CTD 第 2 部

2.4　非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 2
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.1.1　薬理試験 3
2.4.1.2　薬物動態試験 3
2.4.1.3　毒性試験 3
2.4.2　薬理試験 4
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2　副次的薬理試験 5
2.4.2.3　安全性薬理試験 6
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.3.1　吸収 8
2.4.3.2　分布 8
2.4.3.3　代謝 9
2.4.3.4　排泄 11
2.4.3.5　薬物相互作用 11
2.4.4　毒性試験 13
2.4.4.1　単回投与（急性）毒性 13
2.4.4.2　反復投与毒性 13
2.4.4.3　遺伝毒性 14
2.4.4.4　がん原性 14
2.4.4.5　生殖発生毒性 15
2.4.4.6　その他の毒性 16
2.4.5　総括及び結論 17

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
3-OH-DL	3-hydroxy desloratadine	デスロラタジンの3位水酸化体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time profile from time zero to infinity	投与開始（0時間）から無限時間までのAUC
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P-450	チトクロム P450
ED_{50}	50% effective dose	50%作用用量
GLC/NPD	Gas liquid chromatography with nitrogen-phosphorus detection	窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィ
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%抑制濃度
IL	Interleukin	インターロイキン
LC/MS/MS	High-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法
K_i	Inhibition constant	阻害定数
M	Molar	モル濃度
pA_2	Anti-logarithmic value of compound concentration (M) required to shift an agonist concentration-response curve toward 2-times higher concentration side	アゴニストの濃度－反応曲線を2倍高濃度側に移動させるのに必要なアンタゴニストの濃度（M）の負の対数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

C Confidential

2.4.1　非臨床試験計画概略

デスロラタジンは旧 Schering-Plough Corporation（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）で開発されたヒスタミン H_1受容体拮抗薬であり、国内外で既承認のロラタジンの主活性代謝物である。デスロラタジンは海外では2001年に初めて上市され、その後各国でアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の症状緩和を適応として承認されている。本邦では、20[redacted]年よりデスロラタジンのアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、並びに湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症に伴うそう痒を対象とした臨床試験を開始し、20[redacted]年に終了した。各非臨床試験の計画を以下に記載した。

2.4.1.1　薬理試験

本邦での臨床試験を開始するまでに、効力を裏付ける試験として、ヒトヒスタミン H_1受容体に対する親和性、抗ヒスタミン作用、抗ヒスタミン作用以外のその他の作用としてアレルギー性炎症に対する作用を検討した。また、同様に副次的薬理試験として、鎮静作用及び作用の選択性を検討した。安全性薬理試験としては、コアバッテリー試験を含む一連の試験を実施していたが、その実施時期は2001年6月21日に安全性薬理試験ガイドライン（医薬審発第902号）が通知される前であったため、すべての試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠した試験ではなかった。なお、いずれの試験も海外で実施した。

2.4.1.2　薬物動態試験

毒性及びがん原性試験で使用された動物種（CD-1マウス、Sprague Dawley ラット、New Zealand white ウサギ、カニクイザル）を用いて、非臨薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験を実施した。また、薬物相互作用の可能性についても *in vitro* で検討した。非臨床薬物動態試験は GLP 下では実施しなかった。トキシコキネティクス試験は、バリデーション実施済みの分析法を用いて GLP 下で実施した。各動物種に単回及び反復投与したときの薬物動態プロファイル、分布（ラットにおける総放射能のみ）、及び血漿蛋白結合率（血清蛋白質はヒトのみ検討）について検討した。さらに、*in vitro* 及び *in vivo* における代謝プロファイル及び代謝に寄与する酵素について検討し、並びに放射標識した被験薬を単回投与した際の回収率を求めることにより排泄についても検討した。

2.4.1.3　毒性試験

デスロラタジンの単回投与（急性）毒性について、マウス、ラット及びサルを用いた試験で評価した。反復投与毒性については、デスロラタジンと比較対照にロラタジンを用いて、3ヵ月間投与までのラット及びサルの毒性比較試験で検討した。デスロラタジンの3ヵ月を超える反復投与毒性に関しては、3ヵ月間投与までの毒性比較試験でデスロラタジンの毒性プロファイルがロラタジンと同様であったことから、デスロラタジンの十分な曝露量が得られているロラタジンを用いた長期投与試験の成績で、デスロラタジンの長期曝露による毒性を評価した。遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス小核試

C Confidential

験で検討した。がん原性については、マウスを用いたデスロラタジンのがん原性試験で検討した。ラットを用いたデスロラタジンのがん原性試験を実施していないが、デスロラタジンの十分な曝露量が得られているロラタジンを用いたラットがん原性試験の成績で、ラットにおけるデスロラタジンのがん原性を評価した。生殖発生毒性について、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施した。その他、嘔吐発現に関する試験及び心血管系への影響に関する試験を実施した。また、代謝物の遺伝毒性は、復帰突然変異試験及びマウスの小核試験で検討した。さらに、不純物の安全性を確認するため、不純物を添加したデスロラタジン原薬を用いて、ラット及びサルの反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。すべての重要な試験は、GLP に従って実施した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

デスロラタジンのヒスタミン H_1受容体に対する親和性、*in vitro* 及び *in vivo* での抗ヒスタミン作用、抗ヒスタミン作用の持続性及び発現時間、並びにアレルギー性炎症に対する作用について検討した。

2.4.2.1.1　ヒスタミン H_1受容体親和性

ヒトヒスタミン H_1受容体由来膜標品を用いて、放射性リガンドとの競合結合試験を実施した結果、デスロラタジンはヒトヒスタミン H_1受容体に対して親和性を示し、その阻害定数（K_i 値）は 0.9 nM（0.28 ng/mL）であり、ロラタジン（138 nM）及びフェキソフェナジン（175 nM）よりも低値を示した。また、飽和結合試験を実施した結果、デスロラタジンの解離定数（K_D 値）は1.1 nM（0.34 ng/mL）であり、K_i 値と同等であった。さらに、デスロラタジンのヒトヒスタミン H_1受容体への結合量は時間依存的に増加し、約60分でほぼ飽和した。デスロラタジンの受容体からの解離速度は遅く、6時間後の解離率は37%であった。

