

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

## 2.6.6 毒性試験の概要文

---

---

Date:

Total number of pages: 28

## 目 次

2.6.6 毒性試験の概要文 .....	1
目 次 .....	2
表 目 次 .....	4
略号と用語の定義 .....	5
1 まとめ .....	6
2 単回投与毒性試験 .....	8
2.1 テルフェナジン単独、塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用ラット単回経口投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.1-1] .....	8
2.2 塩酸プソイドエフェドリンの原薬と徐放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.1-2] .....	9
2.3 塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 徐放製剤、60 mg 速放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.1-3] .....	9
3 反復投与毒性試験 .....	11
3.1 塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット 3 週間経口反復投与用量設定試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.2-1] .....	11
3.2 テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット経口 3 ヶ月間反復投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.2-2] .....	12
3.3 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤のウサギ 30 日間経口投与毒性試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.2-3] .....	12
3.4 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤、速放製剤のイヌ 30 日間経口反復投与毒性試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.2-4] .....	13

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### ディレグラ配合錠

3.5	塩酸プソイドエフェドリン速放製剤、徐放製剤のイヌ 39 日間経口投与毒性試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.2-5] .....	14
3.6	テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のイヌ経口 3 ヶ月間反復投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.2-6].....	15
4	遺伝毒性試験 .....	17
5	がん原性試験 .....	17
6	生殖発生毒性試験.....	18
6.1	テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット器官形成期投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.5.2-1] .....	18
6.2	テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のウサギ器官形成期投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.5.2-2] .....	19
7	その他の毒性試験.....	20
7.1	不純物に関する毒性試験 .....	20
8	考察及び結論 .....	21
9	図表.....	26
	参考文献.....	27

## 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.....	7
表 2 - テルフェナジン単独、塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用ラット単回経口投与毒性試験.....	8
表 3 - 塩酸プソイドエフェドリンの原薬と徐放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験.....	9
表 4 - 塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 徐放製剤、60 mg 速放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験.....	9
表 5 - 塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット 3 週間経口反復投与用量設定試験.....	11
表 6 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット経口 3 ヶ月間反復投与毒性試験.....	12
表 7 - 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤のウサギ 30 日間経口投与毒性試験.....	12
表 8 - 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤、速放製剤のイヌ 30 日間経口反復投与毒性試験.....	13
表 9 - 塩酸プソイドエフェドリン速放製剤、徐放製剤のイヌ 39 日間経口投与毒性.....	14
表 10 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のイヌ経口 3 ヶ月間反復投与毒性試験.....	15
表 11 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット器官形成期投与毒性試験.....	18
表 12 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のウサギ器官形成期投与毒性試験.....	19
表 13 - 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 14 - 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 15 - 体表面積あたりでのウサギ反復経口投与毒性、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

## 略号と用語の定義

略称、略号	内容
BID	bis in die／1日2回
NZW	New Zealand white／ニュージーランドホワイト

## 1 まとめ

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 二項] 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ヵ月及び6ヵ月反復投与毒性、イヌ24ヵ月反復投与毒性、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）を用いて行っている。本申請においても、既に行われていた塩酸プソイドエフェドリンとテルフェナジンの併用毒性試験結果に基づき塩酸プソイドエフェドリンとフェキソフェナジン塩酸塩の併用時の毒性を評価した。

塩酸プソイドエフェドリン単独及びテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用投与試験の一覧を表1に示す。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。

2.6.6 毒性試験の概要文  
 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	T-84-18	適用
			P 単独 : 420~3200 mg/kg		
			P 420~3200 mg/kg + T 600 mg/kg 併用		
	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2の項ではなく3.5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。

## 2 単回投与毒性試験

### 2.1 テルフェナジン単独、塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用ラット単回経口投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.1-1]

表 2 - テルフェナジン単独、塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用ラット単回経口投与毒性試験

使用動物、動物数	Sprague-Dawley系ラット、各群雄 5、雌 5（塩酸プソイドエフェドリン単独、塩酸プソイドエフェドリン/テルフェナジン併用）あるいは雄 10、雌 10（テルフェナジン単独）
被験物質及び投与用量（容量）	テルフェナジン単独：600 mg/kg（10mL/kg） 塩酸プソイドエフェドリン単独：420～3200 mg/kg（10mL/kg） 塩酸プソイドエフェドリン/テルフェナジン併用：420～3200 mg/kg / 600 mg/kg（10 mL/kg）
投与・観察方法	被験物質を 0.5%メチルセルロース水溶液-0.5%ポリソルベート 20 混合液に懸濁して強制経口投与。生存動物については投与 14 日目まで観察を行った。

雌雄のラットにテルフェナジン（600 mg/kg）単独、塩酸プソイドエフェドリン（420～3200 mg/kg）単独あるいは塩酸プソイドエフェドリン（420～3200 mg/kg）とテルフェナジン（600 mg/kg）併用で単回経口投与を行った。テルフェナジン単独投与では死亡は認められなかった。また、テルフェナジンを併用投与することにより、塩酸プソイドエフェドリンの経口投与毒性が減弱した（原因は不明）。塩酸プソイドエフェドリン単独での LD<sub>50</sub>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。その LD<sub>50</sub>の差は、統計学的にも有意なものであった（P<0.01; イエーツ補正カイ二乗検定）。併用投与で認められた最も顕著な一般状態の変化（振戦、痙攣、抑うつ、過度の流涎、鼻汁、紅涙）は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。なぜなら、それらの症状は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からである（T-84-18）。



## 2.2 塩酸プソイドエフェドリンの原薬と徐放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.1-2]

表 3 - 塩酸プソイドエフェドリンの原薬と徐放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験

使用動物	イヌ（雑種）、3 匹（原薬）、4 匹（徐放製剤）：一部動物には複数の用量を投与
投与用量	塩酸プソイドエフェドリン原薬：175、200、350 mg/kg 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤：202、400、442、505、554、580 mg/kg
投与・観察方法	原薬及び徐放製剤はゼラチンカプセルに詰めて強制経口投与。投与前 24 時間は絶食。生存動物については投与 7 日後まで毎日観察を行った

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、チアノーゼであり、350 mg/kg の 2/2 匹、200 mg/kg の 1/1 匹が死亡した。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。

原薬を投与した死亡例の剖検では全例で肺うっ血/浮腫、心外膜出血、胃腸粘膜の充血、肝臓と腎臓のうっ血が認められた。病理組織学的検査では、剖検で認められた変化の他に脳、脳幹、副腎、膵臓の巣状出血、肝細胞の硝子滴沈着と空胞化が認められた。350 mg/kg 群の 1 匹では心筋の間質性うっ血とたん白変性も認められた。

この試験の結果から、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（大量のカプセルを投与しなくてはいけなかったこと及び嘔吐が発生したこと、重篤な症状が認められなかったことから、無理に最小致死量を求めることはしなかった）（PSE01）。

## 2.3 塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 徐放製剤、60 mg 速放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.1-3]

表 4 - 塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 徐放製剤、60 mg 速放製剤のイヌ単回経口投与毒性試験

使用動物	イヌ（雑種）、1 匹/用量（徐放製剤、速放製剤）、1 匹（プラセボ）
投与用量	塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 1：510、593 mg/kg 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 2：507、600 mg/kg 塩酸プソイドエフェドリン速放製剤：193、233 mg/kg プラセボカプセル：0 mg/kg
投与方法	製剤はゼラチンカプセルに詰めて強制経口投与。投与前 24 時間は絶食。生存動物については投与 7 日後まで毎日観察を行った

#### 2.6.6 毒性試験の概要文 ディレグラ配合錠

塩酸プソイドエフェドリンを投与した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、頭部痙動、正向反射消失、死亡であった。投与により死亡した動物では同様の剖検所見が認められ、それらは肝臓及び腎臓のうっ血、心筋のうっ血及び出血であった。

最小致死量は、徐放製剤ではおよそ 510 mg/kg であった。60 mg 速放製剤の最小致死量は 193 mg/kg と 233 mg/kg の間であった（PSE02）。

