg/kg/日を混餌投与し、テルフェナジン及びMDL 16,455 の血漿中濃度を測定した。血漿中濃度はヒトでの暴露量の雄で 3.1 倍、雌で 2.4 倍であった。

(8) MDL 16,455A のイヌ 6 カ月間経口反復投与毒性試験(GLP 適用) 及び TK 試験(GLP 非適用)

投与量は、1 カ月投与試験の 803mg/kg/日で嘔吐・流涎の頻度増加、15 日間投与試験の 300mg/kg/日で散発的に嘔吐が認められた以外、MDL 16,455A に起因する変化は認められなかつたため、100, 300, 900mg/kg/日とした。100～900mg/kg/日の雌雄に投与後の嘔吐及び黄白色便(未吸収被験物質を含む)が観察されたが、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査、心電図の各項目に異常はみられず、無毒性量は 900mg/kg/日以上と判断された(表二-17)。183 日目の 900mg/kg/日群投与における MDL 16,455 の AUC_{0-12} は雄で 231000ng·hr/mL、雌で 246000ng·hr/mL であり、1 日暴露量換算($AUC_{0-12} \times 2 = AUC_{0-24}$)でヒトの暴露量のそれぞれ 121.6 倍、129.5 倍であった。

表二-17 MDL 16,455A のイヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験成績

| 施設 | [本体試験]、 [TK 試験] | | | | | |
|---------------|--|---|------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | ～ [本体試験]、～ [TK 試験] | | | | | |
| 試験期間 | | | | | | |
| 使用動物 | イヌ(ビーグル)、齢: 8～13 カ月、体重: 雄 9.2～13.0kg、雌 7.2～11.0kg | | | | | |
| 投与方法 | MDL 16,455A を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁。100, 300, 900mg/kg/日、6 カ月間経口反復投与した(50, 150, 450mg/kg を 1 日 2 回投与) | | | | | |
| 投与量(mg/kg/日) | 対照群 | 100 | 300 | 900 | | |
| 動物数 | 雄 5 雌 5 | 雄 5 雌 5 | 雄 5 雌 5 | 雄 5 雌 5 | | |
| 死亡数 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 2 ^{a)} 0 | | |
| 一般状態 | — — | 嘔吐、黄白色便 | 嘔吐、黄白色便 | 嘔吐、黄白色便 | | |
| 体重 | — — | — — | — — | — — | | |
| 摂餌量 | — — | — — | — — | — — | | |
| 眼科学的検査 | — — | — — | — — | — — | | |
| 血液学的検査 | — — | — — | — — | — — | | |
| 血液生化学的検査 | — — | — — | — — | — — | | |
| 尿検査 | — — | — — | — — | — — | | |
| 臓器重量 | — — | — — | — — | — — | | |
| 剖検 | — — | — — | — — | — — | | |
| 病理組織学的検査 | — — | — — | — — | — — | | |
| 心電図 | — — | — — | — — | — — | | |
| 無毒性量 | 900mg/kg/日 | | | | | |
| MDL 16,455 | 1 日目 | C _{max} ^{b)} AUC ₀₋₁₂ ^{c)} | N N N N | 17400 16200 58600 55500 | 17000 22400 61200 93000 | 20900 28200 96400 106000 |
| | 30 日目 | C _{max} AUC ₀₋₁₂ | N N N N | 14700 16100 43200 68600 | 18800 30200 66700 135000 | 30600 31600 129000 153000 |
| | 183 日目 | C _{max} AUC ₀₋₁₂ | N N N N | 11300 11800 55400 77900 | 20600 25800 108000 154000 | 48800 50200 231000 246000 |
| | 183 日目 | C _{max} AUC ₀₋₁₂ | N N N N | N N N N | N N N N | <LLQ <LLQ <LLQ <LLQ |

a) : 症状の悪化により投与 1 日目および 105 日目に切迫屠殺。両動物ともに肺に被験物質存在(誤投与あるいは吐瀉物の吸入)。1 日目に屠殺した動物については、2 日目より別の動物を追加補充した。

b) : ng/mL、 c) : ng·hr/mL

— : 特記すべき所見なし、 N : 測定せず、 <LLQ : 定量下限

以下

(9) テルフェナジンのイヌ 24 カ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 非適用)

表二-18 テルフェナジンのイヌ 24 カ月間反復経口投与毒性試験方法

| 施設 | | 試験期間 | 昭和 年月～昭和 年月 |
|------|---|--|-------------|
| 使用動物 | Beagle イヌ 8～9 カ月齢 雄雌各 4 頭/群 | | |
| 投与方法 | テルフェナジンをカプセルに充填し、毎日 24 カ月間経口投与した。各群の雄雌各 1 頭について投与 12 カ月後に屠殺し、病理組織学的検査を含む諸検査を行った | | |
| 投与量 | (1) 対照群 (2) 30mg/kg (3) 100mg/kg | 投与量設定の根拠：ビーグル犬 3 カ月経口亜急性毒性試験において 150mg/kg は嘔吐をもたらしたことから、本試験の最高用量をその 2/3 の 100mg/kg とし、その下に公比約 3 で 1 用量を設けた | |

表二-19 テルフェナジンのイヌ 24 カ月間反復経口投与毒性試験成績

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 30 | 100 |
|-------------|------------------------|------|------|-------|
| 一般観察 | 一般状態 興奮 | 6/8 | 1/8 | 2/8 |
| | 歯肉炎 | 6/8 | 5/8 | 6/8 |
| | 嘔吐 | 1/8 | 3/8 | 3/8 |
| | 脱毛 | 4/8 | 3/8 | 4/8 |
| | 膝窩筋節腫脹 | 6/8 | 4/8 | 3/8 |
| | 下痢 | 4/8 | | 4/8 |
| | 振戦、運動失調、固縮、筋力低下 | | | 3/8 |
| | 便秘、食欲不振、体重低下 | | | 1/8 |
| | 腹部疼痛 | | | 1/8 |
| | 尿路閉塞 | | | 1/8 |
| 体重 摂餌量 | 切迫屠殺 (287, 490, 545 日) | | | 3/8 |
| | 途中屠殺 (1 年) | 2/8 | 2/8 | 1/8 |
| | | | (-)* | 雌雄(↓) |
| 眼科的検査、尿検査 | | (-)* | (-)* | (-)* |
| | | | (-)* | (-)* |
| 病理解剖学的検査 | 肺： 小結節 | 2/8 | 1/8 | 2/8 |
| | リンパ節： 腫大及び充血 | 0/8 | 0/8 | 2/8 |
| | 胃： 粘膜褐色斑点 | 1/8 | 2/8 | 1/8 |
| | 腸管： 小結節 | 0/8 | 0/8 | 1/8 |
| | 卵巢： 傍体囊胞形成 | 0/4 | 0/4 | 1/4 |
| | 臓器重量 (絶対) | | (-)* | (-)* |
| 病理組織学的検査 | 下垂体： 囊胞形成 | 0/8 | 1/8 | 2/8 |
| | 肺： 局所性炎症 | 2/8 | 2/8 | 2/8 |
| | 腸管： 粘液栓 | 1/8 | 1/8 | 2/8 |
| | 腎臓： リンパ球浸潤 | 2/8 | 3/8 | 2/8 |
| | 糸球体内泡沫細胞 | 0/8 | 1/8 | 2/8 |
| | 卵巢： 傍体囊胞形成 | 0/4 | 0/4 | 1/4 |
| | 精巢： 曲精細管萎縮 | 0/4 | 0/4 | 2/4 |

(-)*: 対照群と比較して変化なし (-)*: 異常なし (↓): 減少

二. 毒性

テルフェナジン 30mg/kg 投与群では一般状態に関してテルフェナジンに起因する異常所見はみられなかつたが、100mg/kg 投与群で投与開始 2~3 週間後に、雄 1 例および雌 2 例で振戦、運動失調あるいは固縮等の症状がみられた。これらの症状のため、投与の一次中止あるいは投与量を 80mg/kg に減量したが、上記症状の再発、合併症の発現等のため、一部の動物を投与 287~545 日で屠殺した。これらの症状はテルフェナジンの中枢神経作用によると考えられた。100mg/kg 投与群の一部の動物で摂餌量の減少とともに、体重の減少が認められた。眼科学的、尿、血液学的および血清生化学的検査に関してテルフェナジンによると考えられる変化は認められなかつた。病理解剖及び組織学的検査に関してテルフェナジンによると考えられる変化は認められなかつた。病理解剖及び組織学的検査において、各群で感染あるいは退行性の変化がみられたが、頻度及び用量依存性の点でテルフェナジンによる変化ではなかつた。臓器重量においてテルフェナジンによるとと思われる変動はみられず、すべて正常範囲内にあつた。

これらの結果より、テルフェナジンの最大無影響量は 30mg/kg と推定された。

(10) テルフェナジンのイヌ 1 カ月間反復経口投与後追い TK 試験 (GLP 非適用)

イヌ 24 カ月間経口反復投与毒性試験を実施した際、MDL 16,455 血漿中濃度の測定は実施していなかった。そのため、血漿中濃度を類推するために後追い TK 試験として 1 カ月投与 TK 試験を実施した。

ビーグル犬にテルフェナジンを 80mg/kg/日の用量で 1 カ月間経口投与し、テルフェナジン及び MDL 16,455 の濃度を測定した。投与 28 日目における MDL 16,455 の AUC_{0-24} は雄で 22804ng·hr/mL、雌で 46644ng·hr/mL であり、ヒトに 60mg の MDL 16,455A を 1 日 2 回投与した時の暴露量のそれぞれ 6.0、12.3 倍であった(表二-20)。

表二-20 テルフェナジンのイヌ 1 カ月間反復経口投与 TK 試験成績

| 施設 | | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---|-----------------------|--|--------------------|--|
| 試験終了日 | | | | | | |
| 使用動物、数 | | ビーグル犬、体重：8~12kg、3 匹/性 | | | | |
| 投与方法 | | テルフェナジンをゼラチンカプセルに詰めて強制経口投与した | | | | |
| 投与用量 | | 80mg/kg/日 | | | | |
| 測定ポイント | | 28 日目の投与後、0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に測定 | | | | |
| 測定法 | | HPLC 法 | | | | |
| 血 漿 中 濃 度 | 物質 | | MDL 16,455 (ng/mL) | | テルフェナジン (ng/mL) | |
| | 性 | | 雄 | | 雄 | |
| | Cmax (ng/mL) | | 3032 ± 1177 | | 4986 ± 3790 | |
| | AUC_{0-24} (ng·hr/mL) | | 22804 ± 2681 | | 46644 ± 41922 | |

平均±SD (標準偏差)

[反復投与毒性参考資料]

1) MDL 16,455A のイヌ 15 日間経口反復投与毒性試験(GLP 非適用)

イヌに MDL 16,455A を 10、30mg/kg/日の用量で 10 日間、100、300mg/kg/日の用量で 15 日間投与した。300mg/kg/日で散発的に嘔吐がみられた他には、一般状態、体重、摂餌量には MDL 16,455A 投与の影響は認められず、無毒性量は 300mg/kg/日と判断された。300mg/kg/日投与における AUC₀₋₈ は雄で 99600ng·hr/mL、雌で 245400ng·hr/mL であった。

2) MDL 16,455A のマウス 2 週間混餌投与嗜好性試験(GLP 適用)

1 カ月混餌投与の用量設定試験として CD-1 系マウスに MDL 16,455A を 0.5、1.0、2.0、4.0、5.0% の濃度に混合した餌を 2 週間与え、混餌に対する嗜好性を調べた。5.0%群の雄で若干の体重増加抑制、雌の 1.0%以上の群で餌こぼし量増加が認められたが、忍容性は良好であった。5.0%群での摂取量は雄で 9410～12780mg/kg/日、雌で 10805～12746mg/kg/日であった。

3) MDL 16,455A のラット 2 週間混餌投与嗜好性試験(GLP 適用)

1 カ月混餌投与の用量設定試験として Sprague-Dawley 系ラットに MDL 16,455A を 0.5、1.0、2.0、4.0、5.0% の濃度に混合した餌を 2 週間与え、混餌に対する嗜好性を調べた。雌雄ともに高用量群で餌こぼし量の増加が認められたが、忍容性は良好であった。5.0%群での摂取量は雄で 4649～5369mg/kg/日、雌で 4719～5951mg/kg/日であった。

反復投与毒性考察

テルフェナジン投与毒性試験において肝臓に対する毒性が認められているものの、MDL 16,455A 投与毒性試験においては、ヒトに臨床用量を投与した時の最大 21.8 倍の MDL 16,455 血漿中濃度を達成したマウスの毒性試験で軽度の体重増加抑制・軽度の摂餌量減少が、最大 293.8 倍の MDL 16,455 血漿中濃度を達成したイヌの毒性試験で流涎・嘔吐・黄白色便が認められたのみであった。非臨床反復投与試験において、MDL 16,455A の臨床使用上、特に問題とすべき事項はないと判断された。

3. 生殖発生毒性

(1) テルフェナジンのラット雄性生殖能試験(GLP 適用)

表二-21 テルフェナジンのラット雄性生殖能試験 (Seg. 1)

| 施設 | | | 試験期間 | 昭和年月～年月 |
|------|---|--|------|---------|
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット 雄(6週齢) 20匹/群 雌(初回交配時13週齢) 40匹/群 | | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを飼料に混合して雄に63日間投与し、交配1週間前に投薬を中止した | | | |
| 投与量 | (1) 対照群 (2) 50mg/kg (3) 150mg/kg (4) 300mg/kg | 投与量設定の根拠：ラット24ヶ月慢性毒性試験において、150mg/kgの5週間投与で体重増加抑制傾向がみられたことから、本試験の最高用量を300mg/kgとし、予定臨床用量の25倍にあたる50mg/kgを低用量、高用量と低用量の間に中間用量150mg/kgをとった | | |
| 検査方法 | テルフェナジン処置雄と無処置雌を1:1で1週間同居交配させ、更に別の無処置雌と1週間同居交配させた。雌を最初の交配期間の半ばから数えて約14日後に帝王切開して、胎児を摘出した | | | |
| 試験成績 | 300mg/kgで雄親動物は摂餌量減少に伴って、体重増加の抑制をきたした。胎児観察において特に変化はみられず、雄生殖能力に異常はみられなかった | | | |

(2) テルフェナジンのラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(GLP 非適用)

表二-22 テルフェナジンのラット妊娠前及び妊娠初期投与試験方法

| 施設 | | | 試験期間 | 昭和年月～年月 |
|------|--|--|------|---------|
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット 雌(17週齢) 30匹/群 雄(7週齢) 15匹/群 | | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを飼料に混合し、雌動物に交配2週間前から離乳時(分娩後21日)まで投与した。また同用量のテルフェナジンを同様の方法で雄動物に交配81日前から交配期間中まで投与した | | | |
| 投与量 | (1) 対照群 (2) 50mg/kg (3) 150mg/kg (4) 300mg/kg | 投与量設定の根拠：ラット24ヶ月慢性毒性試験において、150mg/kgの5週間投与で体重増加抑制傾向がみられたことから、本試験の最高用量を300mg/kgとし、予定臨床用量の25倍にあたる50mg/kgを低用量、高用量と低用量の間に中間用量150mg/kgをとった | | |
| 検査方法 | 雄1匹を同投与量群の雌2匹と同居交配させた。各群の10匹の妊娠動物を妊娠13日目に屠殺し、諸検査を行った。残りの妊娠動物は分娩させ、新生児を4ヶ月齢まで飼育した | | | |

150mg/kg以上で雌親動物の、300mg/kgで雄親動物の摂餌量減少に伴った体重増加の抑制がみられたが、交尾・受胎率は影響を受けなかった。妊娠途中での胎児観察では、300mg/kgで着床数の減少及びそれに伴った生存胎児数の減少がみられた。新生哺育児の観察では、150mg/kg以上で着床数の減少ないし減少傾向、及びそれに伴った生存産児数の減少がみられ、300mg/kgで生後21日の生存率が低下した。更に、150mg/kg以上で生後21日及び120日における体重の増加が抑制された。無毒性量は親動物では50mg/kg、胎児で150mg/kg、出産児50mg/kgと推定された。(表二-23)

表二-23 テルフェナジンのラット妊娠前及び妊娠初期投与試験成績

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 50 | 150 | 300 |
|-------------|----------------|-----------|------------------|------------------|------------------|
| 雄親動物 観察 | 一般状態 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 体重 | | (-) ^a | (-) ^a | (↓) ^d |
| | 摂餌量 | | (-) ^a | (↓) ^c | (↓) ^e |
| | 交尾率 (%) | 100 | 100 | 100 | 93 |
| | 受胎率 (%) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 母親動物 観察 | 一般状態 | | (-) ^a | (-) ^a | 1例で乳汁分泌不能 |
| | 体重 | | (-) ^a | (↓) ^b | (↓) ^d |
| | 摂餌量 | | (-) ^a | (↓) ^c | (↓) ^e |
| | 交尾率 (%) | 100 | 100 | 93 | 97 |
| | 受胎率 (%) | 93 | 90 | 96 | 86 |
| 分娩状況 | | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| 妊娠第13日屠殺観察 | | | | | |
| 胎児観察 | 着床数 (平均) | 15.4 | 13.4 | 14.5 | 10.8** |
| | 生存胎児数 (平均) | 13.8 | 12.5 | 13.1 | 8.6** |
| | 死亡胎児数 (平均) | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.5 |
| | 吸収胚数 (平均) | 1.5 | 0.7 | 1.3 | 1.7 |
| 分娩・離乳時観察 | | | | | |
| 新生哺育児観察 | 着床数 (平均) | 13.8 | 14.1 | 12.1 | 8.9** |
| | 一腹児数 (平均) | 13.0 | 13.7 | 9.9* | 6.3** |
| | 生存胎児数 (平均) | 12.7 | 13.1 | 9.4* | 4.8** |
| | 死亡産児数 (平均) | 0.3 | 0.6 | 0.5 | 1.5 |
| | 平均生存率 (%) | 生後2日 95.6 | 97.1 | 96.9 | 95.5 |
| 離乳哺育児観察 | 生後21日 | 93.4 | 97.7 | 92.3 | 59.7** |
| | 出生時 | 6.3 | 6.4 | 6.4 | 6.1 |
| | 平均体重 (g) | 生後2日 7.7 | 7.9 | 7.7 | 6.9 |
| | 生後21日 | 51.7 | 52.4 | 38.8** | 21.9** |
| | 眼科学的検査 (約100日) | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| 体 | 聴力検査 (約100日) | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 生殖能力 (約120日) | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 体重 (約120日) | | (-) ^a | (↓) ^b | (↓) ^d |

(-)^a: 対照群と比較して変化なし。 (↓)^b: わずかな增加抑制。 (↑)^c: わずかな減少。(↓)^d: 増加抑制。 (↓)^e: 減少。 * : P<0.05 **<0.01

(3) テルフェナジンのラット器官形成期投与試験(1)(GLP 適用)

表二-24 テルフェナジンのラット器官形成期投与試験方法

| 施設 | 試験期間 | | 昭和年月～年月 |
|------|--|--|---------|
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット 雌妊娠ラット(交配時 11 週齢) 各 38 匹/群 | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを 0.5% sodium carboxymethylcellulose に懸濁し、2 mL/100g 体重の容量で妊娠第 7 日から 17 日までの間、毎日 1 回強制経口投与した | | |
| 投与量 | (1) 対照群 (2) 30mg/kg (3) 100mg/kg (4) 300mg/kg | 投与量設定の根拠：予備試験で未経産雌ラットに 100、300、600、1200mg/kg の用量を 28 日間投与した結果に基づき、体重、摂餌量等に影響の認められた 300mg/kg を高用量として予定臨床用量の 15 倍にあたる 30mg/kg を低用量とし、高用量と低用量のほぼ中間の 100mg/kg を中間用量とした | |
| 検査方法 | 胎児観察実験では 1 群 24 匹の交尾した雌ラットについて、妊娠第 20 日に帝王切開して胎児を摘出した。生後観察実験では別に 1 群 14 匹の交尾した雌ラットについて、自然分娩させた | | |

100mg/kg 以上で、母動物の摂餌量減少に伴う体重増加の抑制がみられた。末期胎児観察において、生存胎児数への影響はみられなかったが、胎児死亡・吸収率の増加、及び胎児の体重増加の抑制がみられた。テルフェナジンに起因した外表及び内臓異常はみられなかった。胎児骨格において 100mg/kg 以上で骨格異常発生率が高値を示したが、100mg/kg における異常の多くは試験に用いた SD 系ラットにおいては比較的高頻度にみられるものであった。300mg/kg では骨格異常が認められた。新生児観察において、100mg/kg 以上で哺乳期の体重増加の抑制がみられた他は、形態学的及び機能的に異常は認められなかった。無毒性量は、母動物、胎児で 30mg/kg、出産児で 300mg/kg と推定された。(表二-25)

表二-25(1) テルフェナジンのラット器官形成期投与試験成績

A: 胎児観察実験

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 30 | 100 | 300 |
|-------------|----------------|------|------------------|------------------|-------------------|
| 母動物 観察 | 一般状態 | | (-) ^a | 1例に妊娠第11日立毛 | 妊娠第8~17日に3~11例に立毛 |
| | 体重 | | (-) ^a | (-) ^a | (↓) ^c |
| | 摂餌量 | | (-) ^a | (↓) ^d | (↓) ^c |
| 胎児観察 | 黄体数 (平均) | 17.4 | 17.7 | 17.2 | 17.0 |
| | 着床数 (平均) | 16.0 | 15.8 | 15.4 | 16.1 |
| | 生存胎児数 (平均) | 15.2 | 14.7 | 13.8 | 14.4 |
| | 死亡・吸収率 (%) | 5.0 | 7.0 | 12.7 | 10.7* |
| | 生存胎児重量 (g) 雄 | 3.7 | 3.7 | 3.7 | 3.4* |
| | 生存胎児重量 (g) 雌 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.2* |
| | 外表異常発生率 (%) | 0.3 | 0 | 0 | 0.4 |
| | 骨格異常発生率 (%) | 0.8 | 0.7 | 3.8* | 6.4* |
| | 骨格異常率 (%) | 34.8 | 29.8 | 36.4 | 35.9 |
| | 前仙骨脊椎数異常率 (%) | 0 | 0 | 1.1 | 2.4* |
| 観察 | 中手骨化骨遅延出現率 (%) | 61.7 | 47.0 | 66.6 | 77.3* |
| | 中足骨化骨遅延出現率 (%) | 0 | 0.5 | 0.5 | 2.1* |
| | 尾椎骨数 (平均) | 4.0 | 4.0 | 3.9 | 3.6* |
| | 内臓異常出現率 (%) | 5.9 | 1.6 | 1.1 | 5.2 |

(-)^a: 対照群と比較して変化なし (↓)^c: 増加抑制 (↓)^d: わずかな減少 (↓)^e: 減少

*: P<0.05

表二-25(2) テルフェナジンのラット器官形成期投与試験成績

B：生後観察実験

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 30 | 100 | 300 |
|---------------------|-------------|-------|------------------|------------------|------------------------------|
| 母 動 物 観 察 | 一般状態 | | (-) ^a | (-) ^a | 妊娠第 7, 10~17 日 に 1~4 例に立毛 |
| | 体重 | | (-) ^a | (-) ^a | (↓) ^c |
| | 摂餌量 | | (-) ^a | (↓) ^d | (↓) ^c |
| | 妊娠期間 (平均日数) | 22.1 | 22.2 | 21.9 | 22.2 |
| | 分娩状況 | | (-) ^a | (-) ^a | 遅延分娩 1 例 |
| 哺 育 育 成 児 観 察 | 着床数 (平均) | 16.7 | 15.5 | 16.3 | 15.5 |
| | 生存産児数 (平均) | 15.0 | 14.2 | 14.4 | 13.4 |
| | 死亡産児数 | 5 | 5 | 4 | 8 |
| | 出生率 (%) | 89.5 | 92.0 | 88.7 | 86.0 |
| | 4 日生存率 (%) | 99.2 | 96.3 | 92.2 | 96.9 |
| | 離乳率 (%) | 100.0 | 100.0 | 93.3 | 99.2 |
| | 外表異常 | | (-) ^a | (-) ^a | 1 母体の死亡児 1 例 に心臓逸所 |
| | 体重 (哺乳期間) | | (-) ^a | (↓) ^b | (↓) ^b |
| | 体重 (離乳後) | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 行動発達 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 生後発育分化 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 視・聴覚機能 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 学習検査 | | 検査せず | 検査せず | (-) ^a |
| | 自発運動量 | | 検査せず | 検査せず | (-) ^a |
| | 生殖能力 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |

(-)^a: 対照群と比較して変化なし。 (↓)^b: わずかな増加抑制 (↓)^c: 増加抑制 (↓)^d: わずかな減少 (↓)^e: 減少

* : P<0.05

(4) テルフェナジンのラット器官形成期投与試験(2) (GLP 非適用)

表二-26 テルフェナジンのラット器官形成期投与試験方法

| 施 設 | 試 験 期 間 | | 昭 和 年 月 |
|---------|---|--|---------|
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット 雌(12 週齢) 20 匹/群 | | |
| 投 与 方 法 | テルフェナジンを 0.5% methylcellulose-0.5% Tween 20 混液に懸濁し、妊娠第 6 日から 15 日の間、1 日 1 回経口投与した | | |
| 投 与 量 | (1) 対照群 (2) 30mg/kg (3) 100mg/kg (4) 300mg/kg | 投与量設定の根拠：予備試験 (150, 500, 1000mg/kg の 10~11 日間経口投与)において、500mg/kg 以上で体重増加の抑制がみられたことから、本試験の最高用量をそれの 3/5 量の 300mg/kg とし、その下に公比約 3 で 2 用量を定めた | |
| 検 査 方 法 | 妊娠第 21 日に母動物を屠殺し、胎児を摘出した | | |

母動物には特に著明な臨床所見はなく、平均着床数、平均死亡胎児数、平均胎児重量及び一腹児重量について、テルフェナジン投与群と対照群に有意な差は認められなかった。また、薬物投与群の剖検所見において、肉眼で認められる病変はなかった。

頭部横断切片を検索した 30mg/kg 投与群の胎児 55 匹中 1 匹に内部水頭症が認められ、また、100mg/kg 投与群の胎児 173 匹中 1 匹に、一方の副腎と腎臓の周辺に出血が認められたが、いずれも偶発性のものと考えられた。

胎児の眼の顕微鏡学的検査で、形態学的な異状は認められなかった。300mg/kg 投与群で催奇形性はみられなかった。

これらの結果からテルフェナジンの無毒性量は 300mg/kg と推定された。

(5) テルフェナジンのラット器官形成期投与後追い TK 試験(GLP 非適用)

ラット器官形成期投与試験の後追い TK 試験として、妊娠 6 日目から 15 日目にテルフェナジンを 300mg/kg/日の用量で投与し、母動物及び胎児における MDL 16,455 及びテルフェナジンの血漿中濃度を測定した。妊娠 10~11 日目の母動物における MDL 16,455 の AUC₀₋₂₄ は 11927 ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量の 3.1 倍であった(表二-27)。

表二-27 テルフェナジンのラット器官形成期投与後追い TK 試験結果

| | | | | |
|---|---|-----------------------------------|-----------------------------|-------|
| 施設 | | | | |
| 試験終了日 | | | | |
| 使用動物 | 妊娠 Sprague-Dawley 系ラット、体重：200~282g | | | |
| 動物数 | 11 匹 | | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを 0.5%メチルセルロース + 0.5% Tween20 混合液に懸濁し、妊娠 6 日から 15 日目に 1 日 1 回強制経口投与した | | | |
| 投与用量 | 300mg/kg/日 | | | |
| 測定ポイント | 測定 1：妊娠 10 日目あるいは 11 日日の投与後、0、1、2、3、5、8、12、24 時間目。各ポイントで 0.15mL ずつ採血。 測定 2：妊娠 15 日日の投与後 3 時間目に採血 | | | |
| 測定法 | HPLC 法 | | | |
| 成績 1：母動物の血漿中 MDL 16,455 及びテルフェナジン濃度 | | | | |
| 物質 | MDL 16,455 | | テルフェナジン | |
| 項目 | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | |
| 平均値 | 946 | 11927 | 237 | |
| 成績 2：妊娠 15 日目投与 3 時間後の母動物と胎児の血漿中 MDL 16,455 及びテルフェナジン濃度比較 | | | | |
| 物質 | MDL 16,455 | | テルフェナジン | |
| 動物 | 母動物 | 胎児 | 母動物 | 胎児 |
| 血漿中濃度(ng/mL) | 895 | 223 | 367 | < 171 |

(6) テルフェナジンのウサギ器官形成期投与試験(GLP 非適用)

表二-28 テルフェナジンのウサギ器官形成期投与試験方法

| 施設 | 試験期間 | | 昭和 年月～月 |
|------|---|---|---------|
| 使用動物 | 妊娠 Dutch ウサギ 15 匹/群 (1.6～3.2kg) | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを 0.5% methylcellulose-0.5% Tween 20 混液に懸濁し、3mL/kg の体重の容量で妊娠第 6 日から 18 日の間、1 日 1 回経口投与した | | |
| 投与量 | (1) 対照群 (2) 30mg/kg (3) 100mg/kg (4) 300mg/kg | (1) 対照群の根拠：予備試験(0, 150, 300mg/kg の 10 日間経口投与)において、300mg/kg 投与群で摂餌量の著しい減少が認められたことから、本試験の最高用量を 300mg/kg とし、予定臨床用量の 15 倍にあたる 30mg/kg を低用量、高用量と低用量のほぼ中間の 100mg/kg を中間用量とした。 | |
| 検査方法 | 妊娠第 27 日に母動物を屠殺し、帝王切開して胎児を摘出した | | |

表二-29 ウサギ器官形成期投与試験方法

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 30 | 100 | 300 |
|-------------|------------|------|------------------|------------------|------------------|
| 母動物 観察 | 一般状態 | | (-) ^a | (-) ^a | 食思不振 |
| | 体重 | | (-) ^a | (-) ^a | (↓) ^b |
| | 摂餌量 | | (-) ^a | (-) ^a | (↓) ^c |
| | 死亡動物 (不妊) | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | 死亡動物 (妊娠) | 2 | 1 | 3 | 8 |
| | 生存動物 (妊娠) | 6 | 12 | 10 | 3 |
| | 早産動物 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| 胎児 観察 | 着床数 (平均) | 6.3 | 6.1 | 6.7 | 7.0 |
| | 生存胎児数 (平均) | 4.8 | 4.4 | 5.6 | 7.0 |
| | 吸収胚数 (平均) | 1.5 | 1.7 | 1.1 | 0 |
| | 平均体重 (g) | 20.9 | 17.4 | 18.7 | 18.5 |
| | 外表異常 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 内臓異常 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 骨格異常 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |

(-)^a：対照群と比較して変化なし。 (↓)^b：わずかな増加抑制。 (↓)^c：わずかな減少。

300mg/kg で母動物の摂餌量減少、体重增加の抑制、死亡がみられたが、胎児への影響はみられなかった。無毒性量は母動物で100mg/kg、胎児で300mg/kg 以上と推定された。(表二-29)

(7) テルフェナジンのウサギ器官形成期投与後追い TK 試験(GLP 非適用)

ウサギ器官形成期投与試験の後追い TK 試験として、妊娠 7 日目から 18 日目にテルフェナジンを 300mg/kg/日の用量で投与し、母動物及び胎児におけるテルフェナジン及び MDL 16,455 の血漿中濃度を測定した。妊娠 10 日目の母動物における MDL 16,455 の AUC₀₋₂₄ は 101631ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量の 26.7 倍であった(表二-30)。

表二-30 テルフェナジンのウサギ器官形成期投与後追い TK 試験結果

| | | | | |
|---|--|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 施設 | | | | |
| 試験終了日 | | | | |
| 使用動物 | 妊娠 Dutch-belted ウサギ、体重：1.8～1.9kg | | | |
| 動物数 | 6 匹 | | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを 0.5%メチルセルロース + 0.5% Tween20 混合液に懸濁し、妊娠 7 日から 18 日目に 1 日 1 回強制経口投与した | | | |
| 投与用量 | 300mg/kg/日 | | | |
| 測定ポイント | 測定 1：妊娠 10 日目の投与後、0、1、2、3、5、8、12、24 時間目。各ポイントで 1.5mL 採血。測定 2：妊娠 18 日目投与 5 時間後に採血 | | | |
| 測定法 | HPLC 法 | | | |
| 成績 1：妊娠 10 日目の母動物の血漿中 MDL 16,455 及びテルフェナジン濃度 | | | | |
| 物質 | MDL 16,455 | | テルフェナジン | |
| 項目 | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) |
| 平均値 | 9313 | 101631 | 75.9 | 1209 |
| 成績 2：妊娠 18 日目投与 5 時間後の母動物と胎児の血漿中 MDL 16,455 及びテルフェナジン濃度比較 | | | | |
| 物質 | MDL 16,455 | | テルフェナジン | |
| 動物 | 母動物 | 胎児 | 母動物 | 胎児 |
| 血漿中濃度(ng/mL) | 8732～25916 | 168～1364 | 36.0～102.9 | 48.8～140 |

(8) テルフェナジンのラット周産期及び授乳期投与試験(GLP 適用)

表二-31 テルフェナジンのラット周産期及び授乳期投与試験方法

| 施設 | 試験期間 昭和年月～月 | | | |
|------|---|--|--|--|
| 使用動物 | Sprague-Dawley 系ラット 雌妊娠ラット 20匹/群 投与時体重：202.8～319.0g | | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを飼料に混合し、妊娠第14日より分娩後離乳時(分娩後21日)まで投与した | | | |
| 投与量 | (1) 対照群 (2) 15mg/kg (3) 50mg/kg (4) 150mg/kg | 投与量設定の根拠：前に実施した妊娠前及び妊娠初期投与試験(50、150、300mg/kg)において、150mg/kgで雌動物の体重増加の抑制傾向がみられたことから、本試験では150mg/kgを高用量とした。予定臨床用量の7.5倍を低用量とし、中間用量として50mg/kgを設定した | | |
| 検査方法 | 自然分娩後、離乳まで母動物に授乳させ、離乳後約91日齢まで飼育した | | | |

150mg/kgで、母動物の摂餌量減少に伴う体重増加の抑制がみられた。新生児観察において、150mg/kgで生存産児数に影響はみられなかったが、生後4及び14日の新生哺育児体重の増加抑制がみられ、また開眼の遅延傾向がみられた。テルフェナジンに起因した形態学的及び機能的異常はみられなかった。無毒性量は母動物及び出産児で50mg/kgと推定された。(表二-32)

表二-32 テルフェナジンのラット周産期及び授乳期投与試験

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 15 | 50 | 150 |
|-----------------|---------------|--------------------------|----------------------|--|--|
| 母動物 観察 | 一般状態 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| | 体重 | | (-) ^a | (-) ^a | (↓) ^b |
| | 摂餌量 | | (-) ^a | (-) ^a | (↓) ^c |
| | 妊娠期間(平均日数) | 22.5 | 22.3 | 22.4 | 22.4 |
| | 分娩状況 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| 新生 哺育児 観察 | 着床数(平均) | 10.95 | 11.45 | 11.30 | 10.00 |
| | 一腹児数(平均) | 10.11 | 10.20 | 9.75 | 8.60 |
| | 生存産児数(平均) | 10.00 | 10.10 | 9.65 | 8.40 |
| | 死亡産児数(平均) | 0.11 | 0.10 | 0.10 | 0.20 |
| | 性比(雄/雌) | 1.04 | 1.06 | 1.32 | 0.87 |
| | 平均生存率(%) | 出生時 生後4日 生後21日 | 90.4 93.9 99.3 | 88.0 100.0 99.4 | 85.2 87.3 98.6 |
| | 平均体重 | 出生時 生後4日、14日 生後21日 | | (-) ^a (-) ^a (-) ^a | (-) ^a (-) ^a (-) ^a |
| | 正向反射、聴覚機能瞳孔反射 | | | (-) ^a | (-) ^a |
| | 開眼状態 | | | (-) ^a | (-) ^a |
| | 体重 | | (-) ^a | (-) ^a | (-) ^a |
| 離乳育成児 観察 | 受胎率(%) | 88.9 | 85.0 | 100.0 | 93.3 |
| | 生黄体数(平均) | 17.9 | 17.4 | 16.6 | 17.2 |
| | 殖着床数(平均) | 14.4 | 14.6 | 13.1 | 14.9 |
| | 能生存胎児数(平均) | 13.3 | 13.5 | 12.2 | 13.4 |
| | 力死亡胎児数(平均) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 吸収胚数(平均) | 1.1 | 1.1 | 0.9 | 1.6 |

(-)^a：対照群と比較して変化なし。 (↓)^b：増加抑制。 (↓)^c：減少。

[生殖発生毒性参考資料]

1) テルフェナジン雌ラット生殖能試験(GLP 適用)

表二-33 テルフェナジンの雌ラット生殖能試験方法 (Seg. 1, 3)

| 施 設 | | 試 験 期 間 | 昭 和 年 月 ~ 年 月 |
|---------|---|---|---------------|
| 使 用 動 物 | Sprague-Dawley 系ラット 雌 (15 週齢) 40 匹/群 雄 (交配用 15 週齢) | | |
| 投 与 方 法 | テルフェナジンを飼料に混ぜ、雌に交配 2 週間前に投与を開始して交尾動物の約半数については妊娠第 17 日まで、残り半分は分娩後、新生児の離乳時 (分娩後 21 日) まで投与した | | |
| 投 与 量 | (1) 対照群 (2) 50mg/kg (3) 150mg/kg (4) 300mg/kg | 投与量設定の根拠 : 前に実施した妊娠前及び妊娠初期投与試験 (雌雄動物投与 : 50, 150, 300mg/kg) において、雌雄とも 300mg/kg で体重増加抑制、摂餌量減少などの明らかな毒性が発現したことから、本試験では 300mg/kg を高用量とし、毒性傾向の出た 150mg/kg を中間用量、無作用量の 50mg/kg を低用量とした | |
| 検 査 方 法 | テルフェナジンを 2 週間投与された雌動物を無処置雄動物と 1:1 で同居させ、妊娠分娩させた。全ての児と雌ラットは分娩後 21 日に剖検した | | |
| 試 験 成 績 | 妊娠第 17 日までテルフェナジンを投与した群では、300mg/kg 投与により母動物は摂餌量減少に伴って体重増加の抑制、一部乳汁分泌抑制をきたした。150mg/kg 以上で平均着床数の減少がみられ、300mg/kg ではそれに伴って生存児数の減少がみられた。新生哺育児には変化はみられなかった 離乳時までテルフェナジンを投与した群では、300mg/kg 投与により母動物は摂餌量減少に伴って体重増加の抑制をきたし、更に一部の動物では乳汁分泌が完全に抑制された。150mg/kg 以上で平均着床数の減少と、それに伴う生存産児数の減少がみられた 新生哺育児において 300mg/kg 投与により平均生存率の低下がみられた | | |

2) テルフェナジンのマウス器官形成期投与毒性試験(GLP 非適用)

表二-34 テルフェナジンのマウス器官形成期投与毒性試験方法

| 施 設 | | 試 験 期 間 | 昭 和 年 月 ~ 月 |
|---------|--|---|-------------|
| 使 用 動 物 | Swiss albino CD 系マウス、雌 20 匹/群 (平均体重 30g) | | |
| 投 与 方 法 | テルフェナジンを 0.5% methylcellulose に懸濁し、胃ゾンデを用いて妊娠第 6 日から第 15 日まで経口投与した | | |
| 投 与 量 | (1) 対照群 (2) 50mg/kg (3) 100mg/kg (4) 200mg/kg | 投与量設定の根拠 : ラット予備試験を参考として 200mg/kg を最高用量とし、公比 2 で 2 用量を定めた | |
| 検 査 方 法 | 妊娠第 19 日に母動物を屠殺し、胎児を摘出した | | |

母動物においてテルフェナジン投与群の体重増加、一腹あたり平均胎児数、吸収胚数は本質的に対照群と等しかった。流産率は 15~20% の間で変動したが、対照群とテルフェナジン投与群間で差はなかった。胎児において、対照群で死亡胎児 1 例、100mg/kg 投与群で死亡胎児及び水腫各 1 例がみられたが、その他胎児の成長は正常であった。

無毒性量は母動物、胎児で 200mg/kg と推定された。

生殖発生毒性考察

後追い TK 試験の結果から、テルフェナジン毒性試験時に毒性評価が可能な量の MDL 16,455 暴露がなされていたことが示されたため、テルフェナジン毒性試験結果から MDL 16,455 の毒性を評価した。ラットの雄性生殖能試験、ラットの器官形成期投与試験(2)、ウサギの器官形成期投与試験においては毒性は認められなかったが、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラットの器官形成期投与試験(1)、ラットの周産期及び授乳期投与試験において、母動物に対する毒性と共に、胎児、出生児に対する影響が認められた。この影響がテルフェナジンによるものか MDL 16,455 によるものか明確に区別することは困難であるため、MDL 16,455A 投与において生殖発生毒性が発現する可能性を否定することはできない。よって、妊娠可能な女性、妊娠中の女性、授乳中の女性へ投与する際は、テルフェナジンと同様の使用上の注意が必要であると判断された。

4. 変異原性

(1) MDL 16,455A のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 適用)

TA100 及び WP2^{uvrA} に 6.67~5000μg/プレートを暴露して用量設定試験を実施したところ、直接法及び代謝活性化法ともに 5000μg/プレートまで細胞毒性は認められなかった。したがって、本試験では TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び WP2^{uvrA} に 100、333、667、1000、3330、5000μg/プレートの濃度を暴露した。直接法及び代謝活性化法ともに復帰突然変異は誘発されなかったため、陰性と判断された(表二-35)。

表二-35 MDL 16,455A のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験成績

| 施設 | | | | | | | | | |
|--------|--|--|---------------|--------------------------------|----------|----------|--------|------|--|
| 試験期間 | ~ | | | | | | | | |
| 試験方法 | プレインキュベーション法、S9mix 非存在下(直接法)及び存在下(代謝活性化法)で各被験物質を暴露し、48時間培養後、突然変異コロニー数を測定した。 | | | | | | | | |
| 使用菌株 | TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA | | | | | | | | |
| 陽性対照 | 直接法 | TA98: 2-ニトロフルオレン 1.0µg/プレート TA100、TA1535: アジ化ナトリウム 2.0µg/プレート TA1537: ICR-191 2.0µg/プレート WP2uvrA: 4-ニトロキノリン-N-オキシド 1.0µg/プレート | | | | | | | |
| | 代謝活性化法 | TA98、TA100、TA1535、TA1537: 2-アミノアントラゼン 2.5µg/プレート WP2uvrA: 2-アミノアントラゼン 25.0µg/プレート | | | | | | | |
| 陽性判定基準 | 少なくとも 1 種の菌株において、溶媒対照群の値(平均値)の 3 倍以上であり、かつ 2 用量以上に用量相関性が認められ、かつ再試験を実施して再現性があった場合を陽性とした | | | | | | | | |
| 1回目測定 | | | | | | | | | |
| 直接法 | MDL 16,455A | 被験物質 | 用量 µg/プレート | 復帰突然変異コロニー数/プレート (平均±標準偏差、n=3) | | | | | |
| | | 溶媒対照(DMSO) | 0 | 14±5 | 98±16 | 12±3 | 7±2 | 15±1 | |
| | | | 100 | 14±2 | 95±6 | 15±1 | 7±3 | 20±7 | |
| | | | 333 | 17±3 | 111±16 | 11±2 | 9±3 | 16±4 | |
| | | | 667 | 19±4 | 94±4 | 8±1 | 9±4 | 16±1 | |
| | | | 1000 | 14±2 | 88±14 | 10±3 | 8±2 | 26±2 | |
| | | | 3330 | 13±4 | 83±7 | 12±1 | 13±3 | 25±2 | |
| | | 5000 | 19±3 | 67±4 | 8±5 | 3±1 | 16±1 | | |
| 陽性対照 | | 178±37 | 735±65 | 571±32 | 1484±97 | 1034±339 | | | |
| 代謝活性化法 | MDL 16,455A | 溶媒対照(DMSO) | 0 | 24±5 | 126±12 | 15±6 | 14±1 | 20±5 | |
| | | | 100 | 22±8 | 119±8 | 13±3 | 11±4 | 22±3 | |
| | | | 333 | 23±11 | 129±12 | 11±1 | 9±2 | 17±1 | |
| | | | 667 | 28±6 | 105±17 | 12±7 | 13±6 | 23±2 | |
| | | | 1000 | 24±5 | 119±3 | 11±5 | 12±2 | 24±7 | |
| | | | 3330 | 24±7 | 107±5 | 9±3 | 9±1 | 19±4 | |
| | | | 5000 | 21±2 | 101±16 | 8±4 | 7±1 | 22±7 | |
| | 陽性対照 | | 1037±136 | 1054±28 | 127±9 | 170±7 | 449±71 | | |
| 2回目測定 | | | | | | | | | |
| 直接法 | MDL 16,455A | 被験物質 | 用量 µg/プレート | 復帰突然変異コロニー数/プレート (平均±標準偏差、n=3) | | | | | |
| | | 溶媒対照(DMSO) | 0 | 18±3 | 108±9 | 7±2 | 6±1 | 18±4 | |
| | | | 100 | 14±6 | 133±5 | 12±5 | 5±2 | 15±1 | |
| | | | 333 | 16±8 | 130±17 | 9±5 | 8±4 | 12±5 | |
| | | | 667 | 13±4 | 107±11 | 11±2 | 5±4 | 13±3 | |
| | | | 1000 | 14±2 | 119±8 | 11±1 | 7±3 | 13±2 | |
| | | | 3330 | 15±3 | 77±9 | 7±3 | 7±3 | 16±2 | |
| | | 5000 | 11±1 | 76±8 | 8±3 | 7±2 | 16±2 | | |
| 陽性対照 | | 247±17 | 731±52 | 570±31 | 1949±209 | 846±53 | | | |
| 代謝活性化法 | MDL 16,455A | 溶媒対照(DMSO) | 0 | 19±3 | 172±32 | 12±3 | 9±2 | 16±3 | |
| | | | 100 | 19±2 | 141±10 | 11±7 | 7±3 | 16±4 | |
| | | | 333 | 23±3 | 149±15 | 12±5 | 4±3 | 13±3 | |
| | | | 667 | 21±1 | 181±18 | 10±5 | 6±3 | 15±3 | |
| | | | 1000 | 25±4 | 221±12 | 12±4 | 6±1 | 12±3 | |
| | | | 3330 | 25±5 | 204±22 | 11±3 | 5±1 | 18±2 | |
| | | | 5000 | 20±6 | 83±4 | 10±3 | 10±3 | 18±4 | |
| | 陽性対照 | | 1172±18 | 1189±44 | 114±9 | 167±20 | 567±6 | | |
| 結果 | 陰性 | | | | | | | | |