2.4.2.1.2　抗ヒスタミン作用

デスロラタジンはモルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮に対して拮抗作用を示し、その pA_2値は8.2（6.3 nM、2.0 ng/mL）であり、ロラタジンの7.3（50 nM、19 ng/mL）よりも高値であった。デスロラタジンの抗ヒスタミン作用の阻害様式は非競合的であった。また、ヒトでの主代謝物であるデスロラタジンの3位水酸化体（3-OH-DL）の *in vitro* での抗ヒスタミン作用は、pA_2 値に基づくとデスロラタジンの約0.3倍であり、血中存在比（デスロラタジンの約60%）を考慮すると、未変化体が主に薬効に寄与しているものと考えられた。

デスロラタジンは *in vivo* において抗ヒスタミン作用を示し、マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫及びモルモットのヒスタミン誘発致死での50%作用用量（ED_{50}値）は、いずれも0.15 mg/kg（経口）であり、ロラタジン（それぞれ0.60及び0.37 mg/kg、経口）よりも低値であった。また、デスロラ

C Confidential

タジンを点鼻投与したときのモルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出でのED_{50}値は0.9 μg/両鼻腔であり、ロラタジン（8.7 μg/両鼻腔）よりも低値であった。さらに、デスロラタジンはカニクイザルに6.5 mg/kg を胃内投与することにより、ヒスタミン誘発気道収縮をほぼ完全に抑制した。

2.4.2.1.3　作用の持続性

デスロラタジンの0.5 mg/kg をモルモットに単回経口投与することにより、投与後24時間にわたってヒスタミン誘発致死に対する防御作用が認められ、その抗ヒスタミン作用はロラタジンと同様に持続的であった。

2.4.2.1.4　作用の発現時間

デスロラタジンをモルモットに静脈内投与することにより、ヒスタミン誘発気道収縮に対する抑制作用が投与2分後から発現し、そのED_{50}値は0.27 mg/kg であった。さらに投与10～60分後までED_{50}値は低下傾向を示した。

2.4.2.1.5　アレルギー性炎症に対する作用

デスロラタジンはヒト末梢血白血球又は肥満細胞からの各種刺激によるヒスタミン遊離、並びにロイコトリエン C_4及びプロスタグランジン D_2産生を抑制し、その作用濃度は約10 μM（3.1 μg/mL）以上であり、抗ヒスタミン作用を示す濃度（6.3 nM、2.0 ng/mL）よりも高かった。

デスロラタジンはヒト肥満細胞又は好塩基球からの各種刺激によるインターロイキン（IL）-6、IL-8、IL-4及び IL-13産生に対して10 nM（3.1 ng/mL）又は100 nM（31 ng/mL）で抑制傾向を示した。また、デスロラタジンはヒスタミン刺激によるヒト血管内皮細胞の接着因子（P-セレクチン）の発現、並びに IL-6及び IL-8産生を抑制し、その50%抑制濃度（IC_{50}値）は2.6 pM（0.81 pg/mL）～23 nM（7.1 ng/mL）であった。

2.4.2.2　副次的薬理試験

2.4.2.2.1　非鎮静性

デスロラタジンの非鎮静性を検討するために、モルモットにデスロラタジン（6 mg/kg）又はクロルフェニラミン（2 mg/kg）を腹腔内投与したときの脳のヒスタミン H_1受容体への結合量を調べた。その結果、鎮静性の抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンでは脳ヒスタミン H_1受容体への結合がみられたのに対して、デスロラタジンでは有意な結合はみられなかった。したがって、デスロラタジンは、クロルフェニラミンと比較して脳への移行性が低く、H_1受容体を介した鎮静作用が弱いことが示唆された。

2.4.2.2.2　各種受容体、イオンチャネル、細胞増殖、酵素等に対する作用

種々の受容体、酵素、イオンチャネル及び細胞増殖に対するデスロラタジンの阻害作用を検討した。1 μM（311 ng/mL）のデスロラタジンは、ヒスタミン H_1受容体に対して最も強い阻害作用

C Confidential

を示し（阻害率100%）、一方、他の受容体、酵素、イオンチャネル及び細胞増殖に対する阻害率は低かった。デスロラタジン1 μM の濃度で50%以上の阻害作用が認められたのは、ヒスタミン H_1及び H_2、ムスカリン M_1、M_2、M_4及び M_5、並びにセロトニン5-HT_7受容体であった。さらに、ムスカリン及びヒスタミンのサブタイプ受容体に対する親和性を調べたところ、デスロラタジンのヒトムスカリンの各サブタイプ受容体及びモルモットヒスタミン H_2受容体に対する K_i 値は47～353 nM（15～110 ng/mL）であり、ヒトヒスタミン H_1受容体に対する K_i 値（0.9 nM）より高値であった。

2.4.2.2.3　抗コリン作用

ラット摘出子宮のアセチルコリン誘発収縮に対するデスロラタジンの pA_2値は6.2（631 nM、196 ng/mL）、ロラタジンは5.3、アトロピンは8.0であった。モルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮に対するデスロラタジンの pA_2値は7.9（12.6 nM、3.9 ng/mL）、ロラタジンは6.1、テルフェナジンは6.6、アトロピンは8.5であった。したがって、デスロラタジンの *in vitro* 抗コリン作用は、ロラタジン及びテルフェナジンよりは強くアトロピンよりは弱いと考えられた。また、モルモット摘出右心房のアセチルコリン誘発による拍動減少に対して、デスロラタジンの pA_2値は6.81（155 nM、48 ng/mL）であり、デスロラタジンの臨床推奨用量（5 mg）を単回投与したときの血漿中濃度（C_{max}=3.55 ng/mL）と比べて14倍高値であった。

In vivo 試験では、デスロラタジンを300 mg/kg までマウスに単回経口投与しても、フィゾスチグミン誘発致死に対する防御作用はみられなかったが、最高用量である300 mg/kg（抗ヒスタミン作用を示す用量の約2,000倍）にのみ散瞳及び眼瞼下垂がみられた。