### 3 反復投与毒性試験

#### 3.1 塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット3週間経口反復投与用量設定試験（GLP 非適用）[資料番号 4.2.3.2-1]

表 5 - 塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット3週間経口反復投与用量設定試験

使用動物	Sprague-Dawley系ラット、各群雄5、雌5
投与用量	塩酸プソイドエフェドリン単独：0、150、300、600、900、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、75/150、150/300、300/600、450/900、600/1200 mg/kg/日
投与方法	被験物質を0.5%メチルセルロース水溶液-0.5%ポリソルベート20混合液（媒体）に懸濁して、1日1回、18～21日間強制経口投与（容量は5mL/kg）。対照群には媒体のみを投与。

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た。用量相関性のある体重増加抑制が全ての被験物質投与群で試験第1週に認められた。単独、併用投与群ともに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。血液生化学的検査では、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン300/600 mg/kg/日併用投与群及び塩酸プソイドエフェドリン単独600 mg/kg/日投与群の生存動物で、血清尿素窒素、ALP、ALT、カリウムの上昇が散見されたが、一貫性のある変化ではなかった。血液学的検査においては一貫性のある変化は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査では、臓器毒性は認められなかった。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（T-85-03）。

### 3.2 テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット経口3ヵ月間反復投与毒性試験 (GLP 適用) [資料番号 4.2.3.2-2]

表 6 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット経口3ヵ月間反復投与毒性試験

使用動物	Sprague-Dawley系ラット、各群雄20、雌20（投与1ヵ月目に5匹/群/性、投与3ヵ月目に10匹/群/性、回復期間終了時に5匹/群/性を剖検）
投与用量	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
投与方法	被験物質を0.5%メチルセルロース水溶液-0.5%ポリソルベート20混合液（媒体）に懸濁して1日1回、強制経口投与。対照群には媒体のみを投与（容量は3mL/kg）。各群に1ヵ月間の休薬期間を設定した。

3ヵ月間併用投与の忍容性は良好で、50/100 mg/kg/日以上群で体重増加量と摂餌量の軽微な減少、軽度なアドレナリン作用（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。血液生化学的検査では、高用量群（150/300 mg/kg/日）でALPの軽度上昇（正常値範囲内）及びALTの軽度上昇が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、軽度な脱毛以外には標的臓器毒性は認められなかった。3ヵ月投与終了後剖検時にいくつかの臓器で体重低下に伴う変化が認められたが、回復期間終了時には変化は明らかではなかった。この変化は病理組織学的変化を伴っておらず、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

無毒性量は15/30 mg/kg/日と判断された（T-85-11）。

### 3.3 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤のウサギ30日間経口投与毒性試験（GLP 非適用） [資料番号 4.2.3.2-3]

表 7 - 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤のウサギ30日間経口投与毒性試験

使用動物	ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギ、各群雄4、雌4
投与用量	塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤：0、49（1カプセル）、100（2カプセル）、160.5（3カプセル）mg/kg/日
投与方法	製剤（カプセル）を1日1回、30日間、強制経口投与した。対照群にはプラセボカプセル（3カプセル）を投与した。

## 2.6.6 毒性試験の概要文 ディレグラ配合錠

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。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では変化は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査においても変化は認められなかった。

結論として、ウサギに対する徐放製剤の無毒性量は100 mg/kg/日と判断された。100 mg/kg/日という用量は、ヒトに対する推奨用量である120 mg BIDの約20倍に相当する（PSE05）。

## 3.4 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤、速放製剤のイヌ 30日間経口反復投与毒性試験 (GLP非適用) [資料番号 4.2.3.2-4]

表 8 - 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤、速放製剤のイヌ 30日間経口反復投与毒性試験

使用動物	イヌ（雑種）、各群雄2、雌2
投与用量	塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤：0、10、25、50 mg/kg/日 塩酸プソイドエフェドリン速放製剤：25、50 mg/kg (12.5、25 mg/kgを1日2回)
投与方法	徐放製剤（カプセル）は1日1回、速放製剤（錠剤）は1日2回、30日間強制経口投与した。対照群にはプラセボカプセルを投与した

徐放製剤あるいは速放製剤を投与した全用量群で、散瞳、過活動、呼吸過多、頻度は少ないが不穏が認められた。これらの作用の程度は徐放製剤の低用量群では中等度であったが、徐放製剤の高用量群ではより程度が強くなり、速放製剤投与群と同程度であった。摂餌量及び体重が減少し、特に雄でその程度が強かったが、徐放製剤投与群では用量相関性が認められた。速放製剤投与群では減少の程度がより強かった。ヘモグロビン値及びヘマトクリット値は徐放製剤、速放製剤投与ともに減少が認められた。血液生化学的検査、尿検査には影響は認められなかった。

試験期間中に死亡は認められず、剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

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及び体重の減少、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少を除き、徐放製剤を10、25、50 mg/kg/日の用量で雑種犬に30日間経口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（PSE03）。

3.5 塩酸プソイドエフェドリン速放製剤、徐放製剤のイヌ 39 日間経口投与毒性試験 (GLP 非適用) [資料番号 4.2.3.2-5]

表 9 - 塩酸プソイドエフェドリン速放製剤、徐放製剤のイヌ 39 日間経口投与毒性

試験内容	Part 1: ビーグル犬を用いた徐放製剤の反復投与試験として開始したが、1 日目で死亡が認められたため 7 日間休薬。その後、投与量を減らして試験 39 日まで投与 (5 日/週) を継続 Part 2*: 雑種犬、徐放製剤 2 日間投与試験 (雑種犬でも同様の変化が認められるかの確認) Part 3*: ビーグル犬、速放製剤 1 日間投与 (速放製剤でも同様の変化が認められるかの確認)
使用動物	Part 1: イヌ (ビーグル) 各群雄 2 匹、雌 2 匹 Part 2: イヌ (雑種) 雄 1 匹、雌 2 匹 : 50mg/kg/日、雄 2 匹、雌 2 匹 : 100 mg/kg/日 Part 3: イヌ (ビーグル) 1 日 2 回投与群は雄 2 匹/群、1 日 1 回投与群は雄 1 匹/群
投与用量	Part 1: 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 1 日目に 0、25、50、100 mg/kg 投与。7 日間休薬した後に 0、10、25、50 mg/kg/日 (5 日間/週) に減量 Part 2: 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 50、100 mg/kg/日 Part 3: 塩酸プソイドエフェドリン速放製剤 25、50 mg/kg を 1 日 2 回あるいは 50、100 mg/kg を単回
投与方法	強制経口投与。投与期間については試験内容の欄を参照。徐放製剤 (カプセル) はそのまま、速放製剤 (錠剤) はさらにゼラチンカプセルに入れて投与。対照群にはプラセボのゼラチンカプセルを投与した。

\*: 反復投与の休薬中に急遽実施

Part 1 : 反復投与試験 (ビーグル犬、徐放製剤)

初回投与後、用量相関的にほぼ全ての被験物質投与動物に顕著なアドレナリン性刺激症状 (散瞳、不穏、過活動、振戦、浅速呼吸、痙攣など) が認められ、100 mg/kg 投与の雌 1 匹が投与 8 時間後に死亡した。種々の臓器で血管うっ血、出血が認められており、心臓でも同様の重篤な変化が認められていることから、恐らく心停止が主な死因と考えられた。翌日から 7 日間投与を中断した後、用量を各群 25 から 10、50 から 25、100 から 50 mg/kg/日に減量して投与を再開した。その後も程度は軽減したものの、散瞳、不穏、過活動、浅速呼吸などの症状が認められた。休薬中も初回投与の影響で摂餌量が用量相関的に認められ、投与再開後も継続したが、投与後半の 12 日間ではその程度が减弱した。摂餌量減少に伴って体重の減少も認められた。血液学的検査では軽度~中等度のヘモグロビン値とヘマトクリット値の減少、軽度の赤血球数減少が各群で認められた。血液生化学的検査、尿検査では投与に起因する異常は認められなかった。生存動物の剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