平均±SD(標準偏差)

(2) MDL 16,455A の CHO/HGPRT を用いた遺伝子突然変異試験(GLP 適用)

218.75～3500(溶解可能な上限) $\mu\text{g}/\text{mL}$ をチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)に暴露して予備試験を実施したところ、直接法及び代謝活性化法とも細胞生存率に影響は認められなかつた。したがつて、218.75～3500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度で本試験を実施した。試験は処置濃度をえて2回実施した。直接法及び代謝活性化法ともに遺伝子突然変異は誘発されなかつたため、陰性と判断された(表二-36)。

表二-36 MDL 16,455A の CHO/HGPRT を用いた遺伝子突然変異試験成績

| 施設 | | | | | | | |
|--------------------|-------------------------|---|--------|--------|--------|--|--|
| 試験期間 | | ～ | | | | | |
| 使用細胞 | | 正常チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-K1-BH4)/ヒポキシサンチングアニア-ホスフォリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)活性を有する | | | | | |
| 試験方法 | | S9mix 非存在(直接法)下及び存在下(代謝活性化法)で、各被験物質で4時間処置後、細胞を培養した。クリスタルバイオレットで染色後、変異コロニー数を測定した | | | | | |
| 陽性対照薬 | | 直接法:エチルメタンスルフォネート(EMS) 代謝活性化法:20-メチルコラントレン(20-MCA) | | | | | |
| 1回目測定 | | | | | | | |
| 被験物質 | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 変異頻度(TG'コロニー数/全コロニー数($10^6\%$)) | | | | | |
| | | 直接法 | | 代謝活性化法 | | | |
| 測定 1 | 測定 2 | 測定 1 | 測定 2 | 測定 1 | 測定 2 | | |
| 陰性対照 ¹⁾ | 0 | 0 | 4.6 | 1.0 | 1.0 | | |
| MDL 16,455A | 218.75 | 3.6 | 7.9 | 3.5 | 3.3 | | |
| | 437.50 | 4.2 | 0 | 0.9 | 1.0 | | |
| | 875 | 0 | 1.9 | 4.1 | 1.8 | | |
| | 1750 | 0 | 5.0 | 0.8 | 2.8 | | |
| | 3500 | NA | NA | 0 | 6.2 | | |
| 陽性対照 EMS | 621 | 142.2* | 335.9* | N | N | | |
| 20-MCA | 4 | N | N | 51.3* | 107.0* | | |
| 結果 | 陰性 | | | | | | |
| 2回目測定 | | | | | | | |
| 被験物質 | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 変異頻度(TG'コロニー数/全コロニー数($10^6\%$)) | | | | | |
| | | 直接法 | | 代謝活性化法 | | | |
| 測定 1 | 測定 2 | 測定 1 | 測定 2 | 測定 1 | 測定 2 | | |
| 陰性対照 ¹⁾ | 0 | ²⁾ | 0.6 | 1.9 | 8.3 | | |
| MDL 16,455A | 500 | 2.3 | 5.9 | N | N | | |
| | 1000 | 3.1 | 8.7 | 4.4 | 3.6 | | |
| | 1500 | 3.7 | 2.2 | 2.3 | 4.5 | | |
| | 2000 | 4.2 | 4.4 | 4.1 | 3.0 | | |
| | 2500 | 2.6 | 2.3 | N | N | | |
| | 3500 | NA | NA | N | N | | |
| 陽性対照 EMS | 621 | 135.4* | 152.9* | N | N | | |
| 20-MCA | 4 | N | N | 83.2* | 72.8* | | |
| 結果 | 陰性 | | | | | | |

1) : 1.0% ジメチルスルフォキシド(DMSO)

2) : 技術的エラーでデータが得られなかつた

N : 実施せず

NA : 毒性が強すぎたため致死率高く、データなし

*: 陰性対照に対して、 $p < 0.05$ (t検定)

(3) MDL 16,455A のマウス幼若赤血球を用いた小核試験 (GLP 適用)

2500、5000mg/kg をマウスに経口投与した用量設定試験において、5000mg/kg では投与ゾンデに被験物質が詰まり投与できなかつたが、2500mg/kg では何ら毒性は認められなかつた。したがつて、625、1250、2500mg/kg を用いて本試験を実施した。小核を有する多染性赤血球出現頻度に影響は認められなかつたため、陰性と判断された(表二-37)。

表二-37 MDL 16,455A のマウス幼若赤血球を用いた小核試験成績

| 施設 | | | | | |
|--------------------|---|--------------|-----|------------------------------------|---|
| 試験期間 | ~ | | | | |
| 使用動物 | CD-1 (ICR) マウス、9 週齢、雄 32.1~35.3g、雌 25.0~26.7g | | | | |
| 投与経路、回数 | 単回経口投与 | | | | |
| 投与用量 | 625、1250、2500mg/kg | | | | |
| 標本染色方法 | ライト-ギムザ染色 | | | | |
| 陽性対照薬 | シクロフォスファミド | | | | |
| 標本作製時期 | 投与後 24、48、72 時間 | | | | |
| 雄 | | | | | |
| 被験物質 | 用量 mg/kg | 屠殺時間 (時間) | 動物数 | 小核を有する多染性 赤血球出現頻度 ¹⁾ | 全赤血球に対する多染性 赤血球出現頻度(%) ²⁾ |
| 陰性対照 ³⁾ | 0 | 24 | 5 | 0.8±1.3 | 71.4±5.9 |
| | | 48 | 5 | 0.8±0.4 | 68.2±4.2 |
| | | 72 | 5 | 0.8±0.8 | 71.7±3.1 |
| MDL 16,455A | 625 | 24 | 5 | 0.8±0.8 | 68.1±5.8 |
| | | 48 | 5 | 0.6±0.5 | 58.1±3.3 |
| | | 72 | 5 | 0.0±0.0 | 69.7±6.5 |
| | 1250 | 24 | 5 | 0.8±1.3 | 63.4±8.4 |
| | | 48 | 5 | 0.8±0.4 | 70.1±6.5 |
| | | 72 | 5 | 0.6±0.9 | 71.5±4.2 |
| | 2500 | 24 | 4 | 0.2±0.4 | 68.1±8.5 |
| | | 48 | 4 | 1.0±0.8 | 68.6±6.1 |
| | | 72 | 4 | 0.8±0.8 | 72.8±3.7 |
| 陽性対照 ⁴⁾ | 120 | 24 | 5 | 28.0±8.9 * | 46.1±10.9 * |
| 雌 | | | | | |
| 被験物質 | 用量 mg/kg | 屠殺時間 (時間) | 動物数 | 小核を有する多染性 赤血球出現頻度 ¹⁾ | 全赤血球に対する多染性 赤血球出現頻度(%) ²⁾ |
| 陰性対照 ³⁾ | 0 | 24 | 5 | 1.6±0.5 | 71.8±5.7 |
| | | 48 | 5 | 0.2±0.4 | 69.8±6.6 |
| | | 72 | 5 | 0.0±0.0 | 77.0±9.1 |
| MDL 16,455A | 625 | 24 | 5 | 0.8±0.4 | 67.9±5.5 |
| | | 48 | 5 | 1.6±1.1 | 71.3±6.3 |
| | | 72 | 5 | 1.0±0.7 | 80.6±6.0 |
| | 1250 | 24 | 5 | 0.2±0.4 | 66.4±2.6 |
| | | 48 | 5 | 0.2±0.4 | 69.3±8.3 |
| | | 72 | 5 | 0.2±0.4 | 76.5±6.0 |
| | 2500 | 24 | 4 | 0.5±1.0 | 65.8±7.0 |
| | | 48 | 4 | 0.5±0.6 | 74.2±5.0 |
| | | 72 | 4 | 1.0±1.4 | 71.3±5.9 |
| 陽性対照 ⁴⁾ | 120 | 24 | 5 | 39.6±23.2 * | 55.5±10.4 * |
| 結果 | 陰性 | | | | |

1) : 1000 PCE/動物あたりの出現数。平均±SD (標準偏差)、 2) : 平均±SD (標準偏差)

3) : 媒体(含有 0.5%メチルセルロース+0.5%Tween20 混合液)

4) : シクロフォスファミド、 * : 陰性対照群に対して、 p<0.01 (t 検定)

(4) MDL 16,455A のラットリンパ球を用いた染色体異常試験 (GLP 適用)

35~3500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をラットリンパ球に暴露し用量設定試験を実施したところ (3500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は溶解限界)、直接法では 3500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で弱い細胞分裂抑制、代謝活性化法では強い細胞分裂抑制が認められた。したがって、直接法での最高用量を 3500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、代謝活性化法での最高用量を 1167 $\mu\text{g}/\text{mL}$ として本試験を実施した。直接法及び代謝活性化法ともに染色体異常は誘発されなかつたため、陰性と判断された(表二-38)。

表二-38 MDL 16,455A のラットリンパ球を用いた染色体異常試験成績

| 施設 | | | | | |
|-----------------------------|---|---------------------------|--------|--------|-----|
| 試験期間 | ~ | | | | |
| 試験細胞 | ラットリンパ球 | | | | |
| 試験方法 | 各被験物質で 4 時間培養し、洗浄後、通常培地で 24~48 時間培養。コルセミドを加えた後に低張処理してギムザ染色塗抹標本を作製し、染色体異常を観察した | | | | |
| 1 回目試験結果(処置後 24 時間培養) | | | | | |
| 被験物質 | 用量 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 染色体異常発現率(%) ¹⁾ | | | |
| | | 直接法 | 代謝活性化法 | | |
| 陰性対照 ²⁾ | 0 | 4.5 | 1.5 | | |
| MDL 16,455A | 116.7 | N | 2.0 | | |
| | 350 | 3.5 | 2.5 | | |
| | 1167 | 6.0 | 5.5 | | |
| | 3500 | 5.0 | N | | |
| 陽性対照 ³⁾ | | 42.0 * | 19.0 * | | |
| 2 回目試験結果(処置後 24 及び 48 時間培養) | | | | | |
| 被験物質 | 用量 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 染色体異常発現率(%) ¹⁾ | | | |
| | | 直接法 | 代謝活性化法 | | |
| 処置後培養時間 | 24 | 48 | 24 | 48 | |
| 陰性対照 ²⁾ | 0 | 3.0 | 1.5 | 1.5 | 2.0 |
| MDL 16,455A | 350 | N | N | 3.0 | N |
| | 1167 | 2.0 | 3.5 | 1.5 | 1.0 |
| | 3000 | 3.5 | N | N | N |
| | 3500 | 4.0 | N | N | N |
| 陽性対照 ³⁾ | | 30.0 * | N | 66.0 * | N |
| 結果 | 陰性 | | | | |

N : 測定せず

1) : 測定細胞数：陰性対照及び MDL 16,455A : 200 個、陽性対照 : 100 個

2) : 1% ジメチルスルフォオキシド(DMSO)

3) : 直接法 : 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ マイトマイシンC代謝活性化法 : 6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ シクロフォスファミド

* : 陰性対照群に対して、p<0.01 (t 検定)

5. がん原性

(1) テルフェナジンのマウス 18 カ月間混餌投与がん原性試験(GLP 非適用)

[方 法]

表二-39 マウスがん原性試験方法

| 施 設 | | 試 験 期 間 | 昭 和 年 月 ~ 年 月 |
|---------|--|---------|---------------|
| 使 用 動 物 | ICR 系マウス 4~5 週齢 雄雄各 50 匹/群 | | |
| 投 与 方 法 | テルフェナジンを飼料に混合して、18 カ月間にわたり経口投与した。混合濃度は毎週体重と摂餌量から規定の用量になるよう設定した | | |
| 投 与 量 | (1) 対照群 (2) 50mg/kg (3) 150mg/kg | | |

表二-40 マウスがん原性試験成績

| 投与量 (mg/kg) | | 0 | 50 | 150 | |
|--------------------------------------|---------|---------|--------|-----------|-------|
| 一 般 観 察 | 一般状態 死亡 | 44/100 | 35/100 | 26/100 | |
| | 屠殺 | 1/100 | 3/100 | 2/100 | |
| | 外傷 | | 5/100 | | |
| | 脱毛 | | | 4/100 | |
| 体 重 | | | (一) | (一) | |
| | | | (一) | 雄(+)、雌(-) | |
| 病 理 解 剖 学 的 検 査 | 胃 : | 結節 | 0/56 | 0/65 | 1/74 |
| | 子宮角 : | 拡張 | 15/35 | 20/43 | 16/41 |
| | | 色調低下 | 0/35 | 3/43 | 2/41 |
| | 卵巣 : | 暗褐色結節 | 1/35 | 3/43 | 4/41 |
| | | 傍体囊胞 | 11/35 | 10/43 | 20/41 |
| | 精巣 : | 色調低下、萎縮 | 0/21 | 5/22 | 5/33 |
| | 腎臓 : | 陥凹顆粒状 | 9/56 | 8/65 | 12/74 |
| | | 色調低下 | 7/56 | 6/65 | 10/74 |
| | | 結節 | 0/56 | 0/65 | 2/74 |
| | | 囊胞、暗褐色斑 | 3/56 | 4/65 | 8/74 |
| | 肝臓 : | 色調低下、脆弱 | 2/56 | 2/65 | 5/74 |
| | | 白色病巣 | 0/56 | 0/65 | 1/74 |
| | リンパ節 : | 腫大 | 0/56 | 0/65 | 2/74 |
| | 腎臓 : | 囊胞形成 | 0/56 | 2/65 | 1/74 |
| | 脾臓 : | 腫大 | 6/56 | 3/65 | 3/74 |
| | 肺 : | 色調低下 | 4/56 | 6/65 | 7/74 |
| | | 斑点 | 0/56 | 2/65 | 3/74 |
| 病理組織学的検査 (腫脹発現例率) | | 良性 | 6/99 | 4/96 | 8/98 |
| | | 悪性 | 20/99 | 10/96 | 8/98 |

対照群の 1 例、50mg/kg 群の 4 例、150mg/kg 群の 2 例は死後変化のため病理組織学的評価できず。 (-) : 対照群と比較して変化なし (+) : わずかな減少

試験期間中、一般状態、死亡数及び体重においてテルフェナジンによると思われる異常所見はみられなかったが、150mg/kg 群の雄で摂餌量の減少傾向がみられた。病理学的検査において、悪性腫瘍は対照群において最も発生率が高く、良性腫瘍は 150mg/kg 群で高い傾向にあったが、テルフェナジンが自然発生腫瘍の発生に対して増強を示す所見はみられず、テルフェナジンにはがん原性はないものと推定された。(表二-40)

(2) テルフェナジンのマウス 1 カ月間混餌投与後追い TK 試験(GLP 非適用)

マウス 18 カ月間混餌投与がん原性試験 を実施した際、MDL 16,455 血漿中濃度の測定は実施していなかった。そのため、がん原性試験での血漿中濃度を類推するために後追い TK 試験として混餌 1 カ月投与 TK 試験を実施した。

CD-1 系マウスにテルフェナジンを 150mg/kg/日の用量で 1 カ月間混餌投与し、テルフェナジンとその代謝物である MDL 16,455 及び MDL 17,523 の濃度を測定した。投与 30 日目における MDL 16,455 の AUC_{0-24} は雄で 11444ng·hr/mL、雌で 5655ng·hr/mL であり、ヒトでの暴露量のそれぞれ 3.0、1.5 倍であった。(表二-41)

表二-41 テルフェナジンのマウス 1 カ月間混餌投与 TK 試験成績

| 施設 | | | | | | | |
|-------------------------|--|---------------------|-----------------|-----------------------|-------|-----------------------|-----------------|
| 試験終了日 | | | | | | | |
| 使用動物、数 | CD-1 系マウス、7 週齢、体重：雄 26～32g、雌 24～29g、72 匹/性 | | | | | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを餌 (#5002 meal, Purina Mills Inc, Inc) に 150mg/kg/日摂取する濃度に混合し、30～31 日間自由摂取させた | | | | | | |
| 投与用量 | 150mg/kg/日 | | | | | | |
| 測定ポイント | 投与 30 日目の 20:00、24:00、31 日目の 04:00、08:00、12:00、16:00 各ポイントで 4 匹/性の動物から採血 | | | | | | |
| 測定法 | HPLC 法 | | | | | | |
| 血漿中濃度 | 測定ポイント | テルフェナジン (ng/mL) | | MDL 16,455 (ng/mL) | | MDL 17,523 (ng/mL) | |
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| | 30 日目、20:00 | < LLQ ^{a)} | < 33.8 (n=1) | 385.3 | 355.2 | < 29.3 (n=1) | < 39.6 (n=1) |
| | 30 日目、24:00 | < 28.8 (n=1) | < LLQ | 688.9 | 198.1 | < 31.8 | < LLQ |
| | 31 日目、04:00 | < LLQ | < LLQ | 458.6 | 179.1 | < LLQ | < LLQ |
| | 31 日目、08:00 | < LLQ | < LLQ | 448.7 | 152.0 | < LLQ | < LLQ |
| | 31 日目、12:00 | < LLQ | < 45.1 (n=1) | 551.1 | 345.6 | < LLQ | < 50.2 (n=1) |
| | 31 日目、16:00 | < 31.1 | < LLQ | 318.4 | 191.5 | < LLQ | < LLQ |
| AUC_{0-24} (ng·hr/mL) | — | — | 11444 | 5655 | — | — | |

a):定量下限

、－：算出できず

(3) テルフェナジンのラット 24 カ月間混餌投与がん原性試験(GLP 非適用)

[方 法]

表二-42 テルフェナジンのラットがん原性試験方法

| 施 設 | | | 試験期間 | 昭和 年 月～ 年 月 |
|---------|---|-------------|--------------|-------------|
| 使用 動 物 | Sprague-Dawley 系ラット 5 週齢 雄雌各 50 匹/群 | | | |
| 投 与 方 法 | テルフェナジンを飼料に混合して 24 カ月間にわたり経口投与した。混合濃度は、毎週体重と摂餌量から規定の用量になるよう設定した | | | |
| 投 与 量 | (1) 対照群 | (2) 50mg/kg | (3) 150mg/kg | |

[成績]

表二-43 テルフェナジンのラットがん原性試験成績

| 投与量 (mg/kg) | | | 0 | 50 | 150 | |
|-------------|-------|--|---|--|---|---|
| 一般観察 | 一般状態 | 脱毛 ラ音 皮下腺傷 皮下小結節 頸部浮腫 四肢潰瘍 死亡/切迫屠殺 | 27/100 32/100 17/100 30/100 2/100 25/100 5/100 | 31/100 37/100 13/100 25/100 14/100 34/100 3/100 | 35/100 33/100 13/100 22/100 9/100 28/100 3/100 | |
| | 体重 | 12カ月 13~24カ月 | 37/85 | 34/87 (一) (一) | 32/87 雌雄(↓) 雌雄(↓) | |
| | 摂餌量 | | | | | |
| | 12カ月 | 肺: 出血 胃: 充血 | 3/10 0/10 | 1/10 0/10 | 0/10 1/10 | |
| | 24カ月 | 下垂体: 囊胞形成 腫大、出血 結節 眼球: 角膜白濁 肺: 出血 粘液囊胞 脾臓: 腫大 肝臓: 色調低下 結節 局所性赤色陥凹 子宮: 角内塊 卵巣: 囊胞形成 皮下: 小結節 | 2/48 11/48 8/48 0/48 14/48 18/48 7/48 9/48 2/48 16/48 8/26 7/26 19/48 | 5/53 12/53 12/53 1/53 19/53 5/53 3/53 4/53 3/53 7/53 2/22 8/22 12/53 | 0/55 14/55 8/55 3/55 7/55 29/55 2/55 2/55 2/55 9/55 4/26 3/26 13/55 | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| 病理学的検査 | 検査動物数 | 雄50 総腫瘍塊数 原発性腫瘍数(a) 腫瘍をもつ動物数 下垂体腫瘍をもつ動物数 乳房腫瘍をもつ動物数 悪性乳房腫瘍をもつ動物数(b) 良性腫瘍をもつ動物数(c) 悪性腫瘍をもつ動物数(d) 転移性腫瘍をもつ動物数 | 雄50 72 27 25 38 22 13 3 0 8 7 4 8 5 8 1 | 雌50 39 57 27 38 22 13 23 0 0 7 4 8 5 8 6 4 | 雄50 70 29 23 23 3 13 18 0 4 8 5 8 5 8 6 4 | 雌50 32 29 23 23 3 13 18 0 4 8 5 8 5 8 6 4 |

(a) : 転移性が少なく多くの部位に存在する総腫瘍数

(-) : 対照群と比較して変化なし

(b) : 乳房腫瘍に含まれる

(↓) : 減少 (↓) : 増加抑制

(c) : 下垂体腫瘍と乳房腫瘍を除く

(d) : 悪性乳房腫瘍を除く

試験期間中、一般状態及び死亡数においてテルフェナジンによると思われる異常所見はなかったが、150mg/kg群において体重の増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。病理学的検査において、悪性腫瘍動物数はテルフェナジン投与群で多くなる傾向にあったが、特定の腫瘍型の発生率の増加はみられなかった。更に、原発性腫瘍数及び腫瘍動物数は対照群と変わらず、また非良性腫瘍動物数は対照群で多かった。テルフェナジンにはがん原性はないものと推定された。(表二-43)

(4) テルフェナジンのラット1カ月間混餌投与後追いTK試験(GLP非適用)

ラット24カ月間混餌投与がん原性試験を実施した際、MDL 16,455 血漿中濃度の測定は実施していなかった。そのため、がん原性試験での血漿中濃度を類推するために後追いTK試験として混餌1カ月投与TK試験を実施した。

Sprague-Dawley系ラットにテルフェナジンを150mg/kg/日の用量で1カ月間混餌投与し、テルフェナジン及びMDL 16,455の濃度を測定した。投与30日目におけるMDL 16,455のAUC₀₋₂₄は雄で11618ng·hr/mL、雌で9091ng·hr/mLであり、ヒトでの暴露量のそれぞれ3.1、2.4倍であった。(表二-44)

表二-44 テルフェナジンのラット1カ月間混餌投与TK試験成績

| 施設 | | | | | |
|--------------------------------|--|--------------------|--------------------|-----------------------|-----|
| 試験終了日 | | | | | |
| 使用動物、数 | Sprague-Dawley系ラット、体重：雄232～275g、雌159～201g、21匹/性 | | | | |
| 投与方法 | テルフェナジンを餌(#5002 meal, Purina Mills Inc, Inc)に150mg/kg/日摂取する濃度に混合し、28～29日間自由摂取させた | | | | |
| 投与用量 | 150mg/kg/日 | | | | |
| 測定ポイント | 投与30日目の20:00、24:00、31日目の04:00、08:00、12:00、16:00 各ポイントで3匹/性の動物から採血 | | | | |
| 測定法 | HPLC法 | | | | |
| 血漿中濃度 | 測定ポイント | テルフェナジン (ng/mL) | | MDL 16,455 (ng/mL) | |
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| | 28日目、20:00 | 35.5 | <57.8 (n=1) | 413 | 337 |
| | 28日目、24:00 | 53.6 | <14.7 (n=2) | 596 | 350 |
| | 29日目、04:00 | 95.7 | 152 | 674 | 702 |
| | 29日目、08:00 | 62.8 | <27.5 (n=2) | 546 | 425 |
| | 29日目、12:00 | <46.9 (n=2) | <21.1 (n=2) | 434 | 285 |
| | 29日目、16:00 | <12.7 (n=1) | <LLQ ^{a)} | 253 | 191 |
| | 29日目、20:00 | 31.7 | <44.0 (n=2) | 360 | 271 |
| AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | 1175 | N | 11618 | 9091 | |

a):定量下限

N:計算せず

がん原性考察

テルフェナジンのマウス及びラットがん原性試験結果、MDL 16,455A 変異原性試験結果、MDL 16,455A 反復投与試験結果、ヒトでの テルフェナジン使用実績及び類薬の評価を総合的に評価することにより、ヒトにおける MDL 16,455A による発がんのリスクは非常に少ないと結論された。その考察を以下の 1)~4)に記載した。

1) テルフェナジンのマウス及びラットがん原性試験結果

マウス及びラットを用いたテルフェナジンがん原性試験においてがん原性は認められなかった。がん原性試験と同一条件下で行った後追い TK 試験の結果、MDL 16,455 について AUC で比較するとヒトに対してマウスで雄 3.0 倍、雌 1.5 倍、ラットで雄 3.1 倍、雌 2.4 倍の血漿中濃度を達成していたことが示された。国際毒性病理学連盟（IFSTP）のげっ歯類によるがん原性試験ガイドラインでは、「医薬品の場合、吸収されていることの証明としてだけでなく安全域として、動物とヒトの AUC 比が補足的な判断基準になる。ヒト AUC 比として 3~5 倍あれば充分と思われる」 としており、テルフェナジン毒性試験においても、がん原性を判断するのに必要な量の MDL 16,455 暴露が得られていたと判断された。したがって、MDL 16,455A 投与における発がんの可能性は低いと考えられた。

2) Genotoxic な発がん作用—MDL 16,455A 変異原性試験結果

以下の 4 種類の変異原性試験を実施したが全て陰性であった。したがって、MDL 16,455A 投与による genotoxic な発がんの可能性は低いと考えられた。

1. ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 — 陰性
2. CHO/HGCRT を用いた遺伝子突然変異試験 — 陰性
3. マウス幼若赤血球を用いた小核試験 — 陰性
4. ラットリンパ球を用いた染色体異常試験 — 陰性

3) Non-genotoxic な発がん作用—MDL 16,455A 反復投与試験結果

Non-genotoxic ながん原性物質は、一次的に免疫系、血液系、ホルモン調節系に変化を起こし、それが原因となって二次的な発がんを誘発することが知られている。また、組織障害により細胞増殖刺激が長期に持続すると二次的な発がんの可能性が高まる。MDL 16,455A 投与によるマウス 3 カ月混餌投与毒性試験、イヌ 6 カ月経口投与毒性試験では共に高い MDL 16,455 暴露量を達成しているが、マウスで軽度の体重増加抑制及び摂餌量減少、イヌで嘔吐、流涎及び変色・黃白色便が観察されたのみであった。いずれの試験においても胸腺、リンパ節、脾臓組織像（以上、免疫系）、骨髄組織検査、血液学的検査、血液生化学的検査（以上、血液系）、下垂体、副腎、甲状腺、生殖器官組織像（以上、ホルモン調節系）に異常は認めら

れず、肝臓、腎臓等の主要臓器にも毒性変化は認められなかった。以上のことから、MDL 16,455A 投与による non-genotoxic な発がんの可能性は低いと考えられた。

4) ヒトでのテルフェナジン使用実績

テルフェナジンは、1981 年から 1995 年までの十数年間に世界 100 カ国以上で延べ 3 億例 (patient months、IMS データ) に投与され、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患の分野では世界で最も多く処方された薬剤であるが、発がんに対する懸念は持たれていない。したがって、MDL 16,455A 投与による発がんの可能性は低いと判断された。

6. 依存性

反復投与毒性試験において中枢作用を疑う所見が認められなかつたこと、一般薬理試験において中枢神経系に対する作用が認められなかつたこと、また、脳への移行がほとんど認められなかつたことから、試験は実施しなかつた。

7. 抗原性

テルフェナジンの抗原性試験を実施する際に、主代謝物として MDL 16,455A の抗原性について調べた。

(1) MDL 16,455A のマウスにおける抗体産生(GLP 適用)

BALB/c マウスに MDL 16,455A を $60\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で週 1 回、計 9 回静脈内投与して感作した。最終投与の 10~13 日後に得られた抗血清について、MDL 16,455A を惹起抗原として、24 時間後のラット受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応を調べた。PCA 反応は認められなかつた(表二-45)。

表二-45 MDL 16,455A のマウスにおける抗体産生

| 施設 | |
|--------|--|
| 試験実施年 | |
| 使用動物 | 感作用 : BALB/c 系雄マウス、8 週齢、10 匹 PCA 反応用 : Sprague-Dawley 系雄ラット、10 週齢 |
| 感作方法 | マウスに生理食塩水に溶解した MDL 16,455A を $60\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で、週 1 回、計 9 回静脈内投与した。最終投与 10~13 日後に採血し、血清は -80°C で保存した |
| PCA 反応 | 生理食塩水で希釈した感作マウス血清を $50\mu\text{L}$ ラットの背部に皮内投与し、18~24 時間後にエバンスブルーを混和した MDL 16,455A 溶液を尾静脈より $1000\mu\text{g}/\text{匹}$ 投与して PCA 反応を誘発した。誘発 30 分後にラットを屠殺し、皮膚内面に生じた色素斑の長径 + 短径の平均値が 5mm 以上を陽性とした |
| 結果 | 陰性 |

(2) MDL 16,455A のモルモットにおける全身性アナフィラキシー反応(GLP 適用)

Hartley 系モルモットに MDL 16,455A を $60\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で週 1 回、計 9 回腹腔内投与して感作した。最終投与の 11~14 日後に MDL 16,455A ($50\mu\text{g}/\text{匹}$) を静脈内投与してアナフィラキシー症状発現の有無を観察した。全身性アナフィラキシー(ASA)反応は認められなかつた(表二-46)。

表二-46 MDL 16,455A のモルモットにおける全身性アナフィラキシー反応

| 施設 | |
|--------|--|
| 試験実施年 | |
| 使用動物 | Hartley 雄モルモット、10 匹、313~420g |
| ASA 反応 | 生理食塩水に溶解した MDL 16,455A を $60\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で、週 1 回、計 9 回腹腔内投与した。最終投与 11~14 日後に MDL 16,455A 溶液を後肢静脈より $50\mu\text{g}/\text{匹}$ 投与して ASA 反応を誘発した。誘発 30 分後まで観察し、アナフィラキシー症状の有無を観察した |
| 結果 | 陰性 |

8. 不純物

ICH ガイドラインに基づき、毒性の検討が必要とされる基準値を越えて原薬及び製剤に含まれる不純物の安全性を検討した。

(1) 一般毒性

MDL 16,455A イヌ毒性試験における各不純物の投与量を表二-47 に示す。また、イヌへの投与量とヒトでの推定最大投与量を比較した結果を表二-48 に示す。

表二-47 不純物を含んだ MDL 16,455A を投与しているイヌ毒性試験における不純物投与量

| 不純物 | サンプル番号 /ロット | 試験 | 使用ロット中 の含有量 | 投与量(mg/kg/日) | |
|-----|----------------|------|----------------|--------------|-----|
| | | 投与期間 | | MDL 16,455A | 不純物 |
| | | 1ヶ月 | | 900 | |
| | | 6ヶ月 | | 900 | |
| | | 1ヶ月 | | 900 | |
| | | 6ヶ月 | | 900 | |
| | | 1ヶ月 | | 900 | |

*: 市販ロットのためサンプル番号なし

表二-48 臨床摂取量との比較

| 不純物 | イヌ毒性試験で の最大投与量 (mg/kg/日) A | 原体規格値 上限(%) | 製剤規格値 上限(%) | MDL 16,455A 臨床投与量 ^{a)} (mg/kg/日) | ヒトでの不純物 最大投与量 ^{b)} (mg/kg/日) B | イヌ/ヒト 投与量比 A/B |
|-----|-------------------------------------|----------------|----------------|---|--|----------------------|
| | | | | 2 | | 153.0 |
| | | | | 2 | | 247.5 |
| | | | | 2 | | 225.0 |

a) : 体重 60kg のヒトに 60mg の MDL 16,455A を 1 日 2 回投与した場合

b) : MDL 16,455A 臨床投与量 × (原体規格値上限と製剤規格値上限の大きい方)

各々の不純物を、ヒトでの最大投与量の 153.0~247.5 倍投与したイヌ毒性試験において、嘔吐、流涎、変色・黄白色便以外の変化は認められなかった。

(2) 変異原性

変異原性については、
を使用した変異原性試験()を実施しているが、結果はいずれも陰性であった。
を含むロットを用いた変異原性試験は実施されていないが、以下の理由から新たに変異原性試験を実施する必要はないと判断された。

- 1) をヒトとイヌの血漿あるいは肝 S9 中でインキュベートした場合、はすみやかに加水分解されて消失することが示されている(表二-49)。

表二-49 ヒトとイヌの血漿及び肝 S9 でインキュベートした時の 消失速度

| | 種 | 消失速度 |
|------|----|--------------------|
| 血漿 | ヒト | 261 pmol/min/mL 血漿 |
| | イヌ | 41 pmol/min/mL 血漿 |
| 肝 S9 | ヒト | 36 pmol/min/mg 蛋白質 |
| | イヌ | 9 pmol/min/mg 蛋白質 |

を %含む製剤 をイヌに 1 カ月経口投与した試験では、900mg/kg 投与 29 日目の MDL 16,455 の $AUC_{0-\infty}$ が雄で 126657ng·hr/mL、雌で 188331ng·hr/mL であったのに比べ、の C_{max} は平均値で 1.4ng/mL 以下と低く、AUC は算出できなかった。臨床試験での 上記 *in vitro* 試験の結果及びイヌの *in vivo* データから、規格値上限量 を投与した場合でもその血漿中濃度はイヌ同様、検出できない程度に低いと判断された。

- 2) は未知の化合物ではなく、変異原性を有しない MDL 16,455A 及びテルフェナジンの類縁物質である。

不純物考察

以上のことから、これら 3 つの不純物の安全性について問題とすべき事項はないと判断された。

9. 光学異性体

ラセミ体としての毒性が低いこと、異性体間の薬理活性に差が認められないこと及び代謝に差が認められないことは検討しなかった。

木. 薬理作用

I. 効力を裏付ける試験

総括

MDL 16,455A は、能動感作モルモットの抗原誘発鼻腔抵抗上昇、ラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー反応、能動感作ラットの抗原誘発全身性アナフィラキシーショック及び能動感作モルモットの即時型喘息反応といった I 型アレルギー病態モデル動物の症状を抑制した。

MDL 16,455A は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、選択的なヒスタミン H₁受容体拮抗作用を示すとともに、ヒト好塩基球からの抗ヒト IgE 抗体誘発ヒスタミン遊離を抑制し、能動感作モルモットの即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液中のロイコトリエン量を減少させた。

さらに季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養した時に培養上清中に遊離される炎症性サイトカイン量を減少させ、鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走ならびに血管内皮細胞への接着を抑制した。

これらの結果から、MDL 16,455A が、選択的なヒスタミン H₁受容体拮抗作用に加えて、ケミカルメディエーター遊離抑制作用、鼻粘膜上皮細胞からの炎症性サイトカイン産生抑制作用及び好酸球遊走抑制作用を有し、アレルギー性鼻炎及び荨麻疹に有効なアレルギー性疾患治療剤である可能性が示された。

表ホ-1 病態モデル動物に対する作用

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 (媒体) | 試験成績 |
|-------------------------------------|--------------------|------|--|--|
| アレルギー性鼻炎 | 能動感作 モルモット 雄 | 経口 | 20mg/kg (0.5%CMC) | 抗原誘発鼻腔抵抗上昇を抑制 |
| 48 時間同種受身皮膚 アナフィラキシー (PCA) 反応 | ラット 雄 | 静脈内 | 0.03mg/kg 0.1 " " 0.3 " " 1 " " (0.2%乳酸) | テルフェナジンと同様に、48 時間同種 PCA 反応を用量依存的に抑制 |
| 抗原誘発全身性 アナフィラキシー ショック | 能動感作 ラット 雄 | 静脈内 | 3mg/kg (注射用水) | テルフェナジンと同様に、抗原誘発全身性アナフィラキシーショックにより死亡するまでの時間を延長 |
| 抗原誘発即時型喘息 反応 | 能動感作 モルモット 雄 | 経口 | 2mg/kg 5 " " 8.2 " " (0.5%CMC) | 抗原誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制 |

すべての試験で MDL 16,455A (塩酸フェキソフェナジン) を使用した。

表木-2 抗ヒスタミン作用

| 試験項目 | 動物種又は標本 | 投与経路 | 投与量 又は濃度 | 試験成績 |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------------------|--|
| ヒスタミン H ₁ 受容体に対する親和性 | ラット 大脳皮質膜 | <i>in vitro</i> | 0.001~10 μM | ヒスタミン H ₁ 受容体に対して高い親和性あり K _i 値 : 176nM [MDL 16,455A] 313nM [テルフェナジン] |
| 摘出回腸標本のヒスタミン収縮 | モルモット 摘出回腸 | <i>in vitro</i> | 0.1μM 0.316 " 1 " | 濃度依存的にヒスタミン収縮を抑制 |
| 摘出気管標本のヒスタミン収縮 | モルモット 摘出気管 | <i>in vitro</i> | 0.1μM 0.3 " 1 " 3 " | 濃度依存的にヒスタミン収縮を抑制 pA ₂ 値 : 7.52 [MDL 16,455A] |
| 後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張 | イヌ 雄・雌 | 静脈内 | 0.03mg/kg 0.3 " 3 " | ヒスタミン誘発灌流圧低下を抑制 |
| ヒスタミン誘発気道収縮 | モルモット 雄 | 経口 静脈内 | 0.1~6 mg/kg 0.05~1 mg/kg | ヒスタミン誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制 ヒスタミン誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制 |
| ヒスタミン誘発皮膚膨疹 | モルモット 雄 | 経口 | 0.4mg/kg 0.8 " 1.6 " 3.2 " | ヒスタミン誘発膨疹を用量依存的に抑制 抑制効果の経時的推移はテルフェナジンとほぼ同じ |

表木-3 ケミカルメディエーター遊離抑制作用

| 試験項目 | 動物種又は標本 | 投与経路 | 投与量 又は濃度 | 試験成績 |
|-----------------------|----------------------|-----------------|---------------------|--|
| ヒスタミン遊離 | 健常人 末梢血好塩基球 | <i>in vitro</i> | 0.001~10 μM | 抗ヒト IgE 抗体刺激によるヒスタミン遊離を 1μM で 24.8%、10μM で 74.2% 抑制 |
| | アトピー性皮膚炎患者 末梢血白血球 | <i>in vitro</i> | 0.001~10 μM | 抗ヒト IgE 抗体刺激によるヒスタミン遊離を 1μM で 37.2%、10μM で 84.6% 抑制 |
| 気管支肺胞洗浄液中のケミカルメディエーター | 能動感作 モルモット 雄 | 経口 | 2mg/kg 5 " 8.2 " | 抗原誘発即時型喘息モデルにおいて、気管支肺胞洗浄液中のロイコトリエン量を 8.2mg/kg の経口投与で抑制 |

表木-4 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用

| 試験項目 | 標本 | 投与経路 | 濃度 | 試験成績 |
|--------------------|--|-----------------|--|--|
| 炎症性サイトカイン遊離及び好酸球遊走 | 季節性アレルギー性鼻炎患者 鼻粘膜上皮細胞 及びヒト末梢血好酸球 | <i>in vitro</i> | 10 ⁻⁹ M 10 ⁻⁶ " 10 ⁻³ " | 活性化好酸球と鼻粘膜上皮細胞を共培養した培養上清中への IL-8、GM-CSF 及び sICAM-1 遊離を抑制 鼻粘膜上皮細胞培養上清により惹起される好酸球の遊走及びヒト血管内皮細胞への接着を抑制 |

表ホ-5 他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性

| 試験項目 | 標本 | 投与経路 | 濃度 | 試験成績 |
|-----------------------|--------------------------|----------|--|--|
| 各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性 | ラット脳心臓 | in vitro | IC ₅₀ 値： すべて 10μM より 大きい | アドレナリンα ₁ 、α ₂ 、β受容体、セロトニン5-HT _{1A} 、5-HT _{2A} 受容体及びL型カルシウムチャネルに対する親和性は極めて低い |
| | ヒトのムスカリ受容体を発現させたハムスター卵細胞 | in vitro | IC ₅₀ 値： すべて 10μM より 大きい | ムスカリ受容体に対する親和性は極めて低い |
| | モルモットの肺、HSKR-1細胞 | in vitro | IC ₅₀ 値： すべて 10μM より 大きい | タキキニンNK ₁ 及びNK ₂ 受容体に対する親和性は極めて低い |

表ホ-6 光学異性体の薬理試験成績一覧表

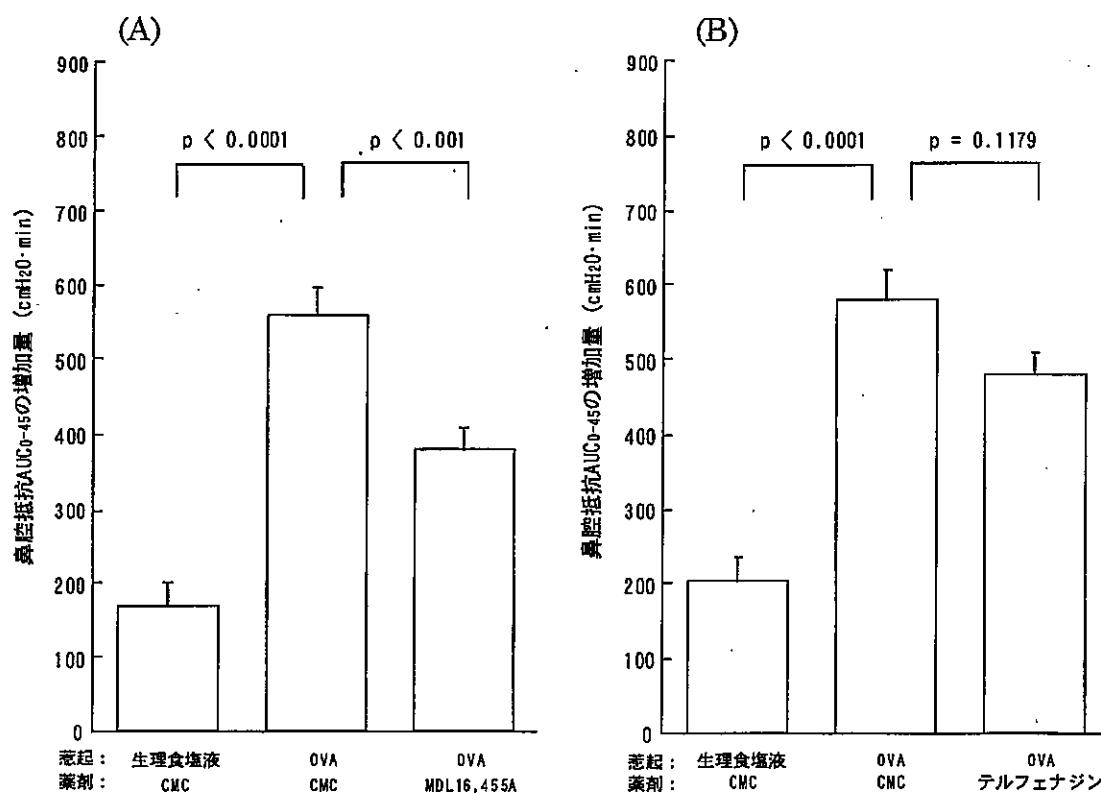
| 試験項目 | 動物種又は標本 | 投与経路 | 投与量又は濃度 | 試験成績 |
|--------------------------------|--------------------------|----------|--|---|
| ヒスタミンH ₁ 受容体に対する親和性 | ラット大脳皮質膜 | in vitro | 0.001~10μM | (+)-及び(-)-MDL 16,455AはヒスタミンH ₁ 受容体に対して高い親和性あり K _i 値： 176nM [(±)-MDL 16,455A] 170nM [(+)-MDL 16,455A] 152nM [(-)-MDL 16,455A] |
| 摘出回腸標本のヒスタミン収縮 | モルモット摘出回腸 | in vitro | 0.1μM 0.316 " " " " " " " " " " " " | (+)-及び(-)-MDL 16,455Aは濃度依存的にヒスタミン収縮を抑制 |
| ヒスタミン誘発皮膚膨疹 | モルモット雄 | 経口 | 0.4mg/kg 0.8 " " " " " " " " " " " " | (+)-及び(-)-MDL 16,455Aはヒスタミン誘発膨疹を用量依存的に抑制 その抑制効果は(±)-MDL 16,455Aと同等 |
| 各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性 | ラット脳心臓 | in vitro | IC ₅₀ 値： すべて 10μM より 大きい | (+)-及び(-)-MDL 16,455Aのアドレナリンα ₁ 、α ₂ 、β受容体、セロトニン5-HT _{1A} 、5-HT _{2A} 受容体及びL型カルシウムチャネルに対する親和性は極めて低い |
| | ヒトのムスカリ受容体を発現させたハムスター卵細胞 | in vitro | IC ₅₀ 値： すべて 10μM より 大きい | (+)-及び(-)-MDL 16,455Aのムスカリ受容体に対する親和性は極めて低い |