以上から、デスロラタジンは、*in vivo* では抗ヒスタミン作用を示す用量を超える高用量を投与しなければ抗コリン作用は発現しないと考えられた。

2.4.2.3　安全性薬理試験

2.4.2.3.1　中枢神経系への影響

デスロラタジン投与により、マウスでは最高用量の300 mg/kg 群でのみ散瞳及び眼瞼下垂がみられたが、それ以外の行動、神経及び自律神経機能に影響はなかった。また、ラットに対しても、最高用量の12 mg/kg まで行動、神経及び自律神経機能に影響はなかった。マウスでの電撃誘発痙攣、酢酸ライジング及びフィゾスチグミン誘発致死試験に対しても、デスロラタジンは意味のある抑制作用は示さなかった。モルモットにロラタジン100 mg/kg を静脈内投与して脳波を測定したが変化は認められなかった（ロラタジン100 mg/kg 投与時のデスロラタジンの血漿中濃度は臨床推奨用量（5 mg）の C_{max} の400倍以上に相当）。

2.4.2.3.2　心血管系への影響

デスロラタジンは、human-ether-á-go-go related gene（hERG）チャネルを10 nM～1 μM（3.1～311 ng/mL）の濃度で阻害せず、3～10 μM（0.9～3.1 μg/mL）の高濃度で10%～15%の阻害を示した。モルモット、ラット及びウサギの心室筋細胞を用いた種々の K^+チャネルの K^+電流に対しても、

C Confidential

デスロラタジンは1 μM（311 ng/mL）までの濃度で明らかな影響を及ぼさなかった。デスロラタジンは、モルモットの摘出心室乳頭筋の活動電位持続時間（APD）に対して影響を及ぼさなかった。ウサギの摘出心臓を用いたランゲンドルフ灌流心実験法の心電図では、デスロラタジン5 μM（1.6 μg/mL）で QT 間隔延長がみられたが、0.2 μM（62 ng/mL）に濃度を下げると心電図の変化はみられなかった。この QT 間隔延長作用がみられたデスロラタジン濃度は、臨床推奨用量（5mg）の C_{max}（3.55 ng/mL）と比較すると高濃度で認められた。

In vivo 試験では、ラットにデスロラタジン（4、12 mg/kg）を単回経口投与しても、血圧、心拍数、心電図への影響はなかった。モルモットにデスロラタジン（25 mg/kg）を静脈内投与しても、血圧、心拍数及び心電図に変化はなかった。また、サルにデスロラタジン（12 mg/kg）を単回経口投与しても血圧、心拍数及び心電図に変化はなかった。

2.4.2.3.3　呼吸器系・胃腸管系・腎泌尿器系への影響

デスロラタジン単回経口投与（4、12 mg/kg）によるラットの胃内容排出能及び小腸炭末輸送能に変化はなく、胃潰瘍誘発作用も認められなかった。覚醒下ラットの呼吸数、1回及び分時換気量への影響もなかった。また、デスロラタジン単回経口投与（4、12 mg/kg）によるラットの尿量、尿中 Na^+/K^+排泄量、クレアチニン・クリアランスに影響はなく、尿中グルコース、ビリルビン、ケトン、pH 及び蛋白質に変化はなかった。

2.4.2.3.4　代謝物の安全性薬理試験

ヒトでの主要代謝物である3-OH-DL はマウスへ単回腹腔内投与（3～100 mg/kg）しても、一般症状及び行動に作用を示さなかった。また、ラットに単回腹腔内投与（10 mg/kg）しても血圧及び心拍数に作用を示さなかった。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。

C Confidential

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　吸収

マウス、ラット、ウサギ、及びサルにおけるデスロラタジンの薬物動態パラメータを検討した。

非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験における、マウス、ラット、ウサギ、及びサル血漿におけるデスロラタジン、ロラタジン及び3-OH-DL の測定には、バリデートされた分析法を用いた。デスロラタジン及びロラタジンの定量には、窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィ（GLC/NPD）又は液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いた。3-OH-DL の定量には、LC/MS/MS を用いた。いずれの測定法も、薬物動態パラメータを検討するのに十分な精度、真度、感度、及び特異性を有していた[表2.6.4: 2][表2.6.4: 3][表2.6.4: 4]。

ラット及びサルにデスロラタジンを単回投与したとき、デスロラタジンの C_{max} と用量の間に用量の増加を下回る増加が認められた。動物にデスロラタジンを経口投与した際の吸収は良好であった（90%超）。なお、血漿採取期間を投与後0～24時間としており $AUC_{0-\infty}$が算出できなかったため、単回投与時のデスロラタジンの曝露量の正確な推定は低用量でしか得られていない。単回投与時の半減期はラットで2.4時間及びサルで9.8時間であり、CL/F（mL/min·kg）はラットで30.3（雌）～103（雄）及びサルで45.1（雌）～60（雄）であった。反復投与トキシコキネティクス試験を実施し、動物におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の曝露量を検討した。3-OH-DL の曝露量は、マウスで低く（デスロラタジン AUC の0.09%）、ウサギではマウスよりは高かった（デスロラタジン AUC の0.27%）。デスロラタジンを投与したとき、雌のラットでは、デスロラタジンの AUC が雄と比べて高かった。ラット及びサルにおいて、デスロラタジンの反復投与時に2倍以上の蓄積が認められ、単回投与時の半減期から予想よりも大きかった。デスロラタジンの尿及び糞からの排泄率は低く、このことからデスロラタジンは代謝により血漿中から消失すると考えられた。

In vitro 試験の結果、デスロラタジンは臨床における濃度では P-糖蛋白質（P-gp）との相互作用は生じないことが予想され、3-OH-DL については P-gp との相互作用が全く起きないことが示された。

2.4.3.2　分布

すべての動物種で、デスロラタジン投与後のデスロラタジンの AUC は、等モル用量のロラタジン投与後の AUC に比べて大きかった。デスロラタジンを静脈内投与した際の、ラット（雄9.63 L/kg、雌6.80 L/kg）及びサル（雌雄37 L/kg）で得られた Vd_{ss} の推定値から、未変化体が組織に広く分布すると考えられた。定量的全身オートラジオグラフィー試験を実施し、Sprague Dawley ラット（白色）及び Long-Evans ラット（有色）における単回経口投与後の総放射能の組織分布を検討した。

組織－血漿中濃度比は、32種類のすべての組織試料で1を超え、そのうち16種類の組織では、総放射能の C_{max} 時点又はそれ以前の時点で10を超えた。このように、[^{14}C]デスロラタジンは経口投与後各組織に広く分布した。雌雄ラットのいずれにおいても、肝臓における総放射能の最大量は投与量の10%～11%であった。多量の総放射能が小腸及び大腸の内容物中にも認められたことは、