## 2.6.6 毒性試験の概要文 ディレグラ配合錠

### Part 2 : 2日間投与試験（雑種犬、徐放製剤）

散瞳、不穏、過活動、浅速呼吸といったビーグル犬と同様の症状が認められたが、その程度はビーグル犬と比べて軽度であり、痙攣も死亡も認められなかった。

### Part 3 : 1日間投与試験（ビーグル犬、速放製剤）

速放製剤を投与したビーグル犬では、散瞳、不穏、過活動、浅速呼吸といった徐放製剤投与時と同様の症状がより早い時期に認められた。50 mg/kg/日を1日2回投与した雄1匹が、2回目投与4時間後に死亡したが、徐放製剤での死亡動物と同様、心停止が主な死因と考えられた。

以上、ビーグル犬に徐放製剤を0、25、50、100 mg/kgの用量で投与したところ初回投与後に100 mg/kg群の1匹に死亡が認められたため7日間の休薬期間をはさんで0、10、25、50 mg/kg/日（5日間/週）の用量に減量して試験39日目まで経口反復投与した。アドレナリン性刺激による一般症状、摂餌量及び体重に及ぼす間接的作用は認められたものの、忍容性は良好であった。無毒性量は判断できなかった（PSE04）。

## 3.6 テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のイヌ経口3ヵ月間反復投与毒性試験 （GLP適用）[資料番号4.2.3.2-6]

表10 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のイヌ経口3ヵ月間反復投与毒性試験

使用動物	ビーグル犬、雌雄、最高用量群は4匹/性（このうち1匹は回復試験用）、その他の群は3匹/性/群
投与用量	塩酸プソイドエフェドリン単独：5、50（2日目より40）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、2.5/5、12.5/25、25/50（2日目より20/40）mg/kg/日
投与方法	被験物質を0.5%メチルセルロース水溶液-0.5%ポリソルベート20混合液（媒体）に懸濁して1日1回、強制経口投与。対照群には媒体のみを投与（容量は3mL/kg）。3ヵ月後に1群あたり雄3匹、雌3匹を安楽死させた。テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用最高用量群の雌1匹、塩酸プソイドエフェドリン単独最高用量群の雌雄1匹ずつを1ヵ月間休薬させた後に安楽死させた。

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た。この死亡あるいは安楽死させた7匹の動物中6匹に、アドレナリン刺激に起因する急性変化と考えられる心

## 2.6.6 毒性試験の概要文 ディレグラ配合錠

筋の出血巣が認められたが、その程度は死亡原因となるような重度のものではなかった。死因は恐らく塩酸プソイドエフェドリンによる心臓あるいは中枢（呼吸）の機能障害と考えられた。初回投与後、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用投与及び塩酸プソイドエフェドリン単独投与群の最高用量をそれぞれ 20/40 mg/kg/日、40 mg/kg/日に下げた。上記の 7 匹以外、動物は全て試験終了時まで生存した。体重、摂餌量は、試験第 1 週にテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用の中及び高用量群及び塩酸プソイドエフェドリン単独投与の高用量群で減少した。テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用の低用量群でも試験第 1 週に軽度の体重減少が認められたが、顕著な摂餌量減少は認められなかった。体重は休薬期間中に増加した。一般状態の観察では頭部痙動、過活動、運動失調、浅速呼吸、散瞳などが主にテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用の中及び高用量群及び塩酸プソイドエフェドリン単独投与の高用量群で認められた。眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では薬物投与に起因する変化は認められなかった。3 ヶ月の試験終了時に剖検した動物には薬物投与に起因する臓器所見は認められなかった。腎臓と肝臓の相対重量がテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用及び塩酸プソイドエフェドリン単独投与の高用量群の雌のみで増加したが、病理組織学的所見は認められておらず、その変化の毒性学的意義は低いと考えられた。投与終了時期の投与 2 及び 24 時間後及び休薬期間終了時に実施した心電図観察では異常は認められなかった。

結論として、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用での高用量（25/50 mg/kg/日）及び塩酸プソイドエフェドリン単独での高用量（50 mg/kg/日）で初回投与後の死亡（雄 3 匹、雌 2 匹）及び瀕死状態（雄 2 匹）が認められたが、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及び一過性の体重、摂餌量の減少が認められたのみであり、良好な忍容性が示された。テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用の低用量群及び塩酸プソイドエフェドリン単独投与の低用量群でみとめられた変化は軽度で一時的なものであり、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（T-85-07）。



2.6.6 毒性試験の概要文  
ディレグラ配合錠

#### 4 遺伝毒性試験

該当資料なし。

#### 5 がん原性試験

該当資料なし。

## 6 生殖発生毒性試験

### 6.1 テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット器官形成期投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.5.2-1]

表 11 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット器官形成期投与毒性試験

使用動物	供給業者により交尾完了済みの Sprague-Dawley 系雌ラット、20 匹/群
投与用量	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
投与方法	被験物質を 0.5%メチルセルロース-0.5%ポリソルベート 20 混合液（媒体）に懸濁して、妊娠 7~18 日（1 日目：膣栓が認められた日）に 1 日 1 回、強制経口投与、対照群には媒体のみを投与（容量は 3mL/kg）。動物は妊娠 21 日で剖検した。

高用量群（150/300 mg/kg/日）では摂餌量の減少が生じ、その結果有意な体重の減少が生じた。薬剤に関連した臨床症状としては、中用量群での過度の流涎、高用量群での過度の流涎、脱毛、尿で濡れた腹部といったものが認められた。高用量群の 1 匹が妊娠期の終わりごろに死亡したが、毒性症状に加えて多数の死亡胎児吸収が生じたことによるストレスが原因となっていると思われた。他の動物の受胎、着床、生存及び死亡胎児数、吸収胚数に投与の影響は認められなかった。高用量群では胎児体重が有意に減少したが、この用量で認められた母動物毒性と関連していると考えられた。外表、内臓、骨格検査では、高用量群（150/300 mg/kg）の 2 匹（1.1%）で明瞭な胎児奇形が認められた。1 匹は外脳、1 匹は過剰尾と生殖乳頭を伴う鎖肛であったが、これらの変化は試験に用いたラットの系統では自然発生的に認められる変化であること (1, 2)、他の胎児に催奇形性を示唆するような変化は認められなかったこと、テルフェナジン及びフェキソフェナジン塩酸塩単独での生殖発生毒性試験では同じ変化が認められていないこと [Module 1.13 初回申請時資料概要 二項 184-192 頁、Module 1.13 小児適応拡大時 CTD 2.6.6.6 項] から、自然発生的なもので薬物投与とは関連がないと判断された。同じ群の他の 1 匹では一方の後肢がわずかに内転していたが、軽微な変化で骨格の変化はないことから、一時的に生じたものであり、真の奇形ではないと考えた。

骨格検査では最高用量群の多くの胎児で骨化遅延が認められ、それは胎児重量が減少したことと関連があると思われた。骨格検査を実施した最高用量群の 5 匹の胎児（5.2%）で波状あるいはよじれた肋骨がしばしば骨化遅延を伴って認められた。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 (3, 4)。この試験では回復性は見ていないが、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 (5, 6)。

## 2.6.6 毒性試験の概要文 ディレグラ配合錠

低用量群の胎児で腎盂拡張、14肋骨極小などが観察されたが対照群と同程度であり、薬物投与の影響によるものではないと判断された。

以上のことからこの併用投与はラットでは明らかな催奇形性作用を示さなかった。しかし、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。無毒性量は母動物で 15/30 mg/kg/日、胚・胎児で 50/100 mg/kg/日と判断された（T-85-20）。

## 6.2 テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のウサギ器官形成期投与毒性試験（GLP 適用）[資料番号 4.2.3.5.2-2]

表 12 - テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のウサギ器官形成期投与毒性試験

使用動物	ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギ、人工授精させた雌 18 匹/群
投与用量	テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用：0/0、10/20、30/60、100/200 mg/kg/日
投与方法	被験物質を 0.5%メチルセルロース水溶液-0.5%ポリソルベート 20 混合液（媒体）に懸濁して、妊娠 7～19 日（1 日目：受精した日）に 1 日 1 回、強制経口投与（容量は 3mL/kg）。対照群には媒体のみを投与。動物は妊娠 29 日で安楽死させた。

