

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.4 非臨床試験の概括評価

Total number of pages: 37

目 次

2.4 非臨床試験の概括評価	1
目 次	2
表 目 次	5
略号と用語の定義	6
1 非臨床試験計画概略	7
2 薬理試験	9
3 薬物動態試験	11
4 毒性試験	14
4.1 単回投与毒性試験	17
4.1.1 塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン併用	17
4.2 反復投与毒性試験	17
4.2.1 塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン併用投与	17
4.3 遺伝毒性試験	19
4.3.1 塩酸プソイドエフェドリン単独	19
4.4 がん原性試験	19
4.4.1 塩酸プソイドエフェドリン単独	19
4.5 生殖発生毒性試験	19
4.5.1 テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用	19
4.6 局所刺激性試験	20

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

4.7	その他の毒性試験	20
4.7.1	依存性試験	20
4.7.1.1	塩酸プソイドエフェドリン単独	20
4.8	不純物に関する毒性試験	20
4.9	毒性試験におけるテルフェナジン、フェキソフェナジン、プソイドエフェドリンの曝露量及び臨床用量の妥当性について	21
4.10	新添加物カルナウバロウの安全性評価	24
4.10.1	単回投与毒性試験	24
4.10.2	反復投与毒性試験	25
4.10.2.1	ラット 2、6、13 週間混餌投与毒性試験	25
4.10.2.2	ラット 90 日間混餌投与毒性試験	25
4.10.2.3	イヌ 28 週間混餌投与毒性試験	25
4.10.3	遺伝毒性試験	25
4.10.3.1	細菌を用いた遺伝子突然変異試験	25
4.10.3.2	<i>Bacillus subtilis</i> を用いた DNA 修復試験	26
4.10.3.3	ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験	26
4.10.4	がん原性試験	26
4.10.5	生殖発生毒性試験	26
4.10.5.1	ラット 生殖発生毒性+新生児 13 週間混餌投与毒性試験	26
4.10.5.2	ラット催奇形性試験	26
4.10.6	その他	27
4.10.6.1	米国での医薬品添加物としての使用量	27
4.10.6.2	食品添加物としての ADI 値	27
4.10.6.3	ヒトで経口摂取した際の安全上の懸念に関する文献報告、海外市販後安全性調査	27
4.10.7	考察及び結論	27
5	総括及び結論	30
5.1	薬理試験	30

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

5.2	薬物動態試験	31
5.3	毒性試験	31
6	参考文献一覧	33

表 目 次

表 1 - 塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン併用投与毒性試験一覧表.....	16
表 2 - ラット、イヌ、ウサギにテルフェナジンを経口投与した後の血漿中フェキソフェナジン濃度と対ヒト曝露比.....	22
表 3 - ラット、イヌに塩酸プソイドエフェドリンを経口投与した後の血漿中プソイドエフェドリン濃度と対ヒト曝露比.....	23
表 4 - 体表面積あたりでのウサギ経口反復投与毒性、生殖発生毒性試験における塩酸プソイドエフェドリン投与量とヒト投与量との比較.....	24
表 5 - 体表面積換算でのカルナウバロウの動物/ヒト投与量比	28
表 6 - カルナウバロウの成分	29

略号と用語の定義

略称、略号	内容
BID	bis in die／1日2回
P-gp	P-glycoprotein : P-糖タンパク
NZW	New Zealand white／ニュージーランドホワイト

1 非臨床試験計画概略

ディレグラ配合錠は、1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩 30 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 60 mg を含有する経口投与の錠剤である。「アレルギー性鼻炎」を効能・効果とし、1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg）を1日2回経口投与する。

フェキソフェナジン塩酸塩は鎮静作用がほとんどない抗アレルギー薬で、その主な薬理作用は、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用である。本邦では 2000 年に最初の承認を受け、現在では 7 歳以上の小児及び成人を対象に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」を効能・効果として販売されている。フェキソフェナジン塩酸塩は、抗原刺激により肥満細胞などから遊離されるヒスタミンの作用を阻害することにより、アレルギー性鼻炎の 3 主徴（くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉）を改善する。くしゃみや水性鼻漏は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエンなどヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与するため、フェキソフェナジン塩酸塩の鼻閉に対する効果は、くしゃみや水性鼻漏に対する効果ほど強くない。

塩酸プソイドエフェドリンは、エフェドリンの立体異性体で、交感神経刺激作用を有する薬剤である。塩酸プソイドエフェドリンは α 受容体を刺激して鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す。本邦においては、現在、鼻閉症状の緩和を目的とした成分として「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に記載されており、鼻炎用内服薬やかぜ薬といった一般用医薬品に用いられている。

ディレグラ配合錠は、抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬であるフェキソフェナジン塩酸塩と、作用機序が異なり鼻閉に対し有効な塩酸プソイドエフェドリンを配合することにより、アレルギー性鼻炎の 3 主徴に対してより高い改善効果が期待できる。

海外においては、フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合剤（フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 120 mg を含有する 1 日 2 回製剤、フェキソフェナジン塩酸塩 180 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 240 mg を含有する 1 日 1 回製剤）は、米国をはじめ 30 カ国以上で承認を取得し、販売されている。

本剤の申請に際して、フェキソフェナジン塩酸塩の非臨床成績は単剤での承認申請において既に評価済みであり、プソイドエフェドリンについても一般用医薬品の成分として認められているもので十分な検討がなされているものと判断している。両剤を併用した場合の薬物相互作用を起こす可能性

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

は低いと考えられることから国内での臨床開発を進めるに際して追加の非臨床試験は実施しなかった。なお、この点については医薬品医療機器総合機構との医薬品第I相開試験始前相談にて確認を行っている[Module1.13 その他、医薬品第I相開試験始前相談記録]。したがって、本剤の非臨床試験に関してはフェキソフェナジン塩酸塩及び塩酸プソイドエフェドリンの既存の成績を用いて評価を行った。

薬理試験に関しては、フェキソフェナジン塩酸塩の既承認申請時に提出した薬理試験成績及び塩酸プソイドエフェドリンのこれまでに公表されている薬理作用に関する論文をもとに両剤併用における薬理作用について評価した。

薬物動態試験に関しては、フェキソフェナジン塩酸塩の初回承認申請時に提出した薬物動態試験成績及びその後の公表論文より得られた薬物動態の知見、並びに塩酸プソイドエフェドリンのこれまでに公表されている薬物動態に関する論文をもとに両剤併用における薬物動態について評価した。

毒性試験に関しては、フェキソフェナジン塩酸塩単独での評価は実施済みであるため、本申請においては塩酸プソイドエフェドリン単独あるいは併用での安全性を主眼として評価を行った。その際、これまでの承認申請と同様、フェキソフェナジンの代わりにテルフェナジンを投与した毒性試験の結果を用いて評価を行った。塩酸プソイドエフェドリン単独での経口投与毒性試験（イヌ単回投与、イヌとウサギ反復投与）は■■■■年～■■■■年に、米国のDow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)にて実施された。これら試験は米国で塩酸プソイドエフェドリン単剤の開発のために実施されたものである。また、テルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンの併用経口投与毒性試験（ラットの単回経口投与毒性試験、ラットとイヌの3ヵ月間経口反復投与毒性試験、ラットとウサギの生殖発生毒性試験）は■■■■～■■■■年に、米国のMerrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)にて実施された。これら試験は米国でテルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンの配合剤を開発する際に実施されたものである。なお、塩酸プソイドエフェドリン単独での試験は実施された時期がGLP施行前であったため、GLPには準拠していない。テルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリン併用投与した毒性試験は予備試験を除いてGLPに準拠して実施している。しかしながら生データの所在が不明であるため、本申請においては参考資料扱いとした。また、本剤に使用されている添加剤のうちカルナウバロウは使用前例での最大使用量を超過していることから新添加剤扱いとなるため、本剤使用上における安全性について文献あるいは公表データを用いて評価を行った。

2 薬理試験

フェキソフェナジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬である。本邦では 2000 年に最初の承認を受け、現在では「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」を効能効果として販売されている。フェキソフェナジン塩酸塩の薬理試験成績は既承認申請時添付資料として提出し、評価済みである。

塩酸プソイドエフェドリンは、交感神経興奮作用の一つである α 受容体刺激作用による血管収縮作用を持ち、鼻粘膜の充血や腫脹を抑制し、鼻閉を改善する。本邦においては、現在、鼻閉症状の緩和を目的とした成分として「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に記載されており、鼻炎用内服薬やかぜ薬といった一般用医薬品に用いられている。

今回のディレグラ配合剤の申請にあたっては、両剤の既存の成績をもとに薬効における両剤併用時の有用性を予測することは可能であり、また安全性薬理の観点から両剤併用により毒性が著しく増強したり、未知の毒性が発現したりする可能性は低いと考えられたため、非臨床薬理試験の追加は不要と判断した。

以下にフェキソフェナジン塩酸塩の既承認申請時に提出した薬理試験の概要及び塩酸プソイドエフェドリンのこれまでに公表されている薬理作用に関する情報の概要を記載した。

フェキソフェナジン塩酸塩：

フェキソフェナジン塩酸塩は、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。フェキソフェナジン塩酸塩は、*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、フェキソフェナジン塩酸塩が、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