C Confidential

投与量の60%～70%が糞中に排泄されることと一致する。脂肪、有色眼、腎臓及び甲状腺において、組織－血漿比の経時的な増加が認められたことから、薬物関連物質の貯留が考えられた。

妊娠ラットにおいて、胚形成の後期（妊娠14日目）及び分娩直前（妊娠20日目）のいずれにおいても、総放射能は胎盤を通過した。デスロラタジンのヒト血漿蛋白との結合率は、平衡透析法を用いた場合で70%～76%、限外ろ過法を用いた場合で82.8%～87.2%（濃度範囲5～400 ng/mL）であり、検討した濃度範囲では濃度に依存しなかった。デスロラタジン（100 ng/mL）のヒト血清蛋白結合率は84.3%であった。

2.4.3.3　代謝

マウス、ラット、サル及びヒトに[^{14}C]ロラタジン及び[^{14}C]デスロラタジンを単回経口投与した際の尿及び糞試料中の未変化体及び代謝物を定量的にプロファイリングすることにより、デスロラタジンの代謝経路について検討した。これらの *in vivo* 試験から、ロラタジンの開発時に明らかになったデスロラタジンの3-、5-及び6-水酸化体の生成が確認された。また、デスロラタジン及びロラタジンのその他の新規代謝物が同定された。すべての動物種で、投与薬物がデスロラタジンかロラタジンかにかかわらず、デスロラタジンに関連した代謝物は同様であり、各動物種の雌雄において代謝プロファイルは定性的に同様であった。

すべての動物種において、デスロラタジンの主な代謝経路が5位及び6位の水酸化が関与するものであったのに対して（37%～57%）、ヒトでは、投与したデスロラタジンの50%超（6例中5例）が、3-OH-DL（グルクロン酸抱合体＋非抱合体）として排泄された。

[^{14}C]デスロラタジンを経口投与した被験者1例で $t_{1/2}$の推定値が110時間であったが、この長い半減期は臨床薬物動態試験で同定された poor metabolizer と一致した。この被験者では、デスロラタジンの投与量の4.8%のみが3-OH-DL（非抱合型＋グルクロン酸抱合体）として排泄された。また、排泄物中の5-及び6-OH デスロラタジン濃度も低かった。試料採取期間における尿及び糞中未変化体（デスロラタジン）排泄率は、extensive metabolizer では各々投与量の1.7%及び6.7%であったのに対して（投与後240時間における投与量に対する総回収率は87%）、この被験者では3-OH-DL の生成が制限されたが代替代謝経路がないため、各々24.7%及び17.2%であった（投与後240時間における投与量に対する総回収率は62%）。

デスロラタジン及びロラタジンの主代謝経路を下に示す。

C Confidential

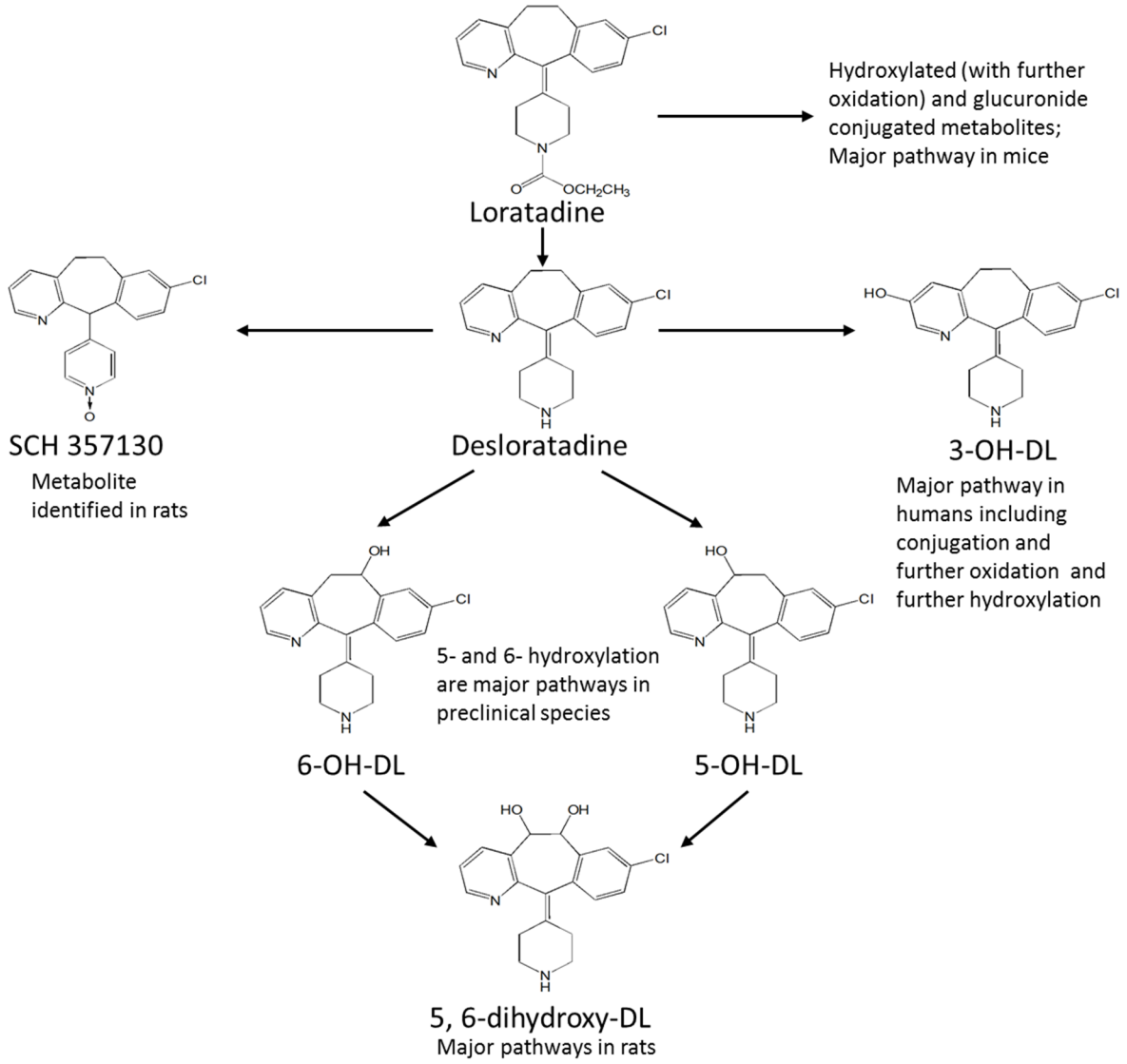


図 2.4: 1　デスロラタジン及びロラタジンの主要代謝経路

DL：Desloratadine

Confidential

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて、ロラタジン及びデスロラタジンの *in vitro* 代謝試験を実施し、ヒトにおけるデスロラタジンの代謝に関与する酵素の同定を試みた。デスロラタジン及びロラタジンは、マウス、ラット、ウサギ及びサルの肝ミクロソーム及び肝細胞で代謝された。すべての動物種で、*in vitro* で認められた代謝物プロファイルは *in vivo* で認められたものと定性的に同様であった。ロラタジンは、ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞でデスロラタジンに代謝された。しかし、デスロラタジンから3-OH-DL への代謝が認められたのは、1種類の肝細胞調製物を用いた場合のみであった。