対照群を含む全群において同程度に摂餌量減少が認められ、体重の変化には群間の差は認められなかった。高用量群では 3 匹の母動物が死亡し、他の 1 匹で完全吸収（胎児 1 匹のみ）が認められた。黄体数、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が、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。これらの変化は被験物質の毒性によるものと考えられた。胎児奇形としては、高用量群での脊柱側湾を伴う 1 例、低用量群での水腎を伴う 1 例、対照群での第 5 肋骨の彎曲及び第 5 及び第 6 肋軟骨癒合を併発した 1 例と水頭を伴う 4 例が認められたが、これらの変化は試験に用いたウサギの系統では自然発生的に認められる変化であること (7, 8)、他の胎児に催奇形性を示唆するような変化は認められなかったこと、テルフェナジン及びフェキソフェナジン塩酸塩単独での生殖発生毒性試験では同じ変化は認められていないこと [Module 1.13 初回申請時資料概要 二項 184-192 頁、Module 1.13 小児適応拡大時 CTD 2.6.6.6 項] から、自然発生的なもので、薬物投与とは関連がないと判断された。以上のことから、無毒性量は母動物で 30/60 mg/kg/日、胚・胎児で 100/200 mg/kg/日と判断された（T-85-21）。

## 7 その他の毒性試験

### 7.1 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 [Module1.13 初回申請時資料概要 二項 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（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。

## 8 考察及び結論

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、流涎、鼻汁、イヌで散瞳、痙攣、流涎、不穏、過活動、浅速呼吸、ウサギで散瞳、不穏、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 ヶ月間反復投与では 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。

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。

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 13に示した。

2.6.6 毒性試験の概要文  
 ディレグラ配合錠

表 13 - 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 <sub>max</sub> (ng/mL) [対ヒト曝露比*]	AUC <sub>0-24</sub> (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 日目)	946 [3.0]	11927 [3.1]	NA
			母動物 (妊娠 15 日目投与 3 時間後)	NA	NA	895
			胎児 (妊娠 15 日目投与 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 日目)	9313 [29.6]	101631 [26.7]	NA
			母動物 (妊娠 18 日目投与 5 時間後)	NA	NA	8732～ 25916
			胎児 (妊娠 18 日目投与 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 日間反復経口投与した場合の 7 日目のフェキソフェナジン C<sub>max</sub> = 315 ng/mL と推定 1 日曝露量 (AUC<sub>0-12</sub> × 2) 3800ng·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 (9)、ラットに 5 mg/kg、イヌに 0.5 mg/kg を単回経口投与した

2.6.6 毒性試験の概要文  
ディレグラ配合錠

後の  $C_{max}$ 、AUC 値 (10) 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 14 に示した。

表 14 - 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] <sup>a)</sup>
		48 mg/kg/日	NA	5884 [0.84] <sup>b)</sup>
		240 mg/kg/日	NA	51711 [7.39] <sup>b)</sup>
	単回	5 mg/kg	262.2 [0.71]	504.2 [0.07] <sup>c)</sup>
イヌ	単回	0.5 mg/kg	121.0 [0.33]	181.5 [0.03] <sup>c)</sup>

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 (AUC<sub>0-12</sub> × 2) 7000 ng·hr/mL との比、a) AUC<sub>0-24</sub> (雌)、b) AUC<sub>0-24</sub> (雌雄平均)、c) AUC<sub>inf</sub>

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 15 に示した。

2.6.6 毒性試験の概要文  
 デイレグラ配合錠

表 15 - 体表面積あたりでのウサギ反復経口投与毒性、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 <sup>2</sup> /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/60 kg/日 = 148 mg/m<sup>2</sup>/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。

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。

- ・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、小児使用上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については米国で 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、小児使用上の懸念は報告されていない。



## 2.6.6 毒性試験の概要文 ディレグラ配合錠

・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、小児使用上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(11, 12, 13, 14, 15)、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られる。

2.6.6 毒性試験の概要文  
ディレグラ配合錠

## 9 図表

図表は本文中に記載した。

## 参考文献

1. Lang PL. Historical Control Data for Development and Reproductive Toxicity Studies using the Crl:CD@BR Rat. Charles River Laboratories (September 1993). [資料番号 4.3-58]
2. Morita H, Ariyuki F, Inomata N, Nishimura K, Hasegawa Y, Miyamoto M, et al. Spontaneous malformations in laboratory animals: Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Congenital Anomalies*. 1987;27:147-206. [資料番号 4.3-59]
3. Khera KS. Pathogenesis of undulated ribs: a congenital malformation. *Teratology*. 1970;3:204 (abstract). [資料番号 4.3-62]
4. 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]
5. 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]
6. 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]
7. Palmar AK. Spontaneous malformations of the New Zealand White rabbit: The background to safety evaluation tests. *Lab Anim*. 1968;2:195-206. [資料番号 4.3-60]
8. Ema M, Aoyama H, Arima A, Asano Y, Chihara K, Endoh K, et al. Historical control data on prenatal developmental toxicity studies in rabbits. *Congenital Anomalies*. (Accepted manuscript). [資料番号 4.3-61]
9. 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]
10. 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]

2.6.6 毒性試験の概要文  
ディレグラ配合錠

11. 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]
12. 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;85:137-150. [資料番号 4.3-54]
13. 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]
14. Werler MM. Teratogen Update: Pseudoephedrine. *Birth Defects Research (Part A)*. 2006;76:445-52. [資料番号 4.3-56]
15. 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]

サノフィ株式会社

## ディレグラ配合錠

### 2.6.7 毒性試験概要表

---

---

Date:

Total number of pages: 33

## 目 次

2.6.7 毒性試験概要表 .....	1
目 次 .....	2
略号と用語の定義 .....	4
1 毒性試験一覧表 .....	5
表 1 - 毒性試験一覧表（無毒性量が判断可能な場合は数値に下線） .....	5
2 トキシコキネティクス試験の一覧表 .....	7
3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 .....	8
4 毒性試験使用ロット .....	9
表 2 - 毒性試験使用ロット .....	9
5 単回投与毒性試験 .....	11
表 3 - 単回投与毒性試験 .....	11
表 3 - 単回投与毒性試験 (続き) .....	12
6 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 .....	13
表 4 - 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 .....	13
表 4 - 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 (続き) .....	14
表 4 - 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 (続き) .....	15
7 反復投与毒性試験 .....	16
表 5 - 反復投与毒性試験 .....	16
表 5 - 反復投与毒性試験 (続き) .....	17
表 6 - 反復投与毒性試験 .....	18
表 6 - 反復投与毒性試験 (続き) .....	19
8 In Vitro 遺伝毒性試験 .....	20

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

9	In Vivo 遺伝毒性試験 .....	21
10	がん原性試験 .....	22
11	生殖発生毒性試験 - 重要な試験以外の試験.....	23
12	生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 .....	24
13	生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験.....	25
	表 7-ラット胚・胎児発生に関する試験 .....	25
	表 7-ラット胚・胎児発生に関する試験 (続き).....	26
	表 7-ラット胚・胎児発生に関する試験 (続き).....	27
	表 8-ウサギ胚・胎児発生に関する試験 .....	28
	表 8-ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (続き).....	29
14	生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....	30
15	新生児を用いた試験 .....	31
16	局所刺激性試験.....	32
17	その他の毒性試験.....	33