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

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蕁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。

フェキソフェナジン塩酸塩は、一般薬理試験では、*in vitro* 試験において平滑筋の弛緩作用及び溶血作用が認められ、*in vivo* 試験においては自発運動抑制、胃液分泌抑制、 Na^+ 及び Cl^- 排泄増加、子宮自動運動の増大がみられたが、いずれも高濃度曝露時に軽度な変化としてみられたものであり、臨床問題となる変化ではなかった。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。心臓に対する安全性の検討では、*in vitro* における遅延整流カリウムチャンネル $\text{Kv}1.5$ 、 HERG 及び一過性外向きカリウムチャンネル $\text{Kv}4.3$ に対して極めて弱い阻害作用を示したのみで、イヌを用いた毒性試験、ウサギ及びモルモットを用いた試験においても、心電図に異常はみられず、临床上懸念される心臓への作用は認められなかった。

塩酸プソイドエフェドリン：

塩酸プソイドエフェドリンは、エフェドリンの立体異性体で、交感神経刺激作用を有する。塩酸プソイドエフェドリンは、 α 受容体を刺激し、鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより、鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す。塩酸プソイドエフェドリンは、イヌへの 3 mg/kg の経口投与又はネコへの 10 mg/kg の経口投与で、Compound 48/80 あるいは抗原により誘発される鼻閉（鼻腔容積減少、鼻腔最小断面積減少、鼻腔抵抗上昇）を抑制した。

マウスを用いた腹腔内投与試験において、塩酸プソイドエフェドリンは、 50 mg/kg で自発運動量の一時的な減少、 100 mg/kg 以上では一時的な減少の後、わずかな増加を示した。 200 mg/kg では車回し行動の著明な減少及び常同行動がみられた。ペントバルビタール睡眠時間に対する作用は認められなかった。 50 mg/kg 以上で直腸温の低下がみられた。麻酔下のイヌを用いた静脈内投与試験において、 0.5 mg/kg 以上で血圧は一過性に上昇し、血流量は血圧上昇と同時に増加し、その後減少した。 3 mg/kg まで心拍数に対する作用は認められなかった。モルモット摘出気管平滑筋を用いた *in vitro* 試験では、ヒスタミン収縮及びアセチルコリン収縮を抑制した。

3 薬物動態試験

動物におけるフェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態については、既に初回申請時資料概要[初回申請時資料概要 へ項 II]において評価し報告している。塩酸プソイドエフェドリンの薬物動態については、公表論文を基に評価を行った。なお、本申請に当たり追加の非臨床薬物動態試験は不要と判断したが、医薬品第 I 相開試験始前相談[Module 1.13 その他、医薬品第 I 相開試験始前相談記録]において「フェキソフェナジン塩酸塩及び塩酸プソイドエフェドリンについて、ヒト由来試料を用いた膜透過等に関する最近の知見について、文献報告等を提示し、説明してください」との指示を受け、フェキソフェナジン塩酸塩に関しても初回申請後の公表論文より得られた薬物動態に関する知見を加え評価した。以下にその概略を示す。

フェキソフェナジン塩酸塩：

吸収：ラット、マウス、モルモット、イヌ及びヒトにフェキソフェナジン塩酸塩を経口投与したとき、フェキソフェナジンは速やかに血漿中に現れ、その後緩やかに消失した。動物におけるバイオアベイラビリティは肝抽出比の違いにより 3.5%~57%と幅広いものであったが、フェキソフェナジン塩酸塩の推定吸収率は、ラットでは約 30%、モルモット、イヌ及びヒトでは 30~50%とほぼ同様の値であった。また、フェキソフェナジン塩酸塩は吸収過程において、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても P-gp により消化管からのくみ出しを受けた。

分布：ラットに ^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を投与したとき、放射能はほとんどの組織に広範囲に分布した。一方、放射能は脳にほとんど移行しなかった。ヒトにおける各臓器への分布は調べられていないが、PET (Positron Emission Tomography) により脳内ヒスタミン H_1 受容体占拠率を調べた結果、フェキソフェナジンはラットと同様、脳にほとんど移行しないと推定された。

代謝：フェキソフェナジン塩酸塩をラット、イヌ及びヒトに投与したとき、いずれもほとんど代謝を受けなかった。

排泄： ^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩をラット、イヌ及びヒトに投与したとき、放射能は約 80%以上が糞中に排泄された。

トランスポーター：フェキソフェナジンは排出系トランスポーターとして、P-gp(1、2、3)、MRP2(4)、MRP3、及び BSEP(5)が関与する。また取り込み系のトランスポーターとして、小腸では OATP1A2 及び 2B1(6、7)が、肝では OATP1B1 及び 1B3(4)が関与する。

塩酸プソイドエフェドリン：

薬物動態パラメータ：ラットに塩酸プソイドエフェドリン 2.5～3.0 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中プソイドエフェドリンは 2 相性に消失し、 $t_{1/2\beta}$ は 35 分、全身 CL は 67.6 mL/min/kg であった。イヌに塩酸プソイドエフェドリン 2.5 mg/kg を静脈内投与したときの $t_{1/2\beta}$ は 72～114 分であり、また経口投与したときの t_{max} は 30 分、 C_{max} は 0.58 μ g/mL であった(8)。

吸収：プソイドエフェドリンの Caco-2 透過性は、管腔側から血管側、及び血管側から管腔側のいずれも非常に高かった。このことからプソイドエフェドリンの消化管からの吸収は良好であると推定された。またプソイドエフェドリンの Caco-2 透過性に P-gp 阻害剤はほとんど影響を与えないことから、プソイドエフェドリンは P-gp の基質ではないと推定された(9)。

分布：ヒト血漿におけるタンパク結合率は、塩酸プソイドエフェドリン 0.2～1.8 μ g/mL の濃度で 79.4±7.3% であった。ラットでの赤血球移行率は 2.14 であった(10)。¹⁴C-塩酸プソイドエフェドリン 1.0 mg/kg をラットに静脈内投与後、30 分におけるプソイドエフェドリンの組織内濃度は、腎臓及び肺で最も高く血漿中濃度の 10～13 倍であった。プソイドエフェドリンの肝臓への分布は調べられた組織の中では中等度であった。一方、代謝物（水酸化プソイドエフェドリン）濃度は肝臓で最も高かった（血漿中濃度の 129 倍）が、未変化体濃度の 44% であり、他の組織では大部分が 5% 以下と微量であった(11(和訳 12))。プソイドエフェドリンは胎盤及び血液－脊髄関門を通過することが推測された。またプソイドエフェドリンは乳汁に移行した(13)。

代謝・排泄：ラットの主代謝経路は水酸化代謝であり、尿中に水酸化プソイドエフェドリン及び少量のベンゼン酸と馬尿酸がみられた。ラットにおける尿中 CL は全身 CL の約 45% であった(11(和訳 12))。ヒトではプソイドエフェドリンは肝臓において一部 N-脱メチル代謝を受けノルプソイドエフェドリンに代謝されるが、大部分は未変化体として尿中に排泄された(13)。

トランスポーター：プソイドエフェドリンは主に未変化体のまま尿中に排泄され、また尿の pH に依存して排泄量が変わること(10)から、プソイドエフェドリンの消失には腎に存在するトランスポーターが関与すると推定された。ラットの腎環流モデルにおいて、プソイドエフェドリンの腎からの排泄はシメチジンによって阻害された。シメチジンの薬物動態には OAT1 及び OCT2 トランスポーターが関与すると報告(14)されており、また、プソイドエフェドリンは OCT1 トランスポーターカラムに親和性を持つこと(15)から、プソイドエフェドリンの腎排泄にはこれらのいずれか、あるいは複数のトランスポーターが関与すると推定された。

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

薬物動態学的薬物相互作用：

プソイドエフェドリン及びフェキソフェナジンはどちらもほとんど代謝されないこと、及びそれぞれの関与するトランスポーターが異なる（プソイドエフェドリンはOAT1、OCT1、OCT2が、フェキソフェナジンはP-gp、OATP1A2、1B1、1B3、2B1、MRP2、MRP3、BSEPが関与）ことから、薬物動態学的薬物相互作用がおこる可能性はほとんどないと推察された。

4 毒性試験

フェキソフェナジン塩酸塩単独投与での毒性評価については、成人を対象とした初回申請 [Module1.13 初回申請時資料概要 ニ項] 及び小児適用拡大申請 [Module1.13 小児適応拡大時 CTD 2.6.6 項] 時に実施済みである。その際、フェキソフェナジン塩酸塩を経口投与すると速やかに代謝され、血漿中にはフェキソフェナジンが主代謝物として存在することから、フェキソフェナジン塩酸塩の毒性評価は一部テルフェナジンの毒性試験結果（ラット 3 ヶ月及び 6 ヶ月反復投与毒性、イヌ 24 ヶ月反復投与毒性、マウス及びラットがん原性、ラット及びウサギ生殖発生毒性）を用いて行った。以下にその概略を記載した（投与量は無水換算）。