1. 病態モデル動物に対する作用

(1) モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎に対する作用

Hartley 系雄モルモットに卵白アルブミン(OVA、20 μ g/kg)と水酸化アルミニウムゲル(Alum、10mg/kg)の混液を腹腔内及び皮下に投与して感作し、3週間後に同様に追加免疫した。追加免疫の1週間後にペントバルビタール麻酔下で5%OVA 1mLを気道側より鼻腔内に注入し惹起される鼻腔抵抗の上昇を測定した。MDL 16,455A とテルフェナジンは20mg/kgをそれぞれ抗原惹起の70分前及び160分前に経口投与した。

MDL 16,455A の投与により抗原誘発鼻腔抵抗の上昇は抑制された。テルフェナジンの投与によっても同様に抗原誘発鼻腔抵抗の上昇は抑制されたが、統計学的に有意ではなかった(図ホ-1)。



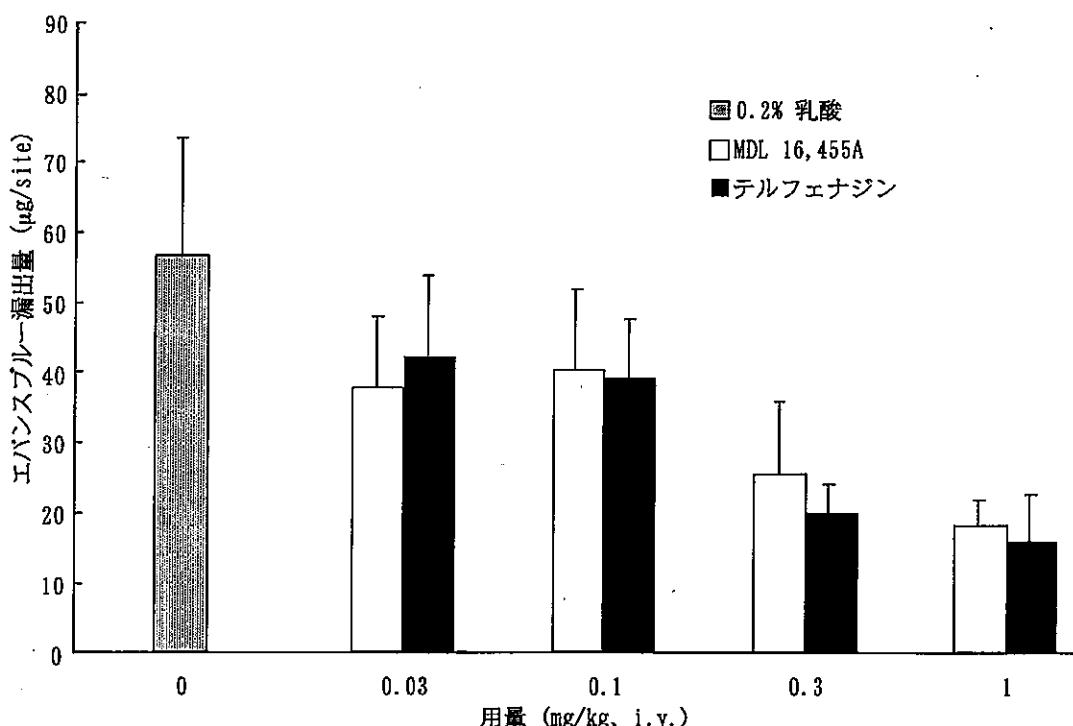
図ホ-1 MDL 16,455A (A) 及びテルフェナジン (B) 経口投与のモルモット抗原誘発
鼻腔抵抗上昇に対する効果

(平均値±SE, n=17-20, 投与用量 20mg/kg, Student の t-検定)

(2) ラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する作用

Brown Norway 系雄ラットの背部皮内に同種抗 OVA 血清 0.1mL を投与し受動感作した。その 48 時間後に OVA (10mg/kg) とエバンスブルー (50mg/kg) の混液を尾静脈内に投与し、PCA 反応を惹起した。抗原投与 30 分後に放血死させ皮膚を剥離した。エバンスブルーの皮膚への漏出量は、皮膚をアルカリ加水分解した後、エバンスブルーを抽出し吸光光度計により測定した。MDL 16,455A とテルフェナジンは 0.03~1mg/kg を抗原投与の 60 分前に尾静脈内に投与した。

MDL 16,455A は、0.03~1mg/kg の静脈内投与で、ラット 48 時間同種 PCA 反応を用量依存的に抑制した。テルフェナジンも同様に、PCA 反応を用量依存的に抑制した(図ホ-2)。



図ホ-2 MDL 16,455A 及びテルフェナジン静脈内投与のラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する効果
(平均値±SE、n=6、両薬剤とも Chacko-Shorack の傾向検定($p<0.05$)で有意差あり)

(3) 能動感作ラットの抗原誘発全身性アナフィラキシーショックに対する作用

Brown Norway 系雄ラットに OVA (10mg/kg) と Alum (300mg/kg) の混液を腹腔内投与し能動感作した。能動感作の 12 日後に OVA (60mg/kg) を尾静脈内に投与し全身性のアナフィラキシーショックにより動物が死亡するまでの時間を OVA 投与後 7 時間まで測定した。MDL 16,455A とテルフェナジンは 3mg/kg をそれぞれ抗原投与の 30 分前及び 120 分前に、メピラミンは 2mg/kg を抗原投与の 5 分前に尾静脈内に投与した。

MDL 16,455A は、テルフェナジンと同様に 3mg/kg の静脈内投与で全身性アナフィラキシーショックにより死亡するまでの時間(生存時間)を延長した。尚、両薬剤とも死亡率には影響を及ぼさなかった(表ホー7)。メピラミンは生存時間を延長するとともに、死亡率を有意に抑制した。

表ホー7 MDL 16,455A 及びテルフェナジン静脈内投与の能動感作ラット抗原誘発全身性アナフィラキシーショックに対する効果

| 薬剤 | 用量 | 死亡率 死亡数／実験数 ^{a)} | 生存時間の中央値 (分) | Logrank 検定 ^{b)} |
|-------------|--------|------------------------------|-----------------|--------------------------|
| 注射用水 | — | 20／20 | 31.0 | |
| MDL 16,455A | 3mg/kg | 17／20 | 64.0 | p=0.0002 |
| 0.2% 乳酸 | — | 20／20 | 55.0 | |
| テルフェナジン | 3mg/kg | 17／20 | 110.5 | p=0.0004 |
| 生理食塩液 | — | 20／20 | 34.5 | |
| メピラミン | 2mg/kg | 15／20 | 79.5 | p=0.0004 |

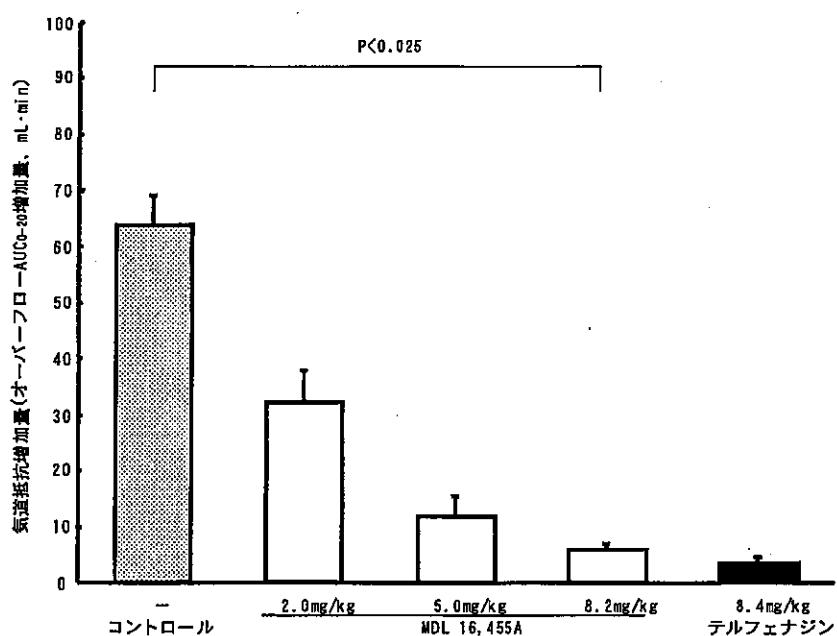
a) : MDL 16,455A 及びテルフェナジンの最終時点(OVA 投与 7 時間後)での生存率は、それぞれの溶媒対照の生存率と有意差なし、メピラミンのみ有意差あり(Fisher の精密確率検定 : p<0.05)

b) : 各溶媒対照との生存時間曲線の差の Logrank 検定の p 値

(4) 能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息反応に対する作用

Hartley 系雄モルモットに OVA (10mg/kg) と Alum (300mg/kg) の混液を腹腔内投与し能動感作した。能動感作の 3 週間後にペントバルビタール麻酔下で OVA (1mg/kg) を静脈内投与し惹起される気道抵抗の上昇を Konzett-Rössler 法により測定した。MDL 16,455A は 2~8.2mg/kg を抗原投与の 70 分前に経口投与した。テルフェナジンは 8.4mg/kg を抗原投与の 160 分前に経口投与した。

MDL 16,455A は、2~8.2mg/kg の経口投与で能動感作モルモットの抗原誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制した。テルフェナジン (8.4mg/kg) も同様に、抗原誘発気道抵抗上昇を抑制した(図ホ-3)。



図ホ-3 MDL 16,455A 及びテルフェナジン経口投与のモルモット抗原誘発
気道抵抗上昇に対する効果
(平均値±SE、n=12[対照群及び MDL 16,455A 8.2mg/kg 群]、n=8[その他]、
Student の t 検定による対照群と MDL 16,455A 8.2mg/kg 群との比較、
MDL 16,455A の用量を要因とする一元配置分散分析で用量主効果の自由度 1 への
分解を実施し 1 次傾向のみ有意)

2. 作用機序に関する薬理試験

(1) 抗ヒスタミン作用

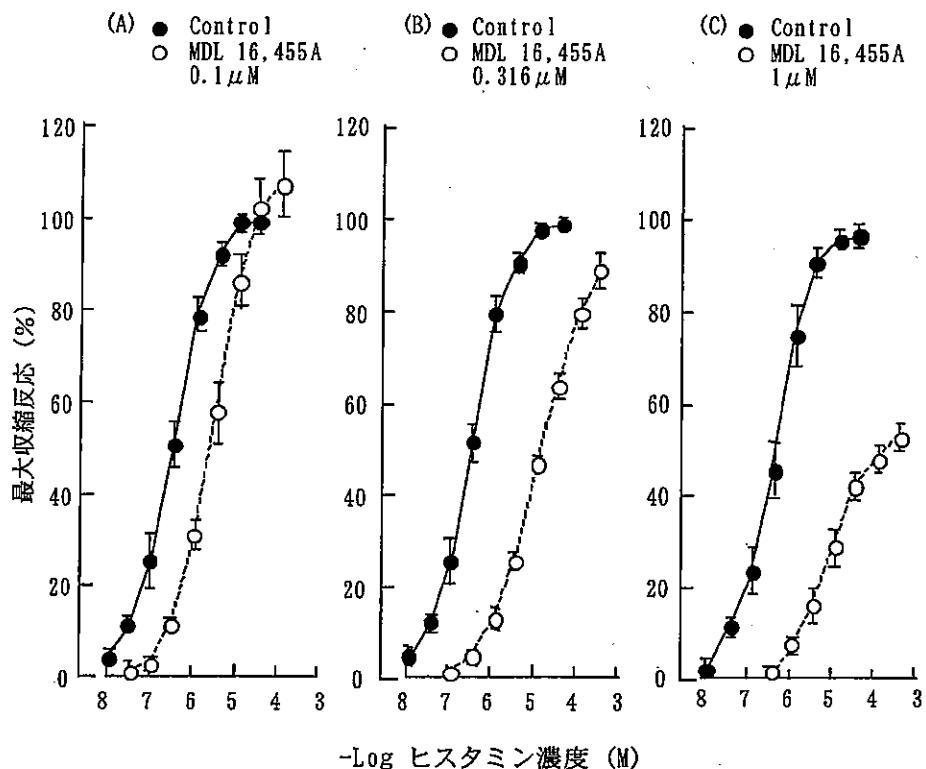
1) ヒスタミンH₁受容体に対する親和性

MDL 16,455A 及びテルフェナジンは、ラット大脳皮質膜標本において³H-ピリラミンのヒスタミンH₁受容体への結合を阻害した。K_i値は、それぞれ 176±36 及び 313±22nM (平均値±SE、n=4~5) であった。

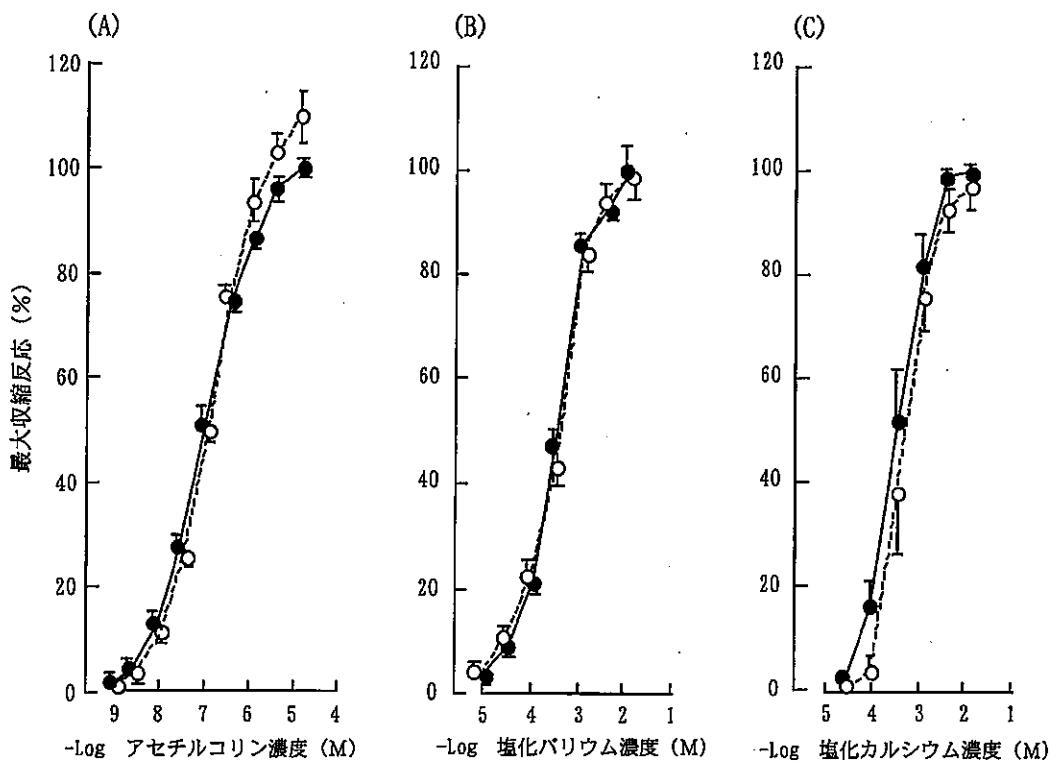
2) モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対する作用

Hartley 系雄モルモット摘出回腸標本を Tyrode 液(95%O₂-5%CO₂、37°C) 中に懸垂し、各種収縮物質の累積的添加による回腸の収縮反応を等張性に測定した。MDL 16,455A 及びテルフェナジンはそれぞれ 0.1~1μM を 20 分前に添加した。

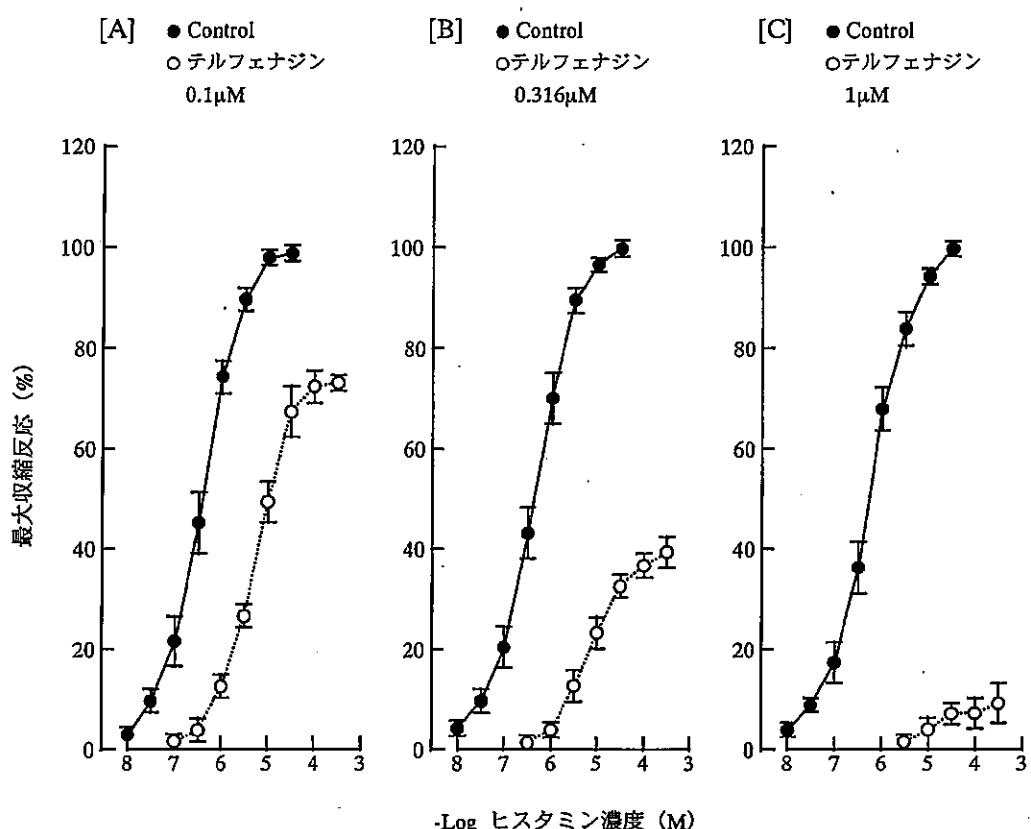
MDL 16,455A は、0.1~1μM でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動した(図ホ-4)。しかし、アセチルコリン、塩化バリウム及び塩化カルシウムにより誘発される収縮に対しては影響を及ぼさなかった(図ホ-5)。一方、テルフェナジンは、0.1μM でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動し、0.316μM 以上では最大反応も抑制した(図ホ-6)。また、テルフェナジンは 0.316μM 以上でアセチルコリン及び塩化バリウムにより誘発される収縮の最大反応を抑制し、塩化カルシウムの濃度反応曲線を右方に平行移動した(図ホ-7)。MDL 16,455A の抗ヒスタミン作用は液槽の栄養液を交換した後でも 120 分間持続した。テルフェナジンも同様に持続性が認められたが、クロルフェニラミンの作用は栄養液交換後 30 分で消失した。



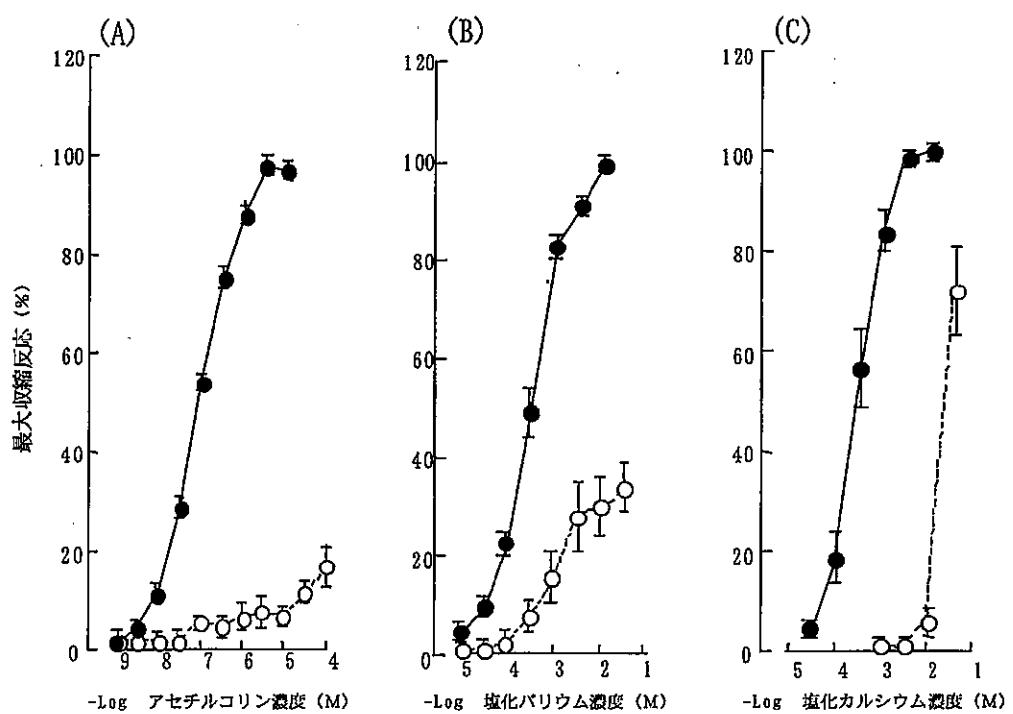
図ホ-4 モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対するMDL 16,455Aの効果
(平均値±SE、n=5)



図ホ-5 モルモット摘出回腸標本のアセチルコリン、塩化バリウム、塩化カルシウム収縮に対するMDL 16,455A (1 μM)の効果
(平均値±SE、n=5)



図ホ-6 モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対するテルフェナジンの効果
(平均値±SE、n=5)

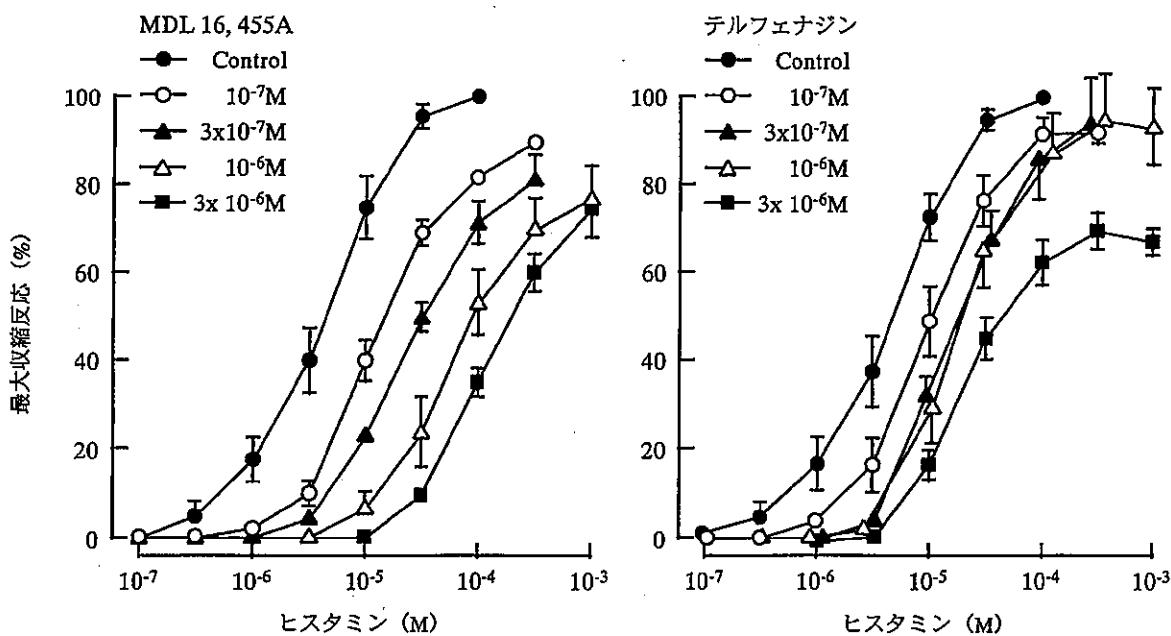


図ホ-7 モルモット摘出回腸標本のアセチルコリン、塩化バリウム、塩化カルシウム
収縮に対するテルフェナジン(1 μ M)の効果
(平均値±SE、n=5)

3) モルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対する作用

Hartley 系雄モルモット摘出気管標本を Krebs-Henseleit 液 (95% O₂-5% CO₂, 37°C) 中に懸垂し、ヒスタミンの累積的添加による気管平滑筋の収縮反応を等尺性に測定した。MDL 16,455A とテルフェナジンは 10⁻⁷~3×10⁻⁶M を 1 時間前に添加した。

MDL 16,455A は、10⁻⁷~3×10⁻⁶M でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動した。一方、テルフェナジンは、10⁻⁷~10⁻⁶M でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動させ、3×10⁻⁶M では最大反応も抑制した(図ホ-8)。MDL 16,455A のヒスタミン収縮に対する pA₂ 値は 7.52±0.18 (平均値±SE, n=4) であった。

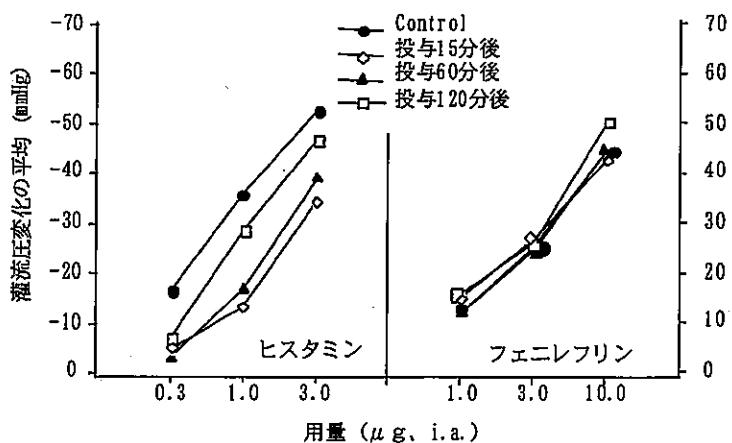


図ホ-8 MDL 16,455A 及びテルフェナジンのモルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対する効果
(平均値±SE, n=4)

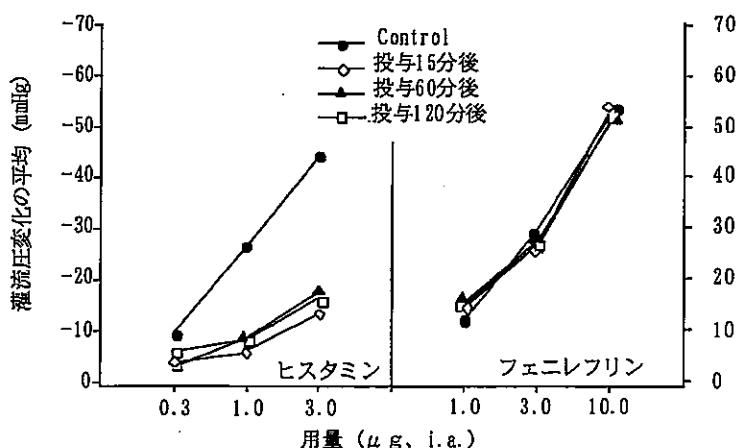
4) 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張に対する作用

動物は雌雄の雑種成犬を用いた。ペントバルビタール麻酔下で右外腸骨動脈から左外腸骨動脈へカテーテルを挿入し、血流量をローラーポンプで調節し、後肢灌流標本を作製した。ヒスタミン(0.3~3 μg)又はフェニレフリン(1~10 μg)を動脈内投与し、灌流圧の変化を測定した。MDL 16,455A は 0.03~3mg/kg を静脈内投与した。テルフェナジンは 0.3 及び 1mg/kg を静脈内投与した。

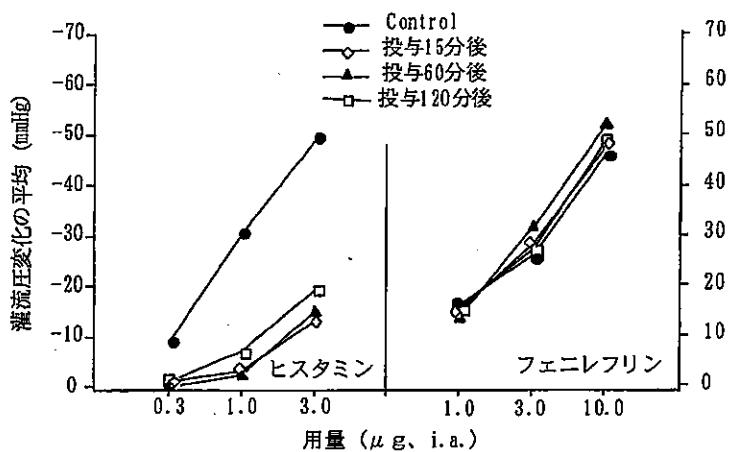
MDL 16,455A 0.03mg/kg をヒスタミン投与の 15 分及び 1 時間前に投与することにより、ヒスタミン誘発灌流圧の低下は抑制された。0.3 及び 3mg/kg は、投与 2 時間後でもヒスタミン誘発反応を抑制した。MDL 16,455A はフェニレフリンによる灌流圧の増加に対しては影響を及ぼさなかった(図ホー9~11)。同様にテルフェナジンは 0.3 及び 1mg/kg でヒスタミン誘発灌流圧の低下を抑制した(図ホー12、13)。



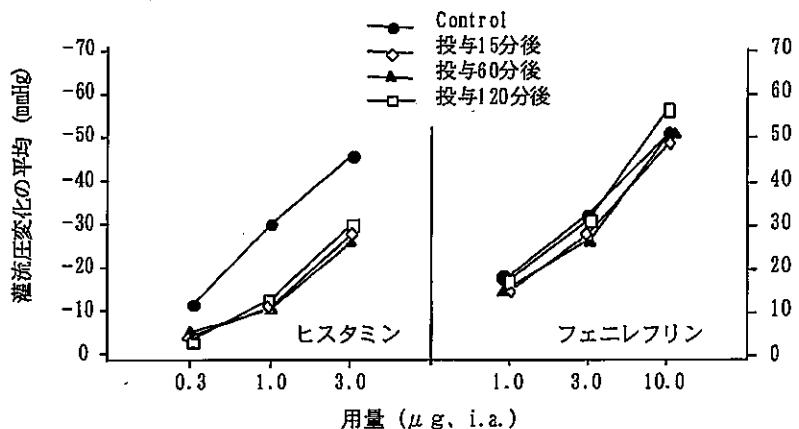
図ホー9 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン
誘発血管収縮に対する MDL 16,455A (0.03mg/kg, i.v.) の作用
(平均値、n=5)



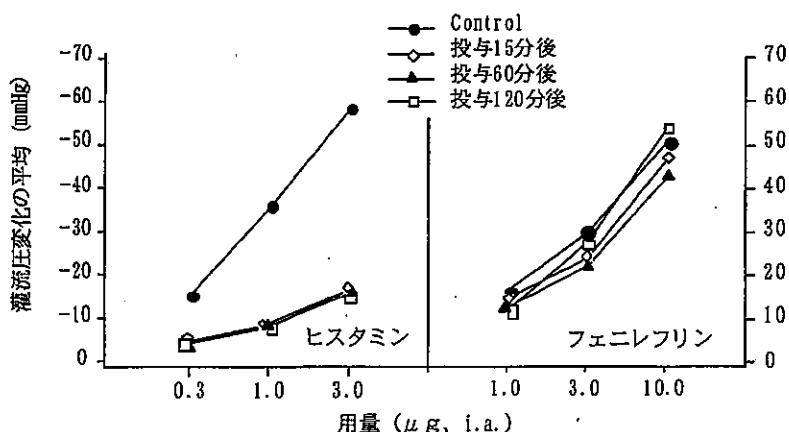
図ホー10 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン
誘発血管収縮に対する MDL 16,455A (0.3mg/kg, i.v.) の作用
(平均値、n=5)



図ホ-11 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するMDL 16,455A (3mg/kg, i.v.)の作用
(平均値、n=5)



図ホ-12 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するテルフェナジン (0.3mg/kg, i.v.)の作用
(平均値、n=5)



図ホ-13 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するテルフェナジン (1mg/kg, i.v.)の作用
(平均値、n=5)

5) モルモットのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用

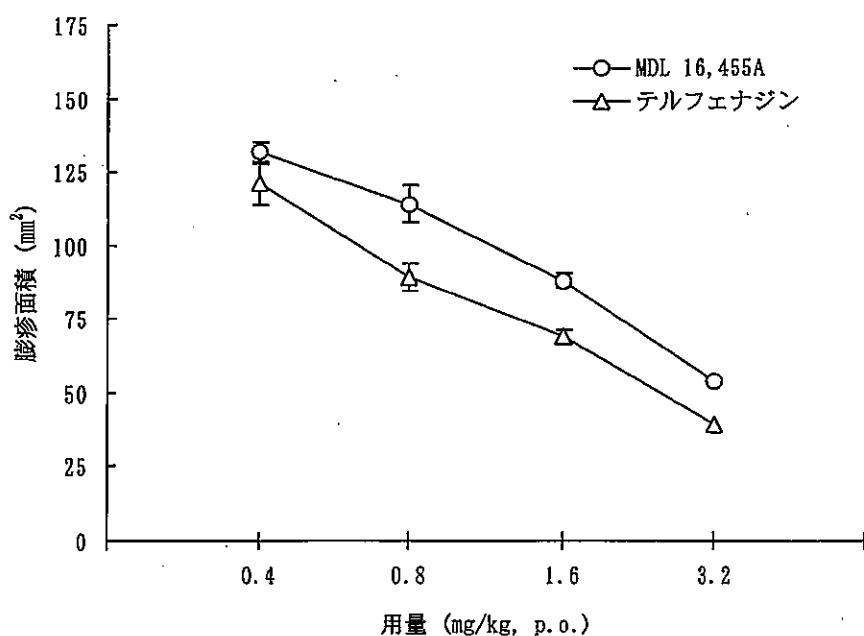
動物は Hartley-Dunkin 系雄モルモットを用いた。ペントバルビタール麻酔下にて、ヒスタミンの静脈内投与により発現する気道抵抗の上昇を Konzett-Rössler 法により測定した。MDL 16,455A 及びテルフェナジンは経口投与又は静脈内投与した。

MDL 16,455A (0.1~6mg/kg) は、経口投与 1 時間後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、その Dose- Ratio_2 値(ヒスタミンの用量反応曲線を 2 倍右方へ平行移動させるのに必要な薬剤の用量) は 0.34~0.76mg/kg であった。一方、テルフェナジン経口投与 1 時間後の Dose- Ratio_2 値は 0.38mg/kg であった。また、MDL 16,455A (0.05~1mg/kg) の静脈内投与でも投与 10 分及び 30 分後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、その Dose- Ratio_2 値は、それぞれ 0.03 及び 0.07mg/kg であった。また、テルフェナジンの同一条件下での Dose- Ratio_2 値は、それぞれ 0.26 及び 0.15mg/kg であった。

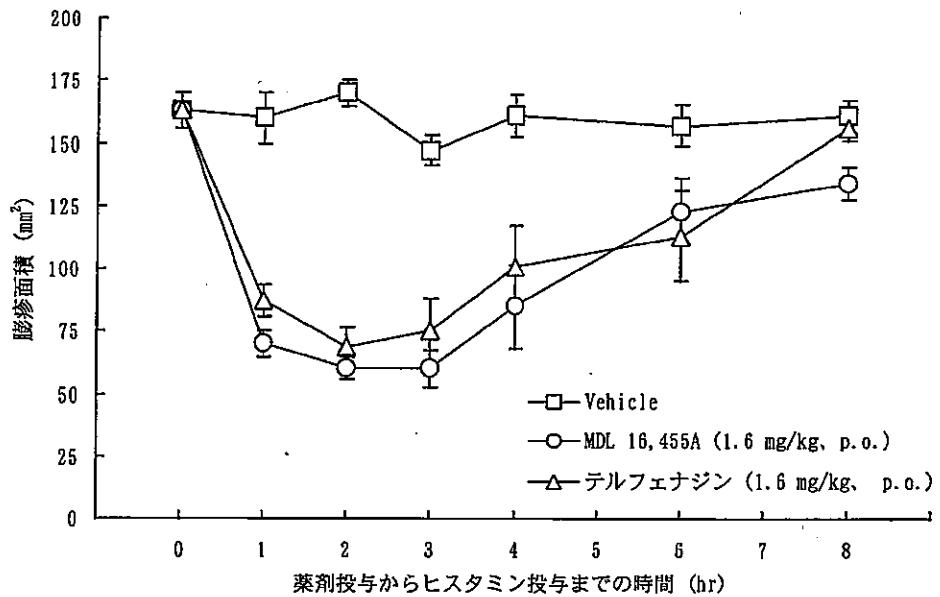
6) モルモットのヒスタミン誘発皮膚膨疹に対する作用

ケタミン及びキシラジン麻酔下で Hartley 系雄モルモットの背部皮内にヒスタミン $1\mu\text{g}/\text{site}$ を投与した。その直後に 1% エバンスブルー溶液 1mL を静脈内に投与した。20 分後に動物を放血死させ、背部皮膚を剥離し、ヒスタミン皮内投与により生じたエバンスブルー漏出部位の直径を測定し、面積を求めた。MDL 16,455A 及びテルフェナジンは 0.4~3.2mg/kg をヒスタミン皮内投与の 2 時間前に経口投与した。

MDL 16,455A (0.4~3.2mg/kg) の経口投与は、投与 2 時間後のヒスタミン誘発皮膚膨疹を用量依存的に抑制した(図ホ-14)。また、MDL 16,455A (1.6mg/kg) の膨疹抑制作用の経時的推移は、テルフェナジン (1.6mg/kg) のそれとほぼ同じで、投与 2 時間後に最大抑制を示し、その後、抑制作用は徐々に減弱した。(図ホ-15)。



図ホ-14 MDL 16,455A 及び テルフェナジン経口投与によるモルモットにおけるヒスタミン誘発皮膚膨疹抑制作用の用量反応曲線 (平均値±SE、n=6)



図木-15 MDL 16,455A 及びテルフェナジン経口投与のモルモットにおけるヒスタミン誘発皮膚膨瘻抑制作用の経時的推移
(平均値±SE, n=5)

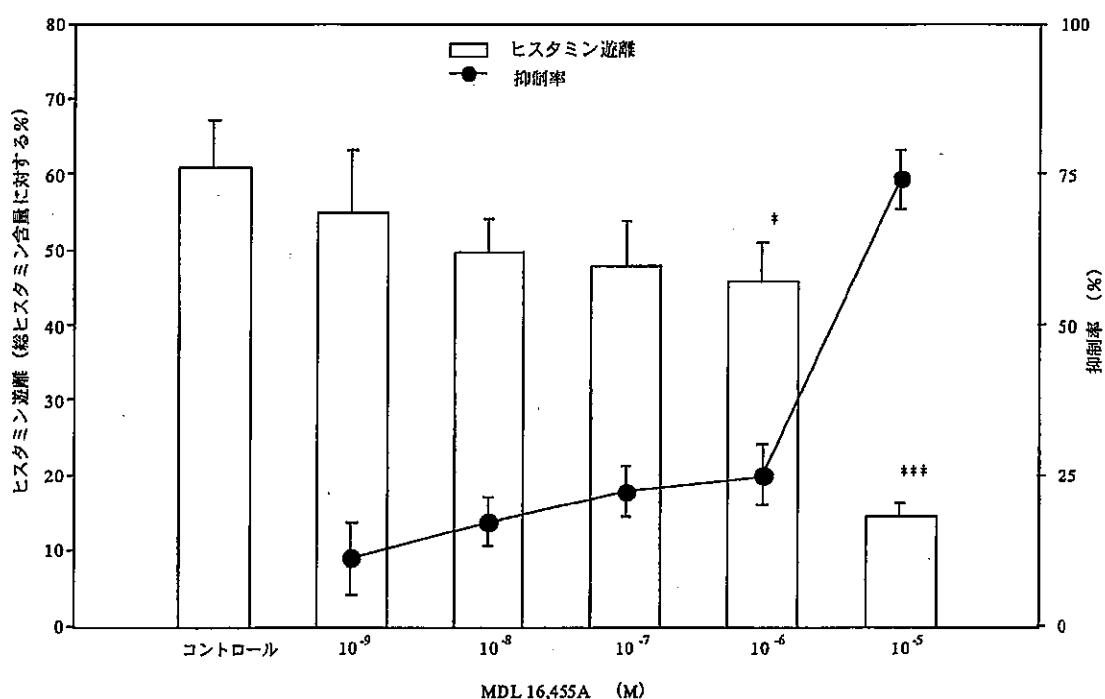
(2) ケミカルメディエーター遊離抑制作用

1) 健常人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離並びに健常人末梢血好酸球からのECP及びLTC₄遊離に対する作用

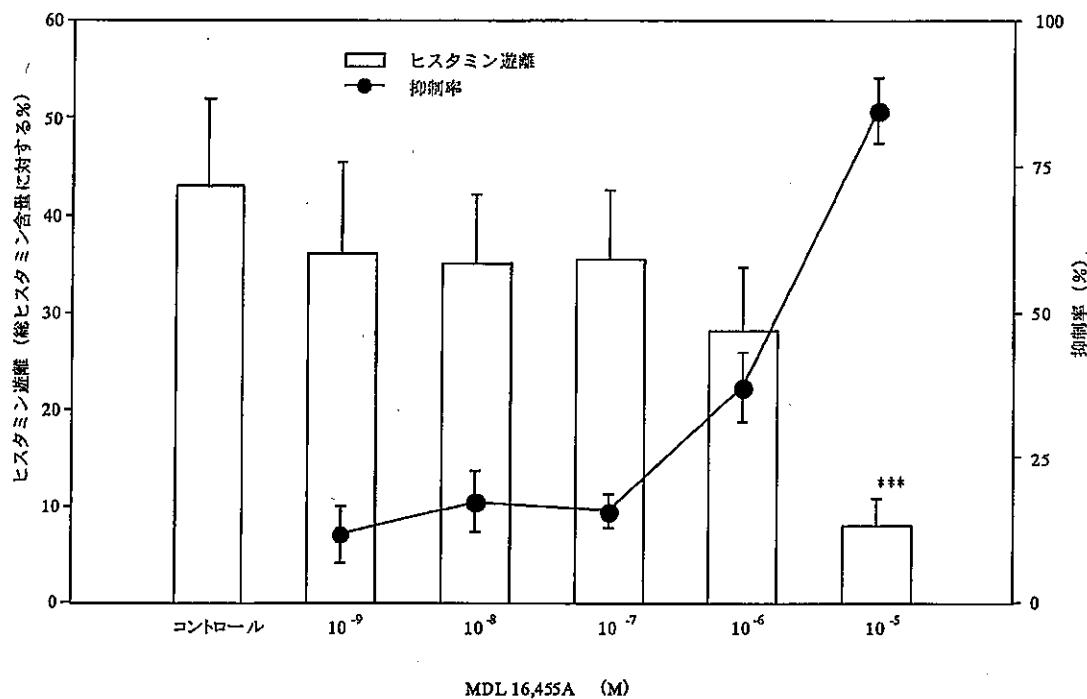
健常人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球を抗ヒト IgE 抗体で刺激し、遊離されるヒスタミンを蛍光分光光度計により測定した。また、健常人末梢血好酸球を A-23187 で刺激し、遊離される ECP 及び LTC₄ を ELISA 法により測定した。

MDL 16,455A は、抗ヒト IgE 抗体刺激による健常人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離を $1\mu M$ で $24.8 \pm 4.9\%$ 、 $10\mu M$ で $74.2 \pm 4.9\%$ (平均値±SE、n=6) 抑制した(図ホ-16)。同様に、抗ヒト IgE 抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離を $1\mu M$ で $37.2 \pm 5.9\%$ 、 $10\mu M$ で $84.6 \pm 5.6\%$ (平均値±SE、n=6) 抑制した(図ホ-17)。抗ヒト IgE 抗体刺激による健常人末梢血好塩基球からの IL-4 産生には影響しなかった。