## 略号と用語の定義

略称、略号	内容
BID	bis in die／1日2回
NZW	New Zealand white／ニュージーランドホワイト



2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

1 毒性試験一覧表

表 1 - 毒性試験一覧表（無毒性量が判断可能な場合は数値に下線）

被験物質：テルフェナジン、塩酸プソイドエフェドリン、塩酸プソイドエフェドリン/テルフェナジン併用

試験種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	トキシコキネティクス試験の有無	GLP適用	実施施設	報告書番号	記載場所
単回投与	ラット/SD	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	無	適用	Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	T-84-18	[4.2.3.1-1]
	イヌ/雑種	経口	単回	P 単独：175～350 mg/kg（原薬）、202～580 mg/kg（PR）	無	非適用	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	PSE01*	[4.2.3.1-2]
		経口	単回	P 単独：510, 593（PR1）, 507, 600（PR2）, 193, 233（IR） プラセボカプセル：0	無	非適用	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	PSE02*	[4.2.3.1-3]
イヌ/ビークル	経口	単回 <sup>a)</sup>	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	無	非適用	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	PSE04*	[4.2.3.2-5]	
反復投与	ラット/SD	経口	1日1回、18-21日間	P 単独：150～1200 mg/kg/日 T/P 比 1:2 で 75/150～600/1200 mg/kg/日	無	非適用	Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	T-85-03	[4.2.3.2-1]
		経口	1日1回、3ヵ月間+1ヵ月間休薬	T/P 比 1:2 で 0/0, <u>15/30</u> , 50/100, 150/300 mg/kg/日	無	適用	Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	T-85-11	[4.2.3.2-2]
	ウサギ/NZW	経口	1日1回、30日間	P（PR）単独：0, 49, <u>100</u> , 160.5 mg/kg/日	無	非適用	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	PSE05*	[4.2.3.2-3]

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

試験種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	トキシコキネティクス試験の有無	GLP適用	実施施設	報告書番号	記載場所
反復投与	イヌ/雑種	経口	1日1回、2日間	P (PR) 単独 : 50, 100 mg/kg/日	無	非適用	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	PSE04*	[4.2.3.2-5]
		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)	無	非適用	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	PSE03*	[4.2.3.2-4]
	イヌ/ビーグル	経口	1日1回、39日間 (5日/週) <sup>b)</sup>	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/日に減量して試験39日目まで継続	無	非適用	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	PSE04*	[4.2.3.2-5]
		経口	1日1回、3ヵ月間+1ヵ月間休薬	P 単独 : <u>5</u> , 50 (2日目より40) mg/kg/日 T/P 比 1:2 で 0/0, <u>2.5/5</u> , 12.5/25, 25/50 (2日目から20/40) mg/kg/日	無	適用	Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	T-85-07	[4.2.3.2-6]
遺伝毒性	該当資料なし								
がん原性	該当資料なし								
生殖発生 (器官形成期投与)	ラット/SD	経口	1日1回、妊娠7~18日	T/P 比 1:2 で 0/0, <u>15/30</u> , <u>50/100</u> , 150/300 mg/kg/日 母動物 胎児	無	適用	Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	T-85-20	[4.2.3.5.2-1]
	ウサギ/NZW	経口	1日1回、妊娠7~19日	T/P 比 1:2 で 0/0, 10/20, <u>30/60</u> , <u>100/200</u> mg/kg/日 母動物 胎児	無	適用	Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	T-85-21	[4.2.3.5.2-2]

略号 T: テルフェナジン、P: 塩酸ブソイドエフェドリン、IR: 速放製剤、PR: 徐放製剤、BID: 1日2回、下線付き投与用量: 無毒性量、a) 反復投与試験の一部として実施されたもの、b) 39日間反復投与試験として計画したが、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、\*: 報告書に番号記載がないため、後付けで番号を付与した

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 2 トキシコキネティクス試験の一覧表

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

### 3 トキシコキネティクス試験成績の一覧

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

4 毒性試験使用ロット

表 2 - 毒性試験使用ロット

被験物質：テルフェナジン、塩酸プソイドエフェドリン、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用

被験物質	ロット番号	純度	試験番号	試験の種類
テルフェナジン	[REDACTED]	[REDACTED]:	T-84-18	ラット T/P 併用経口単回投与毒性試験
			T-85-03	ラット T/P 併用経口反復投与毒性予備試験
	[REDACTED]	[REDACTED]:	T-85-03	ラット T/P 併用経口反復投与毒性予備試験
			T-85-11	ラット T/P 併用経口 3 ヶ月反復投与毒性試験
	[REDACTED]	[REDACTED]:	T-85-07	イヌ T/P 併用経口 3 ヶ月反復投与毒性試験
			T-85-20	ラット T/P 併用器官形成期投与毒性試験
			T-85-21	ウサギ T/P 併用器官形成期投与毒性試験
塩酸プソイドエフェドリン	[REDACTED] (PR)	[REDACTED]	PSE01	イヌ P 原薬と徐放製剤 経口単回投与毒性試験
			PSE02	イヌ P 徐放製剤、速放製剤 経口単回投与毒性試験
	[REDACTED]	[REDACTED]	PSE01	イヌ P 原薬と徐放製剤経口単回投与毒性試験
	[REDACTED] (PR)	[REDACTED]	PSE02	イヌ P 徐放製剤、速放製剤経口単回投与毒性試験
	[REDACTED] (IR)	[REDACTED]	PSE02	イヌ P 徐放製剤、速放製剤経口単回投与毒性試験
	[REDACTED] (PR)	[REDACTED]	PSE05	ウサギ P 経口 3 ヶ月反復投与毒性試験
			PSE03	イヌ P 徐放製剤、速放製剤 30 日間経口反復投与毒性試験
			PSE04	イヌ P 徐放製剤、速放製剤 39 日間経口反復投与毒性試験
	[REDACTED] (IR)	[REDACTED]	PSE03	イヌ P 徐放製剤、速放製剤 30 日間経口反復投与毒性試験
			PSE04	イヌ P 徐放製剤、速放製剤 39 日間経口反復投与毒性試験

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

表 2 - 毒性試験使用ロット (続き)

被験物質	ロット番号	純度	試験番号	試験の種類
塩酸プソイドエフェ ドリン	[REDACTED] ([REDACTED])	[REDACTED]	T-84-18	ラット T/P 併用経口単回投与毒性試験
			T-85-03	ラット T/P 併用経口投与予備試験
			T-85-11	ラット T/P 併用経口 3 ヶ月反復投与毒性試験
	[REDACTED] ([REDACTED])	[REDACTED]	T-85-07	イヌ T/P 併用経口 3 ヶ月反復投与毒性試験
			T-85-11	ラット T/P 併用経口 3 ヶ月反復投与毒性試験
			T-85-20	ラット T/P 併用器官形成期投与毒性試験
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T-85-21	ウサギ T/P 併用器官形成期投与毒性試験

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

## 5 単回投与毒性試験

表 3 - 単回投与毒性試験

被験物質：テルフェナジン、塩酸ブソイドエフェドリン、テルフェナジン塩酸/ブソイドエフェドリン併用

動物種/系統	投与方法(媒体等)	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)	特記すべき所見	GLP適用	試験番号記載場所
ラット/SD	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液-0.5%ポリソルベート20混合液に懸濁)	T単独：600	10匹/性	600	> 600	一般状態の変化なし	適用	T-84-18 [4.2.3.1-1]
		P単独：420, 560, 750, 1000, 1300, 1800, 2400, 3200	5匹/性/群	1000	1300 (LD <sub>50</sub> : 1674)	症状：振戦、痙攣、抑うつ、過度の流涎、鼻汁、紅涙		
		P 420, 560, 750, 1000, 1300, 1800, 2400, 3200 + T 600 併用	5匹/性/群	P 1300/T 600	P 1800/T 600 (PのLD <sub>50</sub> : 3017)			
イヌ(雑種)	強制経口(カプセル)	P単独：原薬：175, 200, 350	3匹(350は雄雌1匹ずつ、175, 200は同じ雄動物)	175	200	死亡：350 mg/kgの2匹、200 mg/kgの1匹 症状：散瞳、頻脈、間代性痙攣、虚脱、無呼吸、チアノーゼ。 死亡動物の剖検：肺うっ血/浮腫、心外膜出血、胃腸粘膜の充血、肝臓と腎臓のうっ血 病理組織学的検査：剖検で認められた変化の他に脳、脳幹、副腎、膵臓の巣状出血、肝細胞の硝子滴沈着と空胞化。350 mg/kg群の1匹では心筋の間質性うっ血とたん白変性	非適用	PSE01 [4.2.3.1-2]
		P単独：徐放製剤：202, 400, 442, 505, 554, 580	4匹(202と505、442と544はそれぞれ同じ雄動物、554は雄、580は雌)	580	> 580	散瞳、嘔吐、運動失調、浅速呼吸、過活動、軽度の間代性痙攣		

