

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	3
2.6.1 緒言	4

表一覧

	頁
表2.6.1: 1 デスロラタジンの効能・効果及び用法・用量（案）	5

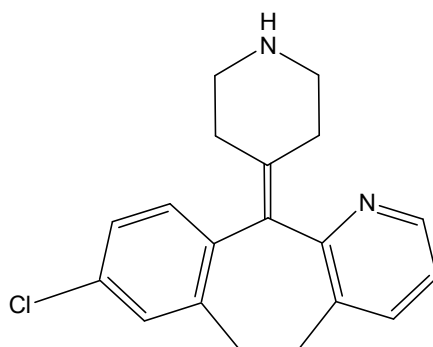
図一覧

	頁
図2.6.1: 1 デスロラタジンの構造式、化学名等	4

2.6.1 緒言

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。

デスロラタジンの構造式、化学名等を[図2.6.1: 1]に示す。



化学名：8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine

分子式： $C_{19}H_{19}ClN_2$

分子量：310.82

図 2.6.1: 1 デスロラタジンの構造式、化学名等

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) であった。また、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非競合的拮抗作用を示し、その pA_2 値は 8.2 (2.0 ng/mL) であった。デスロラタジンの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における 50% 作用用量 (ED_{50} 値) は、いずれも 0.15 mg/kg (経口) であった。その作用は持続的であり、モルモットのヒスタミン誘発致死防御作用は 0.5 mg/kg (経口) の投与後 24 時間にわたって認められた。また、抗ヒスタミン作用以外の作用として、デスロラタジンは炎症細胞等からのヒスタミンを含む各種刺激によるインターロイキン (IL) -4、IL-6、IL-8 及び IL-13 産生、並びに血管内皮細胞の接着因子 (P-セレクトリン) の発現を 2.6 pM (0.81 pg/mL) ~ 100 nM (31 ng/mL) の濃度で抑制した。デスロラタジンの各種受容体に対する選択性を検討した結果、ヒトムスカリン性アセチルコリン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。モルモットでの放射リガンドを用いた *ex vivo* の受容体結合試験により中枢神経系への移行性を検討した結果、クロルフェニラミンと比較してデスロラタジンは全身投与した場合、脳ヒスタミン H_1 受容体への移行性が低く鎮静作用が弱いことが示唆された。

申請した効能・効果及び用法・用量を[表2.6.1: 1]に示す。

表 2.6.1: 1 デスロラタジンの効能・効果及び用法・用量（案）

効能・効果	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）に伴うそう痒
用法・用量	通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	4
図一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.6.2.1 まとめ.....	8
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	8
2.6.2.1.1.1 ヒスタミン H ₁ 受容体親和性.....	8
2.6.2.1.1.2 抗ヒスタミン作用.....	8
2.6.2.1.1.3 作用の持続性.....	8
2.6.2.1.1.4 作用の発現時間.....	9
2.6.2.1.1.5 アレルギー性炎症に対する作用.....	9
2.6.2.1.2 副次的薬理試験.....	9
2.6.2.1.2.1 非鎮静性.....	9
2.6.2.1.2.2 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.....	9
2.6.2.1.2.3 抗コリン作用.....	10
2.6.2.1.3 安全性薬理試験.....	10
2.6.2.1.3.1 中枢神経系への影響.....	10
2.6.2.1.3.2 心血管系への影響.....	10
2.6.2.1.3.3 呼吸器系・胃腸管系・腎泌尿器系への影響.....	11
2.6.2.1.3.4 代謝物の安全性薬理試験.....	11
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験.....	11
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	12
2.6.2.2.1 ヒスタミン H ₁ 受容体に対する親和性.....	12
2.6.2.2.1.1 競合結合試験.....	12
2.6.2.2.1.2 飽和結合試験、結合試験及び解離試験.....	14
2.6.2.2.2 抗ヒスタミン作用.....	17
2.6.2.2.2.1 <i>In vitro</i> 抗ヒスタミン作用.....	17
2.6.2.2.2.1.1 モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮に対する作用.....	17
2.6.2.2.2.1.2 抗ヒスタミン作用の阻害様式.....	18
2.6.2.2.2.2 <i>In vivo</i> 抗ヒスタミン作用.....	20
2.6.2.2.2.2.1 マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用.....	20
2.6.2.2.2.2.2 モルモットのヒスタミン誘発致死に対する作用.....	20
2.6.2.2.2.2.3 モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出に対する作用.....	21
2.6.2.2.2.2.4 カニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用.....	22
2.6.2.2.3 作用の持続性.....	23

2.6.2.2.4	作用の発現時間	23
2.6.2.2.5	アレルギー性炎症に対する作用	24
2.6.2.2.5.1	ケミカルメディエーター遊離に対する作用	24
2.6.2.2.5.1.1	各種刺激によるヒスタミン遊離に対する作用	24
2.6.2.2.5.1.2	IgE 受容体の架橋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 産生に対する作用	25
2.6.2.2.5.2	炎症性サイトカインの産生に対する作用	26
2.6.2.2.5.3	血管内皮細胞の接着因子の発現及び炎症性サイトカインの産生に対する作用	28
2.6.2.3	副次的薬理試験	31
2.6.2.3.1	非鎮静性	31
2.6.2.3.2	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	31
2.6.2.3.3	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	34
2.6.2.3.4	抗コリン作用	34
2.6.2.3.4.1	<i>In vitro</i> 抗コリン作用	34
2.6.2.3.4.2	<i>In vivo</i> 抗コリン作用	35
2.6.2.4	安全性薬理試験	36
2.6.2.4.1	中枢神経系への影響	36
2.6.2.4.1.1	マウス中枢神経系への影響	36
2.6.2.4.1.2	ラット中枢神経系への影響	37
2.6.2.4.1.3	モルモット脳波への影響	37
2.6.2.4.2	心血管系への影響	37
2.6.2.4.2.1	<i>In vitro</i> 試験	37
2.6.2.4.2.1.1	K ⁺ チャネル	37
2.6.2.4.2.1.2	モルモット心室乳頭筋の活動電位	38
2.6.2.4.2.1.3	ウサギ摘出心臓の心電図	38
2.6.2.4.2.2	<i>In vivo</i> 試験	39
2.6.2.4.2.2.1	ラット心血管系への影響	39
2.6.2.4.2.2.2	モルモット心血管系への影響	39
2.6.2.4.2.2.3	サル心血管系への影響	40
2.6.2.4.3	呼吸器系への影響	40
2.6.2.4.4	胃腸管系への影響	40
2.6.2.4.5	腎・泌尿器系への影響	40
2.6.2.4.6	代謝物の安全性薬理試験	41
2.6.2.4.6.1	一般症状及び行動に対する作用	41
2.6.2.4.6.2	血圧・心拍数に対する作用	41
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	41

2.6.2.6 考察及び結論	42
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験	42
2.6.2.6.1.1 申請適応疾患の発症におけるヒスタミンの関与及びデスロラタジンの作用点	42
2.6.2.6.1.2 臨床試験との関連性（効力を裏付ける試験で用いた濃度及び用量と臨床での用法・用量との比較）	43
2.6.2.6.1.3 類薬との比較	43
2.6.2.6.1.4 デスロラタジンの代謝物の関与	44
2.6.2.6.1.5 アレルギー性炎症に対する作用について	45
2.6.2.6.1.5.1 ケミカルメディエーター遊離に対する作用	46
2.6.2.6.1.5.2 炎症性サイトカインの産生及び血管内皮細胞での接着因子の発現に対する作用	47
2.6.2.6.2 副次的薬理試験	47
2.6.2.6.2.1 非鎮静性について	47
2.6.2.6.2.2 ヒスタミン H ₁ 受容体への選択性と抗コリン作用について	48
2.6.2.6.3 安全性薬理試験	48
2.6.2.6.4 薬力学的薬物相互作用試験	48
2.6.2.7 図表	49
2.6.2.8 参考文献	50

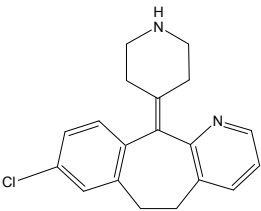
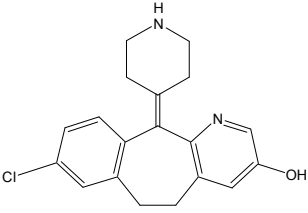
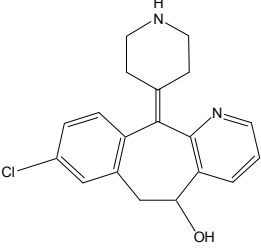
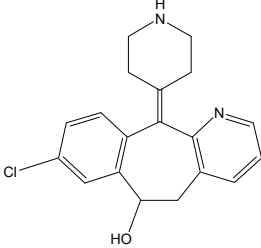
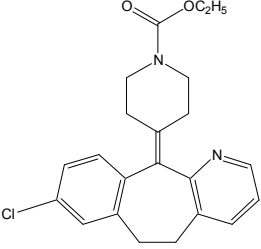
表一覧

	頁
表2.6.2: 1	ヒトヒスタミン H_1 受容体に対する K_i 値 13
表2.6.2: 2	モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮に対する作用 18
表2.6.2: 3	マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用 20
表2.6.2: 4	モルモットのヒスタミン誘発致死に対する作用 20
表2.6.2: 5	モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出に対する作用 21
表2.6.2: 6	モルモットのヒスタミン誘発致死に対する防御作用の持続時間 23
表2.6.2: 7	モルモットのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用の発現時間 24
表2.6.2: 8	ヒト末梢血白血球からの各種刺激によるヒスタミン遊離に対するデスロラタジンの作用 25
表2.6.2: 9	ヒト肥満細胞からの抗 IgE 受容体抗体刺激によるヒスタミン遊離、並びに LTC_4 及び PGD_2 産生に対する作用 26
表2.6.2: 10	ヒト肥満細胞及び好塩基球由来細胞株からの TPA 及び A23187 刺激による IL-6 及び IL-8 産生に対する作用 27
表2.6.2: 11	脳ヒスタミン H_1 受容体への 3H -メピラミンの結合に対する作用 (<i>ex vivo</i>) 31
表2.6.2: 12	各種受容体、イオンチャネル、細胞増殖等に対するデスロラタジン (1 μM) の作用 32
表2.6.2: 13	各種酵素活性に対するデスロラタジン (1 μM) の作用 33
表2.6.2: 14	デスロラタジンのムスカリン及びヒスタミンの各サブタイプ受容体に対する K_i 値 34
表2.6.2: 15	<i>In vitro</i> 抗コリン作用 35
表2.6.2: 16	マウスの電撃誘発痙攣、酢酸ライジング及びフィゾスチグミン誘発致死に対するデスロラタジンの影響 36
表2.6.2: 17	デスロラタジンの効力を裏付ける薬理試験での有効濃度及び用量 43
表2.6.2: 18	デスロラタジン及びその類薬のヒトヒスタミン H_1 受容体親和性、並びに <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 抗ヒスタミン作用の比較 44
表2.6.2: 19	ロラタジン承認申請時のケミカルメディエーター遊離抑制作用の成績 46
表2.6.2: 20	炎症性サイトカインの産生及び接着因子の発現に対するデスロラタジンの作用濃度と抗ヒスタミン作用濃度との比較 47