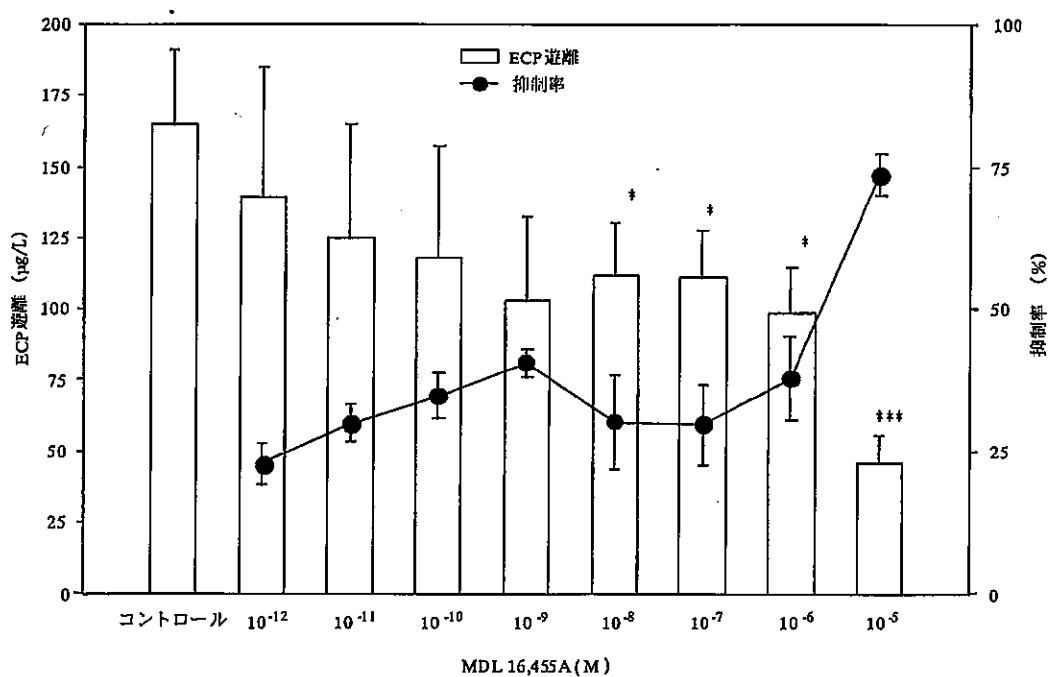
また、A-23187 刺激による健常人末梢血好酸球からの ECP 産生を $0.1\mu M$ で $29.6 \pm 7.2\%$ 、 $1\mu M$ で $37.7 \pm 7.4\%$ 、 $10\mu M$ で $73.6 \pm 3.5\%$ (平均値±SE、n=6-7) 抑制し(図ホ-18)、LTC₄ 遊離を $1\mu M$ で $47.3 \pm 6.0\%$ 、 $10\mu M$ で $52.0 \pm 7.0\%$ (平均値±SE、n=7) 抑制した(図ホ-19)。FMLP 刺激による健常人末梢血好酸球及び好中球の遊走に対する抑制作用は弱かった。



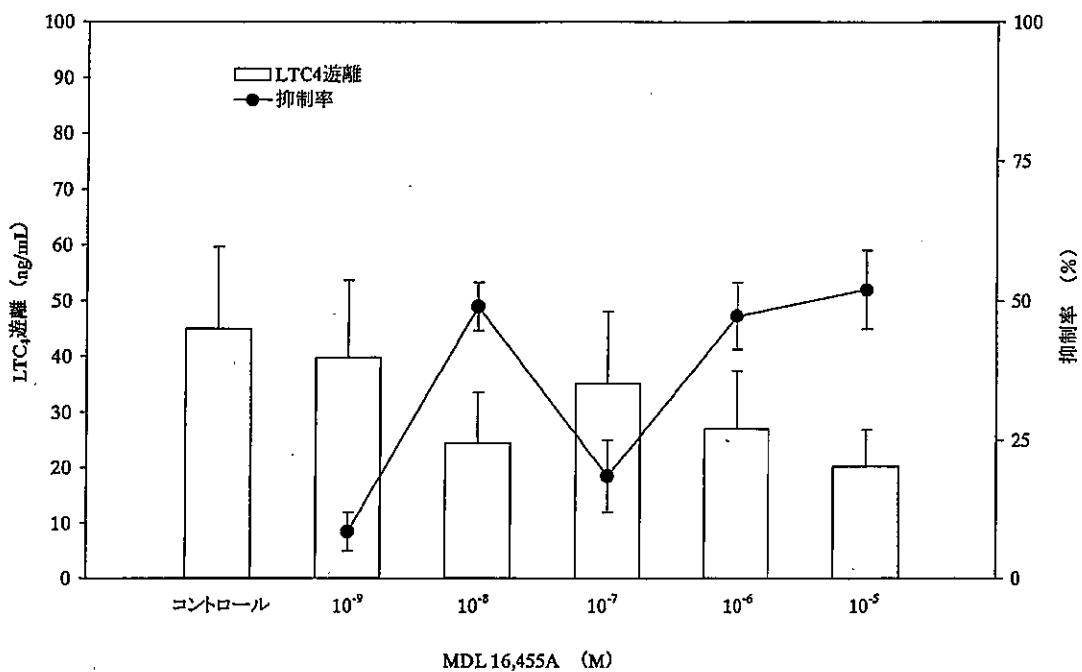
図ホ-16 抗ヒト IgE 抗体刺激による健常人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対する MDL 16,455A の効果
(平均値±SE、n=6、*: p<0.05、***: p<0.001、Williams 検定によるコントロール群との比較)



図ホ-17 抗ヒト IgE 抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からの
ヒスタミン遊離に対する MDL 16,455A の効果
(平均値±SE, n=5-6, ***: p<0.001, Williams 検定によるコントロール群との比較)



図ホ-18 A-23187 刺激による健常人末梢血好酸球からの ECP 産生に対する
MDL 16,455A の効果
(平均値±SE, n=3[10^{-12} - 10^{-9} M], n=6[10^{-5} M], n=7[その他]、
*: p<0.05、***: p<0.001、Williams 検定によるコントロール群との比較)

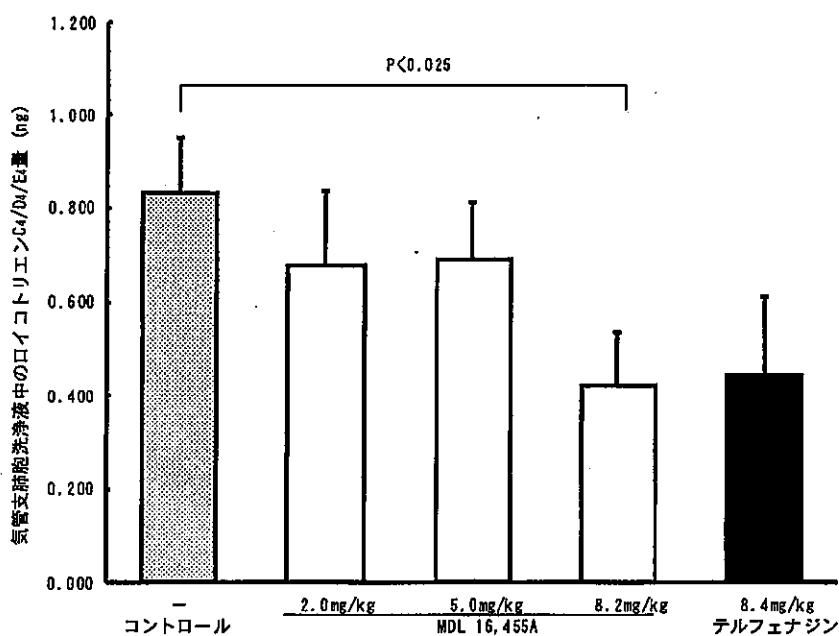


図木-19 A-23187 刺激による健常人末梢血好酸球からの LTC₄遊離に対する
MDL 16,455A の効果
(平均値±SE、n=5[10⁻⁷M]、n=6[10⁻⁹M]、n=7[その他])

2) 能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息モデルにおける気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のケミカルメディエーター量に対する作用

Hartley 系雄モルモットに OVA (10mg/kg) と Alum (300mg/kg) の混液を腹腔内投与し能動感作した。能動感作の 3 週間後にペントバルビタール麻酔下で OVA (1mg/kg) を静脈内投与し惹起される気道抵抗の上昇を測定した後、気管支肺胞洗浄を行い BALF 中のロイコトリエン量及びヒスタミン量を測定した。MDL 16,455A は 2, 5 及び 8.2mg/kg を抗原投与の 70 分前に経口投与した。テルフェナジンは 8.4mg/kg を抗原投与の 160 分前に経口投与した。

MDL 16,455A (8.2mg/kg, p.o.) は、抗原誘発気道抵抗上昇を抑制すると同時に、BALF 中に遊離するロイコトリエン量を減少させた(図ホ-20)。一方、ヒスタミン量には影響を及ぼさなかった。



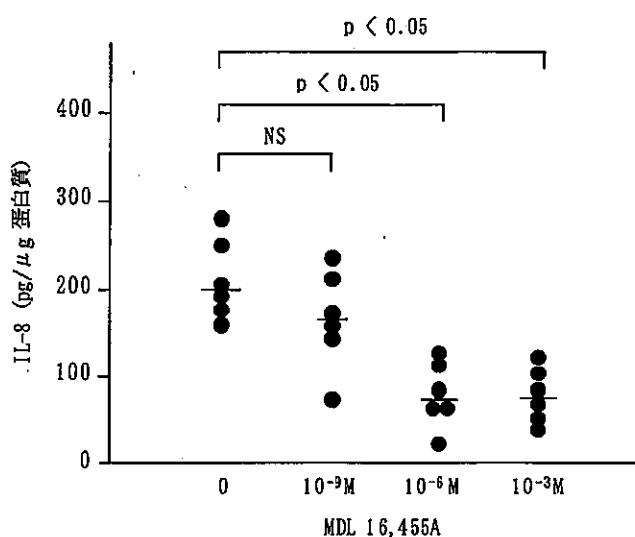
図ホ-20 MDL 16,455A 及びテルフェナジン経口投与のモルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおける BALF 中のロイコトリエン量に対する効果
(平均値±SE, n=12[対照群及び MDL 16,455A 8.2mg/kg 群], n=8[その他], Student の t 検定による対照群と MDL 16,455A 8.2mg/kg 群との比較, MDL 16,455A の用量を要因とする一元配置分散分析で有意差なし)

(3) 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用

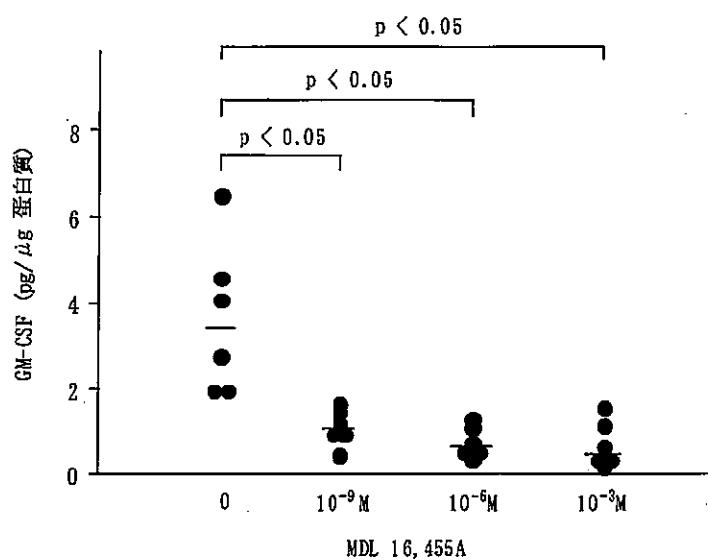
1) 活性化好酸球により誘発される鼻粘膜上皮細胞からの炎症性サイトカイン及び細胞接着分子の遊離並びに好酸球の遊走、接着に対する作用

季節性アレルギー性鼻炎患者から単離した鼻粘膜上皮細胞をオプソニン処理ラテックスビーズで活性化したヒト好酸球とともに培養し、鼻粘膜上皮細胞間隙の透過性、培養上清中に遊離される炎症性サイトカイン、sICAM-1 及び ECP を測定した。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及びヒト血管内皮細胞への接着を測定した。

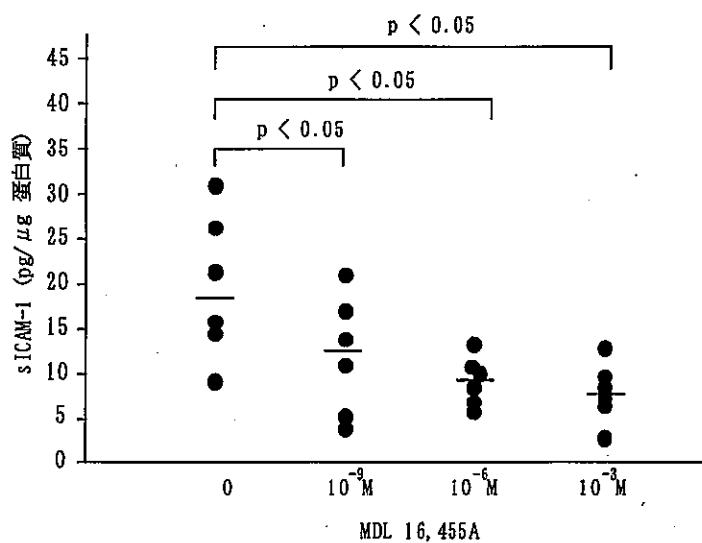
MDL 16,455A (10^{-9} ~ 10^{-3} M) は、活性化好酸球とともに培養した鼻粘膜上皮細胞における IL-8 及び GM-CSF の産生、sICAM-1 の発現を抑制した(図ホ-21~23)。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及び血管内皮細胞への接着も抑制した(図ホ-24、25)。活性化好酸球により惹起される鼻粘膜上皮細胞間隙の透過性亢進、上皮細胞存在下でのラテックスビーズ刺激による好酸球からの ECP 遊離及び活性化好酸球存在下での上皮細胞における RANTES 産生に対する抑制作用は弱かった。



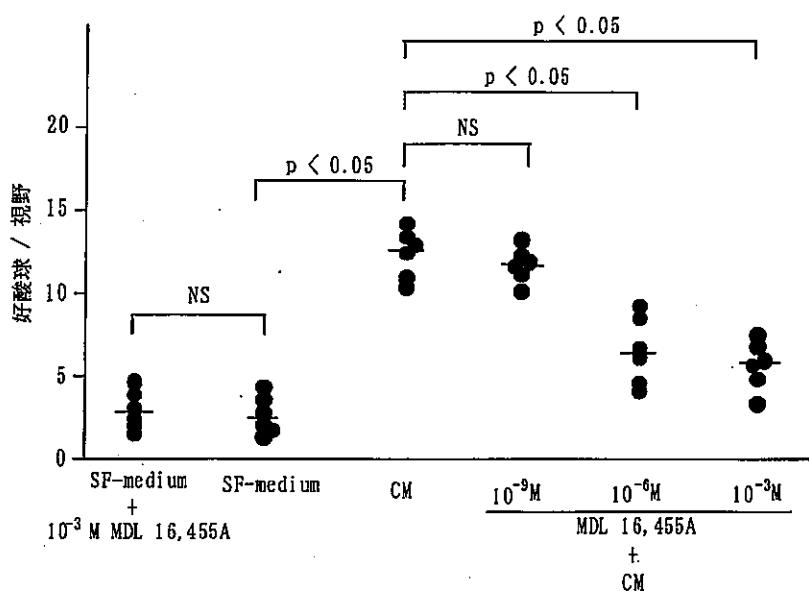
図ホ-21 活性化ヒト好酸球と共に培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来 単離鼻粘膜上皮細胞からの IL-8 遊離に対する MDL 16,455A の効果
(個別データと中央値、n=6、補正した Mann-Whitney 検定、NS : p>0.05)



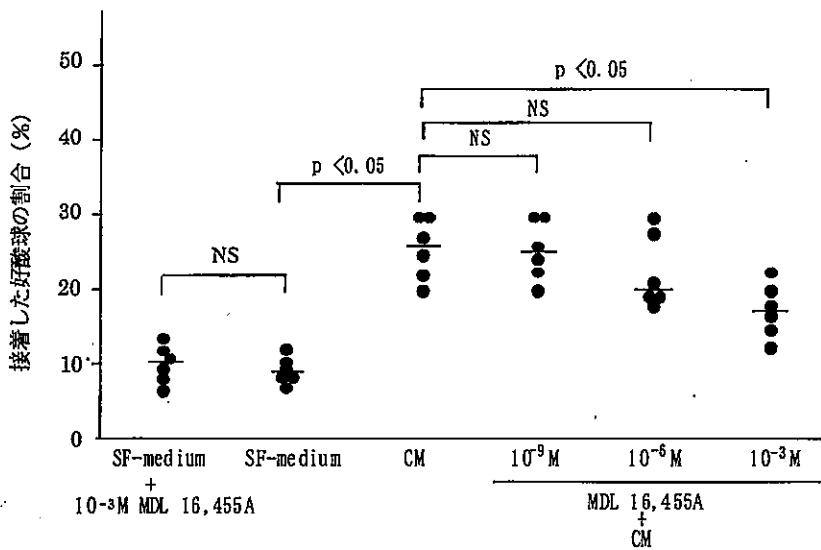
図ホ-22 活性化ヒト好酸球と共に培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの GM-CSF 遊離に対する MDL 16,455A の効果
(個別データと中央値、n=6、補正した Mann-Whitney 検定)



図ホ-23 活性化ヒト好酸球と共に培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの sICAM-1 発現に対する MDL 16,455A の効果
(個別データと中央値、n=6、補正した Mann-Whitney 検定)



図木-24 季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞培養上清（CM）により誘発される好酸球の遊走に対するMDL 16,455Aの効果
(個別データと中央値、n=6、補正したMann-Whitney検定、SF-medium: 無血清培地、NS: p>0.05)



図木-25 季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞培養上清（CM）により誘発される好酸球のヒト血管内皮細胞への接着に対するMDL 16,455Aの効果
(個別データと中央値、n=6、補正したMann-Whitney検定、SF-medium: 無血清培地、NS: p>0.05)

(4) 他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性

種々の膜結合型受容体に対するMDL 16,455Aの親和性を検討した。

アドレナリン α_1 、 α_2 、 β 受容体、ムスカリーン m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 受容体、セロトニン5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受容体、タキキニンNK₁、NK₂受容体及びL型カルシウムチャネルに対するMDL 16,455Aの親和性は極めて低かった(表ホー8)。

表ホー8 MDL 16,455A の各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性

| 受容体／イオンチャネル | IC ₅₀ (μM) |
|--|-----------------------|
| ヒスタミン H ₁ | 0.341±0.070* |
| アドレナリン α_1 | >10 |
| | >10 |
| | >10 |
| ムスカリーン m_1 m_2 m_3 m_4 m_5 | >10 |
| | >10 |
| | >10 |
| | >10 |
| | >10 |
| セロトニン 5-HT _{1A} 5-HT _{2A} | >10 |
| | >10 |
| L型カルシウムチャネル | >10 |
| タキキニン NK ₁ NK ₂ | >10 |
| | >10 |

* : Ki 値より算出 (平均値±SE)

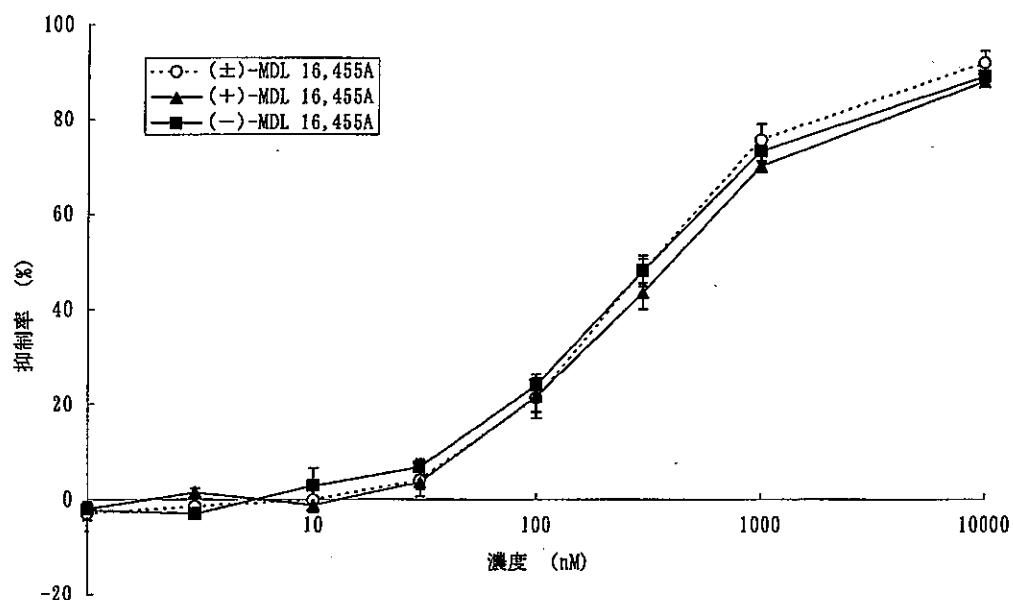
3. 光学異性体の薬理試験

MDL 16,455A は、不斉炭素 1 個を有するため、2 種の光学異性体が存在するが、それらの薬効に大きな差は認められなかった。

(1) 抗ヒスタミン作用

1) ヒスタミン H_1 受容体に対する親和性

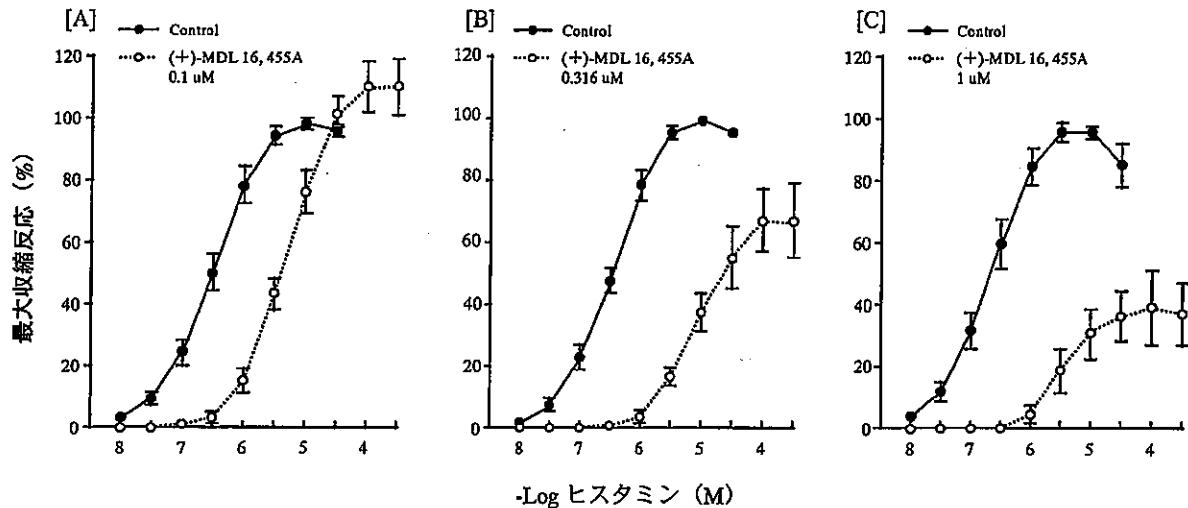
(\pm)-, (+)-及び(-)-MDL 16,455A は、ラット大脳皮質のヒスタミン H_1 受容体で ^3H -ピリラミンと拮抗し、その K_i 値は、それぞれ 176 ± 36 、 170 ± 6 及び $152 \pm 9\text{nM}$ (平均値 \pm SE、 $n=4-5$) であった(図木-26)。



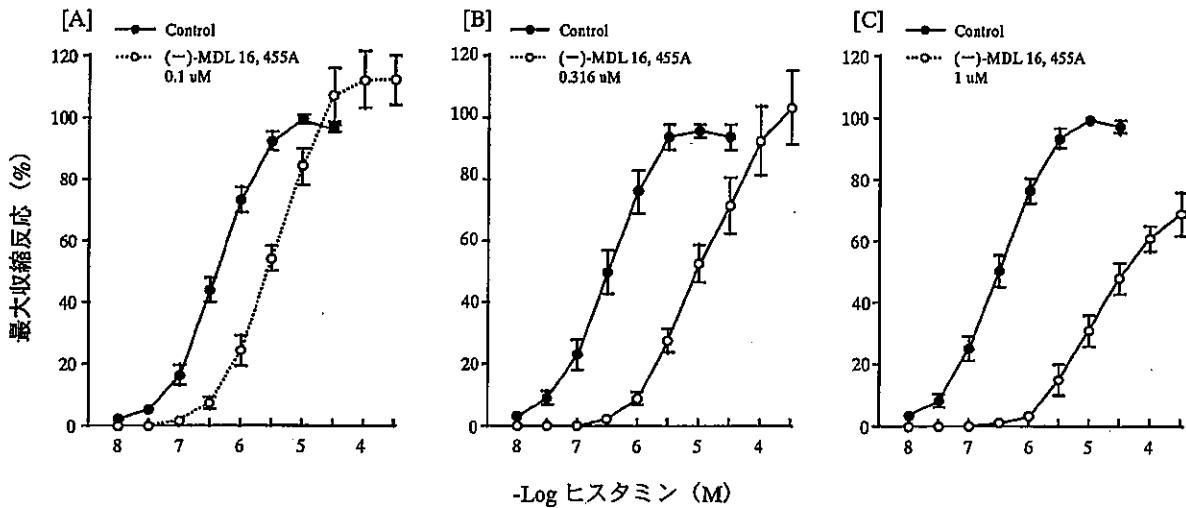
図木-26 MDL 16,455A 及びその光学異性体のヒスタミン H_1 受容体に対する親和性
(平均値 \pm SE、 $N=4-5$)

2) モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対する作用

(+)-及び(-)-MDL 16,455A は、モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮を抑制した(図ホー27、28)。



図ホー27 モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対する (+)-MDL 16,455A の効果
(平均値±SE, n=5)



図ホー28 モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対する (-)-MDL 16,455A の効果
(平均値±SE, n=5)

3) モルモットのヒスタミン誘発皮膚膨疹に対する作用

(±)-、(+)及び(-)-MDL 16,455A をそれぞれ 0.4~3.2mg/kg 経口投与し、投与 2 時間後におけるヒスタミン膨疹に対する作用を検討した。

(+)-及び(-)-MDL 16,455A は用量依存的にヒスタミン膨疹を抑制し、その効力は(±)-MDL 16,455A と同等であった。

(2) 他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性

種々の膜結合型受容体に対する(+)-及び(-)-MDL 16,455A の親和性を検討した。

アドレナリン α_1 、 α_2 、 β 受容体、ムスカリーン m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 受容体、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受容体及び L 型カルシウムチャネルに対する(+)-及び(-)-MDL 16,455A の親和性は、(±)-MDL 16,455A と同様に極めて低かった(表ホー9)。

表ホー9 光学異性体の各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性

| 受容体／イオンチャネル | IC ₅₀ (μM) | | |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| | (±)-MDL 16,455A | (+)-MDL 16,455A | (-)-MDL 16,455A |
| ヒスタミン H ₁ | 0.341±0.070* | 0.330±0.012* | 0.295±0.017* |
| アドレナリン α_1 | >10 | >10 | >10 |
| α_2 | >10 | >10 | >10 |
| β | >10 | >10 | >10 |
| ムスカリーン m_1 | >10 | >10 | >10 |
| m_2 | >10 | >10 | >10 |
| m_3 | >10 | >10 | >10 |
| m_4 | >10 | >10 | >10 |
| m_5 | >10 | >10 | >10 |
| セロトニン 5-HT _{1A} | >10 | >10 | >10 |
| 5-HT _{2A} | >10 | >10 | >10 |
| L 型カルシウムチャネル | >10 | >10 | >10 |

* : Ki 値より算出 (平均値±SE)

II. 一般薬理試験

総 括

MDL 16,455A の一般薬理作用及び心臓に対する安全性薬理作用並びにその光学異性体の遅延整流カリウムチャネルに対する作用を、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌを用いた *in vivo* 試験及び培養細胞を用いた *in vitro* 試験を行って検討した。試験実施に当たっては、現行の一般薬理試験ガイドラインに準じて、各項目について行ったが、投与経路に関しては、ラットにおいて臨床投与経路である経口投与で吸収率が 30% であり、また、経口投与と静脈内投与時における放射能の AUC 比が 3.5~3.8% にすぎないこと、更には MDL 16,455A は生体内でほとんど代謝されないことから、静脈内及び腹腔内投与経路を用いて実験を行った。

その結果、*in vitro* におけるパッチクランプ法を用いた試験で、MDL 16,455A は遅延整流カリウムチャネル Kv1.5、HERG 及び一過性外向きカリウムチャネル Kv4.3 に対して極めて弱い阻害作用を示したのみであった。また、イヌを用いた毒性試験では、ヒトの血漿中 Cmax の 100~200 倍の MDL 16,455 値に達した時でさえ、心電図に異常はみられず、QT 及び QTc 間隔延長、心室性不整脈等の心臓作用を惹起することはなかった。更に、ウサギ及びモルモットを用いた試験においても、QTc 間隔の延長は示さず、臨床上懸念される心臓への作用は認められなかった。その他の *in vitro* 試験では平滑筋に対する弛緩作用、溶血作用が認められた。

MDL 16,455A は腹腔内投与試験において、自発運動抑制、胃液分泌抑制、Na⁺及び Cl⁻排泄増加等を示した。投与経路に違いはあるが、いずれの変化も臨床投与用量の 5~15 倍あるいはそれ以上の用量を腹腔内に投与した時に発現したものであり、臨床上問題となる変化ではなかった。静脈内投与において、子宮自動運動の増大が軽度にみられた。中枢神経系に対する作用、血液凝固系への作用、血小板凝集に対する作用は認められなかった。

MDL 16,455A の光学異性体では (+)-MDL 16,455A 及び (-)-MDL 16,455A 共に遅延整流カリウムチャネルに対する極めて弱い阻害作用を示したが、両者間に阻害作用に差は認められなかった。

1. 一般薬理作用

(1) 一般症状及び行動に対する作用

MDL 16,455A の 400 及び 800mg/kg をマウスの腹腔内に投与すると、自発運動の抑制及び呼吸数減少が観察されたが、200mg/kg 以下では影響は認められなかった。ラットへの 300mg/kg 腹腔内投与では耳介の白色化、苦悶反応及び体温下降が発現し、薬物投与 3 時間で 4 例中 1 例が死亡、更に投与後 2 日目及び 3 日目にそれぞれ 1 例が死亡した。

(2) 中枢・体性神経系に対する作用

MDL 16,455A の 30mg/kg をマウスの腹腔内に投与すると、自発運動量の減少が観察されたが、麻酔作用(ペントバルビタール睡眠時間)、痙攣作用、鎮痛作用、協調運動、抗うつ作用、抗ドーパミン作用、抗セロトニン作用に対しては MDL 16,455A の様々な用量をマウスの腹腔内あるいは皮下に投与しても影響はみられなかった。更に、静脈内投与によるウサギの自発脳波及び点眼によるモルモットの角膜反射に対しても影響を及ぼさなかった。モルモットの皮内に 0.8 及び 1.6% の MDL 16,455A 溶液を投与すると皮膚収縮反射を抑制し、24 時間後には皮膚の硬化をもたらした。

(3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

MDL 16,455A の 100 μ M では、ウサギ摘出回腸の自動運動収縮力の軽度抑制、モルモット摘出気管の固有張力減少及び塩化カリウム収縮に対する軽度抑制が認められ、また、100 μ M 以上ではウサギ摘出血管の塩化カリウム収縮に対する軽度抑制が認められた。未経産及び妊娠ラットに MDL 16,455A の 3mg/kg を静脈内投与したとき、子宮の自動運動が軽度に増大した。その他、MDL 16,455A はモルモット摘出気管におけるカルバコール収縮並びに摘出回腸におけるアセチルコリン、塩化カルシウム及び塩化バリウム収縮には影響を与せず、腹腔内投与時のマウスの瞳孔径や静脈内投与時の麻酔イヌの自律神経作動性の血圧、心拍数、後肢血管灌流圧に対しても影響を及ぼさなかった。

(4) 呼吸器・循環器系に対する作用

MDL 16,455A は呼吸器系には何ら影響を与えなかった。循環器系については麻酔イヌに MDL 16,455A の 3mg/kg を静脈内投与したが、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。モルモットの摘出灌流心臓標本では MDL 16,455A の 300 μ g で冠血流量の増加が観察された。

(5) 消化器系に対する作用

MDL 16,455A の 10mg/kg をラットの腹腔内に投与すると胃液分泌を抑制したが、唾液分泌、胃腸管の自動運動、胃収縮運動には影響を及ぼさなかった。

(6) 水及び電解質代謝に対する作用

MDL 16,455A の 30mg/kg をラットの腹腔内に投与すると Na^+ 及び Cl^- 排泄の増加が認められた。

(7) その他の薬理作用

高濃度の MDL 16,455A はサポニンの 1/31 程度の溶血作用 (EC_{50} : 0.15%) を示したが、血液凝固系並びに血小板凝集には影響を及ぼさなかった。

表木-10(1) 一般薬理作用一覧表

| 試験項目 | | 実験方法 | 動物種性(例数) | 投与経路 | 投与量 | 試験成績 |
|--|------------------------|---|----------------|--------------------------|---|--|
| 一般症状及び行動に対する作用 | 一般症状及び行動 多次元観察法 | | マウス 雄(3) | 腹腔内 | 50mg/kg 100 " " 200 " " 400 " " 800 " | 200mg/kg 以下: 影響なし 400mg/kg 以上: 自発運動抑制及び呼吸数減少 |
| | | | ラット 雄(4) | 腹腔内 | 10mg/kg 30 " " 100 " " 300 " | 30mg/kg 以下: 影響なし 100mg/kg: 投与翌日に体重増加抑制 300mg/kg: 耳介の白色化、体温下降及び苦悶反応発現、投与 3 時間以内に 1 例その後 2 例死亡 |
| 中枢 ・ 体 性 神 經 系 に 對 す る 作 用 | 自発運動量 | 水平移動運動量測定装置 | マウス 雄(9~10) | 腹腔内 | 3mg/kg 10 " " 30 " | 10mg/kg 以下: 影響なし 30mg/kg: 投与 20~30 分後自発運動量減少 |
| | 麻酔作用 | ペントバルビタール睡眠時間 | マウス 雄(10) | 腹腔内 | 3mg/kg 10 " " 30 " | 影響なし |
| | 痙攣作用 | 電撃、ベンチレンテトラゾール、ストリキニーネ及び3-メルカプトブロピオン酸誘発痙攣 | マウス 雄(5) | 腹腔内 | 200mg/kg | 影響なし |
| | 鎮痛作用 (痛覚) | ホットプレート法 | マウス 雄(3) | 腹腔内 | 400mg/kg 800 " | 影響なし |
| | | 酢酸ライジング法 | マウス 雄(5) | 皮下 | 200mg/kg | 影響なし |
| | 協調運動 | 回転棒遂行能 | マウス 雄(10) | 腹腔内 | 3mg/kg 10 " " 30 " | 影響なし |
| | 抗うつ作用 | Ro4-1284 誘発体温下降 | マウス 雄(5) | 腹腔内 | 25mg/kg 50 " | 25mg/kg: 影響なし 50mg/kg: 体温下降抑制 (5 例中 1 例) |
| | | レセルビン誘発眼瞼下垂 | マウス 雄(5) | 腹腔内 | 200mg/kg | 影響なし |
| | 抗ドーパミン作用 | 密集状態下でのアンフェタミン誘発致死 | マウス 雄(4) | 腹腔内 | 25mg/kg | 影響なし |
| | 抗 5-HT ₂ 作用 | ジメチルトリプタミン誘発頭振り行動 | マウス 雄(5) | 腹腔内 | 200mg/kg | 影響なし |
| | 自発脳波 | 大脳皮質及び海馬 | ウサギ 雄(2) | 静脈内 | 0.3mg/kg 1 " " 3 " | 影響なし |
| 局所麻醉作用 | 角膜反射 | モルモット 雄(4) | 点眼 | 0.8% 1.6 " " 3.2 " | 影響なし | |
| | 皮膚収縮反応 | モルモット 雄(4) | 皮内 | 0.4% 0.8 " " 1.6 " | 0.4 %: 影響なし 0.8 %以上: 皮膚収縮反射抑制、24 時間後皮膚の硬化 | |

表末-10(2) 一般薬理作用一覧表

| 試験項目 | | 実験方法 | 動物種性(例数) | 投与経路 | 投与量 | 試験成績 |
|------------------|--|---------------------------|----------------|-----------------|---|---|
| 自律神経系及び平滑筋に対する作用 | 摘出回腸 | 自動運動 | ウサギ雄(5) | <i>in vitro</i> | 10μM 30 " 100 " | 30μM 以下: 影響なし 100μM: 自動運動収縮力の軽度抑制 |
| | | アセチルコリン、塩化カルシウム及び塩化バリウム収縮 | モルモット雄(5) | <i>in vitro</i> | 0.1μM 0.316 " 1 " | 影響なし |
| | 摘出気管 | 固有張力 | モルモット雄(4) | <i>in vitro</i> | 1μM 10 " 100 " | 10μM 以下: 影響なし 100μM: 固有張力減少 |
| | | 塩化カリウム(30mM)収縮 | モルモット雄(4) | <i>in vitro</i> | 3μM 10 " 30 " 100 " | 10μM 以下: 影響なし 30μM 以上: 軽度弛緩 |
| | | カルバコール収縮 | モルモット雄(4) | <i>in vitro</i> | 3μM 10 " 30 " 100 " | 影響なし |
| | 摘出血管 | 塩化カリウム(30mM)収縮 | ウサギ雄(5) | <i>in vitro</i> | 10μM 30 " 100 " 300 " | 30μM 以下: 影響なし 100μM 以上: 軽度弛緩 |
| | 生体位子宮 | 未経産動物(未発情期) | ラット雌(5) | 静脈内 | 3mg/kg | 子宮自動運動(収縮力及び収縮頻度)の軽度増大 |
| | | 妊娠動物 | ラット雌(3) | 静脈内 | 3mg/kg | 妊娠中期子宮: 自動運動(収縮力及び収縮頻度)軽度増大 妊娠後期子宮: 影響なし |
| | 瞳孔径 | 実体顕微鏡観察 | マウス雄(8) | 腹腔内 | 3mg/kg 10 " 30 " | 影響なし |
| | フェニレフリン、チラミン、アセチルコリン、イソプロテノール及び総頸動脈閉塞の循環反応 | 麻酔下自律神経作動性による血圧及び心拍数変化 | イヌ雄(2) 雌(2) | 静脈内 | 0.147mg/kg 0.346 " 1.182 " (1.5時間注入) | 影響なし |
| | フェニレフリンによる灌流圧変化 | 麻酔下後肢血管灌流標本 | イヌ雄・雌(計 16) | 静脈内 | 0.03mg/kg 0.3 " 1 " 3 " | 影響なし |

表木-10(3) 一般薬理作用一覧表

| 試験項目 | | 実験方法 | 動物種性 (例数) | 投与経路 | 投与量 | 試験成績 |
|----------------|-------------------------------------|--|--------------------|----------------|--|--|
| 呼吸器・循環器系に対する作用 | 呼吸数及び呼吸深度、血圧、dp/dt max、心拍数及び大腿動脈血流量 | 麻酔下 | イヌ 雄(2) 雌(2) | 静脈内 | 0.3mg/kg 1 " " 3 " | 影響なし |
| | 血圧及び心拍数 | 麻酔下 | イヌ 雄(3) 雌(2) | 静脈内 | 0.03mg/kg 0.3 " " 1 " " 3 " | 影響なし |
| | 摘出心臓 | ランゲンドルフ法 (心収縮力、冠血流量) 心臓灌流標本 | モルモット 雄(5) | in vitro | 30μg 100 " " 300 " | 100μg 以下: 影響なし 300μg : 冠血流量増加 |
| | 血圧、心電図 | 麻酔下 動脈圧、心拍数、PR/QT間隔 | ウサギ 雄(5) | 静脈内 | 0.1mg/kg 0.2 " " 0.7 " " 2.0 " " 7.0 " " | 平均動脈圧に影響なし 心拍数に影響なし PR間隔及びQT間隔に影響なし |
| 消化器系に対する作用 | 胃液分泌 | 幽門結紮法 | ラット 雄(7) | 腹腔内 | 3mg/kg 10 " " 30 " | 3mg/kg : 影響なし 10mg/kg 以上: 用量依存的に胃液分泌の抑制 |
| | 唾液分泌(ピロカルピニン誘発) | ろ紙唾液スポット法 | マウス 雄(5) | 皮下 | 3mg/kg | 影響なし |
| | 生体位胃腸管の自動運動 | 胃内バルーン法 | モルモット 雄(4) | 静脈内 | 3mg/kg 10 " | 影響なし |
| | 生体位胃腸管の胃収縮運動 | 迷走神経電気刺激 | モルモット 雄(4) | 静脈内 | 3mg/kg 10 " | 影響なし |
| 水謝及び対電する質作用代用 | 尿量及び尿中電解質排出 | 尿量、尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ 排出量 | ラット 雄(5) | 腹腔内 | 3mg/kg 10 " " 30 " | 10mg/kg 以下: 影響なし 30mg/kg: Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄増加 |
| その他の薬理作用 | 溶血作用 | ヘパリン添加血液 | ウサギ 雄(5) | in vitro | 0.1~0.2% | 濃度依存的に溶血を惹起 (EC ₅₀ : 0.15%, 溶血作用としてはサポニンの1/31) |
| | 血液凝固系 | プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 | ラット 雄(5) | 腹腔内 ex vivo | 3mg/kg 10 " " 30 " | 影響なし |
| | 血小板凝集 | ADP 凝集 | ウサギ 雄(4) | in vitro | 1μM 10 " " 100 " | 影響なし |

2. MDL 16,455A の QTc 間隔延長の可能性に関する検討

テルフェナジンや同分類に属する類薬のいくつかは、代謝が障害された場合等にまれに心電図上 QTc 間隔を延長し、その結果、心室性細動、torsades de pointes ひいては心停止を来すなど心臓副作用に関連した変化を招来することが指摘されている。MDL 16,455A の開発にあたっては、*in vitro* 試験から二重盲検臨床比較試験まで広範囲にわたって安全性、特に QTc 間隔延長の有無について検討した。以下に *in vitro* 試験及び動物試験の結果を要約する。

- MDL 16,455A では、遅延整流カリウムチャネルの阻害作用が、QTc 間隔延長をもたらすと言われているテルフェナジンや同様の作用を有する類薬と比較して非常に弱かった。
- MDL 16,455A は 10^{-5} Mまでの濃度でナトリウムチャネル電流、カルシウムチャネル電流に対する阻害作用を示さなかった。
- 動物モデルを使用した試験において、テルフェナジン、アステミゾール、エバスチン及びエピナスチンは QTc 間隔の延長をもたらしたが、MDL 16,455A には QTc 間隔延長作用は認められなかった。イヌでの短期及び長期反復投与毒性試験において、MDL 16,455A 投与により MDL 16,455 の高い血中濃度が得られた場合であっても心電図には影響は無く、QTc 間隔の延長は観察されなかった。

(1) 電気生理学的検討

1) クローン化したヒト遅延整流カリウムチャネル(fHK Kv1.5)

ヒト心筋の遅延整流 K⁺チャネル(fHK Kv1.5)を発現させたヒト胎児腎培養細胞(HEK-293)を用いて、ほぼ同一条件下におけるパッチクランプ法により、第1回目にテルフェナジンと MDL 16,455A、第2回目にアステミゾールとロラタジン、第3回目にエバスチン、エピナスチン及びロラタジン活性代謝物について遅延整流 K⁺電流に及ぼす影響を測定した。エバスチン、テルフェナジン、ロラタジン、アステミゾール、ロラタジン活性代謝物及びエピナスチンは濃度依存的に遅延整流 K⁺電流を抑制し、IC₅₀ 値は各々 0.336、0.367、1.0、1.0~2.0、5.62 及び 5.75μM であった。MDL 16,455A には遅延整流 K⁺電流に及ぼす作用はほとんどみられず、IC₅₀ 値は 214μM であった(表ホ-11)。

表ホ-11 遅延整流 K⁺チャネル Kv1.5 電流の阻害作用

| 薬 剂 | IC ₅₀ 値(μM) |
|-------------|------------------------|
| エバスチン | 0.336 |
| テルフェナジン | 0.367 |
| ロラタジン | 1.0 |
| アステミゾール | 1.0~2.0 |
| ロラタジン活性代謝物 | 5.62 |
| エピナスチン | 5.75 |
| MDL 16,455A | 214 |

上記とほぼ同様の方法で遅延整流カリウムチャネルに対する阻害作用を(±)-MDL 16,455A の光学異性体である(+) -MDL 16,455A 及び(-) -MDL 16,455Aについて検討した結果、いずれも Kv1.5 電流の不活性化を徐々に加速したが、その阻害作用は極めて弱く、IC₅₀ 値は(+) -MDL 16,455A で 102μM、(-) -MDL 16,455A で 121μM を示し、両者共 100μM 以上であった。

2) クローン化したヒト遅延整流カリウムチャネル(HERG)及び一過性外向きカリウムチャネル(Kv4.3)に対する影響

ヒト遅延整流 K⁺チャネル(HERG)及び一過性外向き K⁺チャネル(Kv4.3)を発現させたマウス培養 L 細胞を用いて遅延整流 K⁺電流(I_{Kr})及び一過性外向き K⁺電流(I_{to})に及ぼす影響をパッヂクランプ法により測定した。HERG(I_{Kr})電流抑制はアステミゾール、テルフェナジンで強く、ロラタジン、ロラタジン活性代謝物(DCL)、MDL 16,455A では中等度であったが、セチリジンでは抑制作用は弱かった(表ホー12)。Kv4.3(I_{to})電流の抑制はテルフェナジン、ロラタジン、アステミゾール、ロラタジン活性代謝物では強く、MDL 16,455A 及びセチリジンでは抑制作用は弱かった(表ホー13)。

表ホー12 遅延整流 K⁺チャネル HERG
電流の阻害作用

| 薬 剤 | IC ₅₀ 値(μM) |
|------------------|------------------------|
| アステミゾール | 0.005 [n=4] |
| テルフェナジン | 0.035 [n=5] |
| ロラタジン | 15 [n=4] |
| ロラタジン活性代謝物(DCL*) | 19 [n=7] |
| MDL 16,455A | 30 [n=3] |
| セチリジン | >300 [n=5] |