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

表 3 - 単回投与毒性試験 (続き)

動物種/系統	投与方法 (媒体等)	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 記載場所
イヌ (雑種)	強制経口 (カプセル)	P 単独 : 510, 593 (PR1)	雌 1 匹/群	-	510	症状 : 散瞳、筋振戦、過活動、頭部痙動、正向反射消失 投与により死亡した動物の剖検 : 肝臓及び腎臓のうっ血、心筋のうっ血及び出血	非適用	PSE02 [4.2.3.1-3]
		P 単独 : 507, 600 (PR2)	雌 1 匹/群	507	600			
		P 単独 : 193, 233 (IR)	雌 1 匹/群	193	233			
		プラセボ : 0	雌 1 匹	NA	NA			
イヌ (ビーグル)	強制経口 (IR は錠剤、PR はカプセル)	P (IR) 単独 : 25, 50 mg/kg を BID あるいは 50, 100 mg/kg を単回	雄 2 匹/群 (BID) 雄 1 匹/群 (単回)	25 BID あるいは 100 単回	50 BID	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。詳細は「6 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験」の項に記載した	非適用	PSE04 [4.2.3.2-5]
		P (PR) 単独 : 0, 25, 50, 100 mg/kg	2 匹/性/群	50	100			

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回投与、-: 求まっていない、NA: 該当せず



## 6 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験

表 4 - 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験

被験物質：テルフェナジン、塩酸ブソイドエフェドリン、テルフェナジン塩酸/ブソイドエフェドリン併用

動物種 /系統	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg/ 日)	性別及び 動物数/群	無毒 性量	所見	GLP 適用	試験番号 記載場所
ラット /SD	被験物質を0.5% メチルセルロース 水溶液-0.5%ポリ ソルベート20混 合液(媒体)に懸 濁して、強制経口 投与(容量は 5 mL/kg)	1日1回 18~21日 間	P単独: 0, 150, 300, 600, 900, 1200  T/P比1:2で 0/0, 75/150, 150/300, 300/600, 450/900, 600/1200	5匹/性/群  5匹/性/群	判断 でき なか った  判断 でき なか った	T/P併用投与では300/600 mg/kg/日以上 の群で、P単独投与では雄で300 mg/kg/日 以上、雌で600 mg/kg/日以上 の群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 後に認められた。用量相関性のある 体重増加抑制が全ての被験物質投与 群で試験第1週に認められた。単独、 併用投与群ともに顕著に認められた 症状は、抑うつ、振戦、鼻汁、過剰な 流涎であった。血液生化学的検査では、 T/P 300/600 mg/kg/日併用投与群及び P単独600 mg/kg/日投与群の生存動物 で、血清尿素窒素、ALP、ALT、カリウ ムの上昇が散見されたが、一貫性のある 変化ではなかった。血液学的検査にお いては一貫性のある変化は認められな かった。剖検及び病理組織学的検査 では、臓器毒性は認められなかった。 P単独あるいはT/P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Pの過剰な薬理作用 によるものと考えられた。	非適 用	T-85-03 [4.2.3.2-1]
ウサギ /NZW	製剤カプセルを強 制経口投与。対照 群にはプラセボカ プセル(3カプセル) 投与	1日1回、 30日間	P(PR)単 独: 0, 49 (1 カプセル), 100 (2カプ セル), 160.5 (3 カプセル) mg/kg/日	4匹/性/群	100 mg/kg	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つ 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。  血液学的検査、血液生化学的、尿検査 では変化は認められなかった。剖検 及び病理組織学的検査においても変 化は認められなかった。無毒性量の 100 mg/kg/日という用量は、ヒトに 対する推奨用量である120 mg BIDの 約20倍に相当する。	非適 用	PSE05 [4.2.3.2-3]
イヌ/ビ ーグル	カプセルにて強制 経口投与	1日1回、 2日間	P(PR)単 独: 50, 100	1日1回、39日間 (5日/週)	試験の項参照		非適 用	PSE04 [4.2.3.2-5]

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

表 4 - 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 (続き)

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg/日)	性別及び動物数/群	無毒性量	所見	GLP適用	試験番号 記載場所
イヌ/雑種	徐放製剤はカプセルで、速放製剤は錠剤で強制経口投与。対照群にはプラセボのカプセルのみ投与	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 (PR)、25, 50 (IR)	2匹/性/群	判断できなかった	<p>徐放製剤あるいは速放製剤を投与した全用量群で、散瞳、過活動、呼吸過多、頻度は少ないが不穏が認められた。これらの作用の程度は徐放製剤の低用量群では中等度であったが、徐放製剤の高用量群ではより程度が強くなり、速放製剤投与群と同程度であった。摂餌量及び体重が減少し、特に雄でその程度が強かったが、徐放製剤投与群では用量相関性が認められた。速放製剤投与群では減少の程度がより強かった。ヘモグロビン値及びヘマトクリット値は徐放製剤、速放製剤投与ともに同程度の減少が認められた。血液生化学的検査、尿検査には影響は認められなかった。</p> <p>試験期間中に死亡は認められず、剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。</p> <p>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減少、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少を除き、徐放製剤を10、25、50 mg/kg/日の用量で雑種犬に30日間経口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。</p>	非適用	PSE03 [4.2.3.2-4]

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

表 4 - 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 (続き)

動物種 / 系統	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg/日)	性別及び動物数/群	無毒性量	所見	GLP 適用	試験番号 記載場所
イヌ Part 1: ビーグル Part 2: 雑種 Part 3: ビーグル	徐放製剤（カプセル）はそのまま、速放製剤（錠剤）はさらにゼラチンカプセルに入れて投与。対照群にはプラセボのカプセルのみを投与した。	(試験内容) Part 1: 1日1回、 39日間 (5日/週) <sup>a)</sup> Part 2: 2日間 Part 3: 1日間	Part 1: 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/日に減量して試験 39日目まで継続 Part 2*: P (PR) 単独 : 50, 100 mg/kg/日 Part 3*: P (IR) 単独 : 25, 50 mg/kgを1日2回、あるいは50, 100 mg/kgを単回  *: 反復投与の休業中に急遽実施	Part 1: 2匹/性/群 Part 2: 50mg/kg/日群では雄1匹、雌2匹、100 mg/kg/日群では2匹/性/群 Part 3: 1日2回投与群は雄2匹/群、1日1回投与群は雄1匹/群	判断できなかった	Part 1: 反復投与試験（ビーグル犬、徐放製剤）： 初回投与後、用量相関的にほぼ全ての被験物質投与動物に顕著なアドレナリン性刺激症状（散瞳、不穩、過活動、振戦、浅速呼吸、痙攣など）が認められ、100 mg/kg 投与の雌1匹が投与8時間後に死亡した。種々の臓器での重篤な血管うっ血、出血が認められており、恐らく心停止が死亡原因になっていると考えられた。翌日から7日間投与を中断した後、用量を各群25から10、50から25、100から50 mg/kg/日に減量して投与を再開した。その後も程度は軽減したものの、散瞳、不穩、過活動、浅速呼吸などの症状が認められた。投与再開後に摂餌量減少が用量相関的に認められたが、投与期間後半にはその程度が减弱した。摂餌量減少に伴って体重の減少も認められた。血液学的検査では軽度～中等度のヘモグロビン値とヘマトクリット値の減少、軽度の赤血球数減少が認められた。血液生化学的検査、尿検査では投与に起因する異常は認められなかった。生存動物の剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった。  Part 2: 2日間投与試験（雑種犬、徐放製剤） 散瞳、不穩、過活動、浅速呼吸といったビーグル犬と同様の症状が認められたが、その程度はビーグル犬と比べて軽度であり、痙攣も死亡も認められなかった。  Part 3: 1日間投与試験（ビーグル犬、速放製剤） 速放製剤を投与したビーグル犬では散瞳、不穩、過活動、浅速呼吸といった徐放製剤投与時と同様の症状がより早い時期に認められた。50 mg/kg/日を1日2回投与した雄1匹が、2回目投与4時間後に死亡したが、徐放製剤での死亡動物同様、心停止が主な死因と考えられた。	非適用	PSE04 [4.2.3.2-5]