図一覧

	頁
図2.6.2: 1	ヒトヒスタミン H_1 受容体に対する 3H -ピリラミン結合の阻害（競合結合試験）13
図2.6.2: 2	ヒトヒスタミン H_1 受容体に対する 3H -デスロラタジンの結合（飽和結合試験）15
図2.6.2: 3	ヒトヒスタミン H_1 受容体に対する 3H -デスロラタジンの結合（結合試験）16
図2.6.2: 4	ヒトヒスタミン H_1 受容体からの 3H -デスロラタジンの解離（解離試験）17
図2.6.2: 5	ヒスタミン誘発 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇に対する拮抗作用.....19
図2.6.2: 6	カニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用22
図2.6.2: 7	ヒト末梢血好塩基球からの抗 IgE 抗体刺激による IL-4産生に対する作用27
図2.6.2: 8	ヒト末梢血好塩基球からの抗 IgE 抗体又はイオノマイシン刺激による IL-13産生に対する作用28
図2.6.2: 9	HUVEC のヒスタミン刺激による P-セレクチン発現に対する作用.....29
図2.6.2: 10	HUVEC のヒスタミン刺激による IL-6産生に対する作用30
図2.6.2: 11	HUVEC のヒスタミン刺激による IL-8産生に対する作用30
図2.6.2: 12	ヒスタミン H_1 受容体を介した生理作用の発現及びデスロラタジンの作用点.....42
図2.6.2: 13	ヒトでのデスロラタジンの代謝経路（主要代謝物）44
図2.6.2: 14	アレルギー性炎症反応に関与する各種細胞、ケミカルメディエーター及びサイトカイン45

略号及び用語の定義

略号（一般名）	化学名	構造式
デスロラタジン、 DL、MK-4117、 SCH 34117、 SCH-771、IN-0133	8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine	
3-OH-DL、 SCH 45581	3-hydroxy desloratadine (デスロラタジンの3位水酸化体)	
5-OH-DL、 SCH 39091	5-hydroxy desloratadine (デスロラタジンの5位水酸化体)	
6-OH-DL、 SCH 39090	6-hydroxy desloratadine (デスロラタジンの6位水酸化体)	
ロラタジン、 L、SCH 29851、 IN-0132	Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate	

略号	定義	
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
A23187	Ca ²⁺ -ionophore A23187	カルシウムイオノフォア A23187
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
Con A	Concanavalin A	コンカナバリン A
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ED ₅₀	50% effective dose	50%作用用量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FCS	Fetal calf serum	ウシ胎児血清
hERG	Human ether-á-go-go-related gene	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子
hr	Hours	時間
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%抑制濃度
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IL	Interleukin	インターロイキン
K _D	Dissociation constant	解離定数
K _i	Inhibition constant	阻害定数
k ₁	Association rate constant	結合速度定数
k ₋₁	Dissociation rate constant	解離速度定数
LTC ₄	Leukotriene C ₄	ロイコトリエン C ₄
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
PGD ₂	Prostaglandin D ₂	プロスタグランジン D ₂
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate	ホルボールエステル

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 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。

2.6.2.1.1.1 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 分ではほぼ飽和した。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。

2.6.2.1.1.2 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ンクイザルに 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。

2.6.2.1.1.3 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。

2.6.2.1.1.4 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。

2.6.2.1.1.5 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 $10 \text{ } \mu\text{M}$ ($3.1 \text{ } \mu\text{g/mL}$) 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-セレクトイン) 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。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

2.6.2.1.2.1 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。

2.6.2.1.2.2 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、イオンチャネル、細胞増殖及び酵素に対するデスロラタジンの阻害作用を検討した。 $1 \text{ } \mu\text{M}$ (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を示した (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 $1 \text{ } \mu\text{M}$ の濃度で50%以上の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-HT₇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 $47 \sim 353 \text{ nM}$ ($15 \sim 110 \text{ ng/mL}$) 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。

2.6.2.1.2.3 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。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

2.6.2.1.3.1 中枢神経系への影響

デスロラタジンをマウスに投与したところ、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、ラットにおいても、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おいて、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)。

2.6.2.1.3.2 心血管系への影響

デスロラタジンは human-ether- α -go-go related gene (hERG) チャネルに対して10 nM~1 μ M (3.1~311 ng/mL) の濃度で阻害せず、3~10 μ M (0.9~3.1 μ g/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、デスロラタジンは1 μ M (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 μ M (1.6 μ g/mL) で QT 間隔延長がみられたが、0.2 μ M (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 間隔延長作用は、デスロラタジンの臨床推奨用量 (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。

2.6.2.1.3.3 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。

2.6.2.1.3.4 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。

2.6.2.1.4 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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

デスロラタジンはロラタジンを経口投与したときの主活性代謝物である。効力を裏付ける試験として、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* 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を行い、主にロラタジンの作用と比較した。

2.6.2.2.1 ヒスタミン H_1 受容体に対する親和性

2.6.2.2.1.1 競合結合試験

ヒトヒスタミン H_1 受容体への 3H -ピリラミンの結合に対するデスロラタジン及び類薬の阻害定数 (K_i 値) を測定した。

方法

ヒトヒスタミン H_1 受容体を発現させた CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞より調製した膜標品を Tris 緩衝液中で種々の濃度の被験薬物存在下又は非存在下にて、ヒスタミン H_1 受容体のリガンドとして用いた 3H -ピリラミン (2.0 nM) とともに室温にて60分間インキュベート後、フィルター上に濾取し、膜に結合した放射能を測定した。非特異的結合は、非標識クロルフェニラミン (1 μ M) を添加することにより求めた。 K_i 値を次式より算出した。

$$K_i = IC_{50} / [1 + (^3H\text{-ピリラミン濃度}) / K_D]$$

IC_{50} : 3H -ピリラミン結合を50%抑制する濃度

K_D : 3H -ピリラミンとヒトヒスタミン H_1 受容体の解離定数

成績

成績を[図2.6.2: 1]及び[表2.6.2: 1]に示す。デスロラタジンは 3H -ピリラミン結合を濃度依存的に阻害し、その K_i 値は0.9 nM (0.28 ng/mL) であり、ロラタジン、フェキソフェナジン、クロルフェニラミン、アゼラスチン、エバスチン及びセチリジンよりも低値を示したが、エピナスチン及びケトチフェンよりも高値であった。

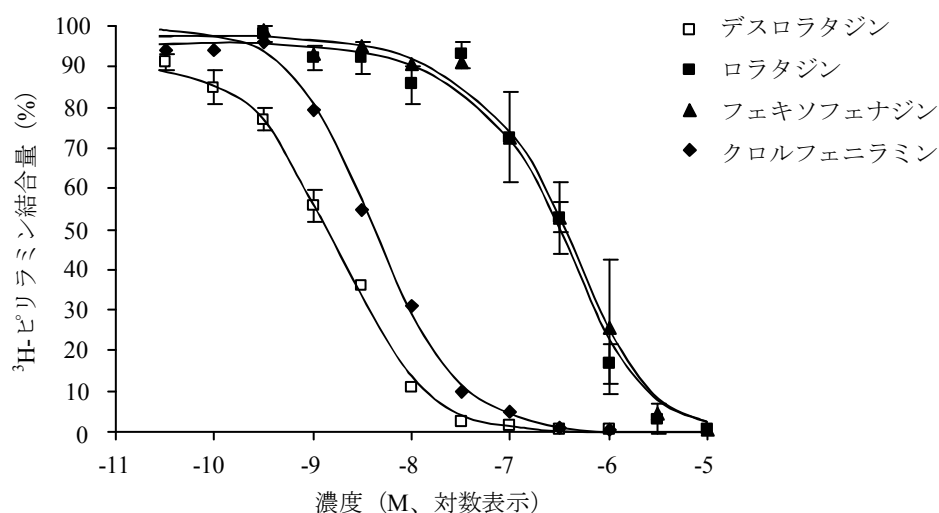


図 2.6.2. 1 ヒトヒスタミン H₁ 受容体に対する ³H-ピリラミン結合の阻害（競合結合試験）

各点は ³H-ピリラミン結合量 (%) の平均値 ± SEM を示す (n=3)。

[資料 4.2.1.1.1: PD01] (参考資料)、234 頁の Fig. 6 の A 及び B 図を変更し、上記の薬物の結果を示した。

表 2.6.2: 1 ヒトヒスタミン H₁ 受容体に対する K_i 値

薬物	n	K _i 値 (nM) [ng/mL]
デスロラタジン	4	0.9 ± 0.08 [0.28]
ロラタジン	4	138 ± 23 [52.8]
フェキソフェナジン	4	175 ± 68 [87.8]
クロルフェニラミン	3	2.0 ± 0.2 [0.55]
エビナスチン	3	0.4 ± 0.06 [0.10]
ケトチフェン	3	0.14 ± 0.01 [0.04]
アゼラスチン	3	1.1 ± 0.3 [0.42]
エバスチン	4	51.7 ± 6.8 [24.3]
セチリジン	4	47.2 ± 10 [18.4]

各値は K_i 値の平均値 ± SEM を示す。
[資料 4.2.1.1.1: PD01] (参考資料)、234 頁の Table 1 を変更して、上記の薬物の結果を示した。

2.6.2.2.1.2 飽和結合試験、結合試験及び解離試験

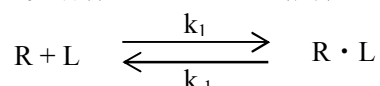
リガンドとして³H-デスロラタジンを用いて、ヒトヒスタミン H₁受容体に対する飽和結合試験、結合試験及び解離試験を実施し、デスロラタジンの解離定数 (K_D 値)、並びに結合及び解離速度を測定した。

方法

飽和結合試験：ヒトヒスタミン H₁ 受容体を発現させた CHO 細胞より調製した膜標品を Tris 緩衝液中で種々の濃度の ³H-デスロラタジンとともに、1 μM の非標識クロルフェニラミンの存在（非特異的結合）又は非存在下で室温にて 60 分間インキュベート後、フィルター上に濾取し、膜に結合した放射能を測定した。Scatchard プロットより、デスロラタジンの解離定数及び受容体濃度 (B_{max}) を求めた。

結合試験：上記膜標品を Tris 緩衝液中で種々の濃度の ³H-デスロラタジンとともに、1 μM の非標識クロルフェニラミンの存在（非特異的結合）又は非存在下で室温にて種々の時間インキュベート後、フィルター上に濾取し、膜に結合した放射能を測定した。

以下に受容体とリガンドの結合が1:1であるときの結合モデルを示す。



R：受容体、L：リガンド、k₁：結合速度定数、k₋₁：解離速度定数

質量作用の法則から、次のリガンドの結合曲線の式が得られる [資料4.3: 1]。

$$Y = Y_{\max} \times (1 - e^{-k_{\text{obs}} \times X})$$

ここで、k_{obs} はリガンドの各濃度で測定された見かけの速度定数を示し、k_{obs} = k₁ × [L] + k₋₁ であり、リガンド濃度に対して各 k_{obs} をプロットしたときの回帰直線の傾き及び Y 切片の値から、それぞれ k₁ 及び k₋₁ を求めた。また、解離定数 K_D = k₋₁/k₁ を算出した。