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、フェキソフェナジン塩酸塩の概略の致死量はマウス、ラットで 5146 mg/kg 以上、イヌで 450 mg/kg 以上であった。ラット静脈内投与試験でのフェキソフェナジン塩酸塩の概略の致死量は 25 mg/kg 以上、50 mg/kg 以下であった。

反復投与毒性：マウスでは、フェキソフェナジン塩酸塩の 1 ヶ月間混餌投与 TK 試験として約 10000 mg/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。フェキソフェナジン塩酸塩の 3 ヶ月間混餌投与試験では 10000 mg/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 8722 mg/kg/日、雌で 10324 mg/kg/日と判断された。ラットでは、フェキソフェナジン塩酸塩の 1 ヶ月間混餌投与 TK 試験として約 4000 mg/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。テルフェナジンの 3 ヶ月経口投与毒性試験では 300 mg/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 100 mg/kg/日と判断された。テルフェナジンの 6 ヶ月間経口投与毒性試験では、100 mg/kg/日以上で肝臓重量の増加と肝細胞空胞化、300 mg/kg/日で摂餌量減少、体重増加抑制、ALP と AST の上昇、肝細胞の小葉中心性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。イヌでは、フェキソフェナジン塩酸塩の 1 ヶ月間経口投与試験として 900 mg/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 900 mg/kg/日と判断された。フェキソフェナジン塩酸塩の 6 ヶ月間経口投与試験では 900 mg/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 900 mg/kg/日と判断された。テルフェナジンの 24 ヶ月間経口投与試験では、100 mg/kg/日（試験途中から 80 mg/kg/日に減量）で振戦、運動失調が認められ、無毒性量は 30 mg/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、フェキソフェナジン塩酸塩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。

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

遺伝毒性：フェキソフェナジン塩酸塩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、CHO/HGPRT を用いた遺伝子突然変異試験、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施したが、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。

生殖発生毒性：フェキソフェナジン塩酸塩のマウスの受胎能試験と出生前及び出生後発生試験（単一試験）の結果においては、最高混餌濃度の 2.5%（フェキソフェナジン塩酸塩摂取量は雄で 4101~4842 mg/kg/日、雌で 3594~11587 mg/kg/日）でも毒性変化は認められず、無毒性量は、F₀ 親動物の一般毒性と生殖能、母体機能への影響、F₁ の出生前（胚・胎児）及び出生後の発達と生殖能への影響、F₂ の出生前（胚・胎児）の発達への影響に対して全て 2.5%（雄：4101~4842 mg/kg/日、雌：3594~11587 mg/kg/日）と判断された。テルフェナジンの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 50 mg/kg/日、胎児で 150 mg/kg/日、出生児 50 mg/kg/日と判断された。テルフェナジンのラット器官形成期投与試験では末期胎児観察で 300 mg/kg/日 で骨格異常が認められた。この試験では一部の動物を分娩させて新生児観察も行ったが、100 mg/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 30 mg/kg/日、出生児 300 mg/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 300 mg/kg/日以上と判断された。テルフェナジンの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 300 mg/kg/日以上と判断された。テルフェナジンの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 50 mg/kg/日と判断された。

抗原性：テルフェナジンの抗原性試験を実施する際に、主代謝物としてフェキソフェナジン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。

本申請においては、塩酸プソイドエフェドリン単独投与での毒性、あるいはテルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンの併用毒性試験結果に基づきフェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの併用時の毒性を評価した。以下に、その詳細について記載し、表 1 には試験の一覧を示した。なお、塩酸プソイドエフェドリンについては原薬及び製剤（速放、徐放）の両方を用いて毒性試験が実施されているが、「製剤」と表記していないものは原薬投与を意味している。また、塩酸プソイドエフェドリンの投与用量は塩酸塩として記載した。

2.4 非臨床試験の概括評価
 ディレグラ配合錠

表 1-塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン併用投与毒性試験一覧表

試験の種類	動物種	投与経路及び処置期間	被験物質及び投与量	試験番号	GLP
単回投与 毒性	ラット	経口、単回	T 単独 : 600 mg/kg P 単独 : 420~3200 mg/kg P 420~3200 mg/kg+T 600 mg/kg 併用	T-84-18	適用
	イヌ	経口、単回	P 単独 : 175~350 mg/kg (原薬) 、202~580 mg/kg (PR)	PSE01	非適用
		経口、単回	P 単独 : 510, 593 mg/kg (PR1) , 507, 600 (PR2) , 193, 233 mg/kg (IR) , 0 (プラセボ)	PSE02	非適用
		経口、単回 a)	P (IR) 単独 : 25, 50 mg/kg を BID あるいは 50, 100 mg/kg を単回 P (PR) 単独 : 0, 25, 50, 100 mg/kg	PSE04	非適用
反復投与 毒性	ラット	経口、1日1回、18~21日間 (用量設定試験)	P 単独 : 0, 150-1200 mg/kg/日 T/P 比 1:2 で 0/0, 75/150~600/1200 mg/kg/日	T-85-03	非適用
		経口、1日1回、3ヵ月間+1ヵ月間休薬	T/P 比 1:2 で 0/0, 15/30, 50/100, 150/300 mg/kg/日	T-85-11	適用
	ウサギ	経口、1日1回、30日間	P (PR) 単独 : 0, 49, 100, 160.5 mg/kg/日	PSE05	非適用
	イヌ	経口、1日1回、2日間	P (PR) 単独 : 50, 100 mg/kg/日	PSE04	非適用
		経口、1日1回 (徐放) あるいは1日2回 (速放) 、30日間	P 単独 : 0, 10, 25, 50 mg/kg/日 (PR) 、25, 50 mg/kg/日 (IR)	PSE03	非適用
		経口、1日1回、39日間 (5日/週) b)	P (PR) 単独 : 1日目に 0, 25, 50, 100 mg/kg/日 投与→7日休薬後 0, 10, 25, 50 mg/kg/日に減量	PSE04	非適用
		経口、1日1回、3ヵ月間+1ヵ月間休薬	P 単独 : 5, 50 (2日目より 40) mg/kg/日 T/P 比 1:2 で 0/0, 2.5/5, 12.5/25, 25/50 (2日目から 20/40) mg/kg/日	T-85-07	適用
	遺伝毒性	実施していない			
がん原性	実施していない				
生殖形成発生毒性	ラット	経口、1日1回、妊娠7~18日	T/P 比 1:2 で 0/0, 15/30, 50/100, 150/300 mg/kg/日	T-85-20	適用
	ウサギ	経口、1日1回、妊娠7~19日	T/P 比 1:2 で 0/0, 10/20, 30/60, 100/200 mg/kg/日	T-85-21	適用
局所刺激性	実施していない				

略号 T : テルフェナジン、P : 塩酸プソイドエフェドリン、IR : 速放製剤、PR : 徐放製剤、BID : 1日2回

a) この試験は反復投与毒性試験の一部として実施されたものであるため、本文では4.1.1の項ではなく4.2.1の項に記載した。

b) 初日に死亡が認められたため、初回投与のみで一旦中断、7日間の休薬後に投与を再開。

4.1 単回投与毒性試験

4.1.1 塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン併用

SD ラットにテルフェナジン単独（600 mg/kg）、塩酸プソイドエフェドリン単独（420～3200 mg/kg）あるいは塩酸プソイドエフェドリン（420～3200 mg/kg）/テルフェナジン（600 mg/kg）併用で単回経口投与を行ったところ、テルフェナジン単独では死亡は認められず、塩酸プソイドエフェドリン単独での LD₅₀ は 1674 mg/kg であったが、テルフェナジン併用投与では 3017 mg/kg であった。一般状態の変化として振戦、痙攣、抑うつ、過度の流涎、鼻汁、紅涙が塩酸プソイドエフェドリン単独投与群で認められたが、テルフェナジン単独投与群では認められなかった [資料番号 4.2.3.1-1]。

雑種犬に塩酸プソイドエフェドリンの原薬（175～350 mg/kg）あるいは徐放製剤（202～580 mg/kg）を単回経口投与したところ、原薬を投与した動物で最も顕著に認められた症状は、散瞳、頻脈、間代性痙攣、虚脱、無呼吸、チアノーゼ及び死亡であった。徐放製剤投与に伴う症状は散瞳、嘔吐、運動失調、浅速呼吸、過活動、軽度の間代性痙攣であった。原薬の最小致死量は約 200 mg/kg であった。徐放製剤では 580 mg/kg を超える値と判断された [資料番号 4.2.3.1-2]。

雑種犬に塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 1（510、593 mg/kg）、徐放製剤 2（507、600 mg/kg）、速放製剤（193、233 mg/kg）を単回経口投与したところ、全ての動物で同様の症状が観察された。全体的にみて、観察された最も顕著な症状は、散瞳、筋振戦、過活動、頭部痙攣、正向反射消失、死亡であった。最小致死量は、徐放製剤では 510 mg/kg であった。速放製剤の最小致死量は 193 mg/kg と 233 mg/kg の間であった [資料番号 4.2.3.1-3]。