略号 T：テルフェナジン、P：塩酸ブ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) 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日間の休業後に投与を再開。

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

7 反復投与毒性試験

表 5 - 反復投与毒性試験

報告書の題名：Three month oral toxicity study of a terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in rats  
 動物/系統：ラット/SD 投与期間：3 ヶ月間  
 試験開始齢：36-37 日齢 休薬期間：1 ヶ月間  
 初回投与年月日： 年 月 日 投与方法：1 日 1 回強制経口投与（容量：3mL/kg）  
 溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液 - 0.5%ポリソルベート 20 混合液  
 特記事項：投与 1 ヶ月目に 5 匹/群/性、投与 3 ヶ月目に 10 匹/群/性、回復期間終了時に 5 匹/群/性を剖検  
 無毒性量：15/30 mg/kg/日（T/P） --- 報告書には NOAEL 値の記載はないので新たに判断した

被験物質：テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン  
 報告書番号：T-85-11  
 CTD における記載箇所：[4.2.3.2-2]  
 GLP 適用：適用

投与量 (mg/kg/日; T/P)	0/0		15/30		50/100		150/300		
	雄:5+10+5	雌: 5+10+5	雄: 5+10+5	雌: 5+10+5	雄: 5+10+5	雌: 5+10+5	雄: 5+10+5	雌: 5+10+5	
動物数（上記特記事項参照）									
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	2 <sup>a)</sup>	
一般状態（動物数/観察された回数合計）									
濡れた腹部	-/-	-/-	-/-	-/-	1/7	9/33	10/44	17/93	
脱毛	1/2	2/7	1/4	2/25	2/10	5/13	9/95	13/139	
過剰な流涎	-/-	-/-	3/9	-/-	19/128	17/129	20/175	20/155	
体重	-	-	-	-	増加量の軽微な減少*				
摂餌量	-	-	-	-	軽微な減少*				
眼科学的検査 <sup>b)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	
尿検査 <sup>b)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	
血液学的検査 <sup>b)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	
血液生化学的検査 <sup>b)</sup>									
ALP (mg/dL)	1 ヶ月目	329	187	312	227	352	208	402	257
	3 ヶ月目	156	101	174	130	232	164	300	168
	回復期間終了時	262	78	299	116	235	101	294	119
ALT (mU/mL)	1 ヶ月目	0	29	28	26	42	26	72	36
	3 ヶ月目	76	86	58	76	63	72	111	125
	回復期間終了時	72	41	67	35	43	39	32	33

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

表 5 - 反復投与毒性試験 (続き)

投与量 (mg/kg/日; T/P)	0/0		15/30		50/100		150/300	
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	- <sup>c)</sup>	- <sup>c)</sup>
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

— : 異常なし、T: テルフェナジン、P: 塩酸ブソイドエフェドリン、a) 試験 2 日目と 120 日目に死亡、b) 1 カ月目、3 カ月目、回復期間終了時に 5 匹/性/群で検査、c) 3 カ月投与終了後剖検時にいくつかの臓器で体重低下に伴う変化が認められたが、回復期間終了時には変化は明らかではなかった。この変化は病理組織学的変化を伴っておらず、毒性学的意義は乏しいと考えられた、\* P<0.05 (One way analysis of variance and Dunnett's test)

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

表 6 - 反復投与毒性試験

報告書の題名：Three month oral toxicity study of a terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in dogs

動物/系統：イヌ/ビーグル

試験開始齢：10.5-27 ヲ月齡

初回投与年月日：■■■■年■■月■■日

溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液 - 0.5%ポリソルベート 20 混合液

特記事項：なし

無毒性量：5 mg/kg/日 (P 単独)、2.5/5 mg/kg/日 (T/P 併用) --- 報告書には NOAEL 値の記載はないので新たに判断した

投与期間：3 ヲ月間

休薬期間：1 ヲ月間

投与方法：1 日 1 回強制経口投与 (容量: 3mL/kg)

被験物質：テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン

報告書番号：T-85-07

CTD における記載箇所：[4.2.3.2-6]

GLP 適用：適用

投与量 (mg/kg/日; T/P)	0/0 (溶媒のみ)		2.5/5		12.5/25		25/50 (20/40) <sup>a)</sup>		0/5		0/50 (0/40) <sup>a)</sup>	
	雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:4	雌:4(1)	雄:3	雌:3	雄:4(1)	雌:4(1)
動物数 (そのうちの回復試験動物数)												
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
一般状態 (動物数/観察された回数合計)												
過活動	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	-/-	-/-	-/-	1/1
運動失調	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	2/3	-/-	-/-	-/-	-/-
頭部痙動	1/1	1/1	-/-	-/-	3/51	3/13	-/-	4/101	-/-	2/4	1/4	2/22
浅速呼吸	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	-/-	-/-	1/1	1/1
散瞳	-/-	-/-	1/1	1/1	2/4	-/-	-/-	2/2	-/-	1/2	3/7	1/1
体重	-	-	第 1 週に軽度減少		第 1 週に減少				-	-	第 1 週に減少	
摂餌量	-	-	-	-	第 1 週に減少				-	-	第 1 週に減少	
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	- <sub>b)</sub>	-	-	-	- <sub>b)</sub>	- <sub>b)</sub>
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	腎と肝 (相対) ↑	-	-	-	腎と肝 (相対) ↑

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

表 6 - 反復投与毒性試験 (続き)

投与量 (mg/kg/日; T/P)	0/0 (溶媒のみ)		2.5/5		12.5/25		25/50 (20/40) <sup>a)</sup>		0/5		0/50 (0/40) <sup>a)</sup>	
病理組織学的検査	-	-	N	N	-	-	- <sup>b)</sup>	-	N	N	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>

P: 塩酸プソイドエフェドリン、T: テルフェナジン、\*: 15 匹/性/群中 5 匹を試験 1 カ月目で剖検、a) 2 日目より減量、b) 死亡動物、切迫安楽死動物では 7 匹の動物中 6 匹に心筋の出血巣が認められた、-: 特記すべき所見なし、N: 検査を実施していない

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 8 In Vitro 遺伝毒性試験

該当資料なし。



2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 9 In Vivo 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 10 がん原性試験

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 11 生殖発生毒性試験 - 重要な試験以外の試験

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

表 7-ラット胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Teratology study with a terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in rats  
 動物/系統：ラット/SD 投与期間：妊娠 7～18 日（1 日目：膣栓が認められた日）  
 試験開始齢：成体, 初妊娠（妊娠 2 日目で体重 143～304 g）  
 初回投与年月日： 年 月 日 投与方法：1 日 1 回強制経口投与（容量: 3 mL/kg）  
 溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液 - 0.5%ポリソルベート 20 混合液  
 特記事項：母動物は妊娠 21 日に剖検した  
 無毒性量：母動物：15/30 mg/kg/日、胚・胎児：50/100 mg/kg/日（T/P） --- 報告書には NOAEL 値の記載はないので新たに判断した

被験物質：テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン  
 報告書番号：T-85-20  
 CTD における記載箇所：[4.2.3.5.2-1]  
 GLP 適用：適用

投与量 (mg/kg/日; T/P)		0/0	15/30	50/100	150/300
F0 母動物	動物数	20	20	20	20
	死亡数	0	0	0	1
	投与終了時の妊娠母動物数	19	20	18	19
	一般状態（例数）	特記すべき所見なし		過度の流涎 (13)、脱毛 (2)、尿で濡れた腹 (2)	過度の流涎 (20)、脱毛 (13)、尿で濡れた腹 (15)
	体重	-	-	妊娠 11 日目の測定では軽度減少、その後回復	減少
	摂餌量	-	-	妊娠 11 日目の測定では減少、その後回復	減少
	平均黄体数	13.1	14.3	13.8	12.2
	平均着床数	11.5	11.7	11.2	10.4
平均着床前死亡率 (%)	11.7	18.5	19.0	15.1	