解離試験：上記膜標品を Tris 緩衝液中で 2 nM の ³H-デスロラタジンとともに、1 μM の非標識クロルフェニラミンの存在（非特異的結合）又は非存在下で室温にて 60 分間インキュベート後、5 μM の非標識デスロラタジンを添加することにより解離を誘導し、6 時間後まで経時的にフィルター上に濾取し、膜に結合した放射能を測定した。

成績

飽和結合試験：成績を[図2.6.2: 2]に示す。デスロラタジンの膜標品に対する結合は濃度依存的であり、結合に飽和がみられた。Scatchard プロットが直線であったことから結合部位は一種類であり、デスロラタジンの K_D 値は 1.1 ± 0.2 nM (0.34 ng/mL)、B_{max} 値は 7.9 ± 2 pmol/mg 蛋白質であった。また、ヒトヒスタミン H₁受容体を導入していない CHO 細胞由来膜標品では、デスロラタジンの特異的結合がみられなかった（データ未提示）。

結合試験：成績を[図2.6.2: 3]に示す。インキュベーション時間依存的にデスロラタジンのヒトヒスタミン H₁受容体への結合量が増加し、約60分で結合量はほぼ飽和した（[図2.6.2: 3]の A 図）。また、リガンドの濃度と見かけの速度定数の測定値との回帰直線（[図2.6.2: 3]の B 図）の傾き及

び Y 切片から、それぞれ k_1 値は $0.011 \text{ nM}^{-1} \text{ min}^{-1}$ 、 k_{-1} 値は 0.015 min^{-1} であった。さらに、これらの速度定数から算出した K_D 値は 1.4 nM (0.44 ng/mL) であり、上記の飽和結合試験で求めた K_D 値と類似していた。

解離試験：成績を[図2.6.2: 4]に示す。デスロラタジンのヒトヒスタミン H_1 受容体からの解離速度は遅く、6時間後での解離率は37%であった。

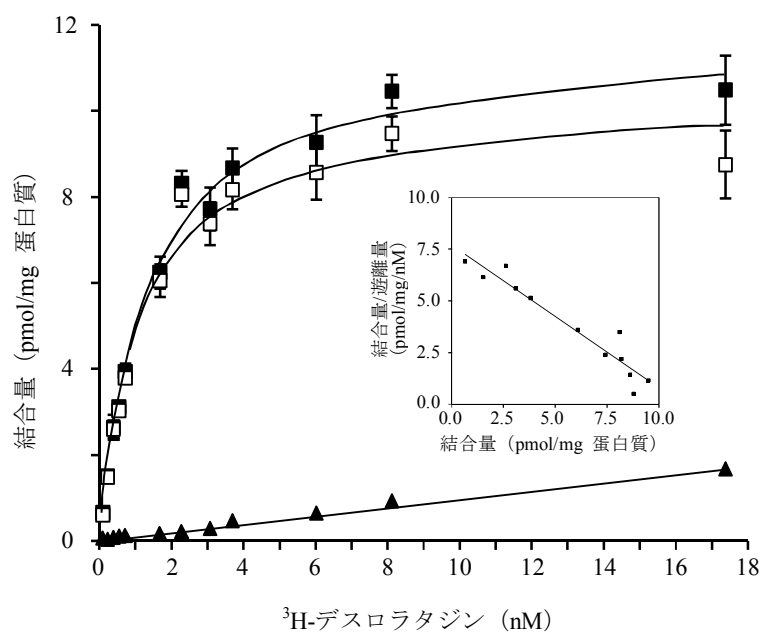


図 2.6.2: 2 ヒトヒスタミン H_1 受容体に対する ^3H -デスロラタジンの結合（飽和結合試験）

図には 3 回実験をした中の代表例を示す。

各点は全結合 (■)、非特異的結合 (▲) 及び特異的結合 (□) の平均値 $\pm$ SEM を示す (n=3)。

挿入した図には特異的結合の Scatchard プロットを示す。

[資料 4.2.1.1.1: PD01] (参考資料)、232 頁の Fig. 2 を変更して示した。

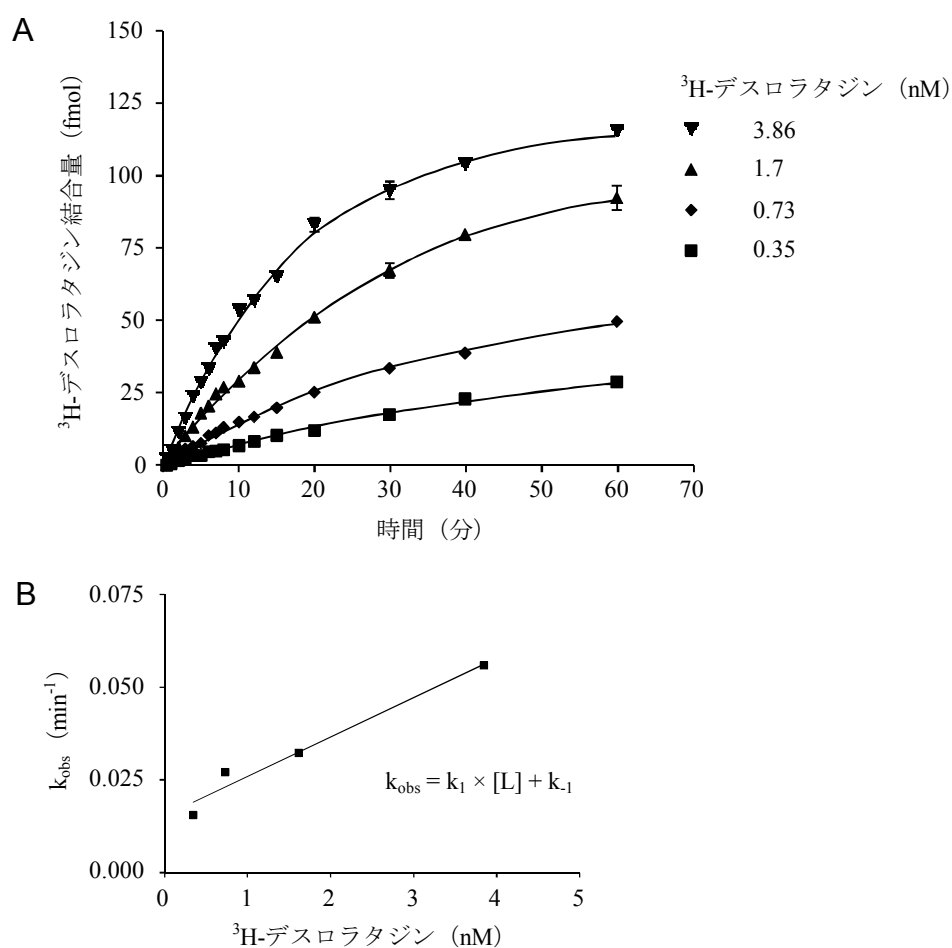


図 2.6.2: 3 ヒトヒスタミン H_1 受容体に対する ^3H -デスロラタジンの結合（結合試験）

図には 3 回実験をした中の代表例を示す。

A 図の各点は ^3H -デスロラタジンの特異的結合 (fmol) の平均値 $\pm$ SEM を示す ($n = 3$)。

B 図にはリガンドの濃度と見かけの速度定数 (k_{obs}) との回帰直線を示す。

[資料 4.2.1.1.1: PD01] (参考資料)、233 頁の Fig. 4 を変更して示した。

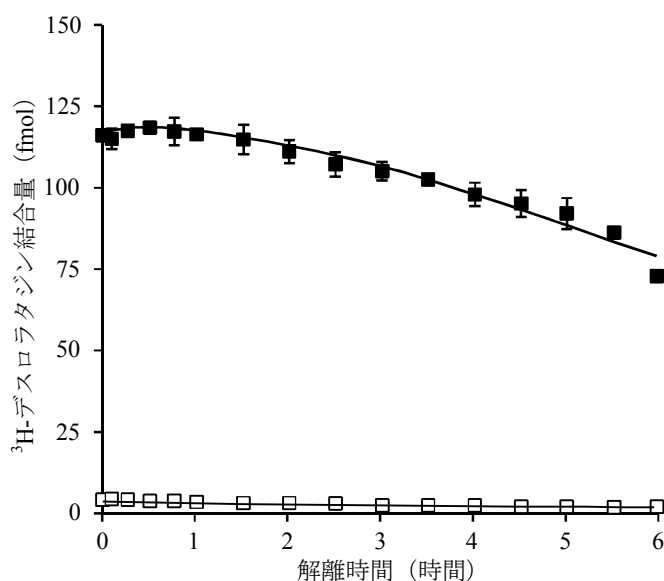


図 2.6.2.4 ヒトヒスタミン H₁ 受容体からの ³H-デスロラタジンの解離（解離試験）

図には3回実験をした中の代表例を示す。

各点是非標識クロルフェニラミンの存在（非特異的結合、□）又は非存在下（全結合、■）での³H-デスロラタジン結合（fmol）の平均値 ± SEMを示す（n=3）。

[資料4.2.1.1.1: PD01]（参考資料）、233 頁の Fig. 5 の B 図を変更して示した。

2.6.2.2.2 抗ヒスタミン作用

2.6.2.2.2.1 *In vitro* 抗ヒスタミン作用

2.6.2.2.2.1.1 モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮に対する作用

モルモット摘出回腸を用いて、ヒスタミン誘発収縮に対するデスロラタジン、ロラタジン及びデスロラタジンの代謝物[2.7.2.3.1.4.3 項]の作用を検討した。

方法

モルモットの摘出回腸をマグヌス管に懸垂し、被験薬物を作用させた。その後、ヒスタミンを累積添加して得られた回腸の収縮を測定した。被験薬物添加及び非添加時の濃度－反応曲線から、pA₂値[ヒスタミンの濃度－反応曲線を2倍高濃度側に移動させるのに必要な被験薬物の濃度(M)の負の対数]を算出した。なお、同一試験方法で実験を2回実施した。

成績

成績を[表2.6.2: 2]に示す。デスロラタジンはヒスタミンに対して拮抗作用を示した。デスロラタジンの pA₂値は8.2 (10^{-8.2} = 6.3 nM、2.0 ng/mL) であり、ロラタジンの7.3よりも高値を示した。また、デスロラタジンと比較して、代謝物であるデスロラタジンの6位水酸化体（6-OH-DL）の pA₂値はほぼ同程度であったが、3及び5位水酸化体（3-OH-DL 及び5-OH-DL）の各値は低かった。なお、抗ヒスタミン作用を示さなかった5-OH-DL 及び6-OH-DL の各2'-oxo 体は、初期の代謝物の探索過程で同定されていたが、現在ではヒト及び動物でその存在が否定されている。