cDNA により14種類のヒト CYP を発現させたスーパーソームを用いて、ロラタジン及びデスロラタジンの代謝について検討した。CYP1A1、CYP2C19、CYP2D6及び CYP3A4のスーパーソームにより、ロラタジンはデスロラタジンに代謝された。CYP2D6のスーパーソームにより、微量の3-OH-DL（全生成物の1%未満）及びその他のデスロラタジンの水酸化体が生成した。CYP1A1及び CYP2D6のスーパーソームにより、デスロラタジンから5-及び6-OH デスロラタジンが生成した。CYP3A4により、ロラタジンはデスロラタジンに代謝されたが、デスロラタジンの水酸化体は生成されなかった。

In vitro 試験では、最終的にデスロラタジンの3-OH-DL への代謝に関与するヒトの酵素を同定することはできなかった。上記の1種類の肝細胞試料から得られたデータからは、デスロラタジンの3-OH-DL への代謝に CYP2D6が関与することが示唆されたが、CYP2D6のスーパーソームを用いた検討では、デスロラタジンから産生された3-OH-DL は微量であった。また、この肝細胞調製物は CYP1A1/2活性も示したが、CYP1A1のスーパーソームによりデスロラタジンから5-及び6-OH デスロラタジンは産生されたが、3-OH-DL は産生されなかった。

2.4.3.4　排泄

マウス、ラット、サル及びヒトに[^{14}C]ロラタジン及び[^{14}C]デスロラタジンを経口及び静脈内投与したとき、総放射能は主に糞中に排泄された。デスロラタジンの尿及び糞中への排泄は投与量に対して少量（3.1%～18%）であり、このことはデスロラタジンが広範に代謝されることと一致する。放射能排泄率は、ラットでは尿中（28%）に比べて糞中（60%）で高かった。マウス、サル及びヒトでは尿中及び糞中放射能排泄率はいずれも同程度であった（いずれも約40%）。非臨床及び臨床試験のいずれにおいても、ロラタジン又はデスロラタジン投与で同様の排泄経路及び同程度の総放射能排泄が認められた[表2.6.4: 17]。

2.4.3.5　薬物相互作用

デスロラタジン及びロラタジン、並びに3-OH-DL がヒト肝ミクロソームの CYP 酵素活性に及ぼす影響を、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4及び CYP2D6に特異的なプローブの代謝を測定することにより検討した。

デスロラタジンは、検討した最大濃度16.1 μM において CYP2C19及び CYP2D6を阻害した（25%超）。デスロラタジンは、検討濃度では CYP1A2、CYP2C9及び CYP3A4に対して有意な阻害作用を示さなかった[2.6.4 項]。したがって、CYP を有意に阻害するために必要なデスロラタジンの濃

Confidential

度は、デスロラタジンの臨床用量（5 mg）を日本人健康被験者に反復投与した際の定常状態における血漿 C_{max} の幾何平均値（4.21 ng/mL、P191試験）の400倍を超えると考えられる。3-OH-DLは、10 μM までの濃度で、検討した CYP のいずれに対しても阻害作用を示さなかった。ロラタジンは、1.96 μM 以上の濃度で、CYP2C9、CYP2C19及び CYP2D6に対して有意な阻害作用を示し、K_i の推定値は各々22.7～40、1.03～2.6及び2.03～8.1 μM であった。また、ロラタジンは、検討濃度で CYP1A2及び CYP3A4を阻害しなかった。これらの試験結果から、デスロラタジン、3-OH-DL及びロラタジンは、検討した CYP により代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

P-糖蛋白質（P-gp）をコードする多剤耐性遺伝子 MDR1を高発現させたほ乳類細胞株及びミクロソーム酵素調製法を用いて、ATP 消費を指標として、ロラタジン、デスロラタジン及び3-OH-DLについて P-gp の基質としての性質を評価した。ロラタジンは、内在性基質により産生される基底レベルを上回る ATP 加水分解速度で MDR1により輸送された。デスロラタジンは基底レベルの ATP 加水分解速度に有意な変化を及ぼさなかった。3-OH-DL の代謝物はげっ歯類の MDR1トランスポータと相互作用を示さなかった。

デスロラタジンが P-gp の活性に及ぼす影響を評価するために、MDR1を高発現させた細胞株を用いて、デスロラタジンが既知の P-gp 介在性輸送の基質の排出を阻害する可能性について検討した。デスロラタジンは、P-gp の基質の排出をわずかに阻害した（最大で既知の P-gp 阻害薬でみられる阻害の約17%）[2.6.4 項]。IC_{50}の推定値は111 μM であり、この濃度は、ヒトにデスロラタジン5 mg を投与したときのデスロラタジンの血漿 C_{max} の9000倍を超える。これらの結果から、デスロラタジンの臨床予定用量では、P-gp を介した他の薬物の排出に影響を及ぼさないことが示唆される。

Confidential

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与（急性）毒性

デスロラタジンを経口投与した際の概略の致死量は、マウスで500 mg/kg、ラットの雄で250 mg/kg、雌で500 mg/kg であり、推奨臨床用量の5 mg/日（ヒトの体重を50 kg とした場合の0.1 mg/kg に相当）に比較して著しく高く、それぞれ5000、2500及び5000倍に相当した。