4.2 反復投与毒性試験

4.2.1 塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン併用投与

SD ラットに塩酸プソイドエフェドリン単独（0～1200 mg/kg/日）、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用（0/0～600/1200 mg/kg/日）で 3 週間経口反復投与したところ、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用投与では 300/600 mg/kg/日以上で、塩酸プソイドエフェドリン単独投与では雄で 300 mg/kg/日以上、雌で 600 mg/kg/日以上で死亡が認められた。死亡はおおむね投与開始後 24 時間から数日後に認められ、顕著に認められた症状は、抑うつ、振戦、鼻汁、過剰な流涎であった。塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用投与で認められた症状及び死亡は、心血管系及び中枢神経系に対する塩酸プソイドエフェドリンの過剰な薬理作用によるものと考えられた。無毒性量は判断できなかった [資料番号 4.2.3.2-1]。

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

SD ラットにテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用 (0/0、15/30、50/100、150/300 mg/kg/日) で3ヵ月間経口反復投与したところ、忍容性は良好で、50/100 mg/kg/日以上群で体重増加量と摂餌量の軽微な減少、過剰な流涎、濡れた腹部及び脱毛が認められたのみであった。これらの変化は主に塩酸プソイドエフェドリンに起因するものと考えられた。無毒性量は15/30 mg/kg/日と判断された [資料番号 4.2.3.2-2]。

NZW ウサギに塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 (0、49、100、160.5 mg/kg/日) を30日間経口反復投与したところ、160.5 mg/kg/日を投与したウサギの全例で散瞳、数匹に不穏、過活動、1匹に明らかな知覚過敏による皮膚の自傷が認められたが、49、100 mg/kg/日群には症状の変化は認められなかった。高用量投与では軽度の体重減少作用も認められた。投与に起因する死亡は認められなかった。無毒性量は100 mg/kg/日と判断された [資料番号 4.2.3.2-3]。

雑種犬に塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 (0、10、25、50 mg/kg/日) あるいは速放製剤 (25、50 mg/kg/日) を30日間経口反復投与したところ、散瞳、過活動、呼吸過多が認められた。過度のアドレナリン刺激作用により直接的あるいは間接的に生じた用量相関性のある摂餌量と体重の減少、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値の減少を除き、徐放製剤を投与した場合の忍容性は良好であった。速放製剤投与でも同様の変化が生じたが、その程度はより顕著であった。無毒性量は判断できなかった [資料番号 4.2.3.2-4]。

ビーグル犬に塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 (0、25、50、100 mg/kg) を1日投与したところ、散瞳、不穏、過活動、振戦、浅速呼吸、痙攣が認められ、100 mg/kg 投与群の雌1匹が死亡した。そのため7日間休薬した後に最高用量を50 mg/kgに減量して計39日間の反復投与毒性試験を実施したが、減量後の忍容性は良好であった。無毒性量は判断できなかった。雑種犬でも同様の変化が認められるかの確認のため、反復投与試験の休薬期間中に、雑種犬に対する徐放製剤2日間投与試験を行ったが、ビーグル犬と比べて症状は軽度であった。速放製剤でも同様の変化が認められるかの確認のため、ビーグル犬に対する速放製剤1日間投与試験も行ったが、徐放製剤と同様の症状がより早い時期に認められた [資料番号 4.2.3.2-5]。

ビーグル犬に塩酸プソイドエフェドリン単独 (5、50 mg/kg/日) あるいはテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用 (0/0、2.5/5、12.5/25、25/50 mg/kg/日) で3ヵ月間経口反復投与した試験では、初回投与24時間以内に5匹 (テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用投与の高用量25/50 mg/kg/日投与群の雄3匹、塩酸プソイドエフェドリン単独投与の高用量50 mg/kg/日投与群の雌2匹) が死亡し、雄2匹 (テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用投与の高用量群の1匹、塩酸プソイドエフェドリン単独投与の高用量群の1匹) が瀕死状態になったため安楽死させられた。両投与群をそれぞれ20/40 mg/kg/日、40 mg/kg/日に減量した2日目以降は、用量相関性のある軽度のアドレナリン様作用 (頭部痙攣、過活動、運動失調、浅速呼吸、散瞳) 及び一過性の体重、摂餌量の減

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

少が認められたのみであり、減量後の忍容性は良好であった。無毒性量は塩酸プソイドエフェドリン単独投与で 5 mg/kg/日、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用で 2.5/5 mg/kg/日と判断された [資料番号 4.2.3.2-6]。

4.3 遺伝毒性試験

4.3.1 塩酸プソイドエフェドリン単独

本申請にあたり、塩酸プソイドエフェドリンの遺伝毒性試験は実施していない。なお、塩酸プソイドエフェドリンの立体異性体で同様の薬理作用を有するエフェドリンを硫酸塩にした硫酸エフェドリンでは、遺伝毒性 (Ames 試験、CHO 姉妹染色分体交換誘導試験、CHO 染色体異常誘導試験) で陰性との報告がある (16)。

4.4 がん原性試験

4.4.1 塩酸プソイドエフェドリン単独

本申請にあたり、塩酸プソイドエフェドリンのがん原性試験は実施していない。なお、塩酸プソイドエフェドリンの立体異性体で同様の薬理作用を有するエフェドリンを硫酸塩にした硫酸エフェドリンでは、マウス及びラットがん原性試験 (最高用量はそれぞれ 27、10 mg/kg/日相当) で陰性との報告がある (16)。

4.5 生殖発生毒性試験

4.5.1 テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用

テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用 (0/0、15/30、50/100、150/300 mg/kg/日) によるラット器官形成期投与毒性試験では、明らかな催奇形性作用は認められなかったが、母動物毒性及び胎児毒性として、母動物の体重減少、胎児の体重減少、胎児の骨化遅延、波状肋骨を有する数匹の胎児が最高用量群 (150/300 mg/kg/日) で認められた [資料番号 4.2.3.5.2-1]。この変化は、主にテルフェナジンの影響により生じた骨化遅延に子宮筋の収縮、胎児の自発的運動などの物理的作用が加わって一時的に生じたものと推察される (17, 18)。この試験では回復性は見えていないが、種々の薬剤において、ラット器官形成期投与で生じた波状肋骨が出生後の成長に伴い回復したことが報告されている (19, 20)。同じく併用によるウサギ器官形成期投与毒性試験 (用量 0/0～100/200 mg/kg/日) では、黄

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

体数、着床数、死亡胎児数、吸収胚数に群間の差は認められなかった。一腹児重量及び胎児重量の軽度減少が高用量群で認められたが、催奇形性は認められなかった [資料番号 4.2.3.5.2-2]。

塩酸プソイドエフェドリン単独投与での生殖発生毒性試験は実施していないが、FDA が公開している Advil Allergy Sinus (US NDA 021441) 及び Aleve-D Sinus & Cold (US NDA 021076) の審査資料によると、妊娠 SD ラットに塩酸プソイドエフェドリンをそれぞれ 15 mg/kg/日、19.2 mg/kg/日の用量で経口投与したところ催奇形性は認められていない (21, 22)。

4.6 局所刺激性試験

経口投与剤であるため、局所刺激性試験は実施していない。

4.7 その他の毒性試験

4.7.1 依存性試験

4.7.1.1 塩酸プソイドエフェドリン単独

本申請にあたり、新たな塩酸プソイドエフェドリンの依存性試験は実施していない。公表論文によると、ラットを用いたアンフェタミンに対する弁別試験において(+)-プソイドエフェドリンを腹腔内投与 (10、20、40 mg/kg) したところ、20 mg/kg では部分的な、40 mg/kg ではほぼ完全なアンフェタミンと同様の弁別刺激作用が確認された (23)。サルを用いたアンフェタミンに対する弁別試験において(+)-プソイドエフェドリンを胃内投与 (1~30 mg/kg) したところ、3 mg/kg 以上でアンフェタミンと同様の弁別刺激作用が確認された (24)。また、サルを用いた自己投与試験において(+)-プソイドエフェドリンを静脈内投与 (0.03~3 mg/kg) したところ、0.1 mg/kg 以上で強化作用が認められたが、コカインと比べるとその作用は弱かった (24)。同じくサルを用いた他の自己投与試験 (静脈内投与、0.03~3 mg/kg) でも強化作用が認められたが、コカイン及びメタンフェタミンと比べるとその作用は弱かった (25, 26)。

4.8 不純物に関する毒性試験

フェキソフェナジン塩酸塩原薬に含まれる不純物の安全性については既に評済みである [Module 1.13 初回申請時資料概要 ニ項 8.不純物]。塩酸プソイドエフェドリン原薬については、日本薬局方外医薬品規格に適合するものを使用し、不純物についてもそれに準じて管理されるため、安全性についての問題はない。本剤に含まれる不純物は全て原薬由来であるが、本剤の安定性試験

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

(長期保存試験、加速試験及び光安定性試験)において不純物の増加は認められず、いずれも ICH Q3B (R2) ガイドラインで定められた報告を必要とされる閾値 (0.1%) は越えなかった[Module 2.3.P.8.3]。以上のことから、本申請における追加の毒性試験実施は不要と判断した。