表 2.6.2: 2 モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮に対する作用

薬物	実験1		実験2	
	pA ₂ 値	n	pA ₂ 値	n
デスロラタジン	8.2 ± 0.08 (6.3 nM、2.0 ng/mL)	10	NT	—
ロラタジン	7.3 ± 0.05 (50 nM、19 ng/mL)	10	7.96 ± 0.1 (11 nM、4.2 ng/mL) §	5
3-OH-DL†	7.7 ± 0.22 (20 nM、6.5 ng/mL) §	3	7.38 ± 0.12 (42 nM、14 ng/mL)	10
5-OH-DL	7.5 ± 0.10 (32 nM、10 ng/mL) §	5	NT	—
6-OH-DL	8.1 ± 0.10 (7.9 nM、2.6 ng/mL) §	5	NT	—
2'-oxo 体画分‡	NT	—	作用なし	6

各値は pA₂値の平均値 ± SEM を示す。
†: 尿試料から精製した。
‡: 尿試料から精製した5-OH-DL 及び6-OH-DL の各2'-oxo 体の混合画分。
§: 被験薬物の1濃度 (0.5 μM) を用いてヒスタミンの濃度-反応性を検討したため、pA₂値は参考値である。アゴニスト又はその拮抗薬の濃度により pA₂値が変化しないかを確認し、正確な pA₂値を求めるためには、少なくとも2濃度以上の拮抗薬を用いる必要がある。
NT: 未実施。
[資料4.2.1.1.2: D20843] (ロラタジン申請時提出評価資料)、3頁の TABLE 1を変更して示した。

2.6.2.2.1.2 抗ヒスタミン作用の阻害様式

ヒトヒスタミン H₁受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、ヒスタミンによる反応を細胞内 Ca²⁺ 濃度 ([Ca²⁺]_i) の上昇により評価し、デスロラタジンの抗ヒスタミン作用の阻害様式を検討した。

方法

ヒトヒスタミン H₁受容体を発現させた CHO 細胞 (5 × 10⁴個) を0.4%ウシ血清アルブミン及び Fluo-3 A.M. (4 μM) 添加 HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) 緩衝 Hank's 液中で37℃にて1時間インキュベートした。細胞を洗浄後、被験薬物又は媒体 (同緩衝液) を添加して37℃にて90分間インキュベート後、種々の濃度のヒスタミンを添加した。[Ca²⁺]_i を Fluo-3-Ca²⁺ 複合体に由来する蛍光強度として測定した。また、そのときの Schild プロットの傾きを求めた。

成績

成績を[図2.6.2: 5]に示す。デスロラタジンはヒスタミンによる[Ca²⁺]_i 上昇の濃度-反応曲線を濃度依存的に右にシフトさせ、ヒスタミンの最大反応を低下させた。ヒスタミンの高濃度 (10⁻⁴M) でもデスロラタジンの抑制作用が完全には解除されないことから、ヒトヒスタミン H₁受容体でのヒスタミンの作用に対するデスロラタジンの拮抗作用は、非競合的であることが明らかとなった。さらに、Schild プロットの傾きが1.6であり [[資料4.2.1.1.1: PD01] (参考資料)、234頁]、1とは異なることから、デスロラタジンのヒスタミンに対する拮抗作用が非競合的であることと一致した。

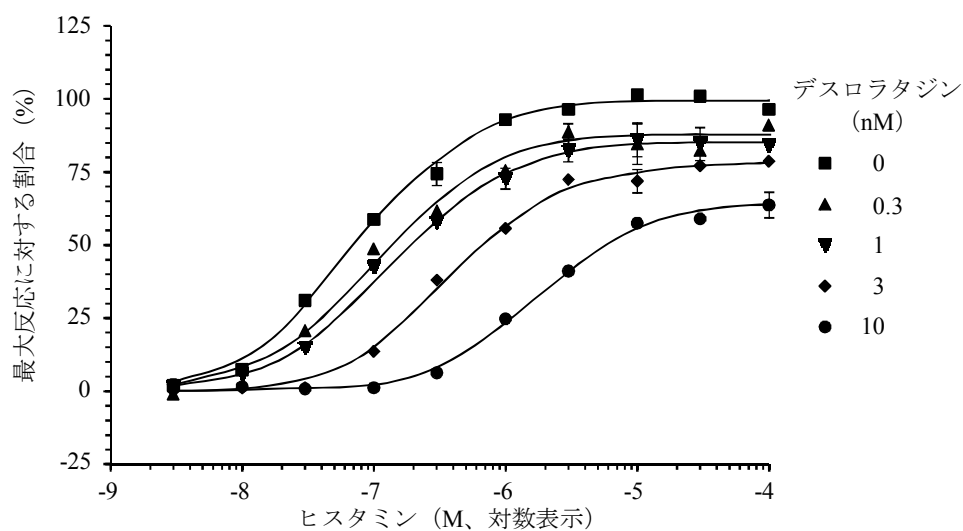


図 2.6.2: 5 ヒスタミン誘発 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇に対する拮抗作用

各点はデスロラタジン非処理時の100 μ Mのヒスタミンによる $[Ca^{2+}]_i$ の最大反応(蛍光強度)に対する割合 (%) の平均値 $\pm$ SEM を示す (n=3)。

[資料 4.2.1.1.1: PD01] (参考資料)、235 頁の Fig. 7 の A 図を変更して示した。

2.6.2.2.2.2 *In vivo* 抗ヒスタミン作用

2.6.2.2.2.2.1 マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用

マウスにデスロラタジン又はロラタジンを経口投与したときの、ヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した。

方法

マウスにデスロラタジン (0.03～1.0 mg/kg)、ロラタジン (0.3～3.0 mg/kg) 又は媒体 (メチルセルロース水溶液) を経口投与し、1時間後に右後肢足蹠皮下にヒスタミン二塩酸塩13 µg (25 µL の生理食塩液に溶解) を、左後肢足蹠皮下に同容量の生理食塩液を投与した。30分後に両足を切断して重量差を求め、50%作用用量 (ED₅₀値) を算出した (線形最小二乗法)。

成績

成績を[表2.6.2: 3]に示す。デスロラタジンはヒスタミン誘発足蹠浮腫を抑制し、そのときのデスロラタジンの ED₅₀値は0.15 mg/kg (経口) であり、ロラタジンの1/4であった。

表 2.6.2: 3 マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用

薬物	ED ₅₀ 値 (95%信頼限界) [mg/kg, 経口]
デスロラタジン	0.15 (0.09-0.24) *
ロラタジン	0.60 (0.29-0.99)
*: P<0.05でロラタジン群に比して有意差あり (95%信頼限界による比較)。 [資料4.2.1.1.3: PD02] (ロラタジン申請時提出評価資料)、349頁の Table 3を変更して示した。	

2.6.2.2.2.2.2 モルモットのヒスタミン誘発致死に対する作用

モルモットにデスロラタジン又はロラタジンを経口投与したときの、ヒスタミン誘発致死に対する作用を検討した。

方法

モルモットに種々の用量の被験薬物を経口投与し、1時間後にヒスタミン二塩酸塩1.1 mg/kg を静脈内投与した。30分後の致死防御率を求め、ED₅₀値を算出した (probit 法)。

成績

成績を[表2.6.2: 4]に示す。デスロラタジンはヒスタミン誘発致死防御作用を示し、そのときのデスロラタジンの ED₅₀値は0.15 mg/kg (経口) であり、ロラタジンの1/2.5であった。

表 2.6.2: 4 モルモットのヒスタミン誘発致死に対する作用

薬物	ED ₅₀ 値 (95%信頼限界) [mg/kg, 経口]
デスロラタジン	0.15 (0.03-0.26) ^{NS}
ロラタジン	0.37 (0.23-0.55)
^{NS} : P>0.05でロラタジン群に比して有意差なし (95%信頼限界による比較)。 [資料4.2.1.1.3: PD02] (ロラタジン申請時提出評価資料)、349頁の Table 3を変更して示した。	

2.6.2.2.2.3 モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出に対する作用

モルモットにデスロラタジン、ロラタジン又はレボカバスチンを点鼻投与したときの、ヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出に対する抑制作用を検討した。

方法

モルモットにエバンスブルー色素を静脈内投与し、5分後に麻酔下で種々の用量の被験薬物又は媒体 [1% dimethyl sulfoxide (DMSO) を含むリン酸緩衝生理食塩液 (PBS)] を両鼻孔に点鼻投与した。さらに10分後に気管カニューレを挿入し、1 mM のヒスタミン溶液を0.2 mL/min の速度で鼻腔内に30分間灌流した。灌流液中の色素量を測定し、媒体対照群に対する抑制率を求め、ED₅₀ 値を算出した。

成績

成績を[表2.6.2: 5]に示す。デスロラタジンの局所抗ヒスタミン作用の ED₅₀値は0.9 µg/両鼻腔であり、ロラタジン及び局所抗ヒスタミン薬であるレボカバスチンの、それぞれ約1/10及び36倍であった。

表 2.6.2: 5 モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出に対する作用

薬物	用量 (μg/両鼻腔)	抑制率 (%)	n	ED ₅₀ 値 (μg/両鼻腔)
デスロラタジン	0.1	0	4	0.9
	0.3	36 ± 24	4	
	1.0	50 ± 12*	8	
	3.0	69 ± 7*	6	
ロラタジン	1.0	13 ± 13	8	8.7
	3.0	41 ± 6*	8	
	10.0	49 ± 6*	8	
レボカバスチン	0.01	39 ± 15*	8	0.025
	0.03	47 ± 8*	8	
	0.1	73 ± 6*	8	
	1.0	85 ± 8*	8	

各値は抑制率 (%) の平均値 ± SEM を示す。

*: P<0.05で媒体対照群に比して有意差あり。

[資料4.2.1.1.3: PD02] (ロラタジン申請時提出評価資料)、349頁の Table 5を変更して示した。

2.6.2.2.2.4 カニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用

カニクイザルにデスロラタジン又はロラタジンを胃内投与したときの、ヒスタミン誘発気道収縮に対する作用を検討した。

方法

麻酔カニクイザルに被験薬物又は媒体（メチルセルロース水溶液）を、胃チューブを用いて胃内投与し、2時間後に麻酔下にて人工呼吸させた。肺機能（肺抵抗及び肺コンプライアンス）を呼吸流量及び食道圧から算出した。0.1、0.3、1.0、3.0、10及び30 $\mu\text{g/kg}$ のヒスタミンを累積的に静脈内投与した。気道収縮が誘発前値に戻るのを確認してからヒスタミンを投与した。

成績

成績を[図2.6.2: 6]に示す。6.5 mg/kg のデスロラタジンを胃内投与することにより、ヒスタミン誘発気道収縮（肺抵抗の増加及び肺コンプライアンスの減少）がほぼ完全に抑制された。また、6.5 mg/kg のデスロラタジンと等モル用量に相当する、8 mg/kg のロラタジンを胃内投与することにより、ほぼ同程度の抑制作用が認められた。