カニクイザルを用いた経口投与試験において、23.5 mg/kg 以上の投与で嘔吐がみられた。嘔吐がみられなかった用量（11.75 mg/kg）は推奨臨床用量の118倍に相当した。サルにおける同用量での曝露量（C_{max}）は、推奨臨床用量をヒトに反復投与（P191試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]した際の C_{max}（4.21 ng/mL）の約87倍に相当した。

これらのことから、デスロラタジンの経口投与した際の急性毒性は弱いと考えられた。

2.4.4.2　反復投与毒性

デスロラタジンとロラタジンとの毒性比較

デスロラタジン及び比較対照としてロラタジンを用いて、ラット及びカニクイザルの3ヵ月間までの経口投与毒性比較試験を実施した。

ラットの3ヵ月間投与毒性比較試験（投与量：デスロラタジン3、30、60及び120 mg/kg/日、ロラタジンの120 mg/kg/日）では、デスロラタジンの60 mg/kg/日の投与で、ロラタジンの120 mg/kg/日群と同様のデスロラタジンの曝露量（AUC）が得られた。デスロラタジン投与群の剖検前までの検査では、主な毒性変化として、死亡、体重増加量及び摂餌量の減少、抗コリン作用に関連する糞便の変化（糞塊の増大、糞塊数の減少あるいは無便）、血中ヘマトクリット、ヘモグロビンあるいは赤血球数の増加、好酸球数の減少、血清中 ALT あるいは AST、尿素窒素の増加、アルブミンの減少、トリグリセリドの変化（減少及び増加）、尿量の増加、尿浸透圧及び尿 pH の低下がみられた。デスロラタジン投与群の病理組織学的検査では、諸臓器及び組織に細胞質空胞化がみられ、リン脂質症と考えられた。加えて、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）、腎臓（尿細管の細胞壊死、拡張あるいは円柱）、筋肉（筋線維変性、筋線維化あるいは単核細胞浸潤）、雌性生殖器（子宮成熟遅延）、雄性生殖器（精巣精子低形成、精巣上体精子減少あるいは内腔細胞残屑）に変化がみられた。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度は、デスロラタジンの60 mg/kg/日群とロラタジンの120 mg/kg/日群とで類似していた。

サルの3ヵ月間投与毒性比較試験（投与量：デスロラタジン6、12及び18 mg/kg/日（途中24 mg/kg/日に増量）、ロラタジンの22 mg/kg/日（途中72 mg/kg/日に増量））では、デスロラタジンの24 mg/kg/日の投与で、ロラタジンの72 mg/kg/日群と同様のデスロラタジンの曝露量が得られた。剖検前までの検査で、デスロラタジン投与群における主な毒性変化として、糞便の変化（糞塊数減少、無便）、腹部膨満、円背位、血清コレステロール及び ALP の減少がみられた。デスロラタジン投与群の病理組織学的検査では、諸臓器及び組織に細胞質空胞化がみられ、リン脂質症と考えられた。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度もデスロラタジンの18/24 mg/kg/日群とロラタジンの22/72 mg/kg/日群とで類似していた。

以上、ラット及びサルの3ヵ月間投与毒性比較試験で、同様のデスロラタジンの曝露量が得られ

Confidential

たデスロラタジン投与群とロラタジン投与群で認められた毒性変化は同様であり、その発現頻度及び程度は類似していた。したがって、デスロラタジンに特異的な毒性変化はなく、ロラタジンがデスロラタジンの毒性所見を消去させることもなく、デスロラタジンの曝露量に基づいて比較すると、デスロラタジンとロラタジンの毒性プロファイルに質的及び量的な差異は認められなかった。

加えて、ラット及びサルの3ヵ月間投与毒性比較試験におけるデスロラタジンの無毒性量はそれぞれ3及び6 mg/kg/日であり、同用量での曝露量（AUC）はヒトにデスロラタジンの推奨臨床用量を反復投与（P191試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]した際の AUC（47.4 ng·hr/mL）のそれぞれ約40及び245倍に相当し、デスロラタジンの広い安全域を確認した。

長期反復投与毒性

デスロラタジンを長期投与した際の毒性に関しては、3ヵ月間投与までの毒性比較試験においてロラタジンとデスロラタジンの毒性プロファイルが同様であること、デスロラタジンに特異的な毒性変化はないこと、デスロラタジンはロラタジンの主要活性代謝物であり、ロラタジンの長期投与毒性試験でデスロラタジンの高い曝露量が確認されていることから、ロラタジンの長期投与毒性試験の結果が利用可能と考えた。

ロラタジンを用いたラット及びサルの6～17ヵ月間投与毒性試験において、長期投与による新たな毒性変化はみられなかった。ラットの試験では、投与期間の延長に伴って、より低用量で雄性生殖器に種特異的な影響がみられ、無毒性量を投与した際のデスロラタジンの曝露量（122 ng·hr/mL）はヒトに推奨臨床用量を反復投与した際の曝露量の2.6倍に相当した。サルの試験では、無毒性量における曝露量（3632 ng·hr/mL）は臨床曝露量の77倍に相当し、デスロラタジンの広い安全域を確認した。

2.4.4.3　遺伝毒性

デスロラタジンの遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験により検討した結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、デスロラタジンに遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

2.4.4.4　がん原性

デスロラタジンを用いたマウス2年間投与がん原性試験（投与量；雄：4、16及び48 mg/kg/日、雌：10、32及び96 mg/kg/日）を実施した。高用量（雄48 mg/kg/日、雌96 mg/kg/日）群では多数の死亡が観察されたことから、これらの用量は最大耐量を超えていると考えられた。最大耐量を超える用量まで投与した本がん原性試験において、がん原性を示唆する変化は認められなかった。なお、最高用量（96 mg/kg/日）での曝露量（51400 ng·hr/mL）は臨床曝露量の1084倍に相当した。

デスロラタジンを用いたラットのがん原性試験を実施していないが、ロラタジンを用いて実施したラットがん原性試験でデスロラタジンの十分な曝露量が得られていることから、同試験の成績を利用可能と考えた。ロラタジンを用いて実施したラットのがん原性試験で、ヒトでのがん原