* : デスカルボエトキシロラタジン

表ホー13 一過性外向き K⁺チャネル
Kv4.3 電流の阻害作用

| 薬 剤 | IC ₅₀ 値(μM) |
|-----------------|------------------------|
| テルフェナジン | 3 [n≥6]* |
| ロラタジン | 9 [n≥6] |
| アステミゾール | 17 [n≥6] |
| ロラタジン活性代謝物(DCL) | 22 [n≥6]** |
| MDL 16,455A | 112 [n≥6] |
| セチリジン | 336 [n≥6] |

* : 10μM では n=2、** : 200μM では n=5

更なる実験で、マウス L 細胞に発現させたヒト遅延整流 K⁺チャネル(HERG)における MDL 16,455A、ロラタジン及びエバスチンの抑制作用を検討した結果、HERG(I_{Kr})電流抑制の強さはエバスチン、ロラタジン、MDL 16,455A の順序であった(表ホー14)。

表ホー14 遅延整流 K⁺チャネル HERG 電流の阻害作用

| 薬 剤 | IC ₅₀ 値(μM) |
|-------------|------------------------|
| エバスチン | 0.083 [n=4~5] |
| ロラタジン | 2.8 [n=5~6] |
| MDL 16,455A | 22.8 [n=3] |

3) 心室筋細胞膜電流に対する作用

成熟モルモット及びラット新生児から摘出した心室筋細胞を用い、パッチクランプ法により膜電流に与える影響を調べた。テルフェナジンは内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1}) を濃度依存的に抑制し、 $1\ \mu M$ で抑制が現れ $10\ \mu M$ では確実に抑制した。この作用は可逆的であった。更に、 $10\ \mu M$ のテルフェナジンでは、 Na^+ 電流 (I_{Na})、 Ca^{2+} 電流 (I_{Ca}) 及び遅延整流 K^+ 電流 (I_K) も抑制し、その作用は不可逆的であった。これに対し、MDL 16,455A は $10\ \mu M$ で遅延整流 K^+ 電流をわずかに抑制したが、 Na^+ 電流及び Ca^{2+} 電流に対しては影響を及ぼさなかった。

4) 変異 HERG チャネルに対する作用

MDL 16,455A で治療中に心室性頻脈を起こしたと報告された (Lancet 353:980, 1999 (March 20)) 患者から得られた試料を用いて DNA 配列を分析した結果、HERG に変異が認められた。この変異 HERG を用いてアフリカツメガエルの卵母細胞に変異 HERG チャネルを発現させ、変異 HERG チャネルと wild-type HERG チャネルに対するテルフェナジン及び MDL 16,455A の作用の検討を行なった。テルフェナジンは変異 HERG チャネルと wild-type HERG チャネルいずれのチャネルに対しても抑制作用を示したが、MDL 16,455A ではいずれのチャネルに対しても抑制は認められなかった。

(2) 動物における QT 及び QTc 間隔への影響

1) イヌを用いた試験

無麻酔無拘束イヌに MDL 16,455A の 3mg/kg 及びテルフェナジンの 1mg/kg を 1 日 2 回、5 日連続経口投与後、1 週間の休薬期間を設けて更に MDL 16,455A の 10mg/kg 及びテルフェナジンの 3mg/kg、次いでそれぞれの 30 及び 10mg/kg を同様の方法で段階的に增量して投与し、心臓への作用を検討した。MDL 16,455A では 30mg/kg を 1 日 2 回、5 日間投与しても、QTc 間隔の延長はみられなかった。この時の血漿中 MDL 16,455 濃度は投与後 1.5 時間で 4,382.2ng/mL を示した。テルフェナジンでは 3mg/kg の 1 日 2 回、5 日間投与並びに 10mg/kg の 1 日 2 回、3 日間投与で QTc 間隔が延長した。QTc 間隔延長を示したテルフェナジンの 3mg/kg の 1 日 2 回、5 日間投与後の MDL 16,455 及びテルフェナジンの血漿中濃度は投与後 1.5 時間でそれぞれ 420.0 及び 22.9ng/mL であった。MDL 16,455A の 30mg/kg の 5 日間投与後に得られた MDL 16,455 の濃度 4,382.2ng/mL はテルフェナジン投与で QT 及び QTc 間隔が延長した時の血漿中 MDL 16,455 濃度(420ng/mL)の約 10 倍の濃度であり、更に、臨床用量での日本人健常成人における反復投与時(60mg を 1 日 2 回投与)の Cmax(315ng/mL)より約 14 倍高い濃度であった(表ホー15)。

表ホー15 イヌにおける MDL 16,455A 及びテルフェナジン投与後の血漿中
MDL 16,455 及びテルフェナジン濃度(投与終了後 1.5 時間)

| 薬 剤 | 血漿中 MDL 16,455 濃度 (ng/mL) | 血漿中テルフェナジン濃度 (ng/mL) |
|---|------------------------------|-------------------------|
| MDL 16,455A 30mg/kg (1 日 2 回 5 日間投与) | 4,382.2±701.4 | — |
| テルフェナジン 3mg/kg (1 日 2 回 5 日間投与) | 420.0±49.6 | 22.9±3.4 |

平均±SE

MDL 16,455A を用いたイヌの 1 カ月間反復投与毒性試験並びに 6 カ月間反復投与毒性試験において、高用量(803 あるいは 900mg/kg/日)を経口投与して各個体の心電図及び MDL 16,455 の血漿中濃度を測定した。6 カ月間反復投与毒性試験では 1、31、90 及び 178 日目に心電図測定を実施したが、何ら心電図には異常は認められず、QT 及び QTc 間隔を延長を示す結果は得られなかった。投与後 183 日目の血漿中 MDL 16,455 濃度(Cmax)は雄で 48,800ng/mL、雌で 50,200ng/mL を示し、上記臨床用量での Cmax のそれぞれ 155 倍及び 159 倍であった。1 カ月投与試験においても、心電図に異常は認められなかった(表ホー16)。

表ホ-16 MDL 16,455A のイヌ反復投与毒性試験における血漿中 MDL 16,455 濃度

| 試験の種類 | MDL 16,455 濃度(ng/mL) | | イヌ/人 Cmax*比 | |
|--|----------------------|--------|-------------|-----|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 1カ月毒性試験 803mg/kg/日 (267.7mg/kg を1日3回で29日目) | 65,357 | 72,885 | 207 | 231 |
| 1カ月毒性試験 900mg/kg/日 (不純物毒性) (300mg/kg を1日3回で29日目) | 36,446 | 42,168 | 116 | 134 |
| 6カ月毒性試験 900mg/kg/日 (300mg/kg を1日3回で183日目) | 48,800 | 50,200 | 155 | 159 |

* : 日本人健常成人における反復投与時 Cmax 値(60mg を1日2回投与後の値 : 315ng/mL)

以上の結果から、QT 及び QTc 間隔の延長はテルフェナジンに起因するものであり、MDL 16,455 は関与していないことが明らかとなった。

2) ウサギを用いた試験

麻酔下にて MDL 16,455A の 3 及び 10mg/kg を静脈内に 1 時間持続注入して、心臓への影響を検討した結果、10mg/kg 投与によっても QT あるいは QTc 間隔、心拍数、血圧に影響を与えたなかった。この時の MDL 16,455 の血漿中濃度は投与開始 1 時間後に 9,777ng/mL を示した。静脈内にテルフェナジンを持続注入すると 1mg/kg 投与で QT 及び QTc 間隔が延長し、収縮期血圧が低下したが、心拍数、拡張期及び平均血圧への影響は認められなかった。この時の MDL 16,455 及びテルフェナジンの血漿中濃度はそれぞれ 83.5 及び 135.0ng/mL であった。MDL 16,455A 投与後の血漿中 MDL 16,455 の濃度はテルフェナジン投与で QT 及び QTc 間隔が延長した時の血漿中 MDL 16,455 濃度 83.5ng/mL より 117 倍高い濃度であり、また、臨床用量で得られた Cmax (315ng/mL) より 31 倍高い値を示した(表ホ-17)。

表ホ-17 ウサギにおける MDL 16,455A 及びテルフェナジン投与後の血漿中 MDL 16,455 及びテルフェナジン濃度(投与開始 1 時間後)

| 薬剤 | 血漿中 MDL 16,455 濃度 (ng/mL) | 血漿中テルフェナジン濃度 (ng/mL) |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| MDL 16,455A 10mg/kg (1 時間持続注入) | 9,777±2,240 | — |
| テルフェナジン 1mg/kg (1 時間持続注入) | 83.5±13.8 | 135.0±12.4 |

平均±SE

更に、麻酔下にてテルフェナジン(0.1、0.2、0.7 及び 2.0mg/kg)、MDL 16,455A(0.1、0.2、0.7、2.0 及び 7.0mg/kg)、エバスチン(0.1、0.2、0.7、2.0 及び 7.0mg/kg)、エピナスチン(0.1、0.2、0.7、2.0 及び 7.0mg/kg)をそれぞれ累積的に静脈内投与した。心拍数を 325 bpm に固定し

たとき、テルフェナジン及びエバスチンは 2mg/kg の投与で QT 間隔をそれぞれ 19% 及び 10% 延長させ、エピナスチンは 7mg/kg の投与で 15% 延長させた。しかしながら、MDL 16,455A は 7mg/kg の投与でも QT 間隔に影響を与えたなかった（表ホー-18）。

表ホー-18 心拍数 325 bpm での QT 間隔延長度合い

| 薬剤 | QT 間隔の延長度合い(%) |
|--------------------|----------------|
| テルフェナジン 2mg/kg | 19 |
| エバスチン 2mg/kg | 10 |
| エピナスチン 7mg/kg | 15 |
| MDL 16,455A 7mg/kg | 延長せず |

各薬物を 15 分間隔で漸増投与（累積投与量はテルフェナジン及びエバスチンが 3mg/kg エピナスチン及び MDL 16,455A が 10mg/kg）

以上のごとく、ウサギを用いた実験結果から、テルフェナジン投与でみられる QTc 間隔の延長が MDL 16,455A 投与によっても引き起こされるという可能性はほとんど無いものと考えられた。

3) モルモットを用いた試験

Hey J.A. らは第二世代抗ヒスタミン薬の心臓に対する作用を検討した結果を報告した。モルモットを用いた実験モデルにおいて、アステミゾール、エバスチン及びテルフェナジンはそれぞれ抗ヒスタミン作用を発現する用量の 1～4 倍の用量で QTc 間隔を著明に延長した。対照的にテルフェナジン、アステミゾール及びエバスチンの主要代謝物である MDL 16,455 (100mg/kg, iv)、ノルアステミゾール (20mg/kg, iv) 及びカレバスチン (50mg/kg, iv) はほとんど心電図に影響を及ぼさなかった。セチリジン (20mg/kg, iv) も心電図への影響はみられなかった。

Gras J. らは Hey J.A. らが作り出したモルモットの実験モデルを用いて QTc 間隔の延長をテルフェナジン、ロラタジン及びそれらの代謝物である MDL 16,455、デスカルボキシロラタジン (DC-ロラタジン) について検討した。テルフェナジンは 12.5mg/kg の静脈内投与後 15 分で QTc 間隔を 48msec 有意に延長させたが、MDL 16,455A の 50mg/kg の静脈内投与では QT 間隔延長作用はみられなかった。ロラタジンの静脈内投与では有意な差ではなかったが QTc 間隔を延長させる傾向があり、その代謝物である DC-ロラタジンになると、50mg/kg の静脈内投与後 3 分で QTc 間隔を 74msec 有意に延長させた。

表木-19(1) MDL 16,455A の QT 間隔延長の可能性に関する検討一覧表

| 試験項目 | 実験方法 | 動物種性(例数) | 投与経路 | 投与量 | 試験成績 |
|------------|---|--|----------|---|--|
| 循環器系に対する作用 | 遅延整流カリウムチャネル/一過性外向きカリウムチャネルに対する阻害作用 バッヂクランプ法 | ヒト胎児腎培養細胞株 HEK-293 カリウムチャネル IHK (Kv1.5) を発現 マウス培養 L 細胞株カリウムチャネル (HERG 及び Kv4.3) を発現 | in vitro | 10 μM 30 " " 100 " " 300 " " 1000 " " | Kv1.5 電流の不活性化を加速する (IC_{50} : 214 μM) が、可逆的でテルフェナジンの 0.0017 倍と極めて弱い |
| | | | | アステミゾール 3 μM | アステミゾール IC_{50} : 1.0~2.0 μM |
| | | | | ロラジン 3 μM | ロラジン IC_{50} : 1.0 μM |
| | | | | エバ'スチン 0.1 μM 0.3 " | エバ'スチン IC_{50} : 0.336 μM |
| | | | | ロラジン活性代謝物 0.1 μM 0.3 " 10 " | ロラジン活性代謝物 IC_{50} : 5.62 μM |
| | | | | エビ'ナスチン 3 μM 10 " | エビ'ナスチン IC_{50} : 5.75 μM |
| | | | | 10 μM 30 " " 100 " " 300 " " 1000 " " | (+)-MDL 16,455A IC_{50} : 121 μM (-)-MDL 16,455A IC_{50} : 102 μM 光学異性体間に差なし |
| | | | | HERG 3 μM 10 " " 300 " " 1000 " " | HERG 電流及び Kv4.3 電流を濃度依存的に抑制 (IC_{50} : 30 μM 及び 112 μM) |
| | | | | Kv4.3 0.3 μM 3 " 30 " | 抑制の強さはテルフェナジンに対して HERG で 0.0012 倍、Kv4.3 で 0.0268 倍と極めて弱い |
| | | | | エバ'スチン 0.1 μM 0.3 " ロラジン 1 μM 3 " | HERG 電流阻害作用 エバ'スチン IC_{50} : 0.083 μM ロラジン IC_{50} : 2.8 μM |
| | | | | MDL 16,455A 30 μM 100 " | MDL 16,455A IC_{50} : 22.8 μM |

表ホー19(2) MDL 16,455A の QT 間隔延長の可能性に関する検討一覧表

| 試験項目 | 実験方法 | 動物種性(例数) | 投与経路 | 投与量 | 試験成績 |
|---|------------------------|--|----------|---------------------------------------|--|
| 内向き整流カリウムチャネル、Na ⁺ チャネル、Ca ²⁺ チャネル、遅延整流カリウムチャネルに対する阻害作用 | N ⁺ ッチクランプ法 | 成熟モルモット及びラット新生児心室筋細胞膜 | in vitro | 0.01μM 0.1 " " " 10 " | 内向き整流カリウムチャネル(I _K) 10μM : MDL 16,455A はわずかに阻害 10μM : テルフェナジンは完全阻害(可逆的) Na ⁺ チャネル(I _{Na})、Ca ²⁺ チャネル(I _{Ca})、遅延 K ⁺ チャネル(I _K) MDL 16,455A は影響せず、テルフェナジンは10μM で阻害(不可逆的) |
| 変異 HERG チャネルに対する作用 | ホルテーシークランプ法 | アフリカツメガエル卵母細胞(変異 HERG 及び wild-type HERG チャネルを発現) | in vitro | 100μM | 変異 HERG 及び wild-type HERG のいずれのチャネルに対しても抑制は認められなかつた |
| 循環器系に対する作用 | 無麻酔下(無拘束)心電図心拍数 | イヌ雄(5) | 経口 | 3mg/kg 10 " " " 30 " (1日2回 5日間) | 3mg/kg : 影響なし 10mg/kg : 5 日目に PR 間隔延長 30mg/kg : 3 日目以降 QTc 間隔短縮 テルフェナジン 3mg/kg : 5 日目に QTc 間隔延長 |
| | 1カ月間反復投与 | イヌ雄・雌(各4) | 経口 | 80mg/kg 268 " " 803 " | 影響なし |
| | 1カ月間反復投与(を 0.1 %含有) | イヌ雄・雌(各3) | 経口 | 90mg/kg 300 " " 900 " | 影響なし |
| | 6カ月間反復投与 | イヌ雄・雌(各3) | 経口 | 100mg/kg 300 " " 900 " | 影響なし |
| | 麻酔下 QTc 間隔、心拍数、血圧 | ウサギ雄(4) | 静脈内 | 3mg/kg 10 " (1時間注入) | 影響なし テルフェナジン 1mg/kg では QTc 間隔延長 |
| | 麻酔下動脈圧、心拍数、PR/QT 間隔 | ウサギ雄(5) | 静脈内 | 0.1mg/kg 0.2 " " 0.7 " 2.0 " 7.0 " | 平均動脈圧に影響なし 心拍数に影響なし PR 間隔及び QT 間隔に影響なし |
| | QTc 間隔 | モルモット | 静脈内 | 100mg/kg | QTc 間隔に影響なし MDL 16,455A ノルアステミゾール カレバストチン セチリジン QTc 間隔を延長 テルフェナジン アステミゾール エバストチン |
| | | | | 50mg/kg | QTc 間隔に影響なし MDL 16,455A QTc 間隔を延長 テルフェナジン ロラタジン(延長傾向) DC-ロラタジン* |

*: デスカルボキシロラタジン

(3) MDL 16,455A の QTc 間隔延長の可能性に関する検討結果の考察

MDL 16,455A、テルフェナジン及びその他の類薬について、心臓に対する作用を検討した。これらの薬剤のいくつかについてはまれに QTc 間隔延長を生じ、心室性細動や torsades de pointes 型不整脈を惹起することが知られており、QTc 間隔延長の原因としては遅延整流カリウムチャネルを強く抑制することによると考えられている。前述したいくつかのパッチクランプ法の実験より、遅延整流カリウムチャネル Kv1.5、HERG 及び一過性外向きカリウムチャネル KV4.3 等に対し、エバスチン、テルフェナジン、アステミゾール等は強い阻害作用を示した。一方、セチリジンや MDL 16,455A の阻害作用は極めて弱く、MDL 16,455A では Kv1.5、HERG 及び KV4.3 でそれぞれテルフェナジンの 0.0017 倍、0.0012 倍及び 0.0268 倍であった。

抗ヒスタミン作用を有する薬剤についての心臓に対する影響をモデル動物を用いて検討した。その結果、アステミゾール、テルフェナジン、エバスチン、ロラタジン及びその活性代謝物である DC-ロラタジンでは QTc 間隔を延長させる傾向にあったが、テルフェナジン、アステミゾール及びエバスチンの代謝物である MDL 16,455、ノルアステミゾール及びカレバスチンでは QTc 間隔を延長させることは無く、ほとんど心電図に影響を及ぼさなかった。また、セチリジンも QTc 間隔を延長しなかった。

イヌを用いた *in vivo* 試験において、MDL 16,455A 投与後 MDL 16,455 の血漿中濃度が日本人健常成人の反復投与時における血漿中 Cmax (315ng/mL) の 100 倍から 200 倍の値に達した時でさえ、QT 及び QTc 間隔延長はなく、臨床上懸念される心臓に対する影響は認められなかった。ウサギ及びモルモットを用いた試験においても MDL 16,455A 投与後に QTc 間隔を延長するような徴候は認められなかった。テルフェナジン投与後 QT 及び QTc 間隔の延長が認められた時の血漿中テルフェナジン濃度はイヌ及びウサギでそれぞれ 22.9 及び 135.0ng/mL であり、MDL 16,455 の血漿中濃度はイヌで 420ng/mL、ウサギで 83.5ng/mL であった。このことは、テルフェナジン投与後にみられた QT 及び QTc 間隔の延長は MDL 16,455 によるものではなくテルフェナジンにより惹起されたものであることを示している。

ヒトの変異 HERG を用いてアフリカツメガエルの卵母細胞に変異 HERG チャネルを発現させ、変異 HERG チャネルと wild-type HERG チャネルに対するテルフェナジン及び MDL 16,455A の作用を検討したところ、テルフェナジンは変異 HERG チャネルと wild-type HERG チャネルいずれのチャネルに対しても抑制作用を示したが、MDL 16,455A ではいずれのチャネルに対しても抑制は認められなかった。

以上のことから、テルフェナジン及びその類薬の中で MDL 16,455A は極めて安全性が高い薬剤であると考えられた。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

総 括

1. 動物における成績

(1) 吸収

^{14}C -MDL 16,455A 又は MDL 16,455A を静脈内又は経口投与したときのラット血漿中放射能濃度、モルモット及びイヌ血漿中 MDL 16,455 濃度の β 相における消失半減期はラット 2.9~5.0、モルモット 1.0~2.6 及びイヌ 1.5~2.0 時間であった。

ラットに ^{14}C -MDL 16,455A を経口投与したときの血漿中放射能濃度推移は 2.5~10mg/kg の用量範囲で線形性を示した。また、食餌の影響及び性差はみられなかった。

MDL 16,455A の吸収率はラットの胆汁中排泄試験より約 30% であることが示された。一方、ラットの経口投与と静脈内投与時における放射能の AUC 比は 3.5~3.8% にすぎず、吸収された放射能の大部分は初回通過効果により肝抽出を受けて胆汁中に排泄されることが示された。マウス、モルモット及びイヌにおける生物学的利用率はそれぞれ 19、19 及び 44~57% であったことから、これらの動物種ではラットに比べて初回通過効果の影響が少ないものと考えられた。

MDL 16,455A をイヌに 50mg/kg 反復経口投与したとき、初回投与時と反復投与時の各パラメーターに差はみられず、反復投与による体内動態への影響は認められなかった。

ラット消化管ループによる吸収部位試験において、MDL 16,455A の吸収率は十二指腸で最も高い値を示し、空腸及び回腸で中程度であり、胃及び大腸では低い値を示した。

(2) 分布

^{14}C -MDL 16,455A をラットに静脈内投与したとき、投与後 15 分における組織内濃度は、腎及び肝が最も高い放射能濃度を示し、以下、小腸、肺、脾、心、副腎、下垂体、骨髄の順であり、脳は最も低い放射能濃度を示した。投与後 72 時間では肺、脾、精巣、腎及び肝のみで微量の放射能が検出され、その他の組織は定量下限以下となった。経口投与時においては、ほとんどの組織で投与後 1 時間に最高放射能濃度を示し、投与後 72 時間では肺、精巣、腎及び肝に痕跡程度の放射能が認められたのみで、それ以外の組織で放射能は検出されなかった。

妊娠ラットに ^{14}C -MDL 16,455A を経口投与したとき、胎児への放射能移行がみられたが、その最高濃度は母体血漿中放射能濃度の約 1/6 であった。

ラット、イヌ及びヒトの血漿又は血清における *in vitro* 蛋白結合率はそれぞれ 83~86、89~90 及び 76~78% であった。また、ヒトにおける *in vivo* 蛋白結合率は 60~82% であった。

(3) 代謝

ラット、イヌ及びヒトのいずれの種においても MDL 16,455 の代謝はわずかであり、大部分が MDL 16,455 として血漿（ヒト、イヌ、ラット）、尿（ヒト、ラット）、胆汁（ラット）及び組織（ラット）中に存在した。

ラットの血漿又は尿において、MDL 16,455 のケトン体（M1）、メチル基水酸化体（M2）、N-脱アルキル体（M5）、フェニル基水酸化体及びフェニル基水酸化体のグルクロン酸抱合体が同定された。また、ヒトの尿では M2 及び M5 に加え、MDL 16,455A の脱メチル体（M6）及びメチルエステル体（M7）が同定された。イヌにおいては血漿中に代謝物がほとんど存在しなかった。

MDL 16,455A をラット及びヒト肝ミクロソーム、並びにヒト肝スライスとインキュベートしたとき、いずれにおいても MDL 16,455 の代謝速度は極めて遅かった。

MDL 16,455A をラットに 7 日間反復投与したとき、中及び高投与量群（100 及び 300mg/kg/日）で対照群に比べてエトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性（CYP1A 活性の指標）にのみ、わずかな低下がみられたが、1 週間の休薬により対照群と同程度まで回復した。

（4）排泄

^{14}C -MDL 16,455A をラットに静脈内投与したとき、投与放射能の 12.8% が尿中に、82.4% が糞中に排泄された。また、ラットに経口投与したとき、投与放射能の 1.4% が尿中に、97.4% が糞中に排泄された。イヌに ^{14}C -MDL 16,455A を静脈内投与したとき、投与放射能の 17.6% が尿中に、78.1% が糞中に排泄された。

胆管にカニューレを挿入したラットに ^{14}C -MDL 16,455A を経口投与したとき、投与放射能の 27.5% が胆汁中に、2.5% が尿中に、69.1% が糞中に排泄された。この胆汁を、胆管にカニューレを挿入した別ラットの十二指腸内に投与して、胆汁及び尿中への排泄率を求めた。その結果、投与放射能の少なくとも 13% が再吸収されたことが示された。

^{14}C -MDL 16,455A を授乳期のラットに経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間で最高濃度に達し、その濃度は血漿中濃度とほぼ等しく、以後、血漿と類似した濃度で推移した。

（5）薬物相互作用

ラットの消化管切片を用いた *in vitro* 試験において、MDL 16,455 が P 糖蛋白の能動輸送系により、消化管から排泄されることが示された。また、イヌを用いた *in vivo* 試験において、エリスロマイシン又はケトコナゾールを併用したとき MDL 16,455 の AUC が上昇した。これはエリスロマイシン又はケトコナゾールにより P 糖蛋白が阻害され、MDL 16,455A の CLs が低下、及び MDL 16,455A の吸収率が増加したことによるものと推察された。

（6）光学異性体

(±)-、(+)及び(-)-MDL 16,455A をモルモットに経口投与したときの薬物動態パラメーターに差はみられなかった。また、光学異性体間の生体内変換はみられなかった。

2. ヒトにおける成績

(1) 健常人における薬物動態

MDL 16,455A 20mg～180mg 単回経口投与後の MDL 16,455 の薬物動態は用量線形性を示した。MDL 16,455 の消失半減期は 60mg 単回経口投与後で 9.6 時間であった。本剤 1 回 60mg 及び 120mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した時、反復投与による薬物動態への影響はみられず、投与開始後 2 日で定常状態に達し、蓄積性はなかった。テルフェナジンとの比較において、MDL 16,455A 60mg 食後投与時の MDL 16,455 の AUC 及び Cmax は、テルフェナジン 60mg 投与後の MDL 16,455 の約半分で、腎クリアランスはほぼ同じであった。

MDL 16,455A 120mg 単回経口投与後 48 時間までの MDL 16,455 の尿中回収率は 12.4% であった。代謝物として M5 が尿中から 0.71% 回収された。

¹⁴C-MDL 16,455A 60mg を経口投与したとき、投与後 11 日までに放射能の大部分は糞中に排泄され (80%)、尿中には約 11.5% 排泄された。

(±)-MDL 16,455A 1 回 180mg を 1 日 2 回反復投与したときの MDL 16,455 の光学異性体の血漿中における比率は、約 65:35 (+:-) で投与後の時間によらずほぼ一定であった。また、(+) -¹⁴C-MDL 16,455A を経口投与したときの尿及び糞中から回収された MDL 16,455 の光学異性体の比率はほぼ同率であった。

(2) 薬物相互作用

MDL 16,455A 120mg を単独で 1 日 2 回反復投与したときに比べ、エリスロマイシン又はケトコナゾールを併用して反復投与したとき、血漿中 MDL 16,455 濃度は明らかな上昇を示し、MDL 16,455 尿中排泄量も増加した。一方、エリスロマイシン及びケトコナゾールの血漿中濃度には MDL 16,455A 併用による影響はなかった。また、MDL 16,455A 120mg を単独で単回投与したときと水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤又はオメプラゾールと併用して投与したとき、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤の併用により血漿中 MDL 16,455 濃度は低下したが、オメプラゾールとの併用では血漿中 MDL 16,455 濃度に影響はなかった。

(3) 高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、鼻炎患者、蕁麻疹患者、性及び人種における検討

MDL 16,455A 80mg を単回投与したとき、65 歳以上の高齢者及び腎機能障害者の血漿中 MDL 16,455 濃度は健常人に比べ上昇した。肝機能障害者では重症度による明らかな違いはみられなかった。MDL 16,455A 1 回 40mg～240mg を 1 日 2 回反復投与した鼻炎患者及び 1 回 20mg～240mg を 1 日 2 回反復投与した蕁麻疹患者の MDL 16,455 の薬物動態には、健常人と大きな差はなかった。血漿中 MDL 16,455 濃度は女性の方が男性に比べ高かった。日本人と外国人を比較したとき、日本人で血漿中 MDL 16,455 濃度がやや高く推移した。性及び人種による血漿中濃度の違いは、体重など体格差による影響が推察された。

表へ-1 (1) 動物における試験一覧

| 試験項目 | | 動物種 | 被験物質 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) |
|--------|---------------------------------|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 定量法 | ¹⁴ C-MDL 16,455A 合成法 | — | ¹⁴ C-MDL 16,455A | — | — |
| | MDL 16,455A 及び代謝物測定法 (血漿及び尿) | ヒト | — | — | — |
| 吸収 | 血漿中濃度 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 1.0 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 2.5~10 |
| | | マウス | MDL 16,455A | 静脈内 | 1.0 |
| | | マウス | MDL 16,455A | 経口 | 30 |
| | | モルモット | MDL 16,455A | 静脈内 | 4.0 |
| | | モルモット | MDL 16,455A | 経口 | 10 |
| | | イヌ | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 1.0 |
| | | イヌ | MDL 16,455A | 経口 | 8.7, 27 |
| | | イヌ | MDL 16,455A | 経口 | 50/日 × 183 日 |
| | | 吸收部位 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | ループ内 |
| 分布 | 組織内濃度 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 150 µg |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 5.5 |
| | 血球への移行 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.5 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 10 |
| | 全身オ-トラジ'オガ'ラフィ- | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 10 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 10/日 × 4.5 日 |
| | 胎盤・胎児への移行 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 6 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 5.5 |
| | 蛋白結合 | ラット、イヌ | ¹⁴ C-MDL 16,455A | in vitro | 20~5000 ng/mL |
| | | ヒト | ¹⁴ C-MDL 16,455A | in vitro | 50~5000 ng/mL |
| | | ヒト | MDL 16,455A | 経口 | 40, 200, 400 mg |
| 代謝 | 代謝物の同定 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.5, 10, 30 |
| | | ヒト | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 60 mg |
| | 血漿中代謝物 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.5 |
| | | イヌ | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 1.0 |
| | 組織中代謝物 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.5 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 5.0 |
| | 尿中代謝物 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.0 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 5.0 |
| 排泄 | 胆汁中代謝物 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.0 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 5.0 |
| | 糞中代謝物 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.0 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 5.0 |
| | <i>In vitro</i> 代謝 | ラット、ヒト | ¹⁴ C-MDL 16,455A | in vitro | 30 µM |
| | | ラット | MDL 16,455A | 経口 | 30~300 |
| | 肝薬物代謝酵素への影響 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 1.0 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.5 |
| | | イヌ | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 静脈内 | 1.0 |
| 薬物相互作用 | 尿及び糞中排泄 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 5.1 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 十二指腸内 | 1.0 mL bile |
| | 胆汁中排泄 | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 経口 | 6.0 |
| | | ラット | ¹⁴ C-MDL 16,455A | 十二指腸内 | 0.2 mg/mL |
| | 乳汁への移行 | ラット | MDL 16,455A | 経口 | 0.5, 2.0 |
| 光学異性体 | モルモット | モルモット | MDL 16,455A | 経口 | 5.0 |

表八-1 (2) ヒトにおける試験一覧

| 試験項目 | 対象 | 被験物質 | 投与経路 | 投与量* |
|--|------------|--|------|--|
| 健常人における検討・血漿中濃度 | | | | |
| 単回投与 | 日本人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 20, 60, 120, 240mg 単回 |
| 単回投与 | 日本人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 20, 60, 120, 180mg 単回 |
| 食事の影響 | 外国人 | MDL 16,455A 棱円形錠 | 経口 | 120mg 単回 |
| 7日間反復投与 | 日本人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 60, 120mg 1日2回 7日間 |
| テルフェナジンとの比較 | 日本人 | MDL 16,455A 円形錠 テルフェナジン錠 | 経口 | MDL: 60, 120mg 単回 Terf: 60mg 単回 |
| テルフェナジンとの比較 | 外国人 | MDL 16,455A 液溶液 テルフェナジン錠 | 経口 | MDL: 60, 180mg 1日2回 7日間 Terf: 60, 180mg 1日2回 7日間 |
| 健常人における検討・尿中排泄 | | | | |
| 単回投与 | 日本人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 20, 60, 120, 240mg 単回 |
| 7日間反復投与 | 日本人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 60, 120mg 1日2回 7日間 |
| テルフェナジンとの比較 | 日本人 | MDL 16,455A 円形錠 テルフェナジン錠 | 経口 | MDL: 60, 120mg 単回 Terf: 60mg 単回 |
| テルフェナジンとの比較 | 外国人 | MDL 16,455A 液溶液 テルフェナジン錠 | 経口 | MDL: 60, 180mg 1日2回 7日間 Terf: 60, 180mg 1日2回 7日間 |
| 代謝の検討 | | | | |
| 代謝物の検討 (¹⁴ C-MDL 16,455A) | 外国人 | MDL 16,455A 液溶液 ¹⁴ C-MDL 16,455A 液溶液 | 経口 | MDL 60mg 1日2回4日間及び ¹⁴ C-MDL 60mg 単回 |
| 光学異性体(血漿) | 外国人 | MDL 16,455A 液溶液 テルフェナジン錠 | 経口 | MDL: 180mg 1日2回 7日間 Terf: 180mg 1日2回 7日間 |
| 光学異性体(尿、糞) | 外国人 | MDL 16,455A 液溶液 ¹⁴ C-MDL 16,455A 錠 | 経口 | MDL 60mg 1日2回4日間及び ¹⁴ C-MDL 60mg 単回 |
| 薬物相互作用 | | | | |
| エリスロマイシン | 日本人 | MDL 16,455A 円形錠 エリスロマイシン錠 | 経口 | MDL: 120mg 1日2回 7日間 EM: 300mg 1日4回 7日間 |
| エリスロマイシン | 外国人 | MDL 16,455A カプセル エリスロマイシン錠 | 経口 | MDL: 120mg 1日2回 7日間 EM: 500mg 1日3回 7日間 |
| ケトコナゾール | 外国人 | MDL 16,455A カプセル ケトコナゾール錠 | 経口 | MDL: 120mg 1日2回 7日間 ケト: 400mg 1日1回 7日間 |
| オメプラゾール | 外国人 | MDL 16,455A カプセル オメプラゾールカプセル | 経口 | MDL: 120mg 単回 オメ: 40mg 及び 20mg 単回 |
| Al(OH) ₃ ・Mg(OH) ₂ | 外国人 | MDL 16,455A カプセル Al(OH) ₃ ・Mg(OH) ₂ 懸濁液 | 経口 | MDL: 120mg 単回 Al・Mg: 20mL 単回 |
| 各集団における検討 | | | | |
| 性 | 外国人 | MDL 16,455A 液溶液 | 経口 | 40, 200, 400mg 1日2回 7日間 |
| 高齢者 | 外国人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 80mg 単回 |
| 肝機能障害 | 外国人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 80mg 単回 |
| 腎機能障害 | 外国人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 80mg 単回 |
| 長期投与時の健常者 | 外国人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 60mg 1日2回 6ヵ月 240mg 1日1回 12ヵ月 |
| 鼻炎患者 | 外国人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 40, 60, 120, 240mg 1日2回 |
| 蕁麻疹患者 | 外国人 | MDL 16,455A 棱円形錠 | 経口 | 20, 60, 120, 240mg 1日2回 |
| 人種差の検討 血漿中薬物動態 | 日本人 外国人 | MDL 16,455A カプセル | 経口 | 日本人: 20, 60, 120, 240mg 単回 外国人: 80, 90, 120mg 単回 |
| 人種差の検討 尿中薬物動態 | 日本人 外国人 | MDL 16,455A 液溶液 ¹⁴ C-MDL 16,455A 液溶液 | 経口 | 日本人: 120mg 単回 外国人: MDL 60mg 1日2回4日間及び ¹⁴ C-MDL 60mg 単回 |
| 生物学的同等性 | | | | |
| 最終製剤と第I相試験製剤 | 外国人 | MDL 16,455A カプセル、棱円形錠 | 経口 | 60mg 単回 |
| 最終製剤と第II相試験製剤 | 外国人 | MDL 16,455A 円形錠、棱円形錠 | 経口 | 60mg 単回 |

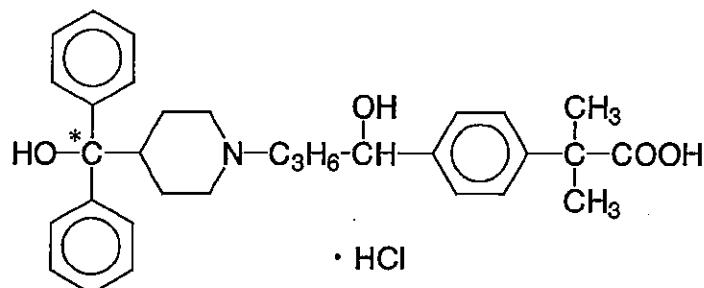
*:MDL: MDL 16,455A, Terf: テルフェナジン、¹⁴C-MDL: ¹⁴C-MDL 16,455A、EM: エリロマイシン、
ケト: ケトコナゾール、オメ: オメプラゾール、Al・Mg: Al(OH)₃・Mg(OH)₂

I. 被験物質及びその定量法

1. 標識体

(1) 被験物質

¹⁴C-MDL 16,455A は Hoechst Marion Roussel Inc. で合成し、放射化学的純度は 98.5% 以上、比放射能は 0.54~3.56MBq/mg のものを用いた。そのラベル位置を図ヘー1に示す。



図ヘー1 ¹⁴C-MDL 16,455A のラベル位置。 *は ¹⁴C を示す。

(2) 放射能及び代謝物の測定法

各試料は直接又は燃焼法による前処理後、液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定し放射能濃度を求めた。得られた放射能濃度はブリーフ (MDL 16,455) 当量に換算して記載した。また、ラットの血漿、尿、胆汁、糞及び組織中の代謝物は、試料をメタノールで抽出後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分離し、放射能を測定することにより求めた。

2. 非標識体

(1) 被験物質

MDL 16,455A は Hoechst Marion Roussel Inc. で合成したもの用いた。

(2) MDL 16,455 及び代謝物の定量法

ヒトの血漿及び尿試料は固相カラムによる前処理後、それぞれ液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS) 及び HPLC を用いて定量した。ヒト血漿及び尿中の MDL 16,455 の定量下限はそれぞれ と であった (表ヘー2)。

各動物における血漿中 MDL 16,455 の定量においても、いずれもバリデートされた測定法を用いた (表ヘー3)。

表ヘ-2 MDL 16,455 のヒト血漿及び尿中測定法バリデーションにおける各パラメーター

| | 血漿 | | | 尿 | | |
|-----------|----------|----|----|------|----|----|
| 定量法 | LC/MS/MS | | | HPLC | | |
| 特異性 | | | | | | |
| 定量下限 | | | | | | |
| 定量範囲 | | | | | | |
| 直線性（相関係数） | | | | | | |
| | 濃度 | 真度 | 精度 | 濃度 | 真度 | 精度 |
| 真度および精度 | | | | | | |

表ヘ-3 各動物における MDL 16,455 の血漿中定量法及び定量下限

| 動物種 | 定量法 | 定量下限 |
|----------|----------|------|
| マウス | HPLC | |
| モルモット | LC/MS/MS | |
| イヌ(単回投与) | HPLC | |
| イヌ(連続投与) | LC/MS/MS | |

II. 動物における成績

1. 吸収

(1) 血漿中濃度

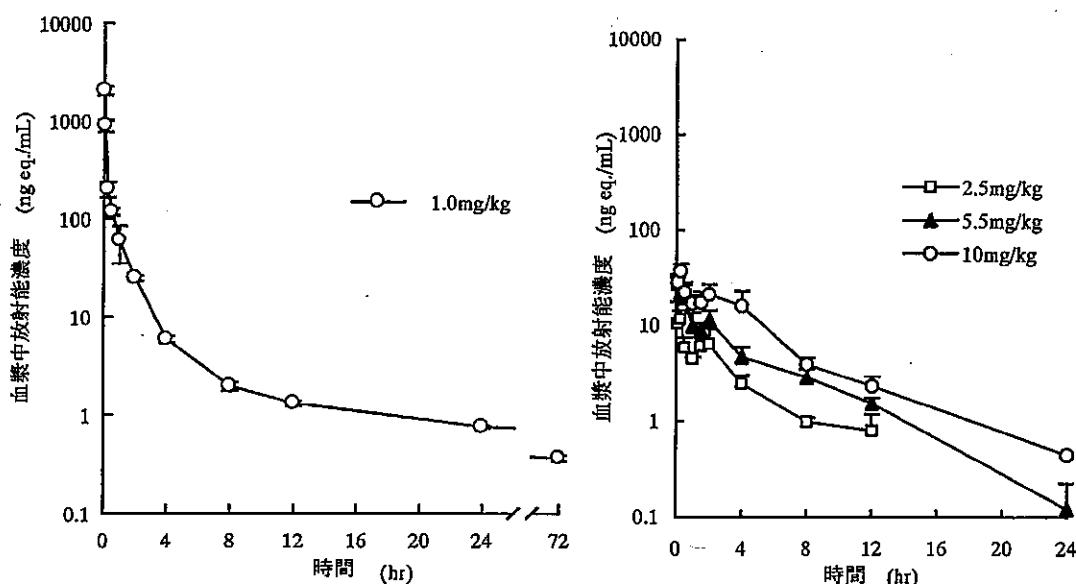
1) 単回投与（ラット）

^{14}C -MDL 16,455A を Sprague-Dawley 系雄ラットに 1.0mg/kg 静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は 3 相性に消失し、 β 相及び終末相の消失半減期 ($t_{1/2}(\beta)$ 、 $t_{1/2}(\text{term})$) はそれぞれ 3.7 及び 45.5 時間であった（図ヘ-2、表ヘ-4）。全身クリアランス (CLs) は 35.5mL/min/kg であった。

^{14}C -MDL 16,455A を雄ラットに絶食下、2.5~10mg/kg 経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 5~15 分に最高値 (C_{\max}) を示した後、いずれも投与後 2 時間に腸肝循環によると考えられる第 2 のピークが現れた（図ヘ-2）。 $t_{1/2}(\beta)$ は 2.9~5.0 時間であった（表ヘ-4）。放射能の C_{\max} 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は用量に依存して増加し、AUC は 2.5~10mg/kg の用量範囲で線形性を示した。投与量で補正した、静脈内投与時に対する経口投与時の AUC の割合は 3.5~3.8% であった。

^{14}C -MDL 16,455A を雄ラットに非絶食下、5.0mg/kg 経口投与したときの血漿中放射能濃度推移から得られたパラメーターは、絶食下に 5.5mg/kg を経口投与したときと比べ、最高濃度到達時間 (T_{\max}) が遅延し、 C_{\max} が低下したが、AUC 及び $t_{1/2}(\beta)$ は変わらなかったため、吸収率に変化はなかったと推察される（表ヘ-4）。

^{14}C -MDL 16,455A を雌ラットに絶食下、4.3mg/kg 経口投与したときの血漿中放射能濃度推移は雄ラットの推移とほぼ同様であり、性差はみられなかった（表ヘ-4）。



図ヘ-2 ^{14}C -MDL 16,455A を雄ラットに 1.0mg/kg 静脈内投与（左）又は 2.5~10mg/kg 経口投与（右）したときの血漿中放射能濃度（平均値±SD、n=3）

表ヘ-4 ^{14}C -MDL 16,455A をラットに 1.0mg/kg 静脈内投与又は 2.5~10mg/kg 経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター

| パラメーター | 静脈内投与 | | 経口投与 | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|--|
| | 雄 | | 雄 | | | 雌 | |
| | 絶食 | | 絶食 | | 非絶食 | 絶食 | |
| | 1.0 mg/kg | 2.5 mg/kg | 5.5 mg/kg | 10 mg/kg | 5.0 mg/kg | 4.3 mg/kg | |
| Cmax ^{a)} (ng eq./mL) | 2046 | 12 | 28 | 37 | 15 | 34 | |
| Tmax (min) | 2* | 15 | 5 | 15 | 90 | 5 | |
| AUC _{0..∞} ^{a)} (ng eq. · hr/mL) | 417 | 37 | 80 | 159 | 72 | 80 | |
| t _{1/2} (β) (hr) | 3.7 | 4.9 | 5.0 | 2.9 | 4.2 | 4.0 | |
| t _{1/2} (term) (hr) | 45.5 | - | - | - | - | - | |
| CLs (mL/min/kg) | 35.5 | - | - | - | - | - | |
| V _{ss} (L/kg) | 8.1 | - | - | - | - | - | |
| po/iv AUC比 (%) | - | 3.6 | 3.5 | 3.8 | - | - | |

各時点 (n=3) の平均値より算出、- : 算出せず、* : 最初の測定点

a) : 原著のMDL 16,455A濃度をMDL 16,455 濃度に換算

2) 単回投与 (マウス)

CD-1系雄マウスに絶食下でMDL 16,455A 1.0 及び 30mg/kg をそれぞれ静脈内及び経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度から、マウスにおける生物学的利用率 (BA) は 19% であった (表ヘ-5)。