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

表 7-ラット胚・胎児発生に関する試験 (続き)

投与量 (mg/kg/日; T/P)		0/0	15/30	50/100	150/300
F1 胎児	評価母体数	19	20	18	19
	平均生存胎児数	10.9	11.5	11.1	9.6
	平均死亡胎児数	0	0	0	0
	平均不完全吸収胚数	0	0	0	0
	平均完全吸収胚数	0.58	0.20	0.11	0.79
	平均着床後死亡率 (%)	5.0	1.7	1.0	7.6
	平均胎児体重 (g) (リッター平均体重の平均)	3.4	3.6	3.5	2.9*
	平均リッター重量 (g)	38.9	40.8	37.8	27.9
	胎児の性比(雄/雌)	1:1	1:1.10	1:1.09	1:1.06
	胎児の異常				
	外表検査 (観察胎児数/リッター数)	208/19	229/20	199/18	182/19
	奇形 - 外脳	-	-	-	1/1
	- 過剰尾と生殖乳頭を伴う鎖肛	-	-	-	1/1
	変異 - 血腫/傷	1/1	-	2/2	2/2
	- 後肢の内転 (骨格検査では異常なし)	-	-	-	1/1
	内臓検査 (観察胎児数/リッター数)	99/19	110/20	94/18	86/19
	変異 - 腎盂拡張	6/4	6/4	12/6	5/4
	- 子宮拡張	-	-	-	2/1
	- 側脳室- 軽度拡張	1/1	-	-	4/3

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

表 7-ラット胚・胎児発生に関する試験 (続き)

投与量 (mg/kg/日; T/P)		0/0	15/30	50/100	150/300
F1 胎児	骨格検査 (観察胎児数/リッター数)	109/19	119/20	105/18	96/19
	変異 - 胸骨 - 小型, 極小, 異形, 二分, 不完全 あるいは未骨化	33/14	27/13	29/12	80/19
	- 骨化中心の移動	9/7	11/9	7/7	7/6
	椎骨 - 胸部中心 ダンベル状, 二分, 未骨化	11/6	8/6	7/5	24/12
	- 腰椎/仙椎弓 不完全骨化, 未骨化あるいはダンベル状	-	-	2/1	6/4
	坐骨/恥骨 - 不完全骨化	-	-	1/1	4/3
	肋骨 - 第 7 頸肋 極小 片側	-	-	-	1/1
	- 第 13 肋骨 短縮 (2/3) 片側	1/1	-	1/1	2/1 <sup>a</sup>
	- 第 13 肋骨 短縮 (2/3) 両側	-	1/1	-	1/1 <sup>a</sup>
	- 第 7-10 肋骨 部分骨化 (遠位端)	-	-	1/1	-
	- 第 14 肋骨 極小 片側	5/5	3/3	2/2	2/1
	- 第 14 肋骨 極小 両側	6/4	7/6	-	3/2
	- 波状肋骨 (肋骨中央部のよじれ、湾曲)	-	-	-	5/2
	- 頭頂間骨 不完全骨化	-	-	-	1/1
	- 後頭骨未骨化	-	-	-	1/1
- 舌骨不完全あるいは未骨化	2/1	1/1	5/4	31/12	

P: 塩酸プソイドエフェドリン、T: テルフェナジン、-: 該当なし、\*: P < 0.05、a: 同一リッター、統計解析手法と項目: Analysis of Variance with Dunnett's test - 母動物及び胎児体重、母動物摂餌量、Kruskall-Wallis with Mann-Whitney U test - 母動物摂餌量、生存胎児数

2.6.7 毒性試験概要表  
 ディレグラ配合錠

表 8 -ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Teratology study with a combination of terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in rabbits  
 動物/系統：ウサギ/ニュージーランドホワイト 投与期間：妊娠 7～19 日（1 日目：受精した日）  
 試験開始年齢：性成熟している（妊娠 1 日目で体重 3.4～4.8 kg）  
 初回投与年月日： 年 月 日 投与方法：1 日 1 回強制経口投与（容量: 3mL/kg）  
 溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液 - 0.5%ポリソルベート 20 混合液  
 特記事項：母動物は妊娠 29 日に剖検した  
 無毒性量：母動物：30/60 mg/kg/日、胚・胎児：100/200 mg/kg/日（T/P） --- 報告書には NOAEL 値の記載はないので新たに判断した

被験物質：テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン  
 報告書番号：T-85-21  
 CTD における記載箇所：[4.2.3.5.2-2]  
 GLP 適用：適用

投与量 (mg/kg/日; T/P)		0/0	10/20	30/60	100/200
F0	動物数	18	18	18	18
母動物	体重	試験期間中変化なし			
	摂餌量	投与開始から試験終了時まで減少			
	黄体を有していた動物数	16	18	16	16
	妊娠しなかった動物数（死亡）	0	0	0	1
	妊娠しなかった動物数（生存）	4	2	3	3
	妊娠母動物数（死亡）	0	1	1	3
	流産	1	1	0	0
	完全吸収リッター	0	0	0	1
	剖検時妊娠動物数	13	14	14	10
	剖検 - 胃内毛玉	10	7	10	5
	- 肝臓淡色	4	5	7	6
	平均黄体数	11.9	12.5	12.4	12.7
	平均着床数	9.5	8.1	8.2	9.1
	平均着床前死亡率 (%)	19.5	34.9	33.5	28.3



2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

表 8 -ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (続き)

投与量 (mg/kg/日; T/P)		0/0	10/20	30/60	100/200
F1 胎児	評価母体数 (剖検時妊娠動物数)	13	14	14	10
	平均生存胎児数	8.9	7.4	7.5	8.1
	平均死亡胎児数	0	0	0	0.1
	平均不完全吸収胚数	0.5	0.6	0.3	0.5
	平均完全吸収胚数	0.1	0.1	0.4	0.4
	平均着床後死亡率 (%)	6.5	8.8	8.7	11.0
	平均胎児体重 (g)	31.2	31.9	35.6	27.6
	平均一腹児重量 (g)	271.8	222.9	252.9	214.9
	胎児の性比(雄/雌)	1:1.23	1:1.21	1:1.1	1:0.76
	外表・内臓・骨格検査 (観察胎児数/リッター数)	116/13	104/14	105/14	81/10
	奇形 - 脊柱側弯	-	-	-	1/1
	- 水腎	-	1/1	-	-
	- 水頭 (内部)	4/1	-	-	-
	- 第 5 肋骨弯曲 - 第 5, 第 6 肋軟骨癒合	1/1	-	-	-
	変異 - 血腫 (皮下)	2/2	-	-	-
	腎盂拡張 (片側あるいは両側)	2/2	8/5	1/1	2/1
	腹部膨満	1/1	-	-	-
	胸骨 - 小型, 極小, 未骨化, 二分, ダンベル化	54/13	59/14	60/14	64/10
	- 位置異常 - 非対称	2/2	1/1	2/2	3/3
	肋骨 <sup>a</sup> - 第 13 肋骨長が $\geq 1/2$ (片側あるいは両側)	33/11	50/14	51/12	50/10
	- 第 13 肋骨長が $< 1/2$	16/8	11/7	10/7	4/4
	仙骨前過剰椎骨	30/10	33/10	36/7	32/9
	恥骨未骨化	6/3	3/1	1/1	7/3

P: 塩酸プソイドエフェドリン、T: テルフェナジン、-: 該当なし、a: 30/60 群の 4 胎児、100/200 群の 3 胎児については調べなかった (標本作製中にいくつかの肋骨が外れてしまったため)、統計解析手法と項目: Kruskal-Wallis with Mann-Whitney U test - 着床数、着床率、黄体数、胎児損失、生存胎児数、生存胎児%、Analysis of Variance with Dunnett's test - 胎児体重

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 14 生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 15 新生児を用いた試験

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 16 局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験概要表  
ディレグラ配合錠

## 17 その他の毒性試験

該当資料なし。