4.9 毒性試験におけるテルフェナジン、フェキソフェナジン、プソイドエフェドリンの曝露量及び臨床用量の妥当性について

本申請で新たに提出した一連の毒性試験においてテルフェナジン、フェキソフェナジン及びプソイドエフェドリンの投与後血漿中濃度は測定されていないが、他の試験結果の外挿により毒性試験投与量の妥当性及び臨床用量妥当性の判断を行った。

テルフェナジン：

テルフェナジン単剤をラット、イヌ、ウサギへ投与した毒性試験での血漿中フェキソフェナジン濃度 (AUC) 及びヒトでのフェキソフェナジン曝露との比については初回申請にて説明済みであるが、 C_{max} での比較も追加して表 2 に示した。

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

表 2 - ラット、イヌ、ウサギにテルフェナジンを経口投与した後の血漿中フェキソフェナジン濃度と対ヒト曝露比

動物種	投与期間	投与量 mg/kg/日	測定対象 (測定時期)	C _{max} (ng/mL) [対ヒト曝露比*]	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) [対ヒト曝露比*]	血漿中濃度 (ng/mL)
妊娠 ラット	妊娠 6～15日	300	母動物 (妊娠 10-11 日)	946 [3.0]	11927 [3.1]	NA
			母動物 (妊娠 15 日投与 3 時間後)	NA	NA	895
			胎児 (妊娠 15 日投与 3 時間後)	NA	NA	223
イヌ	28 日間	80	(投与 28 日目)	雄 : 3032 [9.6] 雌 : 4986 [15.8]	雄 : 22804 [6.0] 雌 : 46644 [12.3]	NA
妊娠 ウサギ	妊娠 7～18日	300	母動物 (妊娠 10 日)	9313 [29.6]	101631 [26.7]	NA
			母動物 (妊娠 18 日投与 5 時間後)	NA	NA	8732～ 25916
			胎児 (妊娠 18 日投与 5 時間後)	NA	NA	168～1364

NA: 該当なし、*:動物での血漿中フェキソフェナジン濃度 [Module1.13 初回申請時資料概要 二項] と国内 J002 試験でヒトにフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を 1 日 2 回 7 日間経口反復投与した場合の 7 日目のフェキソフェナジン C_{max} = 315 ng/mL と推定 1 日曝露量 (AUC₀₋₁₂×2) 3800 ng·hr/mL [Module1.13 初回申請時資料概要へ項] との比

塩酸プソイドエフェドリンとの併用投与毒性試験でのテルフェナジン投与量は、ラット反復投与毒性試験で最高 600 mg/kg/日、生殖発生毒性試験で最高 150 mg/kg/日、イヌ反復投与毒性試験で最高 25 mg/kg/日、ウサギ生殖発生毒性試験で最高 100 mg/kg/日であるが、ヒトでのフェキソフェナジン曝露量と同等以上のフェキソフェナジン血漿中濃度を達成できる用量であり、フェキソフェナジンの毒性を評価するための試験としては妥当な用量であったと考えられた。また、毒性試験の結果からフェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの併用により毒性が増強される可能性はほとんどないと考えられることから、配合剤でのフェキソフェナジン塩酸塩の臨床用量 (単剤での場合と同じ 60 mg を 1 日 2 回) は妥当なものであると考えられた。

プソイドエフェドリン:

塩酸プソイドエフェドリンとセチリジンの 24:1 混合物を 10、50、250 mg/kg/日の用量 (塩酸プソイドエフェドリンとしてはそれぞれ 9.6、48、240 mg/kg/日) で SD ラットに 4 週間経口反復投与した際のプソイドエフェドリンの AUC 値 (27)、ラットに 5 mg/kg、イヌに 0.5 mg/kg を単回経口投与した

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

後の C_{max} 、AUC 値 (28) についての報告があるが、その値とヒト臨床用量での曝露量との比を表 3 に示した。

表 3 - ラット、イヌに塩酸プソイドエフェドリンを経口投与した後の血漿中プソイドエフェドリン濃度と対ヒト曝露比

動物種	投与期間	投与量	C_{max} (ng/mL) [対ヒト曝露比*]	AUC (ng·hr/mL) [対ヒト曝露比*]
ラット	4 週間	9.6 mg/kg/日	NA	685 [0.1] ^{a)}
		48 mg/kg/日	NA	5884 [0.84] ^{b)}
		240 mg/kg/日	NA	51711 [7.39] ^{b)}
	単回	5 mg/kg	262.2 [0.71]	504.2 [0.07] ^{c)}
イヌ	単回	0.5 mg/kg	121.0 [0.33]	181.5 [0.03] ^{c)}

NA: 該当なし、*: ヒトにフェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン (徐放) 30 mg/60 mg 配合剤 2 錠を 1 日 2 回 5 日間投与した場合の 5 日目のプソイドエフェドリン C_{max} 371 ng/mL と推定 1 日曝露量 (AUC₀₋₁₂ × 2) 7000 ng·hr/mL との比、a) AUC₀₋₂₄ (雌)、b) AUC₀₋₂₄ (雌雄平均)、c) AUC_{inf}

ラット： C_{max} については本申請のラット経口 3 ヶ月間テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用反復投与試験での無毒性量 (塩酸プソイドエフェドリン投与量は 30 mg/kg/日) でヒトでの曝露量を超えていると推定できることから、臨床用量は妥当なものであると考えられた。AUC については無毒性量でヒトでのプソイドエフェドリン曝露量を下回ると推定されたが、その上の用量 (最小無毒性量、塩酸プソイドエフェドリンは 100 mg/kg/日) で認められた変化は体重増加量と摂餌量の軽微な減少、軽度なアドレナリン様作用 (過剰な流涎、濡れた腹部) などであり、ヒト臨床使用上重大な懸念はないものと考えた。また、実施した毒性試験の高用量群では毒性が発現しており、プソイドエフェドリンの毒性を評価するための妥当な用量が設定されていたと考えられた。

イヌ： C_{max} については本申請のイヌ経口 3 ヶ月間テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用反復投与毒性試験での無毒性量 (塩酸プソイドエフェドリン投与量は 5 mg/kg/日) でヒトでの曝露量を超えていると推定できることから、臨床用量は妥当なものであると考えられた。AUC については無毒性量でヒトでのプソイドエフェドリン曝露量を下回ると推定されたが、試験 2 日目以降にその上の用量で認められた変化は用量相関性のある軽度のアドレナリン様作用及び一過性の体重、摂餌量の減少のみであり、良好な忍容性が示されたことなどから、ヒト臨床使用上重大な懸念はないものと考えた。また、実施した毒性試験の高用量群では毒性が発現しており、プソイドエフェドリンの毒性を評価するための妥当な用量が設定されていたと考えられた。

ウサギ：ヒトとの曝露比推定に使える適切な C_{max} 、AUC 値データを入手できなかったため、ウサギとヒトでの体表面積あたりでの投与量の比較を行い、表 4 に示した。

2.4 非臨床試験の概括評価
 ディレグラ配合錠

表 4 - 体表面積あたりでのウサギ経口反復投与毒性、生殖発生毒性試験における塩酸プソイドエフェドリン投与量とヒト投与量との比較

試験種類	投与期間	試験での最高用量と[無毒性量]		体表面積あたり 動物/ヒト*投与量比 [無毒性量での値]
		mg/kg/日	mg/m ² /日	
反復投与毒性	30 日間	160.5 [100]	1926 [1200]	13.0 [8.1]
生殖発生毒性	妊娠 7~19 日	200 [母動物 60, 胎児 200]	2400 [母動物 720, 胎児 2400]	16.2 [母動物 4.9, 胎児 16.2]

*: ヒト (60 kg) での 240 mg/60kg/日 = 148 mg/m²/日

無毒性量においてヒトでの投与量を十分に上回っており、臨床用量は妥当なものであると考えられた。また毒性試験の高用量群では毒性が発現しており、プソイドエフェドリンの毒性を評価するための妥当な用量が設定されていたと考えられた。

4.10 新添加物カルナウバロウの安全性評価

カルナウバロウは主として酸及び水酸基酸のエステルの複合混合物からなり、一般に本質的には無毒性、無刺激性の物質と考えられており、医薬品、食品、化粧品に広く使われている (29)。本剤 1 錠に含まれるカルナウバロウは 240 mg であり、1 日 4 錠投与した場合の 1 日摂取量は 960 mg [16 mg/kg/日 (成人 60 kg)] となる。経口投与での使用前例最大投与量は 84 mg (30) であるため、新添加物と判断される。以下に本剤使用上におけるカルナウバロウの安全性について文献あるいは公表データを用いて評価を行った。結論として、本剤に含まれるカルナウバロウによる臨床使用上の懸念は低いものと判断された。