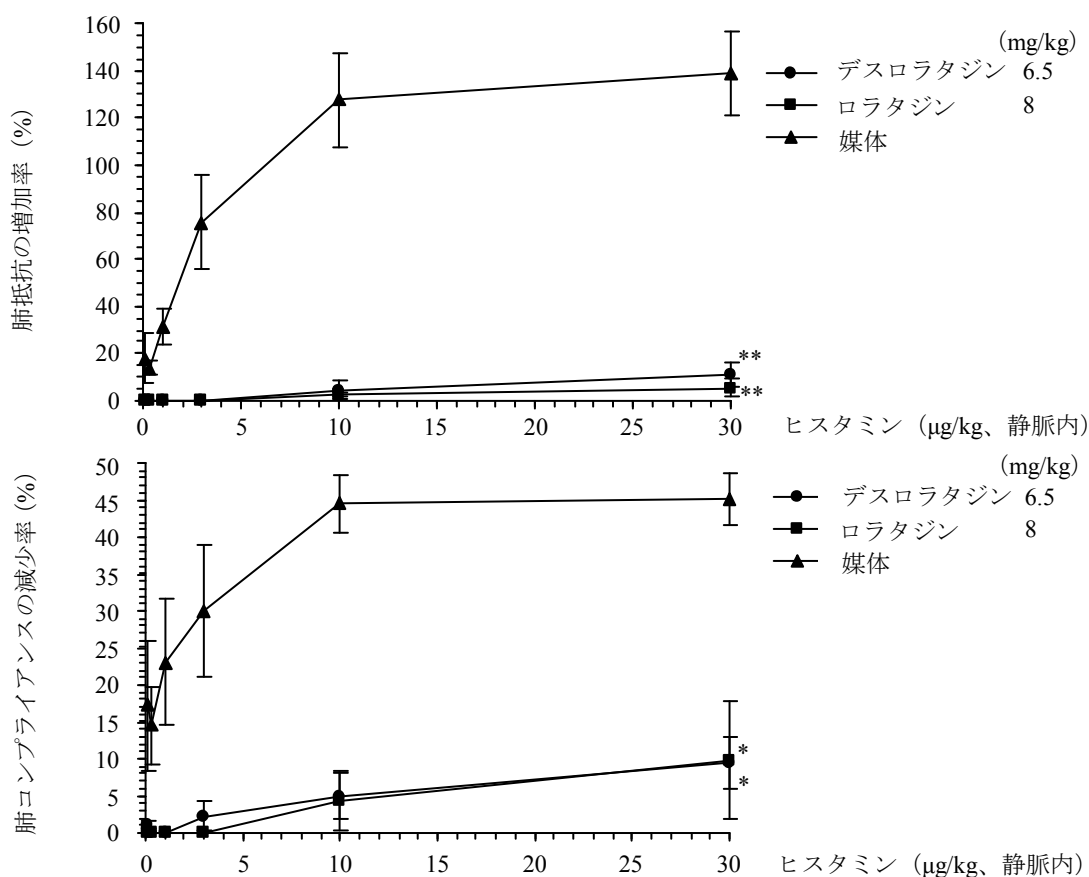


図 2.6.2: 6 カニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用

各点はヒスタミン誘発前値に対する変化率 (%) の平均値 $\pm$ SEM を示す (n = 6)。

* : P<0.01 で媒体対照群に比して有意差あり (反復測定分散分析)。

** : P<0.0001 で媒体対照群に比して有意差あり (反復測定分散分析)。

[資料 4.2.1.1.4: D28097] (評価資料)、5 頁の Figure 1 及び 6 頁の Figure 2 を変更して示した。

2.6.2.2.3 作用の持続性

モルモットにデスロラタジン又はロラタジンを経口投与したときの、ヒスタミン誘発致死に対する防御作用の持続時間について検討した。

方法

モルモットに被験薬物の抗ヒスタミン作用を示す用量 (ED_{50} 値) の約3倍量の被験薬物を単回経口投与し、1～24時間後にヒスタミン二塩酸塩1.1 mg/kg を静脈内投与し、致死防御率を求めた。

成績

成績を[表2.6.2: 6]に示す。デスロラタジン及びロラタジンは24時間にわたって致死防御作用を示し、その持続作用は両薬物で類似していた。

表 2.6.2: 6 モルモットのヒスタミン誘発致死に対する防御作用の持続時間

薬物	用量 (mg/kg、経口)	n	致死防御率 (%)				
			1時間後	4時間後	8時間後	18時間後	24時間後
デスロラタジン	0.5	5	100	100	100	60	40
ロラタジン	1	5	80	100	100	80	60

[資料4.2.1.1.3: PD02] (ロラタジン申請時提出評価資料)、349頁の Table 4を変更して示した。

2.6.2.2.4 作用の発現時間

モルモットにデスロラタジン又はロラタジンを急速静脈内投与したときの、抗ヒスタミン作用の発現時間を検討した。

方法

麻酔モルモットにデスロラタジン (0.1～1 mg/kg)、ロラタジン (0.3～3 mg/kg) 又は媒体 (DMSO) を急速静脈内投与し、2、10、30及び60分後にヒスタミン10 µg/kg を急速静脈内投与した。人工呼吸下での吸気時の圧を圧トランスデューサーで測定し、媒体対照群に対する抑制率を求め、 ED_{50} 値を算出した (直線回帰分析法)。

成績

成績を[表2.6.2: 7]に示す。デスロラタジンでは、静脈内投与直後に抗ヒスタミン作用の発現がみられ、投与2分後の ED_{50} 値は0.27 mg/kg であった。さらに、10、30及び60分後の ED_{50} 値は、それぞれ0.16、0.11及び0.11 mg/kg に低下し、60分後まで抗ヒスタミン作用の増強がみられた。また、ロラタジンを静脈内投与した2分後の ED_{50} 値は2.3 mg/kg であり、60分後では0.41 mg/kg となった。このように、いずれの薬物も投与直後より抗ヒスタミン作用を示した。なお、ロラタジンは静脈内投与2分後での ED_{50} 値が高値であったが、これはロラタジンがその活性代謝物であるデスロラタジンに代謝されるのに時間がかかったためと考えられた。

表 2.6.2: 7 モルモットのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用の発現時間

薬物	ED ₅₀ 値 (mg/kg、静脈内)			
	2分後	10分後	30分後	60分後
デスロラタジン	0.27	0.16 [†]	0.11 [†]	0.11 [†]
ロラタジン	2.3 [‡]	0.94	0.58	0.41 [§]

[†]: 0.1 及び 0.3 mg/kg のデータより算出した。
[‡]: 1 及び 3 mg/kg のデータより算出した。
[§]: 0.3 及び 1 mg/kg のデータより算出した。
 [資料 4.2.1.1.5: D26677] (ロラタジン申請時提出評価資料)、4 頁の TABLE 1 を変更して示した。

2.6.2.2.5 アレルギー性炎症に対する作用

アレルギー性疾患の病態形成過程には、ヒスタミンと共に各種ケミカルメディエーター及びサイトカインが、また肥満細胞に加えて好酸球、好塩基球、血管内皮細胞、気道上皮細胞等の多くの細胞が関与している。デスロラタジンのアレルギー性炎症に対する作用として、ケミカルメディエーター遊離、炎症性サイトカイン産生及び接着因子の発現に対する作用を検討した成績が報告されている。

2.6.2.2.5.1 ケミカルメディエーター遊離に対する作用

2.6.2.2.5.1.1 各種刺激によるヒスタミン遊離に対する作用

ヒト末梢血白血球を抗原等で刺激したときの、ヒスタミン遊離に対するデスロラタジンの作用を検討した報告を以下に示す。

方法

花粉症又は非花粉症由来ヒト末梢血白血球を、0.003%ヒト血清アルブミン及び0.1%グルコース添加 PIPES (1,4-piperazinediethanesulfonic acid) 緩衝塩溶液中で、種々の濃度の被験薬物又は媒体 (同塩溶液) とともに37℃にて10分間インキュベート後、花粉症由来細胞を抗原 (オオアワガエリ花粉抗原抽出液) により、非花粉症由来細胞を抗 IgE 抗体、Con A、fMLP、TPA 又は A23187 により37℃にて40分間刺激した。ヒスタミン量を蛍光法により測定し、非刺激時の細胞内全ヒスタミン量から自然遊離ヒスタミン量を引いた値を基に、各種刺激時のヒスタミン遊離率を求めた。被験薬物非添加時及び添加時のヒスタミン遊離率から、被験薬物の抑制率 (%) を算出した。被験薬物非添加時のヒスタミン遊離率が30%以上の実験結果を、被験薬物の最大抑制率 (%) 及び30%抑制濃度 (IC₃₀値) の算出に用いた。

成績

成績を[表2.6.2: 8]に示す。デスロラタジンは各種刺激に対するヒスタミン遊離を抑制し、そのIC₃₀値は5.5～60.2 µM (1.7～18.7 µg/mL) であった。

表 2.6.2: 8 ヒト末梢血白血球からの各種刺激によるヒスタミン遊離に対する
デスロラタジンの作用

刺激（濃度）	ヒスタミン遊離率が30% 以上の実験回数の割合 [†]	最大抑制率（%） [‡]	IC ₃₀ 値（μM） [§] [μg/mL]
抗原（100 SQ/mL）	24/24	69 ± 5	5.5 ± 1.1 [1.7]
抗 IgE 抗体（100 IU/mL）	18/22	68 ± 3	8.2 ± 1.2 [2.5]
Con A（10 μg/mL）	12/22	62 ± 6	4.8 ± 1.4 [1.5]
fMLP（1 μM）	11/22	22 ± 7	60.2 ± 1.2 [18.7]
TPA（10 ng/mL）	9/22	21 ± 9	27.6 ± 1.7 [8.58]
A23187（100 ng/mL）	22/22	60 ± 4	11.1 ± 1.2 [3.45]
[†] ：ヒスタミン遊離率が30%以上の実験結果を被験薬物の最大抑制率（%）及び IC ₃₀ 値の算出に用いた。 [‡] ：各値は最大抑制率（%）の平均値 ± SEM を示す。 [§] ：各値は IC ₃₀ 値の幾何平均値 ± SEM を示す。 A23187：カルシウムイオノフォア A23187、Con A：コンカナバリン A、fMLP：N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine、IU：international unit、SQ：standardized quality、TPA：12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate [資料4.2.1.1.6: PD03]（参考資料）、498頁の TABLE I を変更して示した。			

2.6.2.2.5.1.2 IgE 受容体の架橋によるヒスタミン遊離、並びにロイコトリエン C₄及びプロスタグランジン D₂産生に対する作用

ヒト肥満細胞を抗 IgE 受容体抗体で刺激したときの、ヒスタミン遊離、並びにロイコトリエン C₄（LTC₄）及びプロスタグランジン D₂（PGD₂）産生に対するデスロラタジンの作用を検討した報告を以下に示す。

方法

ヒト肺組織由来肥満細胞（約3×10⁴個、純度16%～46%）を PIPES 緩衝塩溶液中で種々の濃度の被験薬物又は媒体（同塩溶液）とともに37℃にて15分間インキュベートし、ヒト高親和性 IgE 受容体（FcεRI）に対するモノクローナル抗体（1 μg/mL）により37℃にて20分間刺激した。ヒスタミン遊離を蛍光法により、LTC₄及び PGD₂産生を放射免疫測定法により測定した。