C Confidential

性を示唆する変化は認められなかった。最高用量を投与した際のデスロラタジンの曝露量（7017 ng·hr/mL）は臨床曝露量の148倍に相当した。

以上、デスロラタジンを用いたマウスのがん原性試験及びロラタジンを用いたラットのがん原性試験の成績からデスロラタジンにヒトでのがん原性の懸念はないと考えられた。

2.4.4.5　生殖発生毒性

2.4.4.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生

雌雄ラットを用いたデスロラタジンの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（投与量：6、12及び24 mg/kg/日）では、雌には交配前14日から妊娠7日まで、雄には交配前28日から交配期間終了（合計43～49日間）まで1日1回経口投与した。全投薬群で抗コリン作用に関連する変化、24 mg/kg/日群で雌の体重増加抑制及び摂餌量減少、着床前死亡の増加を伴う着床数及び生存胚数の減少がみられた。本試験における雌雄生殖毒性についての無毒性量は12 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（約3600 ng· hr/mL）は臨床曝露量の76倍に相当した。親動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）についての無毒性量は雌及び雄でそれぞれ12及び24 mg/kg/日と考えられた。

ラットの3ヵ月間投与試験で雄性生殖器に変化がみられたことから､雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（投与量：3、12及び40 mg/kg/日）を実施し、デスロラタジンを交配開始の70日前から交配期間終了後（合計106～108日間）まで1日1回経口投与した際の雄性生殖器に及ぼす影響を検討した。3 mg/kg/日以上の群で精子数の減少、運動精子率の低下、精巣及び精巣上体の病理組織学的変化がみられ、加えて、12及び40 mg/kg/日群では精巣及び精巣上体の重量減少、受胎率の低下、交尾した雌で着床数及び生存胚数の減少もみられた。精巣の変化の病理組織学的特徴は精細管変性（多核巨細胞、精子形成上皮小滴、精子形成上皮の変化、精子細胞停滞、萎縮）であり、精巣上体では精子減少、細胞残屑、上皮の空胞化及び過形成がみられた。休薬により、精子数、精子の形成及び運動、病理組織学的変化並びに受胎能に回復傾向が認められ、着床数及び生存胚数の減少は認められなかった。これらの雄性生殖器への影響は、ロラタジンをラットに投与した試験でも報告されている。なお､デスロラタジンを用いたマウスの3ヵ月間投与用量設定試験及び2年間投与がん原性試験並びにサルの3ヵ月間投与試験では、雄性生殖器にデスロラタジンの投与に関連した変化はみられなかった。また、ロラタジンを用いたマウスの18ヵ月間投与がん原性試験並びにサルの反復投与試験でも、ロラタジンの投与に関連した雄性生殖器への影響は観察されなかった。これらのことから、雄性生殖器の変化はラットに特異的な変化と考えられた。

2.4.4.5.2　胚・胎児発生

ラットを用いたデスロラタジンの胚・胎児発生に関する試験（投与量：6、24及び48 mg/kg/日）において、24 mg/kg/日以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児の体重減少がみられた。同群では未骨化あるいは不完全骨化の発現頻度の増加がみられたが、胎児体重の減少でも示されるように、子宮内での胎児の成長遅延に関連していると考えられた。48 mg/kg/日（臨床曝

C Confidential

露量の1039倍）まで投与しても、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生についての無毒性量は6 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（7875 ng·hr/mL）は臨床曝露量の166倍に相当した。なお、胎児の体重減少及び骨化遅延は、ロラタジンを投与したラット胎児器官形成期投与試験でも認められている。

ウサギを用いたデスロラタジンの胚・胎児発生に関する試験（投与量：15、30及び60 mg/kg/日）では、全投薬群の母動物で抗コリン作用に関連する変化、60 mg/kg/日（臨床曝露量の274倍）群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、吸収胚数のごく軽度の増加がみられたが、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。母動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）及び胚・胎児発生についての無毒性量はいずれも30 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（4087 ng·hr/mL）は臨床曝露量の86倍に相当した。

2.4.4.5.3　出生前及び出生後の発生

ラットを用いたデスロラタジンの出生前及び出生後の発生に関する試験（投与量：3、9及び18 mg/kg/日）では、主に9及び18 mg/kg/日群の母動物に抗コリン作用に関連する変化、18 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、9及び18 mg/kg/日群で軽度の低体重及び同変化に関連すると考えられる正向反射獲得の軽度の遅延がみられた。また、18 mg/kg/日群で生存率の低下がみられた。母動物（F_0）への投与によるF_1世代の生殖及びF_2世代の発生への影響は認められなかった。母動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）についての無毒性量は9 mg/kg/日と考えられた。出生児の発生についての無毒性量は3 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（約3900 ng· hr/mL）は臨床曝露量の82倍に相当した。なお、出生児の生存率低下、低体重及び正向反射獲得の遅延は、ロラタジンを投与したラットの周産期及び授乳期経口投与試験でも認められている。

2.4.4.6　その他の毒性

2.4.4.6.1　代謝物の毒性

デスロラタジンはロラタジンの主要代謝物であり、ヒト及び動物でロラタジンの投与でみられていない代謝物はデスロラタジンの投与でも認められていない。デスロラタジンのヒトでの主要代謝物は 3-OH-DL のグルクロン酸抱合体であった[2.6.4.5.1 項]。この 3-OH-DL のグルクロン酸抱合体と 3-OH-DL の水酸化物のグルクロン酸抱合体（2 種類）を除いて、投与量の 10%を超える可能性がある代謝物は認められなかった。3-OH-DL（非抱合体）はヒトで投与量の 4%以下に相当する曝露量で認められた。ラット及びサルでの 3-OH-DL（非抱合体及び抱合体）の曝露量はヒトより低かった。

3-OH-DL の安全性薬理試験[2.6.2.4.6 項]を実施したところ、マウスの一般症状及び行動並びにラットの血圧及び心拍数に影響は認められなかった。また、復帰突然変異試験及びマウス小核試験の結果から、3-OH-DL に遺伝毒性の懸念はないと考えられた。ロラタジンの臨床使用での安全性は既に確認されており（平成26年2月10日、ロラタジン製剤再審査報告書）、臨床試験でデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した際にロラタジン10 mg を1日1回反復投与した際と類似した

C Confidential

3-OH-DL（非抱合体及びグルクロン酸抱合体）の曝露量が認められている [2.7.2.2.1.2.4 項]。これらのことから、3-OH-DL（非抱合体及びグルクロン酸抱合体）の安全性上の懸念はほとんどないと考えられた。