4.10.1 単回投与毒性試験

International Journal of Toxicology の 1984 年 5/6 月号に掲載された "Final Report on the Safety Assessment of Candelilla Wax, Carnauba Wax, Japan Wax, and Beeswax" に、2 つの試験結果が記載されている。カルナウバロウを 5.6% 含有するリップスティック原料を 20000 mg/kg (カルナウバロウとして 1120 mg/kg) の用量でラットに経口投与したところ、死亡及び毒性症状は認められなかった。さらに、カルナウバロウを 10% 含有する頬紅原料をコーンオイルで 3 倍希釈したものを 15000 mg/kg (カルナウバロウとして 500 mg/kg) の用量でラットに経口投与したところ死亡は認められなかった (31)。また、以下に示す反復投与毒性試験においても投与 1 日目に死亡あるいはカルナウバロウに起因する毒性は認められておらず、概略の致死量はラットの雄で > 8800 mg/kg、雌で > 10200 mg/kg (32)、イヌで > 350 mg/kg (33) と推定された。

4.10.2 反復投与毒性試験

4.10.2.1 ラット 2、6、13 週間混餌投与毒性試験

Rowland らの報告によると、5 週齢の Wistar ラットにカルナウバロウを 1、5、10%濃度（13 週投与試験の雄で 800、4200、8800 mg/kg/日、雌で 900、4600、10200 mg/kg/日）で 2、6、13 週間混餌投与した試験全てにおいて、カルナウバロウに起因する毒性は認められなかった (32)。

4.10.2.2 ラット 90 日間混餌投与毒性試験

EU の The Scientific Committee on Food (SCF) の報告書 “Opinion of the Scientific Committee on Food on carnauba wax” (SCF/CS/ADD/MsAd/194 Final. 12 July 2001) において、ラットに最大 1500 mg/kg/日の用量で 90 日間混餌投与したが、カルナウバロウに起因する毒性は認められず、組織への蓄積性も認められなかったと報告されている (34)。

4.10.2.3 イヌ 28 週間混餌投与毒性試験

Parent らの報告によると、ビーグル犬にカルナウバロウを 0.1、0.3、1%の濃度（1%で 350 mg/kg/日相当）で 28 週間混餌投与した試験において、カルナウバロウに起因する毒性は認められなかった (33)。

4.10.3 遺伝毒性試験

4.10.3.1 細菌を用いた遺伝子突然変異試験

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) のカルナウバロウ安全性評価資料に 6 つの試験結果が掲載されている。Mortelmans らが 1981 年に報告したものでは *S. typhimurium* TA1537、TA1538、TA98 を用いて代謝活性化有り（Aroclor 1254 誘発ラット肝臓の組織ホモジナイズ使用）/無しの両方で 3 試験実施されているが、結果は全て陰性であった。Litton Bionetics Inc.社が 1975 年に報告したものでは *S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538 を用いて 2 試験、*S. Cerevisiae* D4 を用いて 1 試験、それぞれ代謝活性化有り（マウス、ラット、サルの肝臓、肺、精巣の組織ホモジナイズ使用）/無しの両方で検討されている。そのうち *S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538 を用いた 1 試験において代謝活性化条件下の一部の試験結果（TA1537 でラット肝臓、精巣ホモジナイズ、TA1538 でサル肺ホモジナイズを用いた場合）においてわずかに変異が増加したが、他は全て陰性であった (35)。なお、SCF の報告書 “Opinion of the Scientific Committee on Food on carnauba wax” (SCF/CS/ADD/MsAd/194 Final. 12 July 2001) では、この細菌を用いた遺伝子突然変異試験試験の結果

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の結果（4.10.3.3）から、*in vitro* ではカルナウバロウは遺伝毒性を有しないと結論している（34）。

4.10.3.2 *Bacillus subtilis* を用いた DNA 修復試験

石崎らの報告によると、*Bacillus subtilis* を用いた DNA 修復試験（Spore rec-assay）を実施したところ、結果は陰性であった（36）。

4.10.3.3 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

SCF の報告書“Opinion of the Scientific Committee on Food on carnauba wax”（SCF/CS/ADD/MsAd/194 Final. 12 July 2001）において、Edwards らが 1996 年に報告したヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の結果、染色体傷害性は認められなかったと報告されている（34）。

4.10.4 がん原性試験

試験は実施されていない。

4.10.5 生殖発生毒性試験

4.10.5.1 ラット 生殖発生毒性＋新生児 13 週間混餌投与毒性試験

Parent らによると、雌雄ラットに交配前 4 週間及び交配期間中（雌雄）及び授乳期間中（雌）、カルナウバロウを 0.1、0.3、1%の濃度（雄で 80、250、810 mg/kg/日、雌で 90、270、670 mg/kg/日に相当）で混餌投与したところ、カルナウバロウに起因する F₀動物の受精能、受胎能、妊娠、分娩、新生児の体重への影響は認められなかった。同じ混餌濃度で新生児に生後 21 日目から 13 週間反復投与したところ、0.3、1%の投与群で血清遊離脂肪酸の低下が認められたが、著者らはカルナウバロウに含まれる高分子脂肪酸を摂取したことに伴うものと推測している（37）。しかし、用量相関性が認められていないこと、コレステロール値に変動は認められていないこと、1.0%混餌投与を行ったイヌ反復投与毒性試験（33）ではラットのような変動は認められていないことから、その変化のメカニズムの詳細については不明である。

4.10.5.2 ラット催奇形性試験

FAO/WHO JECFA のカルナウバロウ安全性評価資料において、雌ラットに交配前 2 週間及び妊娠 20 日まで 0.1、0.3、1%の濃度でカルナウバロウを混餌投与したところ、カルナウバロウに起因する

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

母動物の体重、生殖発生データ、胎仔の骨格・臓器発達への影響は認められなかったと報告されている (35)。

4.10.6 その他

4.10.6.1 米国での医薬品添加物としての使用量

製剤中の添加物の量が示されている FDA の添加物データベースでのカルナウバロウ最大量は錠剤での 300 mg であるが、薬剤名が示されていないため 1 日最大使用量は特定できない (38)。しかし、Allegra-D12 製剤が 1 錠中にカルナウバロウを 300 mg 含有し、1 日 2 回投与する製剤であることから少なくとも 600 mg まで投与されている実績があることは確認できる。

4.10.6.2 食品添加物としての ADI 値

第 39 回 FAO/WHO JECFA 会議 (1992) において一生涯曝露されることを前提として算出されたカルナウバロウの食品添加物としての ADI (1 日摂取許容量) は 0~7 mg/kg/日と決定されている (体重 60 kg 換算で最大 420 mg/日) (35, 39)。

4.10.6.3 ヒトで経口摂取した際の安全上の懸念に関する文献報告、海外市販後安全性調査

文献検索の結果、ヒトで経口摂取されたカルナウバロウに起因する安全上の懸念についての報告はなかった (embase [Embase+MEDLINE] を用いて 'carnauba wax' で検索した結果は 146 件あるが、そのうちヒト経口摂取安全性に関連するものは 0 件、■■■年■■月■■日現在)。なお、海外でのフェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合剤の市販後安全性調査 (■■■年■■月~■■■年■■月) では■■■■■■■処方中の総計 6286 名において 10709 件の有害事象が報告され、そのうちカルナウバロウに関連するものとして「薬剤残留」が 1846 件 (1824 名) 報告されている。これはワックス自体が体液には不溶性のため、塩酸プソイドエフェドリンが十分に溶出されているにもかかわらず、ワックス成分が便中に残留する可能性があるためである。報告された事象はすべて非重篤であった [Module 2.7.4.6.2]。

4.10.7 考察及び結論

FDA のガイダンス Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (2005) に基づいて成人 (体重 60 kg)、小児 (体重 20 kg) にカルナウバロウを 960 mg (1 日最大摂取量) 投与した際の体表面積あたりの投与量を算出するとそれぞれ 592 mg/m²、1200 mg/m² となる。これをカルナウバロウを投与したラット及びイヌ反復

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

投与毒性試験の無毒性量での体表面積あたり投与量と比較した（表 5）。血清遊離脂肪酸の低下が認められた F₁ ラットに 13 週間混餌投与した試験を除き、無毒性量においてヒトでの 1 日最大摂取量を上回っていることが確認された。

表 5 - 体表面積換算でのカルナウバロウの動物/ヒト投与量比

試験の種類	毒性試験での無毒性量		動物/ヒト投与量比	
	mg/kg/日	mg/m ² /日	成人 (60 kg, 592 mg/m ²)	小児 (20 kg, 1200 mg/m ²)
ラット 2、6、13 週間 混餌投与毒性試験	8800* (雄)	52800	89.2	44.0
	10200* (雌)	61200	103.4	51.0
ラット 90 日間 混餌投与毒性試験	1500*	9000	15.2	7.5
イヌ 28 週間混餌投与毒性試験	350*	7000	11.8	5.8
ラット 生殖発生毒性混餌投与毒性試験	810* (雄)	4860	8.2	4.1
	670* (雌)	4020	6.8	3.4
F ₁ ラット 13 週間混餌投与毒性試験	80 (雄)	480	0.8	0.4
	90 (雌)	540	0.9	0.5
ラット催奇形性試験	670* (雌)	4020	6.8	3.4