成績

成績を[表2.6.2: 9]に示す。デスロラタジンは抗 IgE 受容体抗体によるヒスタミン遊離、並びに LTC₄及び PGD₂産生に対して、約10 μM（3.1 μg/mL）以上で抑制傾向を示した。

表 2.6.2: 9 ヒト肥満細胞からの抗 IgE 受容体抗体刺激によるヒスタミン遊離、並びに LTC₄ 及び PGD₂ 産生に対する作用

デスロラタジン (μ M)	実験1		実験2			実験3		
	ヒスタミン	LTC ₄	ヒスタミン	LTC ₄	PGD ₂	ヒスタミン	LTC ₄	PGD ₂
0	27	41.2	45	82.5	63.8	24	48.9	52.6
3	25	40.2	45	76.2	52.1	21	46.1	45.1
10	16	36.1	40	64.2	48.2	21	37.2	28.4
30	17	27.3	38	51.6	25.6	11	26.4	23.5
100	12	18.5	23	32.4	18.7	6	14.7	15.7

各値は、それぞれヒスタミン遊離率 (%)、並びに LTC₄ 及び PGD₂ の産生量 (ng/10⁶細胞) の平均値を示す (n = 2~3)。
[資料4.2.1.1.7: PD04] (参考資料)、564頁の Table 3 を変更して示した。

2.6.2.2.5.2 炎症性サイトカインの産生に対する作用

各種炎症細胞からのインターロイキン (IL) -6、IL-8、IL-4 及び IL-13 産生に対するデスロラタジンの作用を検討した報告を以下に示す。

方法

IL-6 及び IL-8 の産生：HMC-1 細胞 (ヒト肥満細胞由来細胞株、1×10⁶個/mL) 及び KU812 細胞 (ヒト好塩基球由来細胞株、1×10⁶個/mL) を、それぞれ 10% ウシ胎児血清 (FCS) 添加 Iscove 培地及び 15% FCS 添加 RPMI-1640 培地中で種々の濃度の被験薬物又は媒体 (DMSO) とともに 1 時間インキュベート後、TPA (25 ng/mL) 及び A23187 (5×10⁻⁷ M) により 24 時間共刺激した。上清中の IL-6 及び IL-8 の濃度を ELISA 法 (酵素免疫測定法) により測定した。

IL-4 及び IL-13 の産生：ヒト末梢血好塩基球 (1~5×10⁵個) を 5% FCS 添加 Iscove 改変 Dulbecco 培地中で種々の濃度の被験薬物又は媒体 (DMSO) とともに 37℃ にて 15 分間インキュベート後、抗 IgE 抗体 (10~20 ng/mL) 又はカルシウムイオノフォアであるイオノマイシン (500 ng/mL) により 37℃ にて IL-4 産生の場合 4 時間、IL-13 の場合 18 時間刺激した。上清中の IL-4 及び IL-13 の濃度を ELISA 法により測定した。

成績

IL-6 及び IL-8 の産生：IL-6 及び IL-8 産生についての成績を [表 2.6.2: 10] に示す。デスロラタジンは 10 nM (3.1 ng/mL) で、HMC-1 及び KU812 細胞からの TPA/A23187 による IL-6 産生を、それぞれ 44% 及び 38% 抑制し、IL-8 産生を 48% 及び 42% 抑制した。また、デキサメタゾンは 10 nM (3.9 ng/mL) で両細胞からの IL-6 及び IL-8 産生を 52%~71% 抑制した。

IL-4 及び IL-13 の産生：IL-4 産生についての成績を [図 2.6.2: 7] に示す。デスロラタジンは 100 nM (31 ng/mL) 以上で、純度 3%~55% の好塩基球からの抗 IgE 抗体による IL-4 産生に対して抑制傾向を示した。IL-13 産生についての成績を [図 2.6.2: 8] に示す。デスロラタジンは 100 nM (31 ng/mL) 以上で、純度 20%~84% の好塩基球からの抗 IgE 抗体による IL-13 産生に対して抑制傾向を示したが、純度 6%~11% の好塩基球からの IL-13 産生に対するデスロラタジンの抑制率は低値を示した。また、デスロラタジンは 100 nM (31 ng/mL) 以上で、純度 40%~99% の好塩基球からのイオノマイシンによる IL-13 の産生に対して抑制傾向を示した。

表 2.6.2: 10 ヒト肥満細胞及び好塩基球由来細胞株からの TPA 及び A23187 刺激による IL-6 及び IL-8 産生に対する作用

サイトカイン	薬物	濃度 (nM)	HMC-1細胞		KU812細胞	
			遊離濃度 (ng/mL)	抑制率 (%)	遊離濃度 (ng/mL)	抑制率 (%)
IL-6	媒体	—	2.00 ± 0.19	—	15.50 ± 0.90	—
	デスロラタジン	10	1.12 ± 0.15	44	9.60 ± 0.40	38
	デキサメタゾン	10	0.66 ± 0.03	67	7.30 ± 0.40	52
IL-8	媒体	—	50.00 ± 3.50	—	150.60 ± 7.30	—
	デスロラタジン	10	26.00 ± 3.10	48	87.60 ± 6.80	42
	デキサメタゾン	10	14.50 ± 0.85	71	52.00 ± 6.70	65

[資料4.2.1.1.8: PD05] (参考資料)、274頁の Table 1を変更して示した。

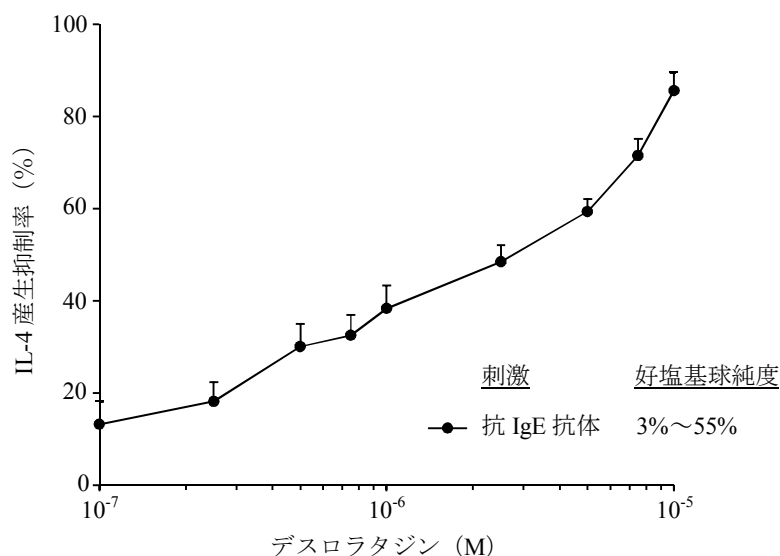


図 2.6.2: 7 ヒト末梢血好塩基球からの抗 IgE 抗体刺激による IL-4 産生に対する作用

各点は IL-4 産生抑制率 (%) の平均値+SEM を示す (n = 5)。

[資料 4.2.1.1.9: PD06] (参考資料)、1371 頁の Fig. 1 の (a) 図を変更し、IL-4 の結果を示した。

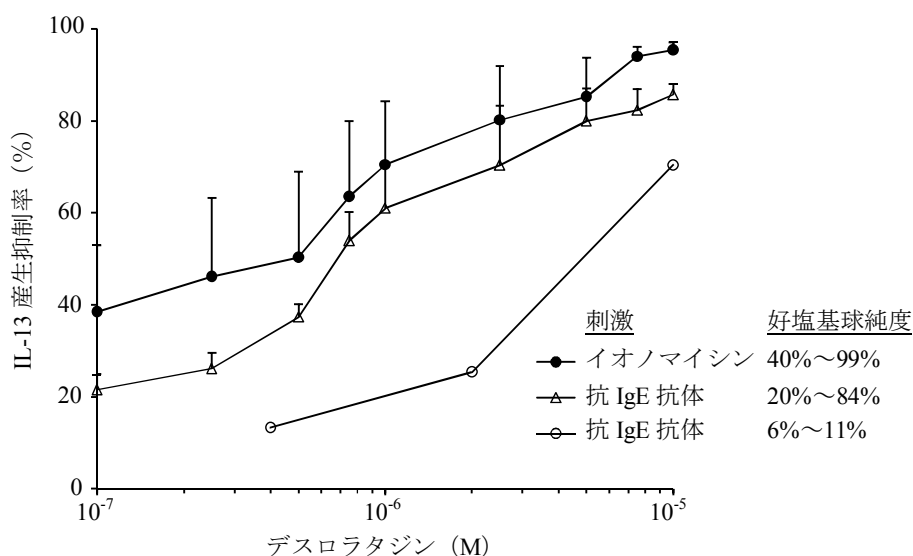


図 2.6.2: 8 ヒト末梢血好塩基球からの抗 IgE 抗体又はイオノマイシン刺激による IL-13 産生に対する作用

各点は IL-13 産生抑制率 (%) の平均値 (n=2) 又は平均値+SEM を示す (n=3)。
[資料 4.2.1.1.9: PD06] (参考資料)、1373 頁の Fig. 3 を変更して示した。

2.6.2.2.5.3 血管内皮細胞の接着因子の発現及び炎症性サイトカインの産生に対する作用

アレルギー性炎症部位では、活性化された血管内皮細胞上に接着因子が誘導され、好酸球等の炎症細胞の接着及び浸潤がみられる。局所で遊離したヒスタミンは、血管内皮細胞に対して接着因子の発現及び各種サイトカインの産生を誘導する[資料4.3: 2][資料4.3: 3][資料4.3: 4]。ヒスタミンによるヒト血管内皮細胞の接着因子の発現及び炎症性サイトカインの産生に対するデスロラタジンの作用を検討した報告を以下に示す。

方法

接着因子の発現：ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC、 1×10^4 個) を 20%FCS 及び内皮細胞増殖サプリメント添加 RPMI-1640 培地中で種々の濃度の被験薬物又は媒体 (デスロラタジンは同培地、ロラタジンは DMSO) とともに 1 時間インキュベート後、 10^{-4} M のヒスタミンで 10 分間刺激した。細胞をグルタルアルデヒドにより固定後、マウス抗 P-セレクチンモノクローナル抗体及び peroxidase 標識抗マウス IgG 抗体を添加した。H₂O₂ 及び o-phenylenediamine を添加後、492 nm の吸光度を測定し、P-セレクチンの発現量を評価した。

炎症性サイトカインの産生：HUVEC (1×10^4 個) を上記の培地中で種々の濃度の被験薬物又は媒体 (同培地) とともに 3 時間インキュベート後、種々の濃度のヒスタミンを添加し、24 時間刺激した。上清中の IL-6 及び IL-8 の濃度を ELISA 法により測定した。

成績

接着因子の発現についての成績を[図2.6.2: 9]に示す。デスロラタジン及びロラタジンは、ヒスタミンによる HUVEC の P-セレクチンの発現を抑制し、それらの IC₅₀値は、それぞれ23及び13 nM

(7.1及び5.0 ng/mL) であった。

IL-6及びIL-8の産生についての成績を、それぞれ[図2.6.2: 10]及び[図2.6.2: 11]に示す。デスロラタジンはヒスタミンによる HUVEC の IL-6及び IL-8の産生をいずれも抑制し、 10^{-4} M のヒスタミン刺激時の IC_{50} 値は、それぞれ2.6 pM (0.81 pg/mL) 及び1 nM (0.31 ng/mL) であった。