表ヘ-5 MDL 16,455A を雄マウスに 1.0mg/kg 静脈内投与及び 30mg/kg 経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 の薬物動態パラメーター

| パラメーター | 静脈内投与 | | 経口投与 |
|----------------------------------|-----------|----------|------|
| | 1.0 mg/kg | 30 mg/kg | |
| Cmax (ng/mL) | 923* | 282 | |
| Tmax (min) | - | 30 | |
| AUC _{0..∞} (ng · hr/mL) | 283 | 1588 | |
| BA (%) | - | 19 | |

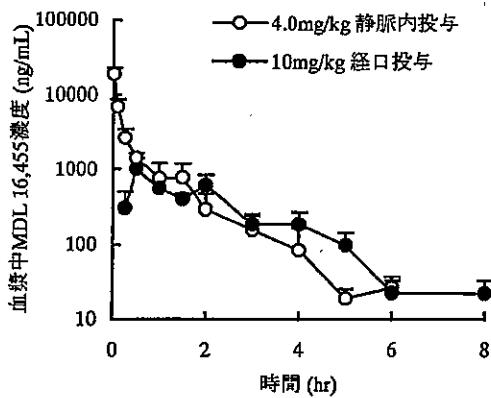
各時点 (n=5) の平均値より算出、- : 算出せず

* : 外挿値、原著を一部改変

3) 単回投与 (モルモット)

MDL 16,455A を雄モルモットに 4.0mg/kg 静脈内投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度推移は 2 相性を示し、t_{1/2} (β) は 1.0 時間、CLs は 15.6mL/min/kg であった (図ヘ-3、表ヘ-6)。

MDL 16,455A を雄モルモットに絶食下 10mg/kg を経口投与したとき、投与後 30 分に Cmax を示し、以後 2.6 時間の半減期で消失した。モルモットにおける BA は 19% であった。



図へ-3 MDL 16,455A を雄モルモットに投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度（平均値土SD、n=5、原著を一部改変）

表へ-6 MDL 16,455A を雄モルモットに 4.0mg/kg 静脈内投与及び 10mg/kg 経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 の薬物動態パラメーター

| パラメーター | 静脈内投与 | |
|-------------------------------|-----------|----------|
| | 4.0 mg/kg | 10 mg/kg |
| Cmax (ng/mL) | 18875 | 1004 |
| Tmax (min) | 1* | 30 |
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 4279 | 2056 |
| t _{1/2} (β) (hr) | 1.0 | 2.6 |
| CL _s (mL/min/kg) | 15.6 | - |
| V _{ss} (L/kg) | 0.69 | - |
| BA (%) | - | 19 |

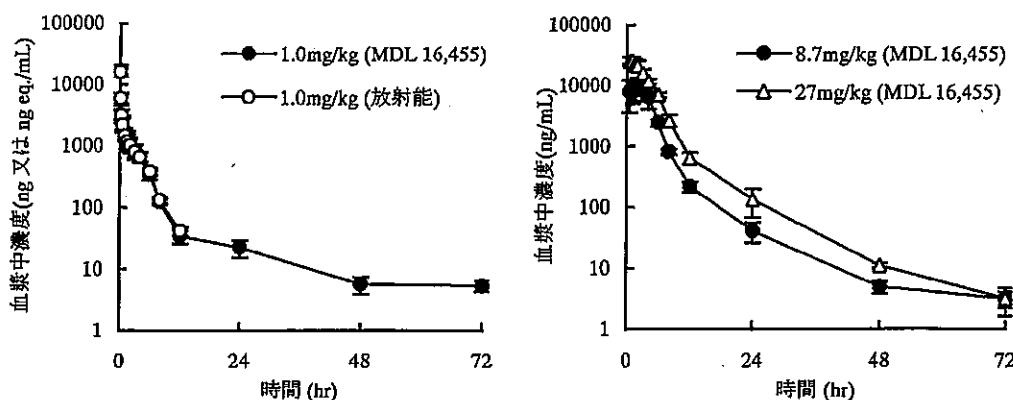
各時点 (n=5) の平均値より算出、- : 算出せず

* : 最初の測定点、原著を一部改変

4) 単回投与 (イヌ)

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ビーグル犬に 1.0mg/kg 静脈内投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度及び放射能濃度を測定した。血漿中 MDL 16,455 濃度は 3 相性に消失し、t_{1/2} (β) 及び t_{1/2} (term) はそれぞれ 1.8 及び 39.1 時間であった。CL_s は 1.83mL/min/kg であった（図へ-4、表へ-7）。放射能濃度は投与後 12 時間までいずれの時間においても MDL 16,455 の濃度と同様の値であった。

MDL 16,455A を雄ビーグル犬に絶食下 8.7 及び 27mg/kg を経口投与したとき、血漿 MDL 16,455 濃度は投与後それぞれ 72 及び 42 分に Cmax を示した後 2 相性に消失し、t_{1/2} (β) はそれぞれ 1.5 及び 2.0 時間であった（図へ-4、表へ-7）。8.7 及び 27mg/kg 投与時の BA はそれぞれ 57 及び 44% であった。



図ヘ-4 雄イヌに ^{14}C -MDL 16,455A を 1.0mg/kg 静脈内投与したときの血漿中放射能及びMDL 16,455 濃度（左）ならびにMDL 16,455A を 8.7 及び 27mg/kg 経口投与したときの血漿中MDL 16,455 濃度（右）
(平均値土SD、n=3、原著を一部改変)

表ヘ-7 雄イヌに ^{14}C -MDL 16,455A を 1.0mg/kg 静脈内投与又はMDL 16,455A を 8.7 及び 27mg/kg 経口投与したときの血漿中MDL 16,455 の薬物動態パラメーター

| パラメーター | 静脈内投与 | | 経口投与 |
|-------------------------------|--------------|---------------|----------------|
| | 1.0 mg/kg | 8.7 mg/kg | 27 mg/kg |
| Cmax (ng/mL) | 16910 ± 3372 | 10563 ± 2512 | 26640 ± 3516 |
| Tmax (min) | 1* | 72 ± 48 | 42 ± 18 |
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 8851 ± 1476 | 45197 ± 13180 | 107505 ± 13110 |
| t _{1/2} (β) (hr) | 1.8 ± 0.2 | 1.5 ± 0.5 | 2.0 ± 0.5 |
| t _{1/2} (term) (hr) | 39.1 ± 7.6 | 13.2 ± 1.9 | 33.5 ± 3.0 |
| CLs (mL/min/kg) | 1.83 ± 0.43 | - | - |
| V _{ss} (L/kg) | 0.86 ± 0.4 | - | - |
| BA (%) | - | 57 ± 8 | 44 ± 4 |

平均値 ± SD、n=3、- : 算出せず、* : 最初の測定期点、原著を一部改変

5) 反復投与（イヌ）

MDL 16,455A を雄イヌに 50mg/kg を 1 日 2 回、183 日間反復経口投与し、血漿中MDL 16,455 の C_{max}、トラフ濃度 (C_{min})、及び AUC を初回投与時（1 日目）と比較した場合、1、30 及び 183 日目の各パラメーターに差はみられず、反復投与による体内動態への影響は認められなかった（表ヘ-8）。

表へ-8 イヌに MDL 16,455A 50mg/kg を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 MDL 16,455 の薬物動態パラメーター

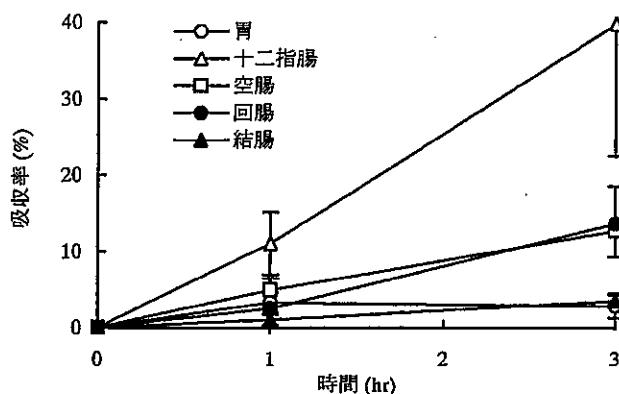
| パラメーター | 1日目 | 30日目 | 183日目 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Cmax (ng/mL) | 17400 ± 8100 | 14700 ± 6300 | 11300 ± 3500 |
| Tmax (min) | 60 | 60 | 120 |
| Cmin (ng/mL) | 383 ± 209 | 364 ± 355 | 419 ± 268 |
| AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) | 58600 ± 27600 | 43200 ± 24300 | 55400 ± 18500 |
| 平均値 ± SD、n=5 | | | |

(2) 吸収率

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.1mg/kg 経口投与したときの、胆汁中及び尿中への放射能排泄率（それぞれ 27.5 及び 2.5%）の合計から推定されるラットの吸収率は約 30% であった（への項「II. 4. (2) 胆汁中排泄と腸肝循環」参照）。

(3) 吸収部位

¹⁴C-MDL 16,455A 150μg を雄ラット消化管各部位のループ内に投与し、投与後 1 及び 3 時間での各ループ内残存放射能から吸収率を算出した。MDL 16,455A の吸収率は十二指腸で最も高い値を示し、空腸及び回腸で中程度であり、胃及び大腸（結腸）では低い値を示した（図へ-5）。



図へ-5 ¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラット消化管各部位のループ内に投与したときの吸収率（平均値±SD、n=3）

(4) 初回通過効果

ラットにおいては、経口投与時の吸収率が約 30% であったのに対して、経口投与時と静脈内投与時の AUC 比は 3.5~3.8% にすぎず、吸収された放射能の大部分は初回通過効果により肝抽出を受けて胆汁中に排泄されることが示された。一方、マウス、モルモット及びイヌでは、吸収率は明らかでないが、BA がそれぞれ 19、19 及び 44~57% とラットに比べて 5 倍以上大きかったことより、初回通過効果の影響は少ないものと考えられた。

2. 分布

(1) 組織内濃度

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 1.0mg/kg 静脈内投与したとき、投与後 15 分では、腎及び肝が最も高い放射能濃度（血漿中放射能濃度の 36~43 倍）を示し、以下、小腸、肺、脾、心、副腎、下垂体、骨髄の順であった（表へー9）。一方、脳は最も低い放射能濃度（血漿中放射能濃度の 1/24）を示し、MDL 16,455A はほとんど脳へ移行しないことが示された。その後、いずれの組織においても放射能は速やかに消失し、投与後 72 時間では肺、脾、精巣、腎及び肝のみで微量（9ng eq./g 以下）の放射能が検出され、他の組織では定量下限以下となった。これら組織のうち、投与後 24 時間の肺及び精巣を用いて放射能の化学的存在形態を確認したところ、大部分が MDL 16,455 であった。

表へー9 ¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 1.0mg/kg 静脈内投与したときの組織内放射能濃度

| 組織 | 15分 | 4時間 | 8時間 | 24時間 | 72時間 |
|-----|-----------------|--------------|-------------|------------|-----------|
| 血漿 | 199.9 ± 35.2 | 5.9 ± 0.5 | 2.0 ± 0.2 | 0.8 ± 0.0 | 0.4 ± 0.0 |
| 赤血球 | 144.2 ± 28.2 | 3.0 ± 0.4 | 1.0 ± 0.1 | ND | - |
| 脳 | 8.3 ± 1.3 | 1.5 ± 0.2 | 1.5 ± 0.4 | ND | - |
| 下垂体 | 322.3 ± 58.1 | 73.3 ± 13.9 | 47.4 ± 10.8 | ND | - |
| 眼球 | 42.9 ± 1.5 | 5.6 ± 1.2 | 3.1 ± 0.4 | ND | - |
| 甲状腺 | 273.8 ± 37.4 | 63.4 ± 10.1 | 37.2 ± 5.5 | 8.3 ± 7.5 | ND |
| 大動脈 | 160.6 ± 8.3 | 4.5 ± 1.7 | ND | ND | - |
| 気管 | 98.1 ± 18.6 | 12.6 ± 2.2 | 5.3 ± 1.4 | ND | - |
| 胸腺 | 188.0 ± 9.5 | 10.1 ± 0.4 | 3.0 ± 0.3 | ND | - |
| 心 | 414.2 ± 40.2 | 23.8 ± 2.0 | 4.5 ± 1.1 | ND | - |
| 肺 | 551.8 ± 84.3 | 114.3 ± 8.5 | 53.7 ± 5.0 | 9.8 ± 0.2 | 2.2 ± 0.4 |
| 脾 | 433.7 ± 80.4 | 57.3 ± 11.1 | 10.2 ± 1.1 | 3.4 ± 0.8 | ND |
| 腎 | 365.6 ± 57.4 | 16.9 ± 1.8 | 6.5 ± 0.7 | 2.5 ± 0.4 | 1.7 ± 0.0 |
| 副腎 | 377.1 ± 24.8 | 19.4 ± 7.6 | 6.0 ± 1.5 | ND | - |
| 精巣 | 30.1 ± 9.4 | 18.2 ± 4.7 | 16.6 ± 3.4 | 12.3 ± 0.7 | 8.8 ± 1.4 |
| 皮膚 | 157.6 ± 21.0 | 11.7 ± 1.6 | 3.7 ± 1.2 | ND | - |
| 骨格筋 | 214.4 ± 10.1 | 19.5 ± 2.2 | 4.0 ± 1.5 | ND | - |
| 骨髄 | 318.9 ± 15.4 | 8.8 ± 1.1 | ND | ND | - |
| 脂肪 | 54.7 ± 8.4 | 8.1 ± 0.4 | 2.8 ± 2.4 | ND | - |
| 膀胱 | 212.0 ± 96.7 | 5.2 ± 0.4 | 10.1 ± 6.3 | ND | - |
| 腎 | 8646.2 ± 1781.2 | 127.7 ± 29.8 | 21.9 ± 1.9 | 5.3 ± 0.3 | 3.4 ± 1.0 |
| 胃 | 246.0 ± 77.5 | 23.1 ± 2.3 | 6.1 ± 0.4 | ND | - |
| 小腸 | 1338.4 ± 889.9 | 26.1 ± 6.0 | 6.6 ± 1.8 | ND | - |
| 大腸 | 259.2 ± 53.2 | 13.3 ± 6.0 | 53.1 ± 40.8 | ND | - |
| 肝 | 7053.1 ± 892.0 | 271.6 ± 25.9 | 44.2 ± 11.8 | 4.5 ± 0.5 | 2.9 ± 0.3 |

平均値 ± SD (ng eq./mL 又は g)、n=3、ND：定量下限以下、-：試料不採取

原著のMDL 16,455A濃度を MDL 16,455 濃度に換算

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.5mg/kg 経口投与したとき、ほとんどの組織で投与後 1 時間に最高放射能濃度を示し、消化管のほか静脈内投与と同様に肝及び腎で高かった（表ヘー10）。投与後 72 時間では肺、精巣、腎及び肝に痕跡程度の放射能が認められたのみで、それ以外の組織では放射能は検出されなかった。

雄ラットに ¹⁴C-MDL 16,455A を経口又は静脈内投与したとき、投与後 1~8 時間における放射能の血球への移行率は血漿中放射能に対し 51~72% であった。

表ヘー10 ¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.5mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度

| 組織 | 1時間 | 4時間 | 8時間 | 24時間 | 72時間 |
|-----|-----------------|---------------|---------------|-----------|-----------|
| 血漿 | 9.8 ± 3.9 | 4.7 ± 1.3 | 2.9 ± 0.6 | 0.1 ± 0.1 | ND |
| 赤血球 | 5.7 ± 1.9 | 2.5 ± 0.6 | 1.9 ± 0.5 | ND | - |
| 脳 | 0.8 ± 0.1 | 0.5 ± 0.6 | 0.5 ± 0.4 | ND | - |
| 下垂体 | ND | ND | ND | ND | - |
| 眼球 | 0.9 ± 1.1 | 0.6 ± 0.8 | 0.8 ± 0.8 | ND | - |
| 甲状腺 | 7.2 ± 9.5 | 9.4 ± 6.6 | ND | ND | - |
| 大動脈 | ND | ND | ND | ND | - |
| 気管 | ND | 1.9 ± 2.2 | ND | ND | - |
| 胸腺 | 4.4 ± 2.7 | 2.9 ± 0.9 | 2.5 ± 1.2 | ND | - |
| 心 | 11.0 ± 6.7 | 6.4 ± 1.7 | 4.8 ± 2.1 | ND | - |
| 肺 | 19.0 ± 11.2 | 15.8 ± 4.6 | 15.7 ± 4.7 | 1.7 ± 0.5 | 0.4 ± 0.3 |
| 臍 | 13.5 ± 7.0 | 12.1 ± 4.3 | 5.1 ± 2.0 | ND | - |
| 脾 | 9.1 ± 6.4 | 5.0 ± 2.0 | 4.4 ± 2.1 | ND | - |
| 副腎 | 14.2 ± 9.7 | 7.5 ± 2.6 | 6.6 ± 3.6 | ND | - |
| 精巣 | 1.1 ± 0.5 | 1.8 ± 0.4 | 4.5 ± 1.7 | 2.6 ± 2.5 | 0.9 ± 0.3 |
| 皮膚 | 4.1 ± 2.5 | 2.9 ± 0.9 | 2.5 ± 0.4 | ND | - |
| 骨格筋 | 5.2 ± 3.6 | 3.3 ± 0.6 | 2.3 ± 1.3 | ND | - |
| 骨髄 | 5.3 ± 7.2 | ND | ND | ND | - |
| 脂肪 | 12.4 ± 2.8 | 7.2 ± 1.8 | 2.9 ± 2.5 | ND | - |
| 膀胱 | 10.3 ± 7.7 | 6.3 ± 4.4 | 3.2 ± 1.3 | ND | - |
| 腎 | 126.1 ± 39.0 | 91.9 ± 54.9 | 43.7 ± 22.5 | 2.0 ± 0.8 | 0.4 ± 0.3 |
| 胃 | 2154.7 ± 1610.4 | 933.0 ± 538.9 | 7.4 ± 5.4 | ND | - |
| 小腸 | 246.6 ± 104.8 | 65.7 ± 26.6 | 13.2 ± 1.3 | ND | - |
| 大腸 | 7.6 ± 4.9 | 115.3 ± 218.0 | 678.5 ± 424.0 | 4.6 ± 5.5 | ND |
| 肝 | 801.0 ± 271.4 | 496.6 ± 278.0 | 281.9 ± 149.3 | 4.7 ± 1.3 | 1.9 ± 0.7 |

平均値 ± SD (ng eq./mL 又は g)、n=3~4、ND: 定量下限以下、- : 試料不採取

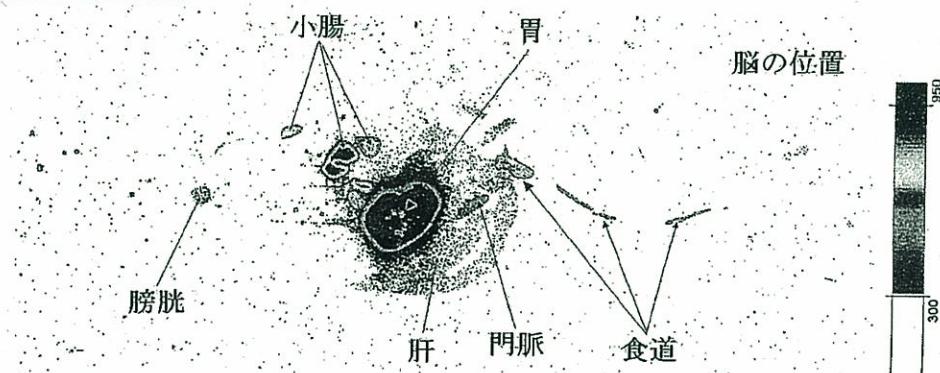
原著のMDL 16,455A濃度を MDL 16,455 濃度に換算

(2) 全身オートラジオグラフィー

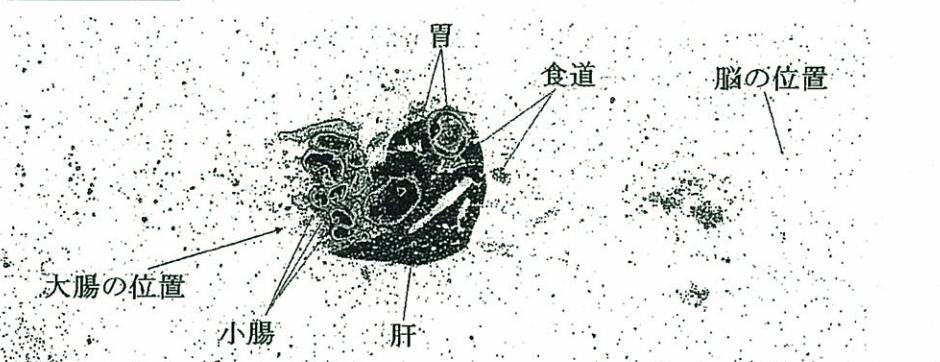
1) 単回投与(ラット)

^{14}C -MDL 16,455A を雄ラットに 10mg/kg 経口投与後 0.5 時間での全身オートラジオグラムにおいて、胃及び小腸上部に高濃度の放射能が、肝及び膀胱に低濃度の放射能が認められた(図ヘ-6)。投与後 2 時間では消化管に高濃度の放射能がみられたほか、肝に放射能が認められたのみで、投与後 48 時間で放射能は消失した。

投与後 0.5 時間



投与後 2 時間



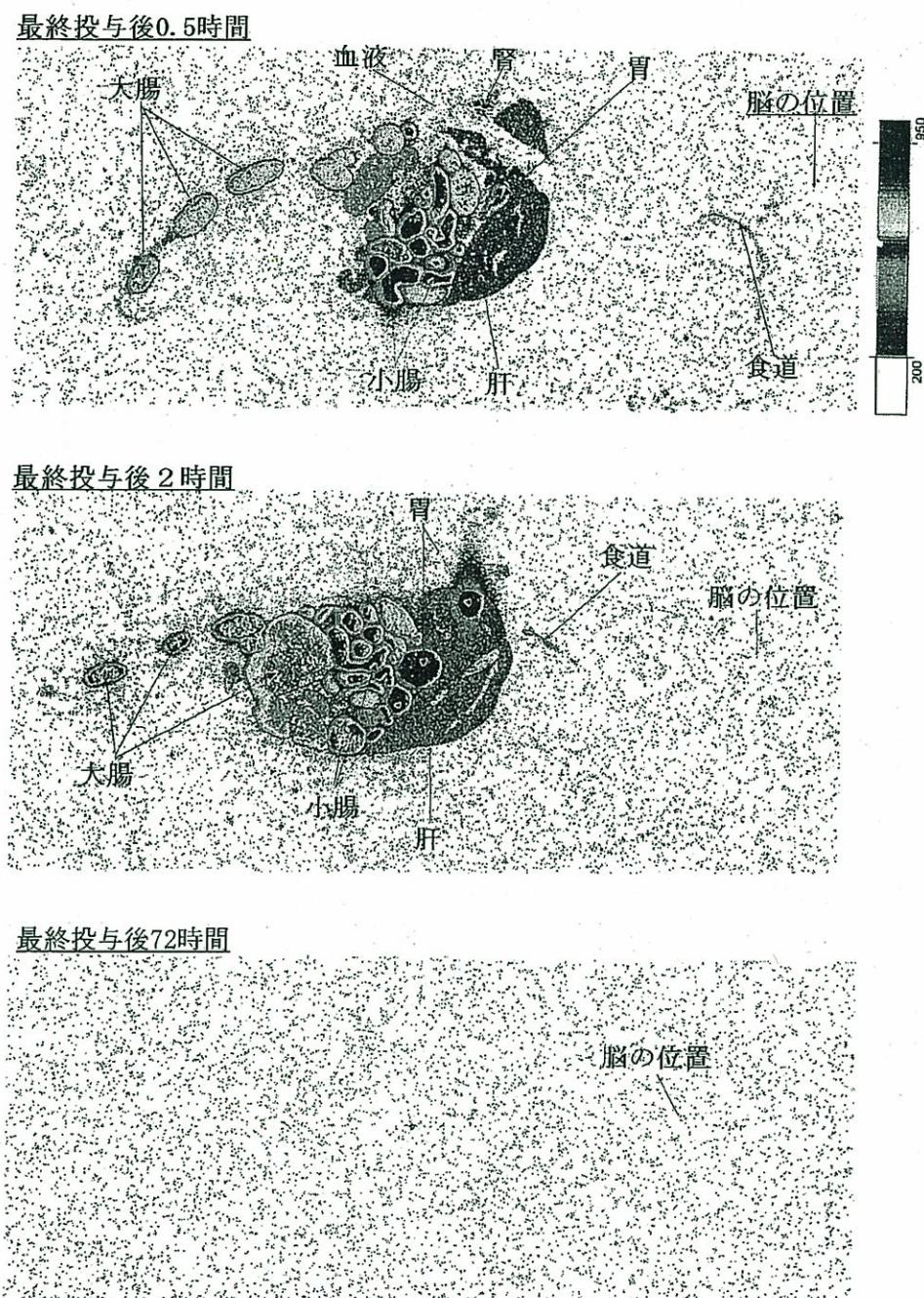
投与後 48 時間



図ヘ-6 ^{14}C -MDL 16,455A を雄ラットに 10mg/kg 単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

2) 反復投与（ラット）

^{14}C -MDL 16,455A を雄ラットに 10mg/kg 、1 日 2 回、4.5 日間反復投与したときの最終投与後 2 時間での全身オートラジオグラムは大腸に放射能が認められた以外は単回投与のそれとほぼ同様であった（図ヘ-7）。最終投与後 72 時間ではいずれの組織においても放射能は認められなかった。



図ヘ-7 ^{14}C -MDL 16,455A を雄ラットに 10mg/kg 、1 日 2 回、4.5 日間反復投与したときの全身オートラジオグラム

(3) 胎盤・胎児への移行

¹⁴C-MDL 16,455A を妊娠 18 日目のラットに 6.0mg/kg 経口投与したとき、投与後 1 時間の母体の子宮、卵巣及び胎盤中の放射能濃度は母体血漿中濃度の約 1/2 であり、以後経時的に減少した（表ヘー11）。胎児の放射能濃度は投与後 4 時間で最高値を示したが母体血漿の約 1/6 と低く、24 時間では最高濃度（4 時間）の 1/3 に減少した。

表ヘー11 ¹⁴C-MDL 16,455A を妊娠ラットに 6.0mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度

| 組織 | 1時間 | 4時間 | 24時間 |
|------|----------------|--------------|------------|
| 血漿 | 16.5 ± 0.6 | 8.4 ± 1.3 | 0.5 ± 0.2 |
| 赤血球 | 11.0 ± 0.7 | 4.4 ± 0.4 | ND |
| 腎 | 142.2 ± 40.3 | 75.6 ± 17.7 | 3.6 ± 0.8 |
| 肝 | 1175.4 ± 442.1 | 613.5 ± 98.9 | 12.5 ± 3.1 |
| 卵巣 | 8.0 ± 1.5 | 6.0 ± 1.6 | ND |
| 子宮 | 7.3 ± 1.5 | 5.2 ± 0.9 | 0.6 ± 0.6 |
| 胎盤 | 9.8 ± 2.6 | 8.5 ± 1.8 | 2.1 ± 0.7 |
| 胎児 | 0.8 ± 0.1 | 1.4 ± 0.3 | 0.5 ± 0.4 |
| 胎児肝 | 1.8 ± 0.2 | 2.9 ± 1.0 | 1.2 ± 0.4 |
| 胎児血液 | ND | ND | ND |
| 羊水 | ND | ND | ND |

平均値 ± SD (ng eq./mL 又は g)、n=3、ND : 定量下限以下

原著のMDL 16,455A濃度を MDL 16,455 濃度に換算

(4) 蛋白結合

1) *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの血漿又は血清に ¹⁴C-MDL 16,455A を添加し、20 又は 50~5000ng/mL の濃度としたとき、蛋白結合率はそれぞれ 83~86、89~90 及び 76~78% であった。

2) *in vivo*

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.5mg/kg 経口投与したとき、投与後 5 分から 4 時間ににおける放射能の血漿蛋白結合率は 69~77% であった。

健常成人に 40、200 及び 400mg の MDL 16,455A を 1 日 2 回経口投与したとき、投与後 1 及び 12 時間ににおける MDL 16,455 の血漿蛋白結合率は、13~7359ng/mL の濃度範囲で 60~82% (69.4±5.9%、平均値±SD) であった。

3. 代謝

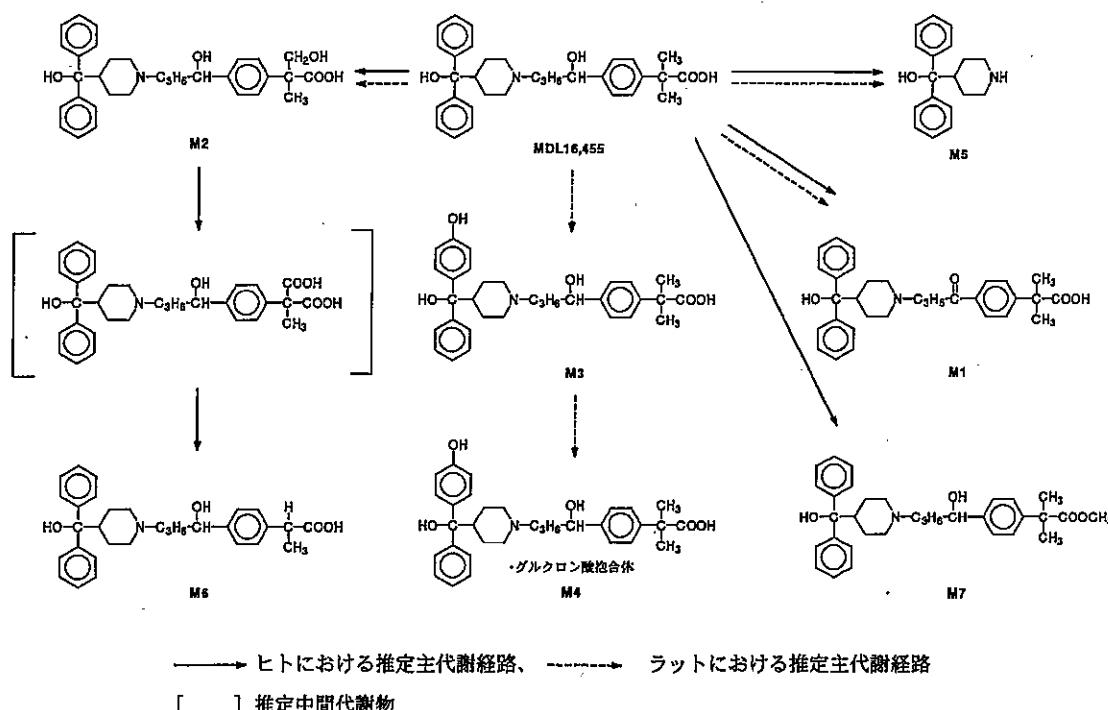
(1) 代謝経路

MDL 16,455A をラットに経口投与したときの尿及び胆汁、並びにヒトに経口投与したときの尿から代謝物を分離し、LC/MS/MS により各代謝物の化学構造を推定した。図ヘー8 にヒト及びラットにおける MDL 16,455 の推定代謝経路を示す。

ラット、イヌ及びヒトのいずれの種においても MDL 16,455 の代謝はわずかであり、大部分が MDL 16,455 として血漿（ヒト、イヌ、ラット）、尿（ヒト、ラット）、胆汁（ラット）及

び組織（ラット）中に存在していた。

ラット血漿又は尿中には、MDL 16,455 のケトン体（M1）、メチル基水酸化体（M2）、フェニル基水酸化体（M3）、M3 のグルクロン酸抱合体（M4）及び N-脱アルキル体（M5）が存在し、ヒトの尿中には M2、M5、脱メチル体（M6）及びメチルエステル体（M7）が存在した。



図ヘ-8 MDL 16,455 の推定主代謝経路

(2) 血漿中代謝物

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.5mg/kg 経口投与したとき、投与後 1 時間における血漿中放射能の組成は、MDL 16,455 が 64%、M1 が 12%、M4 が 13% であった。また、M2、M3 及び M5 の含量は合わせて 13% であった。

¹⁴C-MDL 16,455A をイヌに 1.0mg/kg 静脈内投与したとき、又はヒトに 60mg を経口投与したとき、投与後 12 時間までいずれの時点においても血漿中放射能濃度と MDL 16,455 濃度はほぼ同様の値であった（への項「III. 1. (3) 代謝」参照）。

(3) 組織中代謝物

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.5mg/kg 経口投与したとき、投与後 1 時間における肝及び腎内放射能の大部分は MDL 16,455 であり、M2、M3 及び M5 の含量は 25% であった。

(4) 尿中代謝物

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.0mg/kg 経口投与したとき、投与後 0~24 時間の尿中放射能の大部分は MDL 16,455 であり、投与量に対する割合は、MDL 16,455 が 1.6% 以下、M3 が 0.6% 以下、M2 及び M4 が 0.1% 以下であった。

¹⁴C-MDL 16,455A をヒトに 60mg 経口投与したとき、尿中代謝物の投与量に対する割合は、MDL 16,455 が 6.6% と最も高く、代謝物はいずれも 1.5% 以下であった（への項「III.1.(3) 代謝」参照）。

(5) 胆汁中代謝物

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.0mg/kg 経口投与したとき、投与後 0~24 時間の胆汁中放射能の大部分は MDL 16,455 であり、投与量に対する割合は、MDL 16,455 が 6.2%、M2 が 2.9%、M3 が 1.9% 及び M4 が 4.9% であった。

(6) 粪中代謝物

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 5.0mg/kg 経口投与したとき、投与後 0~24 時間の糞中放射能の大部分は MDL 16,455 であり、投与量に対する割合は、MDL 16,455 が 63.1%、M2 が 4.5% 及び M3 が 2.4% であった。

¹⁴C-MDL 16,455A をヒトに 60mg 経口投与したとき、糞中代謝物の投与量に対する割合は、MDL 16,455 が 66.7% と最も高く、代謝物はいずれも 3.6% 以下であった（への項「III.1.(3) 代謝」参照）。

(7) *in vitro* 代謝

MDL 16,455A 30μM をラット及びヒト肝ミクロソームと 4 時間インキュベートしたとき、対照薬として用いたテルフェナジンは 83% が代謝されたが MDL 16,455A はほとんど代謝されず、MDL 16,455A の代謝速度は極めて遅かった。

(8) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

MDL 16,455A を雌ラットに 30、100 又は 300mg/kg、1 日 1 回、1 週間反復経口投与し、最終投与後 24 時間及び 1 週間の休薬後に体重、肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P450 含量及び各種薬物代謝酵素活性を測定した。最終投与後 24 時間ににおいて、30mg/kg 投与群ではいずれの項目に関しても対照群との間に差は認められなかった（表ヘ-12）。100 及び 300mg/kg 投与群のエトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性（CYP1A 活性の指標）はわずかに活性の低下がみられたが用量依存性はみられず、この低下は 1 週間の休薬により対照群と同程度まで回復した。

表へ-12 MDL 16,455A を雌ラットに 1 週間反復経口投与したとき、肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響

| 項目 | 陰性対照 | 陽性対照 ^a | MDL 16,455A | | |
|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | | 30mg/kg | 100mg/kg | 300mg/kg |
| 肝重量 (g) | 6.16 ± 0.65 | 7.76 ± 0.34 * | 6.34 ± 0.55 | 6.09 ± 0.18 | 6.16 ± 0.08 |
| 肝/体重比 (%) | 3.32 ± 0.14 | 4.15 ± 0.15 * | 3.44 ± 0.16 | 3.43 ± 0.21 | 3.42 ± 0.11 |
| 肝ミクロソーム蛋白量 (mg/g liver) (mg/liver) | 13.3 ± 1.3 82 ± 7 | 17.6 ± 3.1 * 134 ± 21 * | 11.6 ± 1.7 73 ± 11 | 11.8 ± 2.5 72 ± 16 | 12.6 ± 2.9 78 ± 18 |
| 肝P450量 (nmol/mg) (nmol/g liver) | 1.02 ± 0.09 13.6 ± 1.7 | 1.69 ± 0.23 * 30 ± 6 * | 0.96 ± 0.08 11.1 ± 1.7 | 0.99 ± 0.08 11.6 ± 3 | 0.97 ± 0.04 12.3 ± 3.0 |
| アミノビリン (nmol/min/mg) N-脱メチル化活性 (nmol/min/g liver) | 4.8 ± 0.6 65 ± 13 | 12.1 ± 1.1 * 208 ± 41 * | 4.4 ± 0.6 51 ± 7 | 4.3 ± 0.4 51 ± 10 | 4.2 ± 0.4 53 ± 10 |
| エトキシレゾルフィン (pmol/min/mg) O-脱エチル化活性 (pmol/min/g liver) | 9.0 ± 1.1 121 ± 26 | 22.0 ± 5.8 * 355 ± 76 * | 8.1 ± 1.5 94 ± 24 | 5.2 ± 1.3 * 61 ± 19 * | 6.0 ± 2.3 * 71 ± 13 * |
| アニリン水酸化活性 (nmol/min/mg) (nmol/min/g liver) | 0.51 ± 0.08 6.9 ± 1.2 | 0.63 ± 0.08 * 10.9 ± 0.9 * | 0.52 ± 0.07 6.0 ± 1.1 | 0.49 ± 0.08 5.7 ± 1.0 | 0.49 ± 0.10 6.0 ± 0.9 |
| エリスロマイシン (nmol/min/mg) N-脱メチル化活性 (nmol/min/g liver) | 11.2 ± 2.5 148 ± 28 | 12.9 ± 1.5 * 219 ± 44 * | 12.7 ± 2.4 148 ± 35 | 12.5 ± 1.0 148 ± 34 | 11.4 ± 1.0 142 ± 31 |

平均値 ± SD、 n=6 (b : n=5)、 a : フェノバルビタール80mg/kg

* : p<0.05 (陽性対照と陰性対照の比較、t-検定)、 + : p<0.05 (MDL 16,455Aと陰性対照の比較、Dunnettの多重比較)

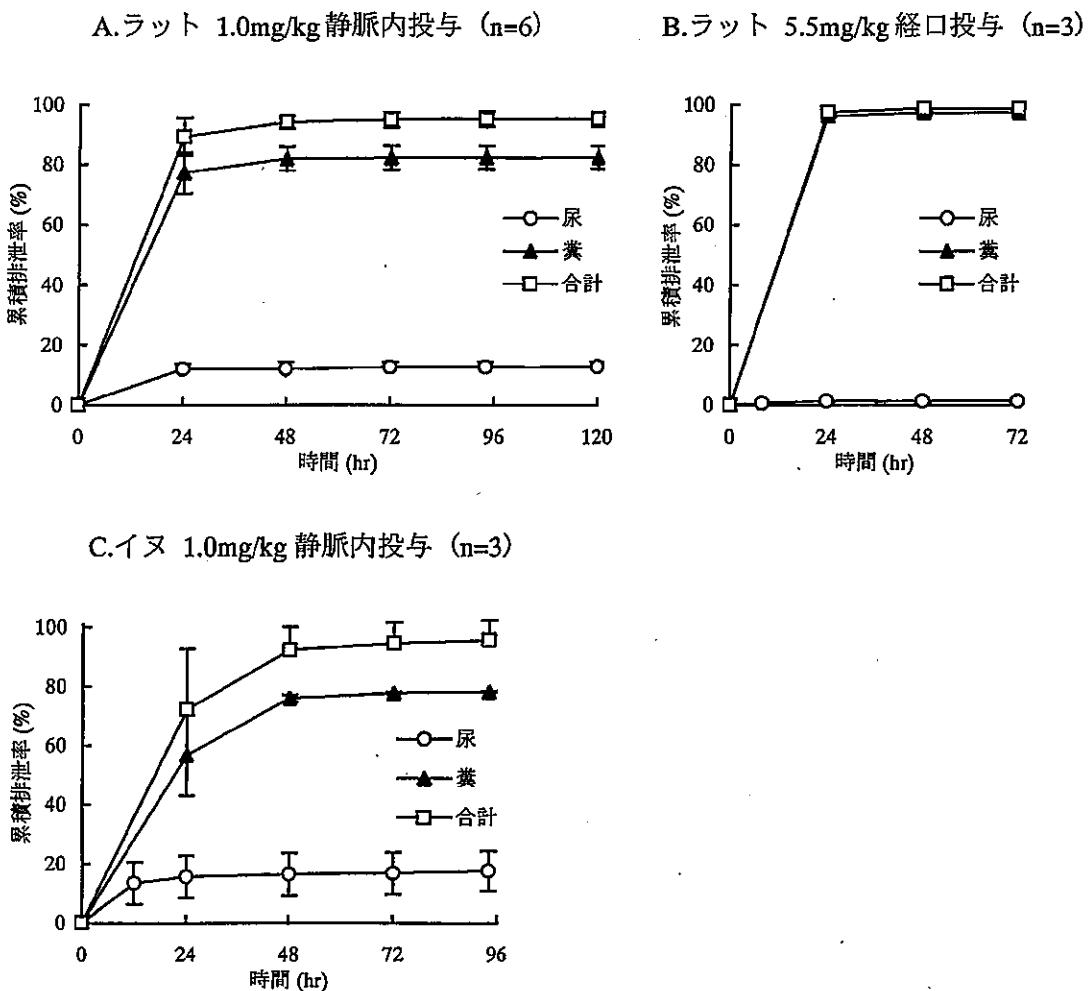
4. 排泄

(1) 尿及び糞中排泄

¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに 1.0mg/kg 静脈内投与したとき、投与後 120 時間までに投与放射能の 12.8% が尿中（ケージ洗液を含む、以下同様）に、82.4% が糞中に排泄された（図へ-9）。また、投与後 24 時間以内に、120 時間までの総排泄量の 94% が排泄された。雄ラットに 5.5mg/kg を経口投与したとき、投与後 72 時間までに投与放射能の 1.4% が尿中に、97.4% が糞中に排泄された。

¹⁴C-MDL 16,455A を雄イヌに 1.0mg/kg 静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに投与放射能の 17.6% が尿中に、78.1% が糞中に排泄された。また、投与後 24 時間以内に、96 時間までの総排泄量の 75% が排泄された。

以上、MDL 16,455A の主排泄経路は糞であり、尿中排泄率は糞中排泄率の 1/4 以下であった。また、その排泄は速やかで、投与後 24 時間以内に投与量の大部分が排泄された。

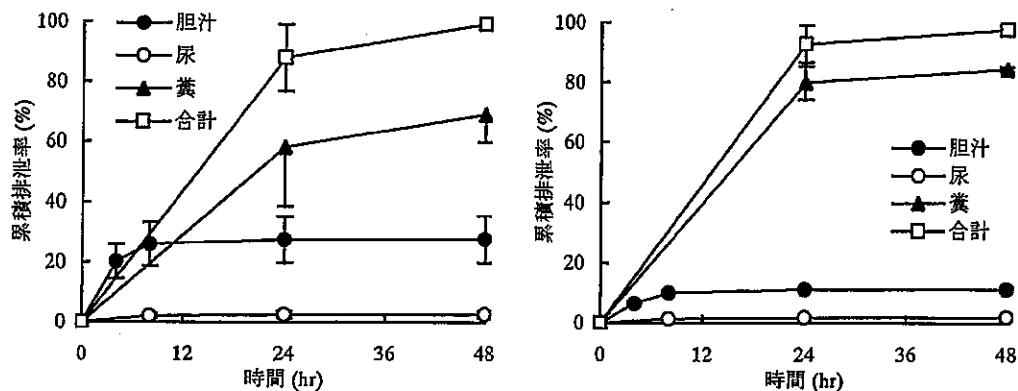


図ヘ-9 ¹⁴C-MDL 16,455A を雄ラットに静脈内 (A) 及び経口投与 (B) 並びに雄イヌに静脈内投与 (C) したときの尿 (ケージ洗液を含む) 及び糞中への放射能の累積排泄率 (平均値±SD、原著の表より作成)

(2) 胆汁中排泄と腸肝循環

¹⁴C-MDL 16,455A を胆管にカニューレを挿入したラットに 5.1mg/kg 経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与放射能の 27.5% が胆汁中に、2.5% が尿中に、69.1% が糞中に排泄された (図ヘ-10)。

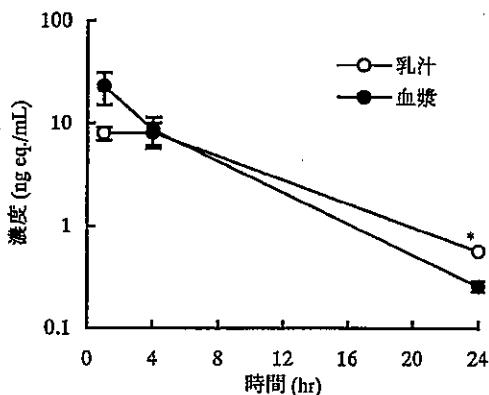
上記試験で得られた胆汁を、胆管にカニューレを挿入した別の雄ラットの十二指腸内に投与したときの投与後 48 時間までの胆汁及び尿中への排泄率から、投与放射能の少なくとも 13% (胆汁 11.1%、尿 1.9%) が再吸収されたことが示された。



図ヘ-10 胆管にカニューレを挿入したラットに ^{14}C -MDL 16,455A を経口投与（左）又は ^{14}C -MDL 16,455A 投与ラットの胆汁を十二指腸内に投与（右）したときの胆汁、尿及び糞中への放射能の累積排泄率（平均値±SD、n=3、原著の表より作成）

（3）乳汁への移行

^{14}C -MDL 16,455A を授乳期のラットに 6.0mg/kg 経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間で最高濃度に達し、その濃度は血漿中濃度とほぼ等しかった。以後、血漿中濃度と類似した推移で減少した（図ヘ-11）。