*: 試験での最大用量

カルナウバロウの組成を表 6 に示す (31)。カルナウバロウに限らずワックス類は成分構成が複雑であるため、投与後の血中動態・吸収・排泄・代謝・分布データを得ることは困難である (40)。WHO のビーズワックス安全性評価報告書には、「一般的にワックス（ロウ）はヒトを含むほとんどの哺乳類で消化管において消化、吸収されないと考えられている。ビーズワックスは水に溶けず、融点が高く（62～65℃）体内で融解せず、消化管において酵素分解を受けないことから、消化は困難であろう」と記載されている (41)。カルナウバロウは天然ロウの中ではもっとも硬く、かつ最も融点が高い（83～86℃）(31, 42)ため、ビーズワックス同様に哺乳類では消化管での吸収は困難であると推察される。

以上のことから、本剤に含有されるカルナウバロウによる臨床使用上の懸念は低いと判断した。

表 6 - カルナウバロウの成分

成分	報告されている含量 (%)
Aliphatic esters	38-40
ω-hydroxy aliphatic esters	12-14
p-hydroxycinnamic aliphatic diesters	20-23
uncombined alcohols (C ₃₀ , C ₃₂ , C ₃₄)	10-12
p-methoxycinnamic aliphatic diesters	5-7
hydrocarbons (C ₂₇ , C ₂₉ , C ₃₁)	0.3-1
triterpene-type diol	0.5
free acids and unknowns	5-7

5 総括及び結論

5.1 薬理試験

フェキソフェナジン塩酸塩は鎮静作用がほとんどない抗アレルギー薬で、その主な薬理作用は、選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用である。フェキソフェナジン塩酸塩は、抗原刺激により肥満細胞などから遊離されるヒスタミンの作用を阻害することにより、アレルギー性鼻炎の3主徴（くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉）を改善する。くしゃみや水性鼻漏は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエンなどヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与するため、フェキソフェナジン塩酸塩の鼻閉に対する効果は、くしゃみや水性鼻漏に対する効果ほど強くない。

塩酸プソイドエフェドリンは、エフェドリンの立体異性体で、交感神経刺激作用を有する薬剤である。塩酸プソイドエフェドリンは α 受容体を刺激して鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す。

したがって、フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合剤あるいは両剤を併用した時の非臨床薬効薬理試験は実施していないが、異なる作用機序を有する2剤を配合することにより、作用が拮抗することなくアレルギー性鼻炎の3主徴に対してより高い改善効果が期待できる。

塩酸プソイドエフェドリンは、 α 及び β 受容体に対する間接的作用による心血管系作用（血圧上昇など）および中枢興奮作用を示す。一方、フェキソフェナジン塩酸塩の一般薬理試験では臨床上懸念される影響はみられていない。また、フェキソフェナジン塩酸塩は、 α 及び β 受容体に対してほとんど親和性を示さず、麻酔イヌ後肢大腿動脈灌流標本で α 1作動薬であるフェニレフリンによる動脈灌流圧の上昇（血管収縮）に全く影響を及ぼさないこと、中枢へもほとんど移行しないことから、塩酸プソイドエフェドリンの心血管系作用や中枢興奮作用を増強しないと考えられる。フェキソフェナジン塩酸塩を主活性代謝物とするテルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンの併用投与毒性試験において、併用による毒性の増強などはみられていない。

以上のことから、フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠あるいは両剤併用時の安全性薬理試験は実施していないが、両剤を併用投与しても、毒性が著しく増強したり、未知の毒性が発現したりする可能性は低いと考えられ、両剤を併用投与しても特異的な安全性上の懸念は生じないものと考えられた。

5.2 薬物動態試験

フェキソフェナジンの吸収は速やかで、その後速やかに消失した。フェキソフェナジンはP-糖タンパクの基質であった。フェキソフェナジンの分布は広範で、全身に分布したが、脳内にはほとんど移行しなかった。フェキソフェナジンはほとんど代謝を受けず、主に糞中に排泄された。

プソイドエフェドリンの吸収は速やかで、その後速やかに消失した。プソイドエフェドリンはP-糖タンパクの基質ではなかった。プソイドエフェドリンの分布は広範で全身に分布し、脳内にも移行した。プソイドエフェドリンはほとんど代謝を受けず、主に尿中に排泄された。

プソイドエフェドリン及びフェキソフェナジンはどちらもほとんど代謝されず、またそれぞれの関与するトランスポーターが異なるため、薬物動態学的薬物相互作用がおこる可能性はほとんどないと推察された。

5.3 毒性試験

本申請にあたっては、塩酸プソイドエフェドリン単独あるいは塩酸プソイドエフェドリンとテルフェナジンの併用投与毒性試験の結果を用いて評価を行った。塩酸プソイドエフェドリン単独では、ラットで振戦、痙攣、抑うつ、鼻汁、イヌで散瞳、痙攣、過活動、浅速呼吸、ウサギで散瞳、過活動といった塩酸プソイドエフェドリンの過度の薬理作用発現に起因する症状が認められた。ラット経口18～21日間反復投与では雄で300 mg/kg/日以上、雌で600 mg/kg/日以上で死亡が認められたが、剖検及び病理組織学的検査では標的臓器毒性は認められなかった。イヌ経口3ヵ月間反復投与では50 mg/kg/日では死亡が認められたが、40 mg/kg/日では死亡は認められなかった。ウサギ経口30日間反復投与では死亡は認められず、100 mg/kg/日が無毒性量であった。遺伝毒性、がん原性については、塩酸プソイドエフェドリンの立体異性体で同様の薬理作用を有するエフェドリンの試験結果から塩酸プソイドエフェドリンでも問題ないものと判断された。テルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンを併用した単回及び反復投与毒性試験結果においては、塩酸プソイドエフェドリン単独投与で認められた毒性はテルフェナジン併用により増強されず、新規の毒性も認められなかった。また、両者を併用投与した器官形成期投与試験ではラット、ウサギともに実施した用量で母動物毒性、胎児毒性が認められたものの、催奇形性は認められなかった。フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンを併用投与した毒性試験は実施されていないが、以上のことからフェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンを併用投与した場合に認められる変化は主に塩酸プソイドエフェドリンの薬理作用に起因するものと推察され、併用により毒性が増強される可能性はほとんどないと考えられた。また、本配合剤の適用対象となる12～18歳の小児に投与した際の安全性については、以下のことから、小児特有の安全性の懸念は生じないと判断した。

2.4 非臨床試験の概括評価 ディレグラ配合錠

・フェキソフェナジン塩酸塩単剤を成熟動物に投与した毒性試験において、腎臓、心臓、肺、肝臓、消化管などの臓器毒性、中枢機能への影響、骨格を含む成長発達への影響、成熟後の生殖能への影響、免疫系への影響など、小児での臨床使用上特に懸念される毒性は認められなかった。

・塩酸プソイドエフェドリン単剤を成熟ラット、ウサギ、イヌに投与した単回及び反復投与毒性試験において、振戦、痙攣、流涎、散瞳、不穏、過活動、浅速呼吸といった心血管系及び中枢神経系に対する影響が認められたが、成長発達に対して直接影響を及ぼすことを示唆する変化は認められなかった。

・フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンを併用投与した毒性試験は実施されていないが、フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンを併用投与した場合に認められる変化は主に塩酸プソイドエフェドリンの薬理作用に起因するものと推察され、併用により毒性が増強される可能性はほとんどないと考えられた。

・フェキソフェナジン塩酸塩単剤については 12 歳以上の小児での使用実績が国内外に多くあるが、小児特有の懸念は報告されていない。

・塩酸プソイドエフェドリン単剤が米国で 2 歳以上に使用されているなど海外での小児の使用実績が多くあるが、小児特有の懸念は報告されていない。

・フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合剤については米国で 12 歳以上に使用されているなど海外での使用実績が多くあるが、小児特有の懸念は報告されていない。

なお、社内の市販後安全性情報及び公表文献を調査した結果、フェキソフェナジン塩酸塩単剤及び塩酸プソイドエフェドリンとの配合剤がヒトにおいて胚・胎児毒性を惹起する可能性、併用により毒性が増強する可能性については明確には認められなかった。しかしながら、フェキソフェナジン塩酸塩、塩酸プソイドエフェドリンともにヒトで妊娠中に投与した場合の安全性はまだ十分に確認されていないことから (43, 44, 45, 46, 47)、本配合剤において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが必要であると考えます。