2.4.4.6.2　不純物の安全性確認

デスロラタジンの原薬及び製剤で規格設定した不純物は、DS1、DS2及び　不純物A* であった[2.3.S.4.1 項] [2.3.P.5.1 項]。これらの不純物の安全性を確認するため、不純物を添加して規格値以上の不純物を含むデスロラタジン原薬を用いてラット及びサルの1ヵ月間反復経口投与試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を実施した。

不純物添加原薬と無添加原薬を用いたラット及びサルの1ヵ月間投与試験では、いずれの試験においても、不純物の添加により、デスロラタジンの毒性プロファイルは変化しなかった。復帰突然変異試験及び染色体異常試験では、いずれの試験においても、不純物を添加した原薬に遺伝毒性は認められなかった。

以上、原薬及び製剤に規格設定した不純物は、その規格値以下であれば、安全性上の懸念はないことを確認した。

2.4.4.6.3　デスロラタジンの光毒性

デスロラタジンの光化学的特性として、表皮を透過する紫外線 A 及び可視光（320-700 nm）の波長域において吸収がほとんどないことから、経口投与されたデスロラタジンが光化学的に活性化される可能性は小さい。このため、デスロラタジンでの光毒性に関する非臨床試験は行っていない。また、Periodic Safety Update Report (PSUR)を調査した結果、光線過敏性反応の頻度は低く、デスロラタジンでの光毒性の懸念は臨床使用上でも小さいと考えた。

2.4.5　総括及び結論

デスロラタジンはヒトヒスタミン H_1受容体に親和性を示し、その抗ヒスタミン作用は非競合的かつ持続的であった。また、デスロラタジンはヒスタミンを含む各種刺激による炎症細胞からの IL-6、IL-8、IL-4及び IL-13の産生を抑制し、血管内皮細胞の接着因子の発現を抑制した。デスロラタジンはこれら抗ヒスタミン作用及びアレルギー性炎症抑制作用により、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び掻痒性皮膚疾患の各種症状を抑制すると考えられた。さらに、デスロラタジンは古典的抗ヒスタミン薬と比較して中枢神経系への移行性が低いことから鎮静作用が弱く、他の種々の受容体、酵素、イオンチャネル及び細胞増殖に対するスクリーニング試験の結果からヒスタミン H_1受容体に対して選択的な作用を示した。また、安全性薬理試験からはデスロラタジンに心毒性を示唆する所見は認められなかった。これらのことから、デスロラタジンは非鎮静性で持続性の、ヒスタミン H_1受容体に選択的な抗ヒスタミン薬であると考えられた。

C Confidential

デスロラタジンは、経口投与後大部分（90%超）が吸収された。単回投与時の $t_{1/2}$は、ラットで約2.4時間、サルで約9.8時間であった。すべての動物種で、デスロラタジン投与後のデスロラタジンの AUC は、等モル用量のロラタジン投与後の AUC に比べて大きかった。ラット及びサルにデスロラタジンを静脈内投与した際の Vd_{ss} の推定値より、未変化体が各組織に広く分布することが示された。動物では投与期間が長くなるにつれて CL/F が減少するものの、各試験におけるデスロラタジンの推定曝露量から、ロラタジン及びデスロラタジンを投与した動物で確立した安全性プロファイルを比較した。3-OH-DL はデスロラタジンの血中の主代謝物であるため TK 試験において評価した結果、動物では3-OH-DL の曝露は低かった。

in vitro 及び *in vivo* 試験の結果、毒性試験で検討した動物種における代謝経路は主に3位、5位又は6位の水酸化、及びそれに続くグルクロン酸抱合であり、ヒトで同定された代謝経路と同様であった。マウス、ラット、サル及びヒトにおける代謝プロファイリングの結果、ヒトで同定されたすべての代謝物は、動物でも認められた。デスロラタジン及びロラタジンの主要代謝経路を[図2.4:1]に示す。

In vivo 試験から、ロラタジンの開発時に明らかになった、デスロラタジンの3-、5-及び6-水酸化体の生成が確認され、またデスロラタジン及びロラタジンのその他の新規代謝物が同定された。すべての動物種で、投与薬物がデスロラタジンかロラタジンかにかかわらず、デスロラタジンに関連した代謝物は同様であり、各動物種の雌雄における代謝プロファイルは定性的に同様であった。*In vitro* 試験では、最終的にヒトでの主代謝物である3-OH-DL への代謝に関与するヒトの酵素を同定することはできなかった。しかし、CYP1A1と CYP2D6の両方がデスロラタジンの代謝に関与する可能性が示された。また、臨床予定用量の投与において、デスロラタジン及び3-OH-DL が、検討した CYP 活性（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4及び CYP2D6）又は P-gp を介した輸送を阻害する可能性は低いと示唆された。

デスロラタジンの毒性を、単回投与（急性）毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験の成績により評価した。

デスロラタジンの経口投与した際の急性毒性は、推奨臨床用量（5 mg）及び臨床曝露量を考慮すると弱いと考えられた。

比較対照としてロラタジンを用いてラット及びサルに反復経口投与した際の毒性変化を比較したところ、デスロラタジンに特異的な毒性変化はなく、デスロラタジンの曝露量の観点から考えると、デスロラタジン又はロラタジンを投与した際の毒性プロファイルに質的及び量的な差異は認められなかった。加えて、これらのラット及びサルの3ヵ月間投与試験におけるデスロラタジンの無毒性量はそれぞれ3及び6 mg/kg/日であり、同用量での曝露量はヒトにデスロラタジンの推奨臨床用量を反復投与した際の曝露量のそれぞれ約40及び245倍に相当した。また、6～17ヵ月間のデスロラタジンの長期曝露を確認したサルの試験においても、無毒性量における曝露量は臨床曝露量の77倍に相当し、デスロラタジンの広い安全域を確認した。デスロラタジンの生殖発生毒性試験においても、ロラタジンと同様の毒性プロファイルが認められ、デスロラタジンの広い安全域（臨床曝露量の76～166倍相当）を確認した。

C Confidential

デスロラタジンに遺伝毒性、がん原性、催奇形性及び光毒性の懸念はないと考えられ、デスロラタジンの代謝物（3-OH-DL）並びに原薬及び製剤に含まれる不純物についても安全性上の懸念はないと考えられた。

以上のとおり、複数の動物種を用いたデスロラタジンの網羅的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験の成績からデスロラタジンの非臨床プロファイルを明らかにした。その結果、デスロラタジンはアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒を適応とする治療薬になり得ると考えられた。

C Confidential