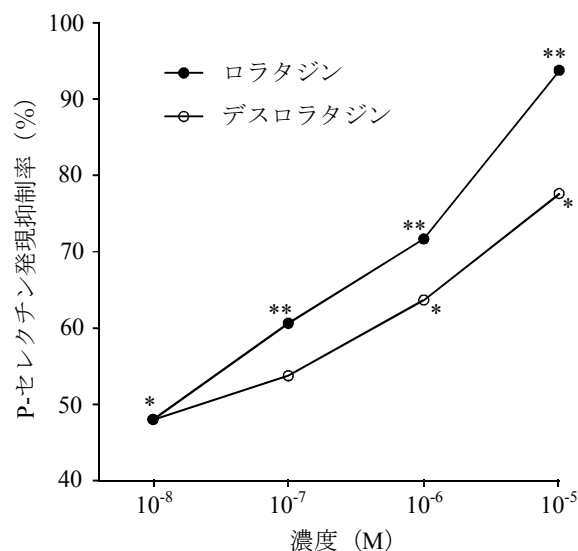


図 2.6.2: 9 HUVEC のヒスタミン刺激による P-セレクトイン発現に対する作用

各点は P-セレクトイン発現抑制率 (%) の平均値を示す (n=5)。

* : P<0.05 で媒体対照群に比して有意差あり。

** : P<0.01 で媒体対照群に比して有意差あり。

[資料 4.2.1.1.10: PD07] (参考資料)、1169 頁の Fig. 2 の (b) 図を変更して示した。

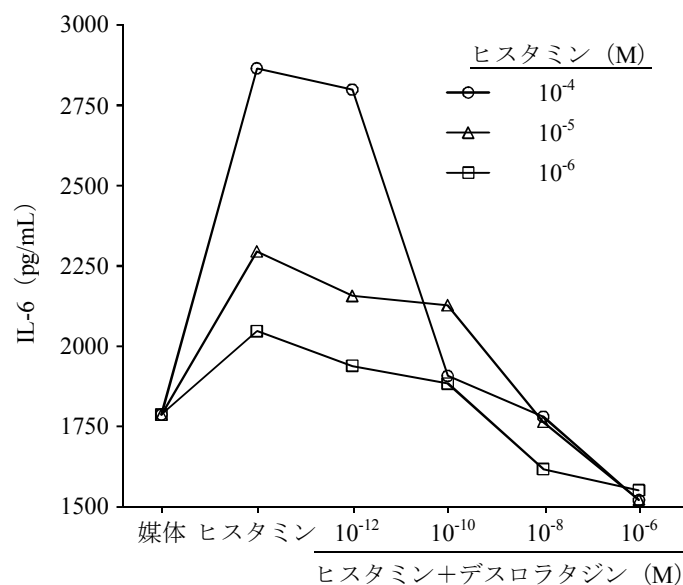


図 2.6.2: 10 HUVEC のヒスタミン刺激による IL-6 産生に対する作用

各点は IL-6 の産生量 (pg/mL) の平均値を示す (n=6)。

[資料 4.2.1.1.10: PD07] (参考資料)、1170 頁の Fig. 3 の (b) 図を変更して示した。

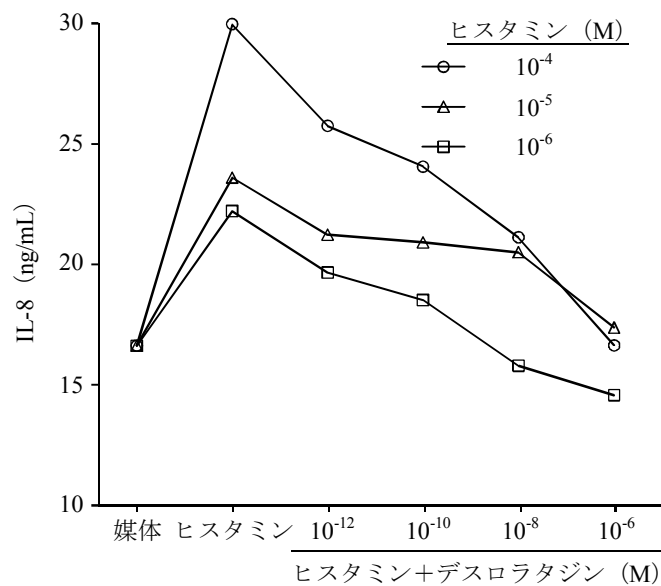


図 2.6.2: 11 HUVEC のヒスタミン刺激による IL-8 産生に対する作用

各点は IL-8 の産生量 (ng/mL) の平均値を示す (n=6)。

[資料 4.2.1.1.10: PD07] (参考資料)、1171 頁の Fig. 4 の (b) 図を変更して示した。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 非鎮静性

薬物の鎮静作用の強さは中枢神経系への移行性及び脳ヒスタミン H_1 受容体との親和性と関連することが報告されている[資料4.3: 5]。モルモットに被験薬物を腹腔内投与した後、摘出した脳のホモジネートに対する 3H -メピラミンの結合に対する阻害作用を検討した。

方法

モルモットに被験薬物を腹腔内投与し、30分後に大脳皮質を摘出した。速やかに脳をホモジネートし、 3H -メピラミン (2 nM) とともに25℃にて15分間インキュベート後、フィルター上に濾取し、膜に結合した放射能を測定した。

成績

成績を[表2.6.2: 11]に示す。デスロラタジン及びロラタジンは脳のヒスタミン H_1 受容体への 3H -メピラミンの結合を阻害しなかった。一方、クロルフェニラミンはデスロラタジン及びロラタジンの1/3用量で 3H -メピラミンの結合を49%阻害した。このことから、クロルフェニラミンと比較してデスロラタジンの中枢神経系への移行性は低く、鎮静作用は弱いことが示唆された。

表 2.6.2: 11 脳ヒスタミン H_1 受容体への 3H -メピラミンの結合に対する作用 (ex vivo)

薬物	用量 (mg/kg)	3H -メピラミン結合 (cpm) [†]	変化率
対照	—	3313 ± 357	—
デスロラタジン	6	3208 ± 610	-3%
ロラタジン	6	3632 ± 349	+10%
クロルフェニラミン	2	1694 ± 488*	-49%

各値は 3H -メピラミンの結合量 (cpm) の平均値 ± SEM 及び媒体対照群に対する変化率 (%) を示す (n=3)。
[†]: 非特異的結合 (1003 cpm) を減じて補正した。
 *: $P < 0.05$ で媒体対照群に比して有意差あり (Duncan の多重範囲検定)。
 [資料4.2.1.2.1: P5094] (ロラタジン申請時提出評価資料)、16頁の TABLE 2 を変更して示した。

2.6.2.3.2 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、イオンチャネル、細胞増殖、酵素等に対するデスロラタジンの阻害作用を検討した。

方法

測定では1 μM (311 ng/mL) 又は10 μM のデスロラタジンを用いた。濃度依存性の検討には0.001 ~ 10 μM のデスロラタジンを用いた。試験を2回実施し、その阻害率の平均値を求めた。

成績

1 μM のデスロラタジンの阻害率を[表2.6.2: 12]及び[表2.6.2: 13]に示す。デスロラタジンは大部分の受容体、イオンチャネル、細胞増殖、酵素等に対して阻害作用を示さなかった。これらのうち、1 μM 濃度で50%以上の阻害作用が認められた試験項目は、ヒスタミン H_1 (中枢及び末梢) 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-HT₇受容体であった (ムスカリン M_3 受容体に対しては42%の阻害)。

表 2.6.2: 12 各種受容体、イオンチャネル、細胞増殖等に対するデスロラタジン (1 μ M) の作用

項目	阻害率 (%)	項目	阻害率 (%)
アデノシン A ₃	17	イミダゾール I ₂ (中枢)	4
アドレナリン α_{1A}	21	インターフェロン γ (IFN- γ)	14
アドレナリン α_{2A}	-5	インターロイキン6 (IL-6)	2
アドレナリン β_1	21	インターロイキン8 (IL-8)	18
アドレナリン β_2	15	ロイコトリエン B ₄ (LTB ₄)	-9
アドレナリン β_3	-1	ロイコトリエン D ₄ (LTD ₄)	-20
アンギオテンシン (AT ₁)	7	ムスカリン M ₁	66
ブラジキニン B ₁	8	ムスカリン M ₂	91
ブラジキニン B ₂	15	ムスカリン M ₃	42
カルシトニン	-11	ムスカリン M ₄	73
L型 Ca ²⁺ チャネル (ジヒドロピリジン結合部位)	12	ムスカリン M ₅	66
N型 Ca ²⁺ チャネル	11	ニューロキニン NK ₁	23
カンナビノイド CB ₁	15	ニューロキニン NK ₂	22
カンナビノイド CB ₂	-5	ニューロペプチド Y ₁ (NPY ₁)	13
コレシストキニン CCK _A	17	K ⁺ チャネル (ATP 感受性 K _{ATP})	-11
コレシストキニン CCK _B	-9	セロトニン (5-HT _{1A})	12
ドパミン D ₁	16	セロトニン (5-HT ₆)	34
ドパミン D _{2S}	34	セロトニン (5-HT ₇)	74
ドパミン D ₃	42	シグマ 1	-1
ドパミン D _{4.2}	18	シグマ 2	20
ドパミン D _{4.4}	13	腫瘍壊死因子 α (TNF- α)	-12
ドパミン D _{4.7}	42	血管作動性腸ポリペプチド (VIP ₁)	-10
ドパミン D ₅	18	ドパミン取込み (取込み阻害)	13
エンドセリン ET _B	13	ドパミン取込み (細胞毒性)	-11
上皮増殖因子 (EGF)	-5	LPS 刺激リンパ球増殖 (B 細胞)	-40
GABA _A (アゴニスト結合部位)	-2	B 細胞 (細胞毒性、脾細胞)	-2
GABA _B	14	Con A 刺激リンパ球増殖 (T 細胞)	2
グルココルチコイド	-12	T 細胞 (細胞毒性、胸腺)	-8
ヒスタミン H ₁ (中枢)	100	NF-AT 転写活性	9
ヒスタミン H ₁ (末梢)	75	NF-AT 転写活性 (細胞毒性、Jurkat 細胞)	2
ヒスタミン H ₂	59	NF- κ B 転写活性	0
ヒスタミン H ₃	-5	NF- κ B 転写活性 (細胞毒性、Jurkat 細胞)	4

各値は阻害率 (%) の平均値を示す (n=2)。

Con A : concanavalin A、GABA : γ -aminobutyric acid、LPS : lipopolysaccharide、NF-AT : nuclear factor of activated T cells、NF- κ B : nuclear factor-kappa B