新規添加剤となるカルナウバロウについても評価を行ったが、本製剤に含有されるカルナウバロウに関する臨床使用上の懸念は低いものと判断された。

6 参考文献一覧

1. Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, Wilkinson GR, Kim RB. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos.* 1999 Aug;27(8):866-71. [資料番号 4.3-19]
2. Petri N, Tannergren C, Rungstad D, Lennernäs H. Transport characteristics of fexofenadine in the Caco-2 cell model. *Pharm Res.* 2004 Aug;21(8):1398-404. [資料番号 4.3-20]
3. Zhao R, Kalvass JC, Yanni SB, Bridges AS, Pollack GM. Fexofenadine brain exposure and the influence of blood-brain barrier P-glycoprotein after fexofenadine and terfenadine administration. *Drug Metab Dispos.* 2009 Mar;37(3):529-35. [資料番号 4.3-21]
4. Matsushima S, Maeda K, Ishiguro N, Igarashi T, Sugiyama Y. Investigation of the inhibitory effects of various drugs on the hepatic uptake of fexofenadine in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008 Apr;36(4):663-9. [資料番号 4.3-24]
5. Matsushima S, Maeda K, Hayashi H, Debori Y, Schinkel AH, Schuetz JD, Kusuhara H, Sugiyama Y. Involvement of multiple efflux transporters in hepatic disposition of fexofenadine. *Mol Pharmacol.* 2008 May;73(5):1474-83. [資料番号 4.3-25]
6. Shimizu M, Fuse K, Okudaira K, Nishigaki R, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Contribution of OATP (organic anion-transporting polypeptide) family transporters to the hepatic uptake of fexofenadine in humans. *Drug Metab Dispos.* 2005 Oct;33(10):1477-81. [資料番号 4.3-22]
7. Nozawa T, Imai K, Nezu J, Tsuji A, Tamai I. Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Feb;308(2):438-45. [資料番号 4.3-23]
8. Palamanda JR, Mei H, Morrison R, et. al. Pharmacokinetics of pseudoephedrine in rats, dogs, monkeys and its pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship in a feline model of nasal congestion. *Drug Metabolism Letters.* 2010;4(2):56-61. [資料番号 4.3-13]
9. Crowe A, Diep S. pH dependent efflux of methamphetamine derivatives and their reversal through human Caco-2 cell monolayers. *Euro J Pharmacol.* 2008;592:7-12. [資料番号 4.3-14]

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

10. Till AE and Benet LZ. Renal excretion of pseudoephedrine in the rat. *J Pharm Exp Ther.* 1979;211:555-560. [資料番号 4.3-15]
11. Jacquot C, Bralet J, Cohen Y. Metabolism, tissue distribution, and mechanism of cardiac fixation of 14C-pseudoephedrine. *Comptes rendus des séances.* 1973;167:1789-94. [資料番号 4.3-16]
12. Jacquot C, Bralet J, Cohen Y. Metabolism, tissue distribution, and mechanism of cardiac fixation of 14C-pseudoephedrine. *Comptes rendus des séances.* 1973;167:1789-94. [資料番号 4.3-16 和訳]
13. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of Oral Decongestants. *Pharmacotherapy.* 1993;13(6):116S-8S. [資料番号 4.3-18]
14. Motohashi H, Uwai Y, Hiramoto K, et. al. Different transport properties between famotidine and cimetidine by human renal organic ion transporters (SLC22A). *Eur J Pharmacol.* 2004;503(1-3):25-30 [資料番号 4.3-27]
15. Moaddel R, Patel S, Jozwiak, et. al. Enantioselective binding to the human organic cation transporter-1 (hOCT1) determined using an immobilized hOCT1 liquid chromatographic stationary phase. *Chirality.* 2005;17(8):501-6. [資料番号 4.3-28]
16. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ephedrine Sulfate (CAS No. 134-72-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). National Toxicology Program Technical Report No.307. National Institutes of Health;1986. [資料番号 4.3-29]
17. Khera KS. Pathogenesis of undulated ribs: a congenital malformation. *Teratology.* 1970;3:204 (abstract). [資料番号 4.3-62]
18. Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: Delayed ossification and wavy ribs. *Birth Defects Research (Part B).* 2007;80:473-96. [資料番号 4.3-63]
19. Nishimura M, Iizuka M, Iwaki S, Kast A. Repairability of drug-induced "wavy ribs" in rat offspring. *Arzneimittelforschung.* 1982;32(12):1518-22. [資料番号 4.3-30]
20. Kast A. "Wavy ribs" A reversible pathologic finding in rat fetuses. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 1994;46:203-10. [資料番号 4.3-64]
21. Pharmacology Review of Advil Allergy Sinus (application number 21-441). FDA Center for Drug Evaluation and Research;2002. [資料番号 4.3-31]

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

22. Pharmacology Review of Aleve-D Sinus & Cold (application number 21-076). FDA Center for Drug Evaluation and Research; 1999. [資料番号 4.3-32]
23. Tongjaroenbuangam W, Meksuriyen D, Govitrapong P, Kotchabhakdi N, Baldwin BA. Drug discrimination analysis of pseudoephedrine in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998 Feb;59(2):505-10. [資料番号 4.3-33]
24. Anderson KG, Winger G, Woods J, Woolverton WL. Reinforcing and discriminative-stimulus effects of ephedrine isomers in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Dec 1;65(1):45-53. [資料番号 4.3-34]
25. Wee S, Ordway GA, Woolverton WL. Reinforcing effect of pseudoephedrine isomers and the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 2004 Jun 16;493(1-3):117-25. [資料番号 4.3-35]
26. Freeman KB, Wang Z, Woolverton WL. Self-administration of (+)-methamphetamine and (+)-pseudoephedrine, alone and combined, by rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010 Apr;95(2):198-202. Epub 2010 Jan 25. [資料番号 4.3-36]
27. Pharmacology Review of Zyrtec-D 12 Hour (application number 21-150). FDA Center for Drug Evaluation and Research; 2001. [資料番号 4.3-37]
28. Palamanda JR, Mei H, Morrison R, McLeod RL, McCormick K, Corboz M, Xu X, Korfmacher W, Broske L, Nomeir AA. Pharmacokinetics of Pseudoephedrine in Rats, Dogs, Monkeys and Its Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship in a Feline Model of Nasal Congestion. *Drug Metab Lett.* 2010;4:56-61. [資料番号 4.3-38]
29. 永井恒司監修. カルナウバロウ. 日本医薬品添加剤協会訳編. 改定 医薬品添加物ハンドブック. 薬事日報社;2007. [資料番号 4.3-39]
30. 日本医薬品添加剤協会編. 医薬品添加物辞典 2007. 薬事日報社;2007. [資料番号 4.3-40]
31. Final Report on the Safety Assessment of Candelilla Wax, Carnauba Wax, Japan Wax, and Beeswax. *Int J Toxicol.* 1984;3(3):1-41. [資料番号 4.3-41]
32. Rowland IR, Butterworth KR, Gaunt IF, Grasso P, Gangolli SD. Short-term toxicity study of carnauba wax in rats. *Food Chem Toxicol.* 1982 Aug;20(4):467-71. [資料番号 4.3-42]
33. Parent RA, Cox GE, Babish JG, Gallo MA, Hess FG, Becci PJ. Subchronic feeding study of carnauba wax in beagle dogs. *Food Chem Toxicol.* 1983;21(1):85-7. [資料番号 4.3-43]

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

34. SCF/CS/ADD/MsAd/194 Final. SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on carnauba wax (expressed on 11 July 2001) [資料番号 4.3-44]
35. Carnauba wax. Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO Food Additive Series, No. 30, 1993, nos 758 on INCHEM. [資料番号 4.3-45]
36. 石崎睦雄, 上野清一. 天然食品添加物の DNA 損傷活性 (その 4) . 食品衛生学雑誌. 1987; 28(6):498-501. [資料番号 4.3-46]
37. Parent RA, Re TA, Babish JG, Cox GE, Voss KA, Becci PJ. Reproduction and subchronic feeding study of carnauba wax in rats. Food Chem Toxicol. 1983 Feb;21(1):89-93. [資料番号 4.3-47]
38. "Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products" in the FDA CDER website. (as of 2011/7/15) [資料番号 4.3-48]
39. FAO/WHO JECFA. Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. Thirty-ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. World Health Organ Tech Rep Ser 1992; No. 828. [資料番号 4.3-49]
40. Munro IC, DiNovi M, Knaap A, Kuznesof PM. Safety Evaluations of Specific Food Additives (Other Than Flavouring Agents) - Beeswax. [資料番号 4.3-50]
41. Grant DL. Beeswax. WHO Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO Food Additive Series, No.30, 1993. [資料番号 4.3-51]
42. Milanovic J, Manojlovic V, Levic S, Rajic N, Nedovic V, Bugarski B. Microencapsulation of flavors in carnauba wax. sensors. 2010;10:901-12. [資料番号 4.3-52]
43. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal Safety of Drugs Used in the Treatment of Allergic Rhinitis. A Critical Review. Drug Safety. 2005;28(8):707-19. [資料番号 4.3-53]
44. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, Werler MM, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Use of Antihistamine Medications during Early Pregnancy and Isolated Major Malformations. Birth Defects Research (Part A). 2009;85:137-50. [資料番号 4.3-54]
45. Pseudoephedrine. In: Schardein JL, Macina OT, editors. Human Developmental Toxicants. Aspects of Toxicology and Chemistry. Florida: CRC press; 2007. [資料番号 4.3-55]

2.4 非臨床試験の概括評価
ディレグラ配合錠

46. Werler MM. Teratogen Update: Pseudoephedrine. Birth Defects Research (Part A). 2006;76:445-52. [資料番号 4.3-56]
47. Kallen BAJ, Olausson PO. Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;194:480-5. [資料番号 4.3-57]