図ヘ-11 ^{14}C -MDL 16,455A を授乳中ラットに経口投与したときの母体血漿中及び乳汁中の放射能濃度（平均値±SD、n=3）
* : 3例をプールして測定

5. 薬物相互作用

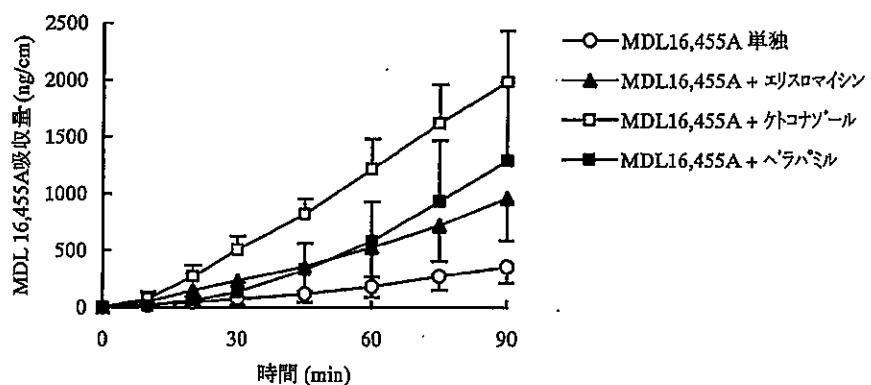
（1）ラット (*in vitro*) におけるP糖蛋白輸送系の関与

ラットの消化管切片を用いた *in vitro* 試験系で MDL 16,455 の透過性を調べたところ、血管側から管腔側への能動輸送系の存在が示された。この能動輸送はP糖蛋白の阻害剤であるベ

ラバミル共存下で消失したため、消化管においてP糖蛋白によるMDL 16,455の分泌機構の存在が示唆された。

(2) ラット (*in situ*) における薬物相互作用

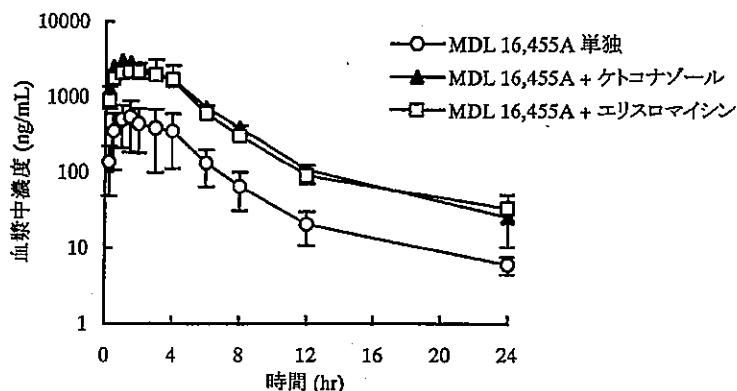
ラット消化管灌流法を用い、MDL 16,455A 単独、若しくはエリスロマイシン、ケトコナゾール又はペラバミル共存下でMDL 16,455Aの吸収量を調べたところ、いずれの薬物共存下においても単独投与時に比べ吸収量が増加した(図ヘ-12)。このことから、エリスロマイシン及びケトコナゾールはペラバミル同様、P糖蛋白を阻害することによりMDL 16,455Aの吸収量を増加させることが示された。



図ヘ-12 ラット消化管灌流法によるエリスロマイシン、ケトコナゾール又はペラバミル共存下のMDL 16,455吸収量(平均値±SD、n=4)

(3) イヌ (*in vivo*) における薬物相互作用

イヌにMDL 16,455A 0.5mg/kgを単独、又は、エリスロマイシン又はケトコナゾールを併用して静脈内投与したとき、併用時ではMDL 16,455A単独投与時に比べMDL 16,455のAUCが1.5~1.8倍に増加し、CLsは約40%減少した。また、同じ条件でMDL 16,455A 2.0mg/kgを経口投与したとき、併用時ではMDL 16,455A単独投与時に比べMDL 16,455のAUCが6~7倍に増加し(図ヘ-13)、また、それぞれの条件における経口と静脈内投与時のAUC比から求めたMDL 16,455AのBAは約3倍に増加した。



図ヘ-13 MDL 16,455A をイヌに単独又はエリスロマイシン及びケトコナゾール存在下で投与したときの MDL 16,455 血漿中濃度 (平均値±SD、n=5)

以上のことから、MDL 16,455A はP糖蛋白の能動輸送系により、消化管から排泄されることが示された。また、エリスロマイシン又はケトコナゾールを併用したときP糖蛋白が阻害され、MDL 16,455A のCLs が低下、及びMDL 16,455A の吸収率が増加し、その結果MDL 16,455 のAUC が上昇するものと推察された。

6. 光学異性体

(±)-、(+)及び(-)-MDL 16,455A を雄モルモットにそれぞれ 5.0mg/kg 経口投与したとき、各光学異性体の血漿中パラメーターは類似しており、体内動態に差はないと考えられた (表ヘ-13)。また、(+)及び(-)-MDL 16,455A を投与したとき、いずれの場合も血漿中に他方の異性体は認められなかつたことから、生体内で光学異性体間への変換は起こらないと考えられた。

表ヘ-13 MDL 16,455A のラセミ体及び各光学異性体をモルモットに 5.0mg/kg 経口投与したときの各光学異性体の血漿中パラメーター

| 投与薬物 | 測定薬物 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) |
|-----------------|----------------|-----------------|--------------|----------------------------------|
| (±)-MDL 16,455A | (+)-MDL 16,455 | 143 | 0.5 | 206 |
| | (-)-MDL 16,455 | 122 | 0.5 | 178 |
| (+)-MDL 16,455A | (+)-MDL 16,455 | 279 | 1.0 | 438 |
| | (-)-MDL 16,455 | ND | ND | ND |
| (-)-MDL 16,455A | (+)-MDL 16,455 | ND | ND | ND |
| | (-)-MDL 16,455 | 474 | 1.0 | 587 |

各時点 (n=4) の平均値より算出、 ND : 定量下限以下

III. ヒトにおける成績

各試験における試験条件（絶食の有無、クロスオーバーか否か、薬物動態パラメータの算出法など）を以下に示した。

表ヘ-14 ヒトにおける試験の試験条件

| | デザイン | 盲検性 | 絶食の有無 | 薬物動態パラメータの算出法 |
|---------------|---------|---------|-------|---|
| 日本の試験 | | | | |
| | 群間比較 | 単盲検 | 絶食 | $t_{1/2}$ 以外はモデルによらない方法で算出した。 $t_{1/2}$ は消失速度定数 (Kei) を線形最小二乗回帰法により算出し、 $t_{1/2}=0.693/Kei$ により算出した |
| | 群間比較 | 二重盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 二重盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 二重盲検 | 食後 | |
| | クロスオーバー | 二重盲検 | 絶食 | |
| 外国の試験 | | | | |
| | クロスオーバー | 非盲検 | 食後、絶食 | 血漿中薬物濃度から NONMEM を用いて算出した |
| | クロスオーバー | 二重盲検 | 絶食 | |
| | --- | 非盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 非盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 非盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 二重盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 非盲検 | 絶食 | |
| | --- | 非盲検 | 絶食 | |
| | --- | 非盲検 | 絶食 | |
| | --- | 非盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 非盲検 | 絶食 | |
| | クロスオーバー | 非盲検 | 絶食 | |
| | 群間比較 | 二重盲検 | 絶食 | モデルによらない方法で算出した薬物動態学的パラメーターから NONMEM を用いて算出した |
| | 群間比較 | 二重盲検 | 絶食 | |
| | 群間比較 | 二重盲検 | 絶食 | |
| 人種差の検討 | | | | |
| (日本) | 群間比較 | 単又は二重盲検 | 絶食 | モデルによらない方法で算出した薬物動態学的パラメーターから NONMEM を用いて算出した |
| (海外) | クロスオーバー | 非盲検 | 絶食 | |
| (日本) | 群間比較 | 二重盲検 | 絶食 | |
| (海外) | --- | 非盲検 | 絶食 | |

1. 健常人における体内動態

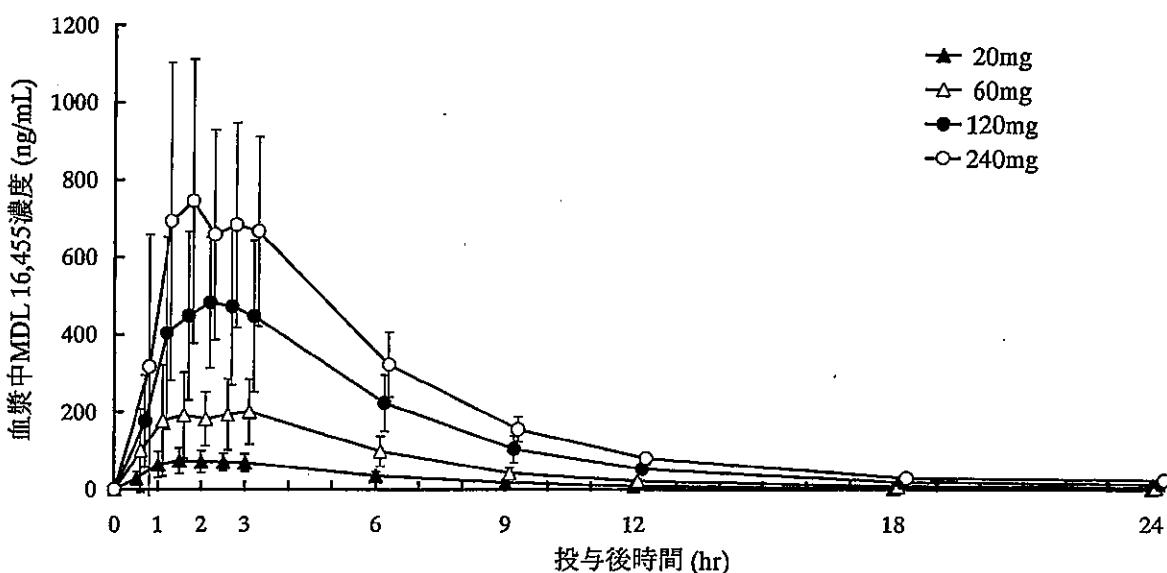
(1) 血漿中濃度

1) 単回経口投与

① 線形性（異なる被験者による試験、日本人）

日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル 20、60、120 及び 240mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

MDL 16,455 は経口投与後速やかに血漿中に検出され、Tmax は 1.9~2.2 時間であった。Cmax 及び AUC_{0-∞} はともに投与量に依存した増加が認められた。消失相の t_{1/2} には投与量による影響はみられず、7.7~13.8 時間であった（図へ-14、表へ-15）。



図へ-14 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度（異なる被験者による試験、平均値±SD、n=8）

表へ-15 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター（異なる被験者による試験）

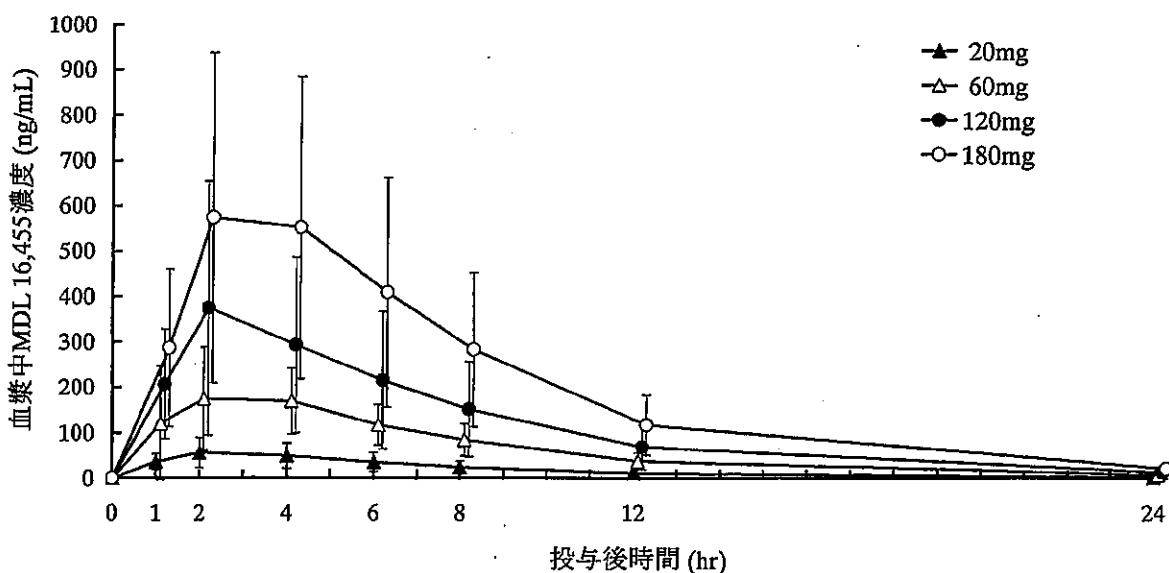
| 薬物動態学的 パラメーター | 投与量 | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 20mg | 60mg | 120mg | 240mg |
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 545 (29.6) | 1445 (35.8) | 3412 (28.4) | 5045 (29.8) |
| Cmax (ng/mL) | 83 (30.8) | 248 (45.0) | 564 (39.1) | 845 (37.0) |
| Tmax (hr) | 2.1 (35.3) | 2.2 (38.5) | 1.9 (37.0) | 1.9 (44.5) |
| t _{1/2} (hr) | 7.7 (22.3) | 9.6 (59.5) | 13.8 (64.9) | 8.6 (24.6) |
| CL/F (L/hr) | 36.7 (26.8) | 44.4 (41.1) | 35.0 (26.7) | 48.7 (37.5) |

平均値(CV%)、n=8

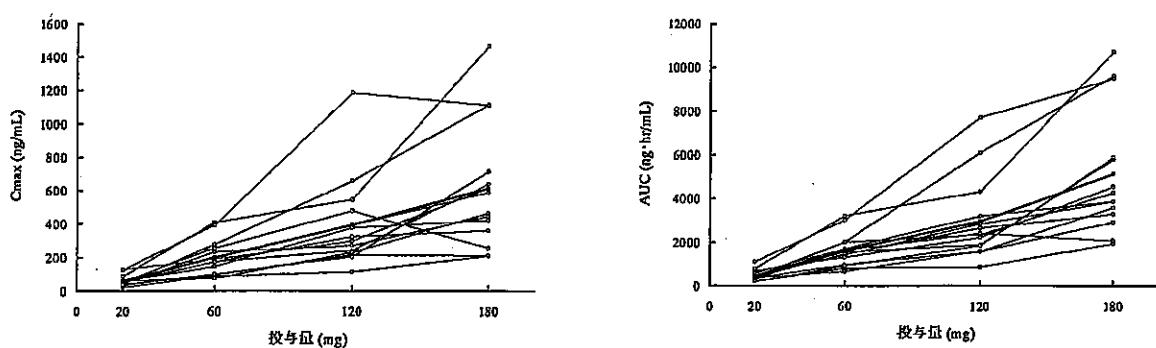
② 線形性（同一被験者による試験、日本人）

日本人健常成人男子にクロスオーバー法で MDL 16,455A カプセル 20、60、120 及び 180mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

MDL 16,455 は経口投与後速やかに血漿中に検出され、T_{max} は 2.1～3.2 時間であった（図ヘ-15、表ヘ-16）。投与量を 60mg に基準化してその一様性を Krusal-Wallis 検定で検討した（表ヘ-17）。その結果、C_{max} 及び AUC_{0-∞}とも投与量で基準化しない場合は有意であったが、基準化した場合は有意でなかった。また、図ヘ-16 から C_{max} 及び AUC_{0-∞} はともに投与量にほぼ比例した増加が認められた。線形性について線形回帰による検討を行なった結果、C_{max}、AUC のいずれにおいても、原点を通る線形性が認められ、今回検討した用量範囲での線形性が確認された（表ヘ-18）。



図ヘ-15 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度（同一被験者による試験、平均値±SD、n=14）



図ヘ-16 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの被験者別及び平均値の MDL 16,455 の AUC AUC_{0-∞} 及び C_{max}（太線：平均、細線：被験者別、n=14）

表へ-16 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 投与量 | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 20 mg | 60 mg | 120 mg | 180 mg |
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 481 (50.6) | 1608 (46.8) | 2956 (63.8) | 5121 (55.7) |
| Cmax (ng/mL) | 60 (52.7) | 199 (52.7) | 394 (68.6) | 615 (61.3) |
| Tmax (hr) | 2.1 (51.3) | 3.2 (42.6) | 2.2 (36.2) | 2.6 (45.0) |
| CL/F (L/hr) | 47.6 (46.1) | 42.2 (45.7) | 51.1 (56.4) | 42.6 (51.1) |

平均値 (CV%)、n=14

表へ-17 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの投与量線形性の検討(Kruskal-Wallis 検定による検討)

| 投与量の 基準化の 有無 | 投与量 | n | Cmax | | AUC | | |
|--------------------|-------|----|---------|---------|--|---------|---------|
| | | | 平均 | S.D. | Kruskal- Wallis 検定 | 平均 | S.D. |
| なし | 20mg | 14 | 59.964 | 31.608 | $\chi^2 = 38.724$ DF = 3 p < 0.0001 | 480.75 | 243.23 |
| | 60mg | 14 | 199.454 | 105.209 | | 1607.80 | 752.08 |
| | 120mg | 14 | 394.319 | 270.653 | | 2955.99 | 1886.32 |
| | 180mg | 14 | 614.905 | 376.781 | | 5120.97 | 2853.95 |
| | 計 | 56 | 317.160 | 313.318 | | 2541.38 | 2440.12 |
| あり | 20mg | 14 | 179.891 | 94.825 | $\chi^2 = 0.42052$ DF = 3 p = 0.9360 | 1442.25 | 729.688 |
| | 60mg | 14 | 199.454 | 105.209 | | 1607.80 | 752.080 |
| | 120mg | 14 | 197.159 | 135.326 | | 1477.99 | 943.161 |
| | 180mg | 14 | 204.968 | 125.594 | | 1706.99 | 951.316 |
| | 計 | 56 | 195.368 | 113.526 | | 1558.76 | 833.686 |

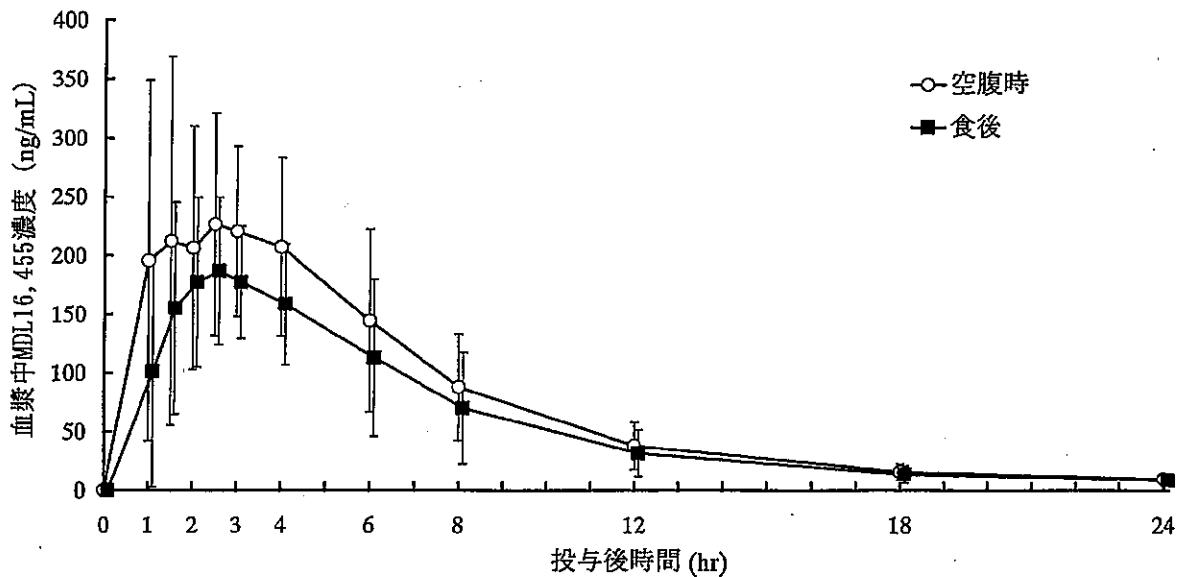
表へ-18 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの投与量線形性の検討（回帰式による検討）

| 項目 | | | DF | パラメータ 推定値 | 標準誤差 | t 値 | p 値 |
|------|---------------------------------|--------------|--------|------------------|----------------|-----------------|------------------|
| Cmax | 切片を含む 回帰 | 切片 投与量 | 1 1 | -10.15 3.45 | 58.12 0.52 | -0.175 6.680 | 0.8620 0.0001 |
| | 原点を通る 回帰 | 投与量 | 1 | 3.37 | 0.27 | 12.253 | 0.0001 |
| | 原点を通る 2 次回帰 | 2 次項 1 次項 | 1 1 | 0.0014 3.14 | 0.0071 1.12 | 0.210 2.797 | 0.8348 0.0071 |
| | 原点を通る線形回帰モデルの自由度調整済み決定係数 0.7270 | | | | | | |
| AUC | 切片を含む 回帰 | 切片 投与量 | 1 1 | -152.57 28.36 | 430.25 3.82 | -0.355 7.428 | 0.7243 0.0001 |
| | 原点を通る 回帰 | 投与量 | 1 | 27.22 | 2.04 | 13.358 | 0.0001 |
| | 原点を通る 2 次回帰 | 2 次項 1 次項 | 1 1 | 0.03 22.04 | 0.05 8.29 | 0.644 2.659 | 0.5225 0.0103 |
| | 原点を通る線形回帰モデルの自由度調整済み決定係数 0.7601 | | | | | | |

2) 食事の影響(外国人)

外国人健常成人男子にクロスオーバー法で空腹時及び食後(高脂肪食:脂肪 55g)に MDL 16,455A錠 120 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較検討した。

高脂肪の朝食後に MDL 16,455A 120mg を投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} は、それぞれ 15%、14% 減少した(図ヘ-17、表ヘ-19)。しかし、この程度の減少は、本剤の用量反応性を考慮すると臨床効果に影響を与えるとは考えられなかった。



図ヘ-17 外国人健常成人男子に MDL 16,455A 錠 120mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度(平均値±SD、n=22)

表ヘ-19 外国人健常成人男子に MDL 16,455A 錠 120 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

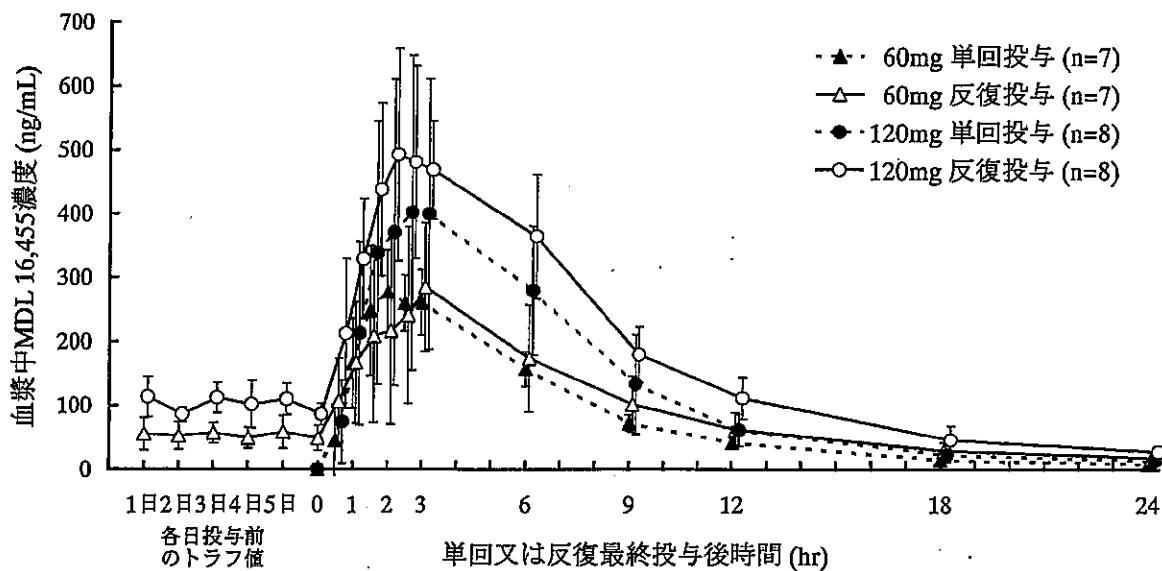
| 薬物動態学的 パラメーター | 投与方法 | | 比(%) | 90%信頼区間 |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------|---------------|
| | 食後(A) | 空腹時(B) | | |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | 1642 (27.6) | 2014 (38.1) | 84.9 | [75.3~95.7] |
| C_{max} (ng/mL) | 236 (31.0) | 289 (47.9) | 85.9 | [72.7~101.5] |
| T_{max} (hr) | 2.6 (53.5) | 2.5 (48.0) | 102.3 | [86.2~121.4] |
| $t_{1/2}$ (hr) | 16.3 (29.4) | 12.8 (32.4) | 128.2 | [112.7~145.8] |
| CL/F (L/hr) | 72.4 (23.3) | 64.5 (41.8) | 117.8 | [104.5~132.8] |

平均値(CV%)、n=22

3) 反復経口投与（日本人）

日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル 1 回 60 及び 120 mg を空腹時に単回経口投与及び 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの単回投与後と反復最終投与後の薬物動態を比較検討した。

トラフレベル（投与直前値）の推移から、血漿中 MDL 16,455 濃度は投与後 2 日までに定常状態に達した（図へ-18）。単回投与時と反復最終投与時の薬物動態学的パラメーターの比較からは、反復経口投与による影響はみられなかった（表へ-20）。



図へ-18 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回及び反復経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度（平均値±SD）

表へ-20 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回及び反復経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 1回投与量 | | | |
|-------------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | 60mg | | 120mg | |
| | 単回投与 n=7 | 反復最終投与 n=7 | 単回投与 n=8 | 反復最終投与 n=8 |
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 2050 (15.7) | 1900 (41.6)* | 3302 (38.7) | 3616 (17.8)* |
| Cmax (ng/mL) | 314 (18.7) | 315 (39.4) | 444 (52.0) | 532 (27.7) |
| Tmax (hr) | 2.4 (29.3) | 3.0 (48.1) | 2.6 (26.5) | 2.4 (25.6) |
| t _{1/2} (hr) | 9.1 (32.0) | 8.5 (27.0) | 12.7 (35.4) | 10.6 (60.0) |
| CL/F (L/hr) | 27.8 (14.7) | 34.3 (41.1) | 41.2 (58.2) | 31.8 (17.2) |

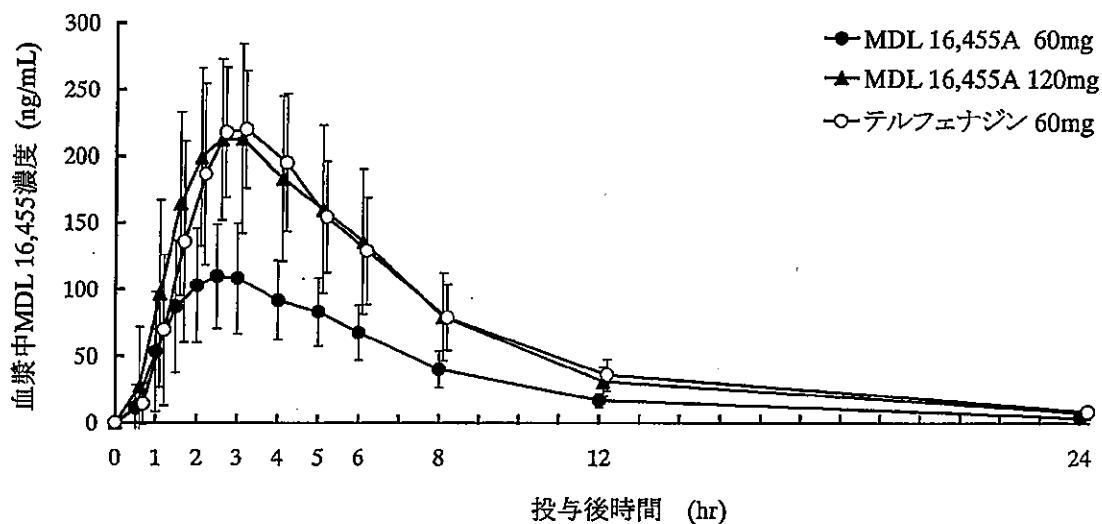
平均値(CV%)、*:0-12 時間値

4) テルフェナジンとの比較

① 単回経口投与（日本人）

日本人健常成人男子にクロスオーバー法で食後30分にMDL 16,455A錠60mg及び120mg、テルフェナジン錠60mgを単回経口投与したときのMDL 16,455の薬物動態を比較検討した。

テルフェナジン60mg投与のMDL 16,455のCmax及びAUC_{0-t}と比較して、MDL 16,455A 60mg投与ではほぼ半分、MDL 16,455A 120mg投与ではほぼ同じであった（図ヘ-19、表ヘ-21）。



図ヘ-19 日本人健常成人男子にMDL 16,455A錠及びテルフェナジン錠を食後単回経口投与したときの血漿中MDL 16,455濃度（平均値±SD、n=23）

表ヘ-21 日本人健常成人男子にMDL 16,455A錠及びテルフェナジン錠を食後単回経口投与したときのMDL 16,455薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 薬剤・投与量 | | | 比の平均値%（上段）及び その95%信頼区間（下段） | |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------|
| | MDL 16,455A 60 mg (A) | MDL 16,455A 120 mg (B) | テルフェナジン 60 mg (C) | A/C | B/C |
| AUC _{0-t} (ng·hr/mL) | 820 (24.8) | 1591 (27.7) | 1595 (20.1) | 51.5 [45.9~57.7] | 101 [89.7~113] |
| Cmax (ng/mL) | 130 (26.7) | 250 (28.6) | 243 (23.1) | 52.4 [45.4~60.6] | 104 [89.6~120] |
| Tmax (hr) | 2.5 (41.9) | 2.6 (40.8) | 2.9 (25.8) | nc | nc |

平均値(CV%)、n=23、nc:算出しなかった

② 反復経口投与（外国人）

外国人健常成人男子にクロスオーバー法で MDL 16,455A 液 60mg 及び 180mg、テルフェナジン錠 60mg 及び 180mg を空腹時にそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの MDL 16,455 の薬物動態を比較検討した。

テルフェナジン及び MDL 16,455A 投与後の MDL 16,455 の AUC_{0-12} 及び C_{max} はいずれの投与においても投与量に比例して増加した（表へ-22）。本試験における AUC_{0-12} を比較した結果から、MDL 16,455A 80mg がテルフェナジン 60mg (95% 信頼区間：54～66mg) に相当することが示された。

表へ-22 外国人健常成人男子に MDL 16,455A 液及びテルフェナジン錠を空腹時に反復経口投与したときの最終投与後の MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 薬剤・投与量 | | | | 比の平均値% (上段) 及び その 95% 信頼区間(下段) | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| | MDL 16,455A 60 mg (A) | MDL 16,455A 180 mg (B) | テルフェナジン 60 mg (C) | テルフェナジン 180 mg (D) | A/C | B/D |
| AUC_{0-12} (ng·hr/mL) | 1367 (27.9) | 4840 (27.0) | 1972 (19.4) | 6266 (20.8) | 67.5 [60.3～75.6] | 75.8 [67.8～84.7] |
| C_{max} (ng/mL) | 299 (37.9) | 1023 (39.7) | 341 (39.3) | 871 (21.7) | 85.0 [73.2～98.8] | 111.7 [96.4～129.5] |
| T_{max} (hr) | 1.1 (32.7) | 1.2 (39.4) | 2.3 (43.8) | 4.0 (51.3) | 46.1 [38.3～55.5] | 30.2 [25.0～36.0] |
| $t_{1/2}$ (hr) | 14.1 (22.1) | 11.9 (29.3) | 20.2 (28.2) | 17.6 (18.3) | 71.0 [69.3～78.8] | 65.4 [58.9～72.6] |

平均値(CV%)、n=23、ただし、テルフェナジン 60mg は n=22

(2) 尿中排泄

1) 単回経口投与（日本人）

日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル 20、60、120 及び 240mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

各投与量における投与後 48 時間までの MDL 16,455 尿中回収率 (Ae_{0-48}) の平均値は、6.5～12.4% であった。240mg 投与の Ae_{0-48} は他の投与量に対して低値を示したが（表ヘ-23）、240mg 投与における AUC も投与量に比例して増加せずやや低値で、腎クリアランス (CL_r) は AUC ほどの差はなかった。

MDL 16,455A 120mg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに尿中に排泄された M5 の投与量に対する Ae_{0-48} の平均値 (CV%) は 0.71(65)% であった。

表ヘ-23 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回経口投与したときの投与後 48 時間までの MDL 16,455 の尿中排泄

| 薬物動態学的 パラメーター | 投与量 | | | |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 20 mg | 60 mg | 120 mg | 240 mg |
| Ae_{0-48} (% of dose) | 11.1 (42.5) | 11.1 (35.2) | 12.4 (36.2) | 6.5 (50.8) |
| CL _r (L/hr) | 3.93 (32.1) | 4.43 (17.7) | 4.19 (23.3) | 2.99 (42.7) |
| 平均値(CV%)、n=8 | | | | |

2) 反復経口投与（日本人）

日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル 60 及び 120mg を空腹時に単回及び 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの単回投与後と反復最終投与後の薬物動態を検討した。

MDL 16,455 の Ae_{0-48} には反復経口投与による影響はみられなかった（表ヘ-24）。

表ヘ-24 日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセルを空腹時単回及び反復経口投与したときの MDL 16,455 の尿中排泄

| 薬物動態学的 パラメーター | 1回投与量 | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | 60 mg | | 120 mg | |
| | 単回投与 n=7 | 反復最終投与 n=7 | 単回投与 n=8 | 反復最終投与 n=8 |
| Ae_{0-48} (% of dose) | 12.9 (23.8) | 10.5 (47.2)* | 10.9 (34.1) | 13.1 (18.5)* |
| CL _r (L/hr) | 3.56 (15.6) | 3.12 (18.4) | 3.96 (21.5) | 4.14 (21.7) |
| 平均値(CV%)、*:0-12 時間値 | | | | |

3) テルフェナジンとの比較

① 単回経口投与（日本人）

日本人健常成人男子にクロスオーバー法で食後30分にMDL 16,455A錠60mg及び120mg、テルフェナジン錠60mgを単回経口投与した後ときのMDL 16,455の薬物動態を検討した。

MDL 16,455A 60mg及び120mg投与後24時間までのMDL 16,455の Ae_{0-24} (% of dose)は、テルフェナジン60mgの約1/2であった。CL_rはほぼ同じであった（表へ-25）。

表へ-25 日本人健常成人男子にMDL 16,455A錠及びテルフェナジン錠を食後単回経口投与したときのMDL 16,455の尿中排泄

| 薬物動態学的 パラメーター | 薬剤・投与量 | | | 比の平均値%（上段）及び その95%信頼区間（下段） | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | MDL 16,455A 60 mg (A) | MDL 16,455A 120 mg (B) | テルフェナジン 60 mg (C) | A/C | B/C |
| Ae_{0-24} (% of dose) | 5.5 (26.6) | 5.5 (26.1) | 10.1 (17.0) | 53.4 [46.9~60.8] | 54.3 [47.7~61.8] |
| CL _r (L/hr) | 3.81 (23.6) | 3.97 (21.1) | 4.10 (16.4) | 93.4 [86.8~99.9] | 97.0 [90.8~103.1] |

平均値(CV%)、n=23

② 反復経口投与（外国人）

外国人健常成人男子にクロスオーバー法でMDL 16,455A溶液及びテルフェナジン錠をそれぞれ60mg及び180mg1日2回7日間反復経口投与したときのMDL 16,455の薬物動態を検討した。

反復最終投与後12時間の Ae_{0-12} は、テルフェナジン投与時においては平均で12.0%～12.9%、MDL 16,455A投与時においては9.8%～11.7%であった。CL_rはほぼ同じであった（表へ-26）。

表へ-26 外国人健常成人男子にMDL 16,455A溶液及びテルフェナジン錠を空腹時反復経口投与したときの反復最終投与後のMDL 16,455の尿中排泄

| 薬物動態学的 パラメーター | 薬剤・1回投与量 | | | | 比の平均値%（上段）及び その95%信頼区間（下段） | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | MDL 16,455A 60 mg (A) | MDL 16,455A 180 mg (B) | テルフェナジン 60 mg (C) | テルフェナジン 180 mg (D) | A/C | B/D |
| 尿中排泄量 (mg) | 5.5 (37.5) | 19.6 (39.3) | 7.7 (26.9) | 24.8 (33.3) | 67.3 [53.1~85.3] | 72.1 [57.6~90.3] |
| Ae_{0-12} (% of dose) | 9.8 (37.5) | 11.7 (39.3) | 12.0 (26.9) | 12.9 (33.3) | nc | nc |
| CL _r (L/hr) | 4.00 (34.1) | 3.98 (33.2) | 3.91 (28.0) | 4.07 (36.5) | 99.1 [81.7~120.1] | 95.4 [79.5~114.5] |

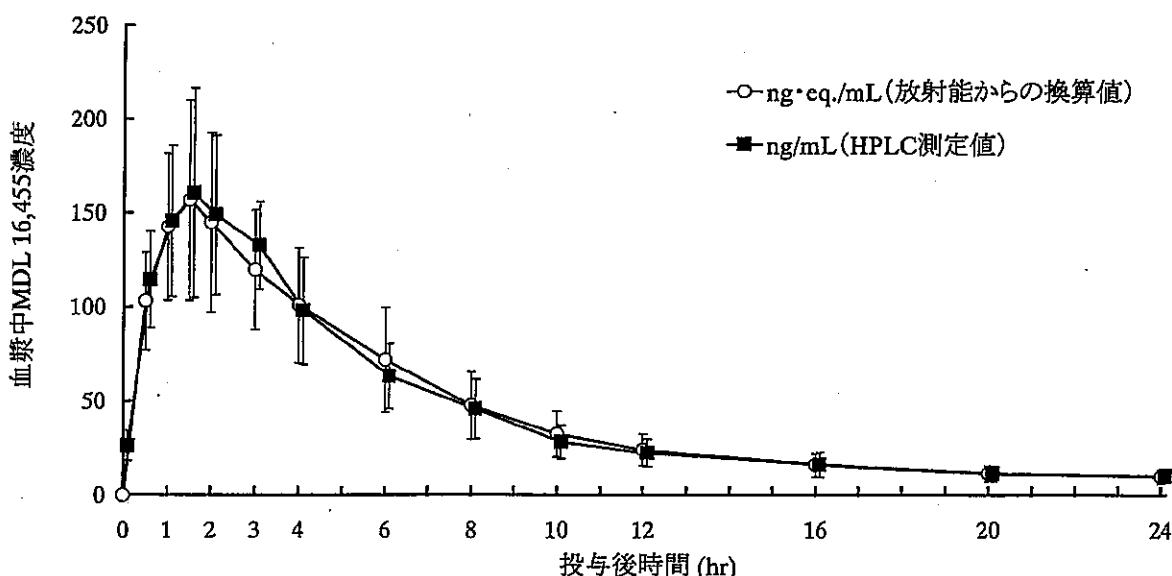
平均値(CV%)、n=23、ただし、テルフェナジン60mgはn=22、nc:算出しなかった

(3) 代謝

1) ^{14}C -MDL 16,455A (外国人)

外国人健常成人男子に MDL 16,455A 溶液 1 回 60mg 1 日 2 回 4 日間反復経口投与後、 ^{14}C -MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq) を単回経口投与し、定常状態における血漿中の放射能及び MDL 16,455 濃度を検討した。 ^{14}C のラベル位置は、図ヘ-1 に示した。

総放射能から算出した血漿中 MDL 16,455 濃度は、HPLC 法で測定した濃度とほぼ一致した (図ヘ-20)。



図ヘ-20 外国人健常成人男子に ^{14}C -MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq) を単回経口投与したときの総放射能と血漿中 MDL 16,455 濃度推移 (平均値 \pm SD, n=6)

表ヘ-27 外国人健常成人男子に ^{14}C -MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq) を単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的パラメーター | MDL 16,455 |
|--------------------------------|-------------|
| AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) | 910 (26.1) |
| Cmax (ng/mL) | 167 (29.2) |
| Tmax (hr) | 1.42 (34.7) |
| t _{1/2} (hr) | 13.6 (47.9) |
| Ae ₀₋₁₂ (% of dose) | 7.99 (28.4) |
| CL _r (L/hr) | 4.40 (32.6) |

平均値(CV%), n=6, 1例で検体の回収に不備がある可能性があるため、Ae₀₋₁₂ 及び CL_r は n=5

投与後 2~8 時間に採血された血漿を HPLC により分画し、放射能を示す分画から検出された化合物を表へ-28 に示した。

¹⁴C-MDL 16,455A を単回経口投与したとき、投与後 11 日までの尿及び糞中の回収率は 91.5% であった。放射能の大部分（約 80%）は糞中に排泄され、尿中には約 11.5% 排泄された。HPLC により尿並びに糞を分画し、放射能を示す分画から検出された化合物を表へ-29 に示す。回収された放射能のほとんどは MDL 16,455 であった。

表へ-28 外国人健常成人男子に ¹⁴C-MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq)を単回経口投与したときの血漿中に検出された化合物の血漿中濃度

| MDL 16,455 (ng/mL) | M1 (ng/mL) | M6 (ng/mL) | M5 (ng/mL) | M7 (ng/mL) |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| >10 | 1-10 | <1 | <1 | <1 |

表へ-29 外国人健常成人男子に ¹⁴C-MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq)を単回経口投与したときの尿及び糞中に検出された化合物

| 化合物 | 糞中(%) | 尿中(%) | 合計(%) |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| MDL 16,455 (M1) | 66.70 ± 2.75 3.37 ± 1.64 | 6.64 ± 2.00 0.96 ± 0.21 | 73.34 ± 3.40 4.33 ± 1.65 ¹⁾ |
| (M5) | ³⁾ | 1.47 ± 0.30 | 1.47 ± 0.30 |
| (M6) | 0.95 ± 0.40 | 0.33 ± 0.10 | 1.28 ± 0.41 |
| (M7) | 3.59 ± 2.81 | ²⁾ | 3.59 ± 2.81 |
| 不明物質 | 1.40 ± 1.01 | 0.30 ± 0.08 | 1.70 ± 1.01 |
| 上記物質の総回収率 | 76.01 ± 3.66 | 9.70 ± 2.53 | 85.71 ± 4.45 |
| 上記物質以外にも定量されなかつた物質を含めた総回収率 | 80.04 ± 3.45 | 11.48 ± 2.54 | 91.52 ± 1.67 |

平均値±SD、n=5、(1例の回収に不備が認められたため)

1) 放射能不純物として投与された %を含む

2) 0.01%以下の回収率

3) 糞中にわずかな痕跡

2) 光学異性体

① 血漿中の光学異性体（外国人）

外国人健常成人男子に (±)-MDL 16,455A 溶液 180mg 及び (±)-テルフェナジン錠 180mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中の光学異性体の比について検討した。

MDL 16,455A 投与時及びテルフェナジン投与時における光学異性体の比に大きな差違は認められなかった。また、投与後の経過時間による比の変化にも大きな差違は認められなかった（表ヘ-30）。

表ヘ-30 外国人健常成人男子に (±)-MDL 16,455A 溶液 180mg 及び (±)-テルフェナジン錠 180mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 光学異性体の割合

| 薬剤 | 測定薬物 | 投与後時間 (hr) | | | |
|-------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 0.5 | 1 | 4 | 8 |
| MDL 16,455A | n | 8 | 11 | 17 | 19 |
| | (+)-MDL 16,455 | 60 (59-62) | 60 (57-63) | 64 (63-67) | 67 (63-75) |
| | (-)-MDL 16,455 | 40 (38-41) | 40 (37-43) | 36 (33-37) | 33 (25-37) |
| テルフェナジン | n | 8 | 11 | 16 | 19 |
| | (+)-MDL 16,455 | 65 (61-68) | 65 (64-68) | 62 (59-65) | 65 (61-68) |
| | (-)-MDL 16,455 | 35 (32-39) | 35 (32-36) | 38 (35-41) | 35 (32-39) |

平均値(最小-最大)

② 尿及び糞中の光学異性体（外国人）

外国人健常成人男子に (±)-MDL 16,455A 溶液 60mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与後、(±)-¹⁴C-MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq) を単回経口投与したときの尿及び糞中の光学異性体の比について検討した。

尿及び糞中から回収された光学異性体の比は、ほぼ同率であった（表ヘ-31）。

表ヘ-31 外国人健常成人男子に (±)-MDL 16,455A 溶液 60mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与後、(±)-¹⁴C-MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq) を単回投与したときの糞中及び尿中の MDL 16,455 光学異性体の割合

| 試料 | (+)-MDL 16,455 (%) | (-)-MDL 16,455 (%) |
|----|--------------------|--------------------|
| 糞 | 47.9 ± 1.8 | 52.1 ± 1.8 |
| 尿 | 49.8 ± 1.5 | 50.2 ± 1.5 |

平均値±SD、 n=5

2. 薬物相互作用

(1) エリスロマイシン

1) 日本人における検討

日本人健常成人男子にクロスオーバー法で空腹時に MDL 16,455A 円形錠単独投与 (1 回 120 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与)、エリスロマイシン単独投与 (1 回 300mg 1 日 4 回 7 日間反復経口投与)及び両剤を併用投与したときの薬物動態を検討した。

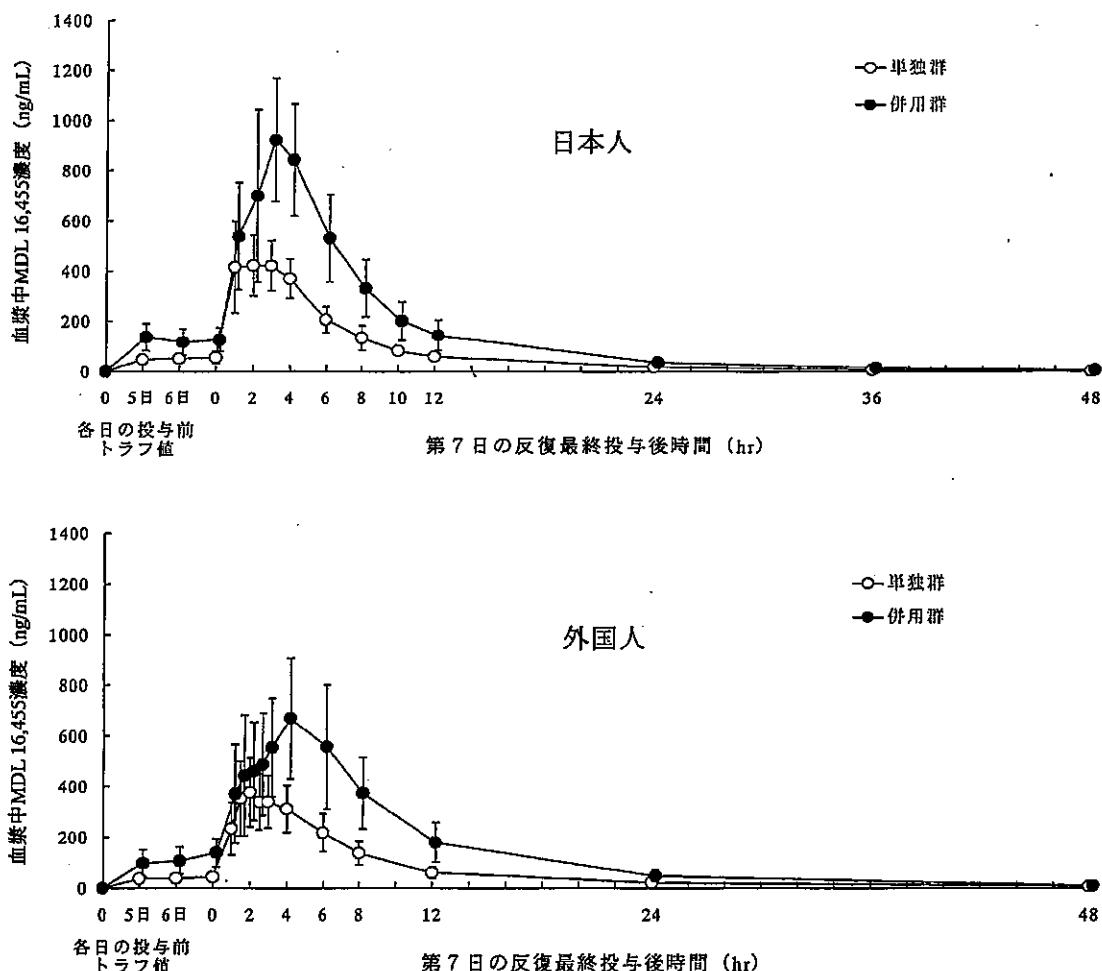
両剤を併用投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度は MDL 16,455A 単独投与に比べ、明らかな上昇を示し (図へ-21)、定常状態における AUC_{0-12} 及び C_{max} は、単独投与の約 2 倍であった。また、最終投与後 12 時間の MDL 16,455 の Ae_{0-12} は 2.3 倍であった (表へ-32)。一方、血漿中エリスロマイシン濃度に MDL 16,455A 併用による影響はなかった (図へ-22、表へ-33)。エリスロマイシン併用時の血漿中 MDL 16,455 濃度上昇の機序は、エリスロマイシンにより P 糖蛋白が阻害され MDL 16,455A の CL/F の低下及び吸収率の増加により MDL 16,455 の AUC が上昇するものと推察された (への項「II.5.薬物相互作用」参照)。

2) 外国人における検討

外国人健常成人男子にクロスオーバー法で空腹時に MDL 16,455A カプセル単独投与 (1 回 120 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与)、エリスロマイシン錠を単独投与 (1 回 500mg 1 日 3 回 7 日間反復経口投与)及び両剤を併用投与したときの薬物動態を検討した。

両剤を併用投与したときの MDL 16,455 の AUC_{0-12} 、 C_{max} 及び尿中排泄量は、MDL 16,455A 単独投与したときに比べ、それぞれ 2.0 倍、1.8 倍及び 2.3 倍の増加を示し、 T_{max} では 1.5 時間の遅延、 CL/F は半減した (表へ-32)。一方、エリスロマイシンの薬物動態学的パラメーターには、MDL 16,455A 併用による大きな影響は認められなかった (表へ-33)。

以上の結果は、日本人におけるエリスロマイシン併用時の結果と同様であった。

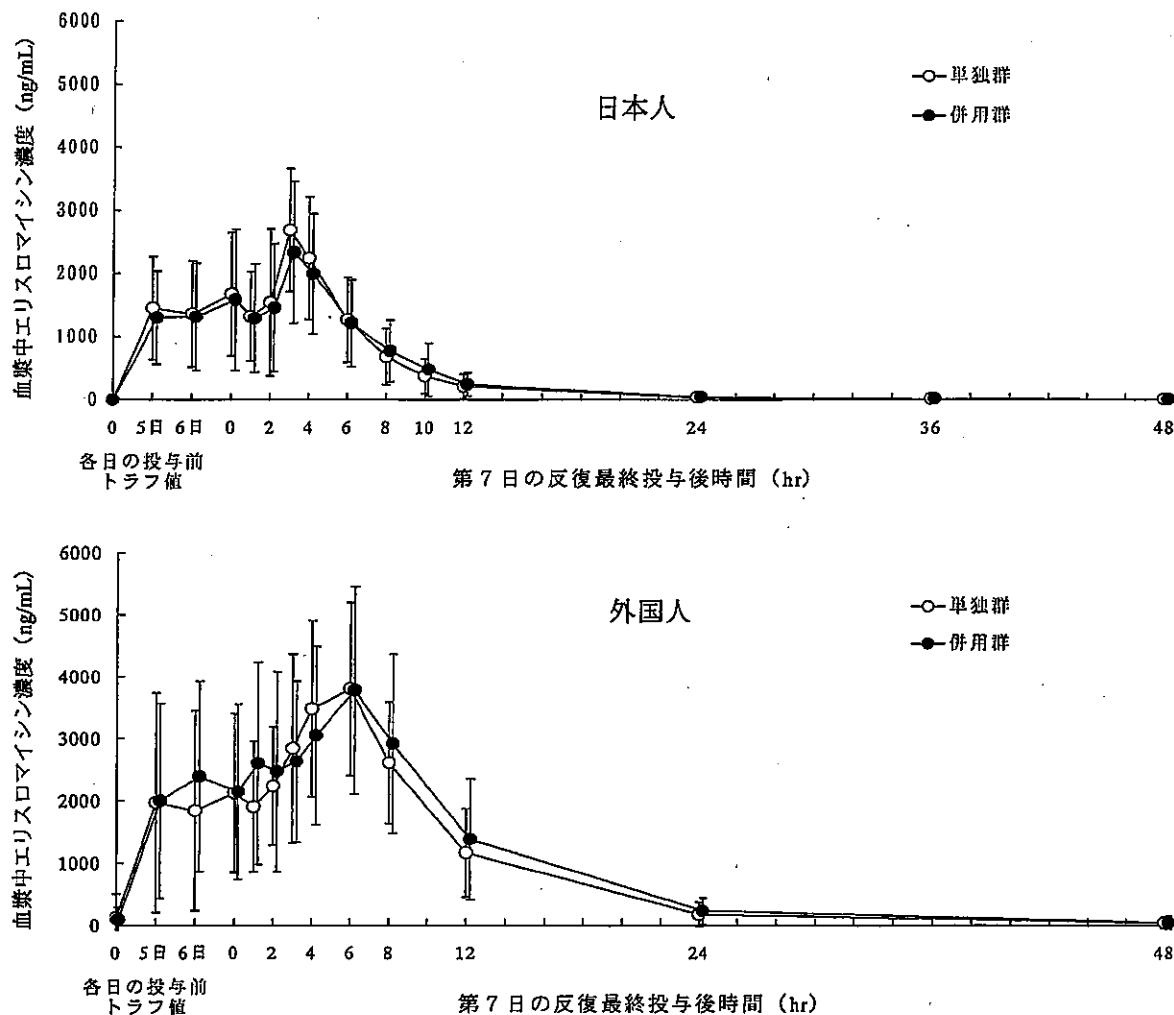


図ヘ-21 日本人及び外国人健常成人男子に MDL 16,455A 単独及びエリスロマイシンと併用投与したときの定常状態における血漿中 MDL 16,455 濃度推移 (平均値±SD、日本人 n=18、外国人 n=18~19)

表ヘ-32 日本人及び外国人健常成人男子に MDL 16,455A 円形錠単独及びエリスロマイシンと併用投与したときの定常状態における MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 人種 | 併用投与(A) | 単独投与(B) | 比% A/B | 90%信頼区間 |
|--------------------------------|-----|-------------|-------------|-----------|-----------------|
| AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) | 日本人 | 5763 (28.0) | 2754 (23.4) | 206 | [185 ~ 229] |
| | 外国人 | 5055 (34.8) | 2422 (28.0) | 203 | [182 ~ 227] |
| Cmax (ng/mL) | 日本人 | 980 (24.8) | 488 (26.8) | 202 | [181 ~ 226] |
| | 外国人 | 744 (32.9) | 410 (34.4) | 180 | [160 ~ 204] |
| Tmax (hr) | 日本人 | 3.2 (31.1) | 2.2 (58.9) | 1.0* | [0.4 ~ 1.6]* |
| | 外国人 | 3.7 (30.9) | 2.2 (42.6) | 175 | [143 ~ 213] |
| t1/2 (hr) | 日本人 | 9.6 (27.0) | 10.0 (25.7) | -0.36* | [-1.73 ~ 1.00]* |
| | 外国人 | 7.7 (14.2) | 9.3 (23.4) | -0.36 | [-1.87 ~ 1.14] |
| CL/F (L/hr) | 日本人 | 22.8 (36.2) | 46.0 (24.2) | 49.7 | [43.2 ~ 56.1] |
| | 外国人 | 24.8 (35.1) | 50.4 (34.2) | 49.2 | [44.0 ~ 55.0] |
| Ae ₀₋₁₂ (mg) | 日本人 | 21.1 (21.3) | 9.0 (18.7) | 233 | [209 ~ 260] |
| | 外国人 | 20.5 (33.6) | 8.7 (27.0) | 228 | [199 ~ 261] |

平均値(CV%)、日本人 n=18、外国人 併用投与 n=19、単独投与 n=18、*:Tmax 及び t1/2 は差



図ヘ-22 日本人及び外国人健常成人男子にエリスロマイシン単独及びMDL 16,455Aと併用投与したときの定常状態における血漿中エリスロマイシン濃度推移
(平均値±SD、日本人 n=18、外国人 n=19~20)

表ヘ-33 日本人及び外国人健常成人男子にエリスロマイシン単独及びMDL 16,455Aと併用投与したときの定常状態におけるエリスロマイシン薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的パラメーター | 人種 | 併用投与(A) | 単独投与(B) | 比% A/B | 90%信頼区間 |
|--|-----|-------------|-------------|---------|-----------------|
| AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | 日本人 | 10.1 (52.4) | 11.0 (42.2) | 91.6 | [76.3 ~ 106.9] |
| | 外国人 | 23.9 (46.9) | 23.4 (35.2) | 94.0 | [83.1 ~ 106] |
| Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 日本人 | 2.46 (43.1) | 2.90 (38.0) | 81.0 | [67.5 ~ 97.1] |
| | 外国人 | 3.9 (41.9) | 4.2 (28.7) | 87.1 | [77.8 ~ 97.5] |
| Tmax (hr) | 日本人 | 3.5 (35.7) | 3.2 (16.2) | 0.3 ** | [-0.2 ~ 0.8]** |
| | 外国人 | 5.2 (24.4) | 4.9 (33.0) | 109 | [87.7 ~ 136] |
| t _{1/2} (hr) | 日本人 | 4.6 (30.4) | 4.1 (38.2) | 0.46 ** | [-0.4 ~ 1.32]** |
| | 外国人 | 4.9 (54.4) | 4.8 (57.3) | -0.03 | [-1.54 ~ 1.48] |
| CL/F (L/hr) | 日本人 | 42.4 (69.4) | 32.2 (41.0) | 117.9 | [97.2 ~ 143.0] |
| | 外国人 | 24.7 (37.9) | 25.0 (53.7) | 106 | [94.1 ~ 120] |

平均値(CV%)、日本人 n=18、外国人 併用投与 n=19、単独投与 n=20

*: 外国人は AUC₀₋₈ **: Tmax 及び t_{1/2} は差

(2) ケトコナゾール（外国人）

外国人健常成人男子にクロスオーバー法で MDL 16,455A カプセル単独投与（1回 120mg 1日 2回 7日間反復経口投与）、ケトコナゾール錠を単独投与（1回 400mg 1日 1回 7日間反復経口投与）及び両剤を併用投与したときの薬物動態を検討した。

両剤を併用投与したときの MDL 16,455 の AUC_{0-12} 及び C_{max} は、MDL 16,455A 単独投与時に比べ、有意に増加した（表ヘ-34）。一方、ケトコナゾールの薬物動態は、MDL 16,455A 併用投与による影響を受けなかった（表ヘ-35）。

ケトコナゾール併用時の血漿中 MDL 16,455 濃度上昇の機序は、エリスロマイシンと同様に P 糖蛋白の阻害による MDL 16,455A の CL/F の低下、及び吸収率の増加により MDL 16,455 の AUC が上昇するものと推察された（への項「II.5. 薬物相互作用」参照）。

表ヘ-34 外国人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル単独及びケトコナゾール錠と併用投与したときの定常状態における MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的パラメーター | 併用投与(A) n=23 | 単独投与(B) n=23 | 比(%) A/B | 90%信頼区間 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|
| AUC_{0-12} (ng·hr/mL) | 5547 (24.9) | 2100 (33.3) | 259 | [231～291] |
| C_{max} (ng/mL) | 914 (29.5) | 388 (40.9) | 230 | [193～273] |
| T_{max} (hr) | 2.8 (44.0) | 2.4 (52.7) | 119 | [94.5～150] |
| CL/F (L/hr) | 21.5 (27.2) | 57.8 (26.2) | 38.6 | [34.4～43.2] |
| Ae_{0-12} (mg) | 18.3 (31.7) | 7.94 (54.0) | 256 | [216～304] |

平均値(CV%)

表ヘ-35 外国人健常成人男子にケトコナゾール錠単独及び MDL 16,455A カプセルと併用投与したときの定常状態におけるケトコナゾール薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的パラメーター | 併用投与(A) n=23 | 単独投与(B) n=24 | 比(%) A/B | 90%信頼区間 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|------------|
| AUC_{0-24} (μ g·hr/mL) | 60.3 (49.7) | 61.0 (46.9) | 93.0 | [75.4～115] |
| C_{max} (μ g/mL) | 8.0 (43.3) | 8.4 (42.0) | 88.4 | [73.7～106] |
| T_{max} (hr) | 2.2 (40.7) | 2.3 (44.0) | 99.3 | [79.0～125] |
| CL/F (L/hr) | 11.2 (123) | 9.3 (87.8) | 108 | [87.2～133] |

平均値(CV%)

(3) オメプラゾール（外国人）

外国人健常成人男子にクロスオーバー法で MDL 16,455A カプセル 120mg を単独単回投与及びオメプラゾールカプセルを併用投与したときの MDL 16,455 の薬物動態を検討した。

オメプラゾールは、MDL 16,455A 投与 11 時間前及び 1 時間前にそれぞれ 20mg 及び 40mg を投与した。MDL 16,455A 投与前後に経時的に胃内 pH を測定した。

胃内 pH は、MDL 16,455A 単独投与では投与前後を通じ、pH 2~3 で推移した。一方、併用投与では、オメプラゾールの影響により MDL 16,455A 投与後約 30 分から pH が上昇し、MDL 16,455A 投与後 50 分から 180 分までは pH 5.5 以上で推移した。

MDL 16,455 の薬物動態には、オメプラゾール併用による影響はなかった（表へ－36）。

表へ－36 外国人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル単独及びオメプラゾールカプセルと併用投与したときの MDL 16,455 の薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 併用投与(A) n=23 | 単独投与(B) n=21 | 比(%) A/B | 90%信頼区間 |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|----------|
| AUC ₀₋₃₀ (ng·hr/mL) | 1894 (47.5) | 1967 (50.4) | 101 | [86~119] |
| Cmax (ng/mL) | 329 (65.7) | 331 (52.2) | 98 | [80~119] |
| Tmax (hr) | 2.81 (56.3) | 2.84 (56.1) | 102 | [78~135] |

平均値(CV%)

(4) 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤（外国人）

外国人健常成人男子にクロスオーバー法で MDL 16,455A カプセル 120mg 単独単回投与及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤を併用投与したときの薬物動態を検討した。水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤は、MDL 16,455A 投与 15 分前に 20mL 投与した。MDL 16,455A 投与前後に経時的に胃内 pH を測定した。

胃内 pH は、MDL 16,455A 単独投与群では投与前後を通じ、pH 2~3 で推移した。一方、併用投与では、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤の前投与の影響により MDL 16,455A 投与時には pH 5.5 以上に上昇したが、MDL 16,455A 投与後 45 分以内に pH 3.5 以下に復した。

MDL 16,455 の AUC₀₋₃₀ 及び Cmax は、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤併用投与により減少した（表へ－37）。

表へ－37 外国人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル単独及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤と併用投与したときの MDL 16,455 の薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 併用投与(A) n=22 | 単独投与(B) n=21 | 比(%) A/B | 90%信頼区間 |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|----------|
| AUC ₀₋₃₀ (ng·hr/mL) | 1102 (34.4) | 1967 (50.4) | 59 | [51~70] |
| Cmax (ng/mL) | 178 (35.4) | 331 (52.2) | 57 | [47~69] |
| Tmax (hr) | 2.33 (63.8) | 2.84 (56.1) | 81 | [62~107] |

平均値(CV%)

3. 各集団における検討

(1) 性(外国人)

外国人健常成人男女に MDL 16,455A 溶液 1 回 40mg、200mg 及び 400mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。

対象となった男女間で年齢に大きな差はなかったが、身長及び体重は男性の方が高値であった(表ヘ-38)。反復最終投与後における AUC₀₋₁₂、Cmax 及び尿中排泄量は女性の方が高値を示した。一方、腎クリアランスには差はみられなかった(表ヘ-39)。

表ヘ-38 外国人健常成人に MDL 16,455A 溶液 1 回 40mg、200mg 及び 400mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した試験の被験者背景

| | 男 n=20 | 女 n=20 |
|--------|-----------|-----------|
| 年齢(歳) | 35 ± 8 | 41 ± 12 |
| 身長(cm) | 175 ± 8 | 155 ± 5 |
| 体重(kg) | 72 ± 8 | 62 ± 6 |

平均値±SD

表ヘ-39 外国人健常成人における MDL 16,455A 溶液を反復経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 1回 投与量 | 男 n=20 | 女 n=20 | 比(%) 女/男 | 90%信頼区間 |
|-----------------------------------|-----------|--------------|--------------|-------------|-----------|
| AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) | 40mg | 887 (40.4) | 1119 (23.9) | 129 | [107~157] |
| | 200mg | 5482 (34.6) | 6893 (37.7) | 130 | [107~157] |
| | 400mg | 11701 (36.0) | 15454 (27.2) | 140 | [116~170] |
| Cmax (ng/mL) | 40mg | 178 (47.4) | 246 (25.3) | 144 | [116~178] |
| | 200mg | 1285 (39.5) | 1751 (46.2) | 142 | [115~176] |
| | 400mg | 2802 (38.9) | 3908 (28.0) | 153 | [124~190] |
| CL _r (L/hr) | 40mg | 3.56 (34.8) | 3.62 (15.1) | 107 | [87~132] |
| | 200mg | 3.56 (37.4) | 3.44 (37.9) | 97 | [79~120] |
| | 400mg | 3.98 (34.7) | 3.94 (26.9) | 103 | [83~127] |
| 尿中排泄量(mg) | 40mg | 3.0 (48.9) | 4.1 (30.6) | 137 | [109~174] |
| | 200mg | 19.8 (50.6) | 22.5 (44.5) | 124 | [98~157] |
| | 400mg | 44.2 (37.7) | 57.5 (29.9) | 140 | [110~178] |

平均値(CV%)

(2) 高齢者 (外国人)

65 歳以上 (65~80 歳、平均値 72 歳) の外国人健常高齢男女に MDL 16,455A カプセル 80mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

MDL 16,455A は速やかに吸収され、血漿中 MDL 16,455 濃度は投与後 2 時間に Cmax に達した。t_{1/2} は、男女の平均で約 15 時間であった。CL_r は CL/F の約 8% であった (表ヘ-40)。男に比べ、女の Cmax は高値、CL/F は低値を示したが、体重で補正した CL/F は男 0.46、女 0.49 L/hr/kg でほぼ同じであった。

若年者 (表ヘ-55) に比べ、AUC 及び Cmax はいずれも 1.6 倍高値であった。

表ヘ-40 65 歳以上の外国人健常高齢男女に MDL 16,455A カプセルを 80mg 単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 男 n=11 ¹⁾ | 女 n=9 ²⁾ | 高齢者計 n=20 |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 2847 (57.0) | 2983 (29.5) | 2906 (45.1) |
| Cmax (ng/mL) | 387 (64.7) | 456 (40.7) | 418 (52.8) |
| Tmax (hr) | 2.0 (42.8) | 2.1 (33.2) | 2.0 (37.7) |
| t _{1/2} (hr) | 13.3 (24.9) | 17.5 (71.6) | 15.2 (56.5) |
| CL/F (L/hr) | 37.3 (68.2) | 28.4 (48.9) | 33.4 (63.1) |
| Ae ₀₋₄₈ (% of dose) | 8.4 (86.4) | 7.5 (66.3) | 9.2 (77.3) |

平均値(CV%)

1) 高齢者の男の t_{1/2}、AUC_{0-∞}、CL/F は n=9

2) 女の t_{1/2}、AUC_{0-∞}、CL/F は n=7。

(3) 肝機能障害 (外国人)

外国人の肝機能障害者に MDL 16,455A カプセル 80mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。被験者 17 例の Child-Pugh 分類による肝障害の重症度は、A が 10 例、B 又は C1 が 7 例であった。

肝機能障害者における MDL 16,455 薬物動態には、被験者間の分散が大きく、重症度に依存した明らかな違いはなかった (表ヘ-41)。

表ヘ-41 外国人肝機能障害者に MDL 16,455A カプセルを 80mg 単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 重症度 (Child-Pugh 分類) | |
|--------------------------------|---------------------|----------------|
| | A n=10 | B 又は C1 n=7 |
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 1700 (40) | 2176 (78) |
| Cmax (ng/mL) | 268 (55) | 281 (68) |
| Tmax (hr) | 1.6 (47) | 2.3 (42) |
| t _{1/2} (hr) | 11.3 (35) | 16.0 (35) |
| CL/F (L/hr) | 50.0 (38) | 56.1 (72) |
| Ae ₀₋₇₂ (% of dose) | 9.6 (59) | 8.4 (50) |
| CL _r (L/hr) | 4.1 (41) | 3.6 (36) |

平均値(CV%)

(4) 腎機能障害（外国人）

外国人の腎機能障害者 29 例に MDL 16,455A カプセル 80mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

腎機能障害者における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は健常者に比べて高値を示した。クレアチニンクリアランス 11~40 mL/min の腎機能障害者と透析患者の CL/F は、41~80 mL/min の腎機能障害者よりも低かった。MDL 16,455 の Ae_{0-72} は、腎機能の重症度に依存して減少した。 CL_r は腎機能障害の重症度に依存して減少した（表ヘ-42）。

健常者（表ヘ-55）に比べ、透析患者における AUC 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.9、1.5 及び 1.4 倍高値であった。

表ヘ-42 外国人の腎機能障害患者に MDL 16,455A カプセルを 80mg 単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | クレアチニンクリアランス (mL/min) | | |
|-----------------------------|-----------------------|---------------|--------------------|
| | 41~80 n=9 | 11~40 n=10 | ≤10 (透析患者) n=10 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | 3197 (70.2) | 4534 (64.0) | 3371 (31.3) |
| C_{max} (ng/mL) | 392 (59.7) | 443 (72.6) | 382 (35.9) |
| T_{max} (hr) | 2.4 (58.3) | 2.8 (53.7) | 2.2 (37.4) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 22.9 (39.6) | 24.8 (36.9) | 18.9 (56.5) |
| CL/F (L/hr) | 34.8 (66.5) | 23.5 (58.6) | 24.6 (37.4) |
| Ae_{0-72} (% of dose) | 6.6 (78.3) | 2.4 (119) | 0.34 (201) |
| CL_r (L/hr) | 2.5 (82.4) | 0.5 (132) | 0.1 (211) |

平均値 (CV%)

(5) 長期投与時の健常者（外国人）

外国人健常成人男女に MDL 16,455A を 6 カ月（1 回 60mg を 1 日 2 回）及び 12 カ月（1 回 240mg を 1 日 1 回）長期反復投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度から非線形混合効果モデルを仮定したポピュレーション法（使用ソフト：NONMEM）を用いて MDL 16,455 の薬物動態を検討した。

本解析に用いた被験者背景の要約を表へ-43 に示す。解析に用いられた血漿中濃度は 423 例から得られた 3110 検体であった。

表へ-43 外国人健常者の長期投与試験における被験者背景

| 投与量・期間 | | 60mg 1 日 2 回 6 カ月間 | 240mg 1 日 1 回 12 カ月 | 計 |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|
| 総被験者数 | | 215 | 208 | 423 |
| 性別被験者数 | 男 女 | 126 89 | 119 89 | 245 178 |
| 人種別 被験者数 | 白人 黒人 アジア人 混血 | 201 7 6 1 | 197 5 2 4 | 398 12 8 5 |
| 年齢(歳) | 平均値±SD | 35 ± 13 | 33 ± 12 | 34 ± 12 |
| 身長(cm) | 平均値±SD | 169 ± 9 | 171 ± 10 | 170 ± 10 |
| 体重(kg) | 平均値±SD | 73 ± 16 | 75 ± 18 | 74 ± 17 |
| 体表面積(m ²) | 平均値±SD | 1.86 ± 0.23 | 1.89 ± 0.26 | 1.88 ± 0.24 |

解析の結果、1 次吸収過程をもつ 2-コンパートメントモデルで、CL/F が体表面積に依存したモデルが最もよく適合した（表へ-44）。CL/F の個体間変動は 46.7%、個体内変動は 64.2% であった。このモデルにより、ペイズ法で推定された本試験の 60mg 1 日 2 回反復投与における MDL 16,455 の CL/F の平均値は、45.4L/hr であった（表へ-45）。本試験の結果においては、性及び人種間の有意な差はみられなかった。

表へ-44 長期投与試験における外国人健常者の MDL 16,455 のポピュレーションファーマコキネティクパラメーター

| パラメーター | 推定値（平均値） |
|------------|------------------|
| CL/F(L/hr) | CL/F=23.9 × 体表面積 |
| V2 (L) | 380 |
| ka (/hr) | 0.844 |

$$\text{体表面積} = \text{体重}^{0.51456} \times \text{身長}^{0.42246} \times 0.0235$$

V2 : 体循環コンパートメントにおける見かけの分布容積、Ka : 吸収速度定数

表へ-45. モデル解析（NONMEM、ペイズ法）により推定された長期投与試験の外国人健常者における MDL 16,455 の CL/F の分布

| パラメーター | 投与量 | 平均値 (CV%) | 最小～最大 |
|----------------|----------------------|-------------|-------------|
| CL/F (L/hr) | 60mg 1 日 2 回 6 カ月間 | 45.4 (29.0) | 17.4 ~ 77.5 |
| | 240mg 1 日 1 回 12 カ月間 | 29.3 (30.9) | 11.0 ~ 57.4 |

(6) 鼻炎患者(外国人)

外国人鼻炎患者に MDL 16,455A 1回 40~240mg を1日2回反復投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度から MDL 16,455 の薬物動態を NONMEM を用いて検討した。

本解析に用いた被験者背景の要約を表へ-46 に示す。解析に用いられた血漿中濃度は 759 例から得られた 836 検体であった。

表へ-46 外国人鼻炎患者試験における被験者背景

| | |
|------------|--|
| 総被験者数 | 759 |
| 性別被験者数 | 男: 306 女: 453 |
| 人種別被験者数 | 白人: 644、その他: 112、不明: 3 |
| 1回投与量別被験者数 | 40mg: 129, 60mg: 245, 120mg: 258, 240mg: 127 |
| 年齢(歳) | 33±11 (平均値±SD) |
| 体重(kg) | 75±19 (平均値±SD) |

解析の結果、1次吸収過程をもつ 1-コンパートメントモデルが最もよく適合した。MDL 16,455 の CL/F は女より男が約 14% 高値で、分布容積 (V) は体重に依存して増加した (表へ-47)。CL/F の固体間変動は男 54.0%、女 43.6% で、固体内変動は 44.0% であった。このモデルによりベイズ法で推定された CL/F には投与量による影響はみられなかつた (表へ-48)。

表へ-47 外国人鼻炎患者における MDL 16,455 のポピュレーションファーマコキネティク パラメーター

| パラメーター | 推定値 (平均値) |
|------------|--------------------------|
| CL/F(L/hr) | 男: 61.2、女: 53.5 |
| V (L) | 1.58×体重 ^{0.722} |
| ka (/hr) | 0.185 |

V: 分布容積、Ka: 吸収速度定数

表へ-48 モデル解析 (NONMEM、ベイズ法)により推定された外国人鼻炎患者における MDL 16,455 の CL/F の分布

| パラメーター | 1回投与量 | n | 男 | 女 |
|----------------|-------|-----|------------------|------------------|
| | | | 40mg | 60mg |
| CL/F (L/hr) | 40mg | 129 | 62.9 (29), n=57 | 55.2 (26), n=72 |
| | 60mg | 245 | 66.8 (32), n=90 | 56.0 (26), n=155 |
| | 120mg | 258 | 64.9 (33), n=101 | 54.2 (25), n=157 |
| | 240mg | 127 | 64.1 (29), n=58 | 55.0 (23), n=69 |

平均値(CV%)

(7) 莽麻疹患者（外国人）

外国人の慢性莽麻疹患者に MDL 16,455A 1 回 20~240mg を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度から MDL 16,455 の薬物動態を NONMEM を用いて検討した。

被験者背景の要約を表へ-49 に示す。解析に用いられた血漿中濃度は 660 例から得られた 1200 検体であった。

NONMEM による解析の結果、1 次吸収過程をもつ 2-コンパートメントモデルが最もよく適合した。MDL 16,455 の CL/F は身長及び年齢による影響をうけ、表へ-50 の式が示された。CL/F の固体間変動は 49.4%、固体内変動は 68% であった。このモデルによりペイズ法で推定された本試験の莽麻疹患者の CL/F は 55.3L/hr であった（表へ-51）。

表へ-49 外国人莽麻疹患者試験における被験者背景

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| 総被験者数 | 660 |
| 性別被験者数 | 男性：182 女性：478 |
| 人種別被験者数 | 白人：584、黒人：35、アジア人：28、混血：13 |
| 1 回投与量別被験者数 | 20mg：170、60mg：174、120mg：162、240mg：154 |
| 併用薬の有無別被験者数 | なし：520、あり：140 |
| 年齢(歳) | 39±12 (平均値±SD) |
| 身長(cm) | 167±10 (平均値±SD) |
| 体重(kg) | 76±19 (平均値±SD) |

表へ-50 外国人莽麻疹患者における MDL 16,455 のポピュレーションファーマコキネティクパラメーター

| パラメーター | 推定値 (平均値) |
|-------------|-------------------------|
| CL/F (L/hr) | (0.198×身長) + (0.510×年齢) |
| V2 (L) | 169 |
| ka (/hr) | 0.666 |

V2：体循環コンパートメントにおける見かけの分布容積

Ka：吸収速度定数

表へ-51 モデル解析 (NONMEM、ペイズ法)により推定された外国人莽麻疹患者における MDL 16,455 の CL/F の分布

| パラメーター | 平均値 (CV%) | 最小～最大 |
|-------------|-------------|-----------|
| CL/F (L/hr) | 55.3 (26.5) | 12.6～90.7 |

(8) 人種差の検討

1) 血中薬物動態

日本人及び外国人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル 20~240mg を単回経口投与した試験から得られた MDL 16,455 の薬物動態を NONMEM を用いて比較検討した。

解析対象は 135 例延べ単回投与回数 221 件から得られた薬物動態学的パラメーターで、用量線形性が認められていることから AUC_{0-∞} 及び Cmax は 80mg 投与に基準化して用いた。対象となった両人種間の年齢はほぼ同じであったが、体重は日本人に比べ外国人の方が約 30% 重かった（表ヘ-52）。算出された日本人及び外国人被験者の薬物動態学的パラメーターを表ヘ-53 に示した。MDL 16,455 の薬物動態学的パラメーターには人種間で約 20% から 35% の差がみられた。そこで、被験者背景因子と薬物動態学的パラメーターの関連性を重回帰分析（変数選択：stepwise 法）を用いて検討した結果、日本人及び外国人被験者間の薬物動態学的パラメーターの違いの要因として、体重による影響が示された（表ヘ-54）。

表ヘ-52 日本人及び外国人健常成人男子を比較したときの被験者背景

| | 日本の試験 | 外国の試験 |
|---------|---------|-----------------------|
| 被験者数 | 47 | 88 |
| 人種別被験者数 | 日本人: 47 | 白人: 77、黒人: 11、アジア人: 1 |
| 年齢(歳) | 24 ± 4 | 27 ± 7 |
| 体重(kg) | 61 ± 7 | 79 ± 10 |

平均値 ± SD

表ヘ-53 日本人及び外国人健常成人男子の MDL 16,455 のポピュレーションファーマコキネティクスパラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 日本人健常成人 n=47 | 外国人健常成人 n=88 | 比 (日本人/外国人) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)* | 2105 (6) | 1740 (4) | 1.21 |
| Cmax (ng/mL)* | 331 (6) | 247 (4) | 1.34 |
| t _{1/2} (hr) | 10.3 (8) | 14.0 (3) | 0.735 |
| CL/F (L/hr) | 39.4 (10) | 49.2 (4) | 0.801 |

平均値(SE の CV%)、*: AUC_{0-∞}、Cmax は 80mg 投与に基準化した値

表ヘ-54 被験者背景因子と MDL 16,455 の薬物動態学的パラメーターの関連性の検討(段階的直線回帰法による解析結果の要約)

| 薬物動態学的 パラメーター | 第1選択 共変量 ¹⁾ | 寄与率 r ² (p 値) | 第2選択 共変量 ²⁾ | 寄与率 r ² (p 値) |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| AUC _{0-∞} | 人種 | 10.3% (p < 0.001) | 体重 | 3.5% (p = 0.030) |
| CL/F | 人種 | 6.2% (p = 0.004) | 体重 ³⁾ | 1.9% (p = 0.108) |
| Cmax | 人種 | 16.2% (p < 0.001) | 体重 | 7.9% (p = 0.001) |
| t _{1/2} | 人種 | 11.9% (p < 0.001) | 体重 | 3.0% (p = 0.044) |

1) 人種、年齢、体重、投与量を因子として検討した結果。その他の因子はすべて p > 0.05

2) 年齢、体重、投与量を因子として検討した結果。その他の因子はすべて p > 0.05

3) 寄与率の p 値は、有意ではなかった

NONMEM 解析結果とノンコンパートメントモデルから算出した薬物動態学的パラメーターを比較したところ、両者の値は近似し（表へー55）、NONMEM 解析結果は妥当であると考える。

表へー55 異なる解析方法にから算出した薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 外国人 | | 日本人 | |
|------------------|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------|
| | NONMEM 推定値 | ノンコンパート メントモデルか ら算出した値 | NONMEM 推定値 | ノンコンパート メントモデルか ら算出した値 |
| AUC (ng·hr/mL) | 1740 (63.8) | 1817(14) | 2105 (120) | 2154(100) |
| CL/F (L/hr) | 49.2 (2.2) | 47.0 (3.2) | 39.4 (3.8) | 39.2(2.4) |
| Cmax (ng/mL) | 247 (10.1) | 254 (7) | 331 (21.0) | 337(19) |
| T1/2 (hr) | 14.0 (0.43) | 13.9 (1.3) | 10.3 (0.82) | 10.3 (0.8) |
| 平均値 (SE) | | | | |

2) 尿中薬物動態

日本人健常成人男子に MDL 16,455A カプセル 120mg を空腹時単回経口投与したときと、外国人健常成人男子に MDL 16,455A 溶液 1 回 60mg 1 日 2 回 4 日間反復経口投与後に ¹⁴C-MDL 16,455A 溶液 60mg (3.7MBq) を単回経口投与したときの尿中薬物動態を比較検討した。

外国人の反復最終投与後 0~12 時間の MDL 16,455 の Ae₀₋₁₂ は 7.4±2.5%、日本人の Ae₀₋₄₈ は 12.4±4.5% であった。また、CL_r はほぼ同じであった。M5 の尿中回収率は外国人で 0.53±0.14%、日本人で 0.71±0.46% であり、大きな違いはなかった。また、M5 と MDL 16,455 の尿中排泄量の比率においても大きな違いはなかった（表へー56）。さらに、表へー23、24 及び 25 の成績を比較したときにおいても差はみられず、MDL 16,455A 投与後の尿中薬物動態には、日本人と外国人に大きな違いはなかった。

表へー56 日本人及び外国人の健常成人男子における MDL 16,455 及び M5 の尿中排泄の比較

| パラメーター | 日本人 n=8 | 外国人 n=6 |
|-----------------------------------|------------|------------|
| MDL 16,455 Ae (% of dose) | 12.4±4.5 | 7.4±2.5 |
| MDL 16,455 CL _r (L/hr) | 4.19±0.98 | 4.40±1.43 |
| M5 Ae (% of dose) | 0.71±0.46 | 0.53±0.14 |
| M5 /MDL 16,455 (%) | 5.17±2.16 | 7.65±2.33 |

平均値±SD

日本人：単回経口投与後 0~48 時間

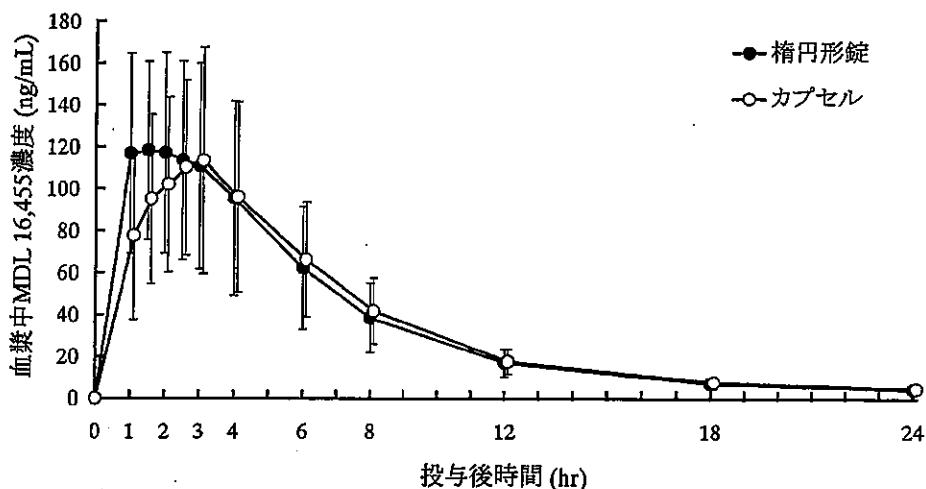
外国人：反復経口投与の最終投与後 0~12 時間

4. 生物学的同等性試験

(1) 市販予定錠と国内第I相試験使用カプセル(外国人)

MDL 16,455A 60mg カプセル(日本の第I相試験で使用したカプセルと同じ処方)を標準製剤とし、MDL 16,455A 60mg 楕円形錠(市販予定の錠剤)との生物学的同等性を検討した。外国人健常成人男子にクロスオーバー法で MDL 16,455A 60mg カプセル 1 カプセル及び MDL 16,455A 60mg 楕円形錠 1 錠を単回経口投与した。

カプセルと比較し、錠剤における MDL 16,455 の Cmax 及び AUC_{0-t} の 90% 信頼区間は、両製剤の同等性を示す 80%~125% の範囲以内であり(表ヘ-57)、両製剤間の生物学的同等性が示された。



図ヘ-23 外国人健常成人男子に MDL 16,455A 60mg カプセル及び MDL 16,455A 60mg 楕円形錠を単回経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度推移(平均値±SD, n=47~48)

表ヘ-57 外国人健常成人男子に MDL 16,455A 60mg カプセル及び MDL 16,455A 60mg 楕円形錠を単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

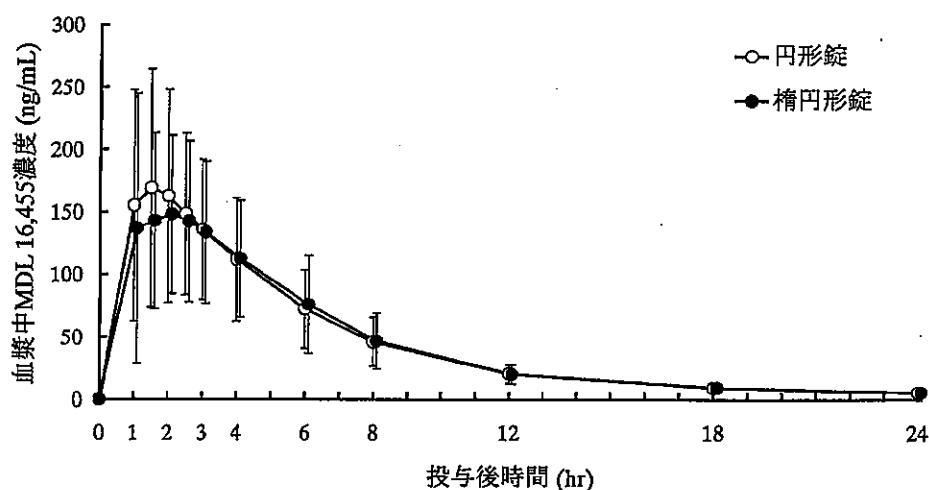
| 薬物動態学的 パラメーター | 楕円形錠 (A) n= 47 | カプセル (B) n= 48 | 比% A/B | 90% 信頼区間 |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-----------------|
| AUC _{0-t} (ng·hr/mL) | 935 (35.1) | 920 (32.3) | 100.2 | [92.7 ~ 108.3] |
| Cmax (ng/mL) | 142 (34.8) | 131 (42.2) | 109.6 | [100.1 ~ 120.0] |
| Tmax (hr) | 1.72 (49.1) | 2.49 (34.0) | 66.5 | [57.8 ~ 76.5] |

平均値(CV%)

(2) 市販予定錠と国内第Ⅱ相試験使用錠（外国人）

MDL 16,455A 60mg 円形錠（日本の第Ⅱ相試験で使用したものと同じ処方の錠剤）を標準製剤とし、MDL 16,455A 60mg 楕円形錠（市販予定の錠剤）との生物学的同等性を検討した。外国人健常成人男子にクロスオーバー法で MDL 16,455A 60mg 円形錠 1錠及び MDL 16,455A 60mg 楕円形錠 1錠を単回経口投与した。

円形錠と比較し、楕円形錠の MDL 16,455 の Cmax 及び AUC_{0-t} の 90% 信頼区間は、両製剤の同等性を示す 80%～125% の範囲以内であり（表へ-58）、両製剤間の生物学的同等性が示された。



図へ-24 外国人健常成人男子に MDL 16,455A 60mg 円形錠及び MDL 16,455A 60mg 楕円形錠を単回経口投与したときの血漿中 MDL 16,455 濃度推移(平均値±SD、n=50)

表へ-58 外国人健常成人男子に MDL 16,455A 60mg 円形錠及び MDL 16,455A 60mg 楕円形錠を単回経口投与したときの MDL 16,455 薬物動態学的パラメーター

| 薬物動態学的 パラメーター | 楕円形錠 (A) n=50 | 円形錠 (B) n=50 | 比% A/B | 90% 信頼区間 |
|-------------------------------|------------------|-----------------|-----------|----------------|
| AUC _{0-t} (ng·hr/mL) | 1137 (36.0) | 1167 (37.0) | 97.5 | [89.5 ~ 106.3] |
| Cmax (ng/mL) | 184 (57.0) | 196 (50.2) | 94.4 | [83.3 ~ 106.9] |
| Tmax (hr) | 2.1 (55.1) | 1.8 (49.9) | 114.6 | [98.5 ~ 133.3] |

平均値(CV%)