[資料4.2.1.2.2: D28718] (参考資料)、8~11頁の TABLE を変更して示した。

表 2.6.2: 13 各種酵素活性に対するデスロラタジン (1 μ M) の作用

項目	阻害率 (%)	項目	阻害率 (%)
アセチル CoA 合成酵素	-2	ホスホジエステラーゼ1	6
アセチルコリンエステラーゼ	-3	ホスホジエステラーゼ2	-20
アシル CoA-コレステロールアセチル基 転移酵素	-8	ホスホジエステラーゼ3	-14
アルドースリダクターゼ	-4	ホスホジエステラーゼ4	14
H ⁺ /K ⁺ ATP アーゼ (胃)	-12	ホスホジエステラーゼ5	6
カルパイン	-20	ホスホリパーゼ A ₂ (膵臓)	24
炭酸脱水酵素	38	中性エンドペプチターゼ	-2
カテプシン G	-3	エラスターゼ	-6
コリンアセチル基転移酵素	-21	Ca ²⁺ /カルモジュリン依存性プロテインキ ナーゼ II	3
コラゲナーゼIV	-19	EGF 受容体型チロシンキナーゼ	-2
シクロオキシゲナーゼ1	-2	p59fyn チロシンキナーゼ	7
シクロオキシゲナーゼ2	2	HER2チロシンキナーゼ	1
ミエロペルオキシダーゼ	-12	プロテインキナーゼ A (非選択的)	9
HMG-CoA リダクターゼ	-12	プロテインキナーゼ C (非選択的)	6
β -ラクタマーゼ	-4	カルシニューリン (蛋白質リン酸化酵素 2B)	6
ロイコトリエン A ₄ 加水分解酵素	-10	CD45チロシンホスファターゼ	23
ロイコトリエン C ₄ 合成酵素	7	蛋白質リン酸化酵素1B	16
ペルオキシダーゼ (脂質)	2	蛋白質リン酸化酵素1C	9
5-リボキシゲナーゼ	-13	蛋白質リン酸化酵素 (T 細胞)	11
15-リボキシゲナーゼ	10	スーパーオキシドジスムターゼ	7
モノアミンオキシダーゼ A (MAO _A)	0	トロンボキサン合成酵素	25
モノアミンオキシダーゼ B (MAO _B)	2	チロシンヒドロキシラーゼ	-6
一酸化窒素合成酵素 (構成型)	2	キサンチンオキシダーゼ	0
一酸化窒素合成酵素 (誘導型)	-5	—	—

各値は阻害率 (%) の平均値を示す (n=2)。
 EGF : epidermal growth factor、HER2 : human epidermal growth factor receptor type 2、HMG-CoA : 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl
 coenzyme A
 [資料4.2.1.2.2: D28718] (参考資料)、7~8頁の TABLE を変更して示した。

2.6.2.3.3 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

デスロラタジン1 μM で50%以上の阻害作用を示したムスカリン及びヒスタミンの各サブタイプ受容体に対するデスロラタジンの親和性について検討した。

各サブタイプ受容体を含む膜標品に対する放射性リガンド結合試験からデスロラタジンの IC_{50} 値を求め、放射性リガンドと受容体の K_D 値より、デスロラタジンの各受容体に対する K_i 値を算出した。成績を[表2.6.2: 14]に示す。ムスカリンの各サブタイプ受容体及びヒスタミン H_2 受容体に対するデスロラタジンの K_i 値は47~353 nM (15~110 ng/mL) であり、モルモット脳ヒスタミン H_1 受容体に対する K_i 値は5.7 nM (1.8 ng/mL)、肺ヒスタミン H_1 受容体に対する K_i 値は13 nM (4 ng/mL) であった。

表 2.6.2: 14 デスロラタジンのムスカリン及びヒスタミンの各サブタイプ受容体に対する K_i 値

受容体の種類		K_i 値 (nM)
ムスカリン	M_1 受容体 (ヒト遺伝子組換え標品)	50
	M_2 受容体 (ヒト遺伝子組換え標品)	47
	M_4 受容体 (ヒト遺伝子組換え標品)	104
	M_5 受容体 (ヒト遺伝子組換え標品)	320
ヒスタミン	H_1 受容体 (モルモット脳)	5.7
	H_1 受容体 (モルモット肺)	13
	H_2 受容体 (モルモット線条体)	353
[資料4.2.1.1.3: PD02] (ロラタジン申請時提出評価資料)、350頁の Table 6を変更して示した。		

2.6.2.3.4 抗コリン作用

デスロラタジンは、ヒスタミン H_1 受容体だけでなく、ムスカリンの各サブタイプ受容体に対しても親和性を示した[表2.6.2: 14]。このことから、デスロラタジンの抗コリン作用について種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を行った。

2.6.2.3.4.1 *In vitro* 抗コリン作用

ラット摘出子宮及び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阻害活性を検討した ([資料4.2.1.1.3: PD02]、ロラタジン申請時提出評価資料)。ラットの子宮収縮に対して、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[表2.6.2: 15]。モルモット回腸の収縮に対しては、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。これらの結果より、デスロラタジンの抗コリン作用は、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。デスロラタジンの臨床推奨用量 (5 mg/day) を日本人健康被験者へ単回投与したときの血漿中の最大濃度 (C_{max} = 3.55 ng/mL) と比べて、デスロラタジンの摘出子宮での抗コリン作用を示す濃度は55倍、摘出回腸での作用を示す濃度は1.1倍であった。

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するデスロラタジンの影響を検討した ([資料4.2.1.2.3: P5950]、評価資料)。デスロラタジンの pA_2 値は6.81 (155 nM、48 ng/mL) であった[表2.6.2: 15]。この値は、デスロラタジンの血漿中最大濃度 (3.55 ng/mL) と比べて14倍

高値であった。ロラタジン及びテルフェナジンは10 μ M で活性はみられず (pA_2 値<5)、一方、アトロピンの pA_2 値は9.03であった。ジフェンヒドラミンの pA_2 値は6.73 (186 nM、47.5 ng/mL) であり、実際の臨床使用での血漿中濃度 (66 ng/mL) [資料4.3: 6]と同程度の値であった。したがって、デスロラタジンの右心房でみられた抗コリン作用は、ジフェンヒドラミンと比べて、臨床上影響は少ないと考えられた。

表 2.6.2: 15 *In vitro* 抗コリン作用

薬物	抗コリン作用 (pA_2 値)		
	ラット子宮 (n=5)	モルモット回腸 (n=5)	モルモット右心房 (n=5~8)
デスロラタジン	6.2 $\pm$ 0.2	7.9 $\pm$ 0.06	6.81 $\pm$ 0.08
ロラタジン	5.3 $\pm$ 0.2	6.1 $\pm$ 0.08	<5 [†]
テルフェナジン	NT	6.6 $\pm$ 0.05	<5 [†]
アトロピン	8.0 $\pm$ 0.2	8.5 $\pm$ 0.08	9.03 $\pm$ 0.11
ジフェンヒドラミン	NT	NT	6.73 $\pm$ 0.10

各値は pA_2 の平均値 $\pm$ SEM を示す。
[†]: 10 μ M で作用なし。
 NT: 未実施。
 [資料4.2.1.1.3: PD02] (ロラタジン申請時提出評価資料) の350頁の Table 7及び[資料4.2.1.2.3: P5950] (評価資料) の12頁の Table 1を変更して示した。

2.6.2.3.4.2 *In vivo* 抗コリン作用

デスロラタジンの中枢神経系への影響を評価する安全性薬理試験として、マウスへデスロラタジンを単回経口投与して、行動、神経及び自律神経機能に及ぼす影響を Irwin の変法により検討した ([資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料)。デスロラタジンを300 mg/kg までマウスに単回経口投与すると、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、抗コリン作用が示唆された[2.6.2.4.1.1 項]。一方、フィゾスチグミン (コリンエステラーゼ阻害薬) 誘発致死試験では、デスロラタジンは300 mg/kg (単回経口投与) まで抑制作用を示さなかった ([資料4.2.1.2.4: D18275]、評価資料)。

別のマウス *in vivo* 試験の報告では、デスロラタジン (0.01、0.1、1.0、5.0 mg/kg) をマウスへ単回腹腔内投与すると、オキソトレモリン (非選択的ムスカリン受容体作動薬) で誘導される振戦を、デスロラタジンは最高用量の5.0 mg/kg で約30%阻害を示したが、1.0 mg/kg 以下の用量では有意な変化を示さなかった ([資料4.2.1.2.5: PD08]、参考資料)。また、デスロラタジンは最高用量である5.0 mg/kg まで、オキソトレモリンで同時に誘導される流涎及び流涙を阻害しなかった。しかし、急速に血圧を上昇させて血液脳血関門を開かせるフェニレフリンでマウスを前処理した場合、デスロラタジン1.0 mg/kg はオキソトレモリン誘導の振戦を60%阻害した。

以上の結果から、デスロラタジンは抗ヒスタミン作用を示す用量を超える高用量において抗コリン作用を示し、また、血液脳関門が障害を受けたときに中枢系のムスカリン受容体が関与する抗コリン作用を示すことが示唆された。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験では、デスロラタジンの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系についてのコアバッテリー試験に加えて、胃腸管系及び腎・泌尿器系についての試験を実施した。さらに代謝物についての試験も実施した。

2.6.2.4.1 中枢神経系への影響

2.6.2.4.1.1 マウス中枢神経系への影響

マウスにデスロラタジンを単回経口投与（30、100、300 mg/kg）して、行動、神経及び自律神経機能に及ぼす影響（Irwin 変法）を検討した（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）。デスロラタジンの最高投与用量である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。

さらにデスロラタジンの中枢神経機能への影響及び鎮静作用の有無を調べるため、中枢性の抑制作用を有する薬物（ジアゼパム）や鎮静性の抗ヒスタミン薬 [ジフェンヒドラミン、アザタジン（本邦では未承認薬）] に対して感受性を示す電撃誘発痙攣、酢酸ライジング及びフィゾスチグミン（コリンエステラーゼ阻害薬）誘発致死の3種類の試験を実施した（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）（[資料4.2.1.2.4: D18275]、評価資料）。その成績を[表2.6.2: 16]に示す。電撃誘発痙攣試験では、デスロラタジンを160 mg/kg 経口投与しても痙攣抑制作用を示さなかった。酢酸ライジング試験では、デスロラタジンは抗ヒスタミン作用[2.6.2.2.2.2 項]を示す約1000倍の用量である160 mg/kg の経口投与により抑制作用を示した（ED₅₀=147 mg/kg）。一方、陽性対照薬であるアザタジンのED₅₀値は4.8 mg/kg であった。フィゾスチグミン誘発致死試験では、デスロラタジンは300 mg/kg（経口投与）まで抑制作用を示さなかった。一方、アザタジンは抑制作用を示し、ED₅₀値は2.2 mg/kg であった。

表 2.6.2: 16 マウスの電撃誘発痙攣、酢酸ライジング及びフィゾスチグミン誘発致死に対するデスロラタジンの影響

薬物 [†]	ED ₅₀ (mg/kg)（単回経口投与）		
	電撃誘発痙攣	酢酸ライジング	フィゾスチグミン誘発致死
デスロラタジン	>160 [‡]	147 ^{‡§}	>300
アザタジン	>80	4.8	2.2

[†] : 10匹/群にて投与
[‡] : 320 mg/kg の投与により、電撃誘発痙攣では2/10匹、酢酸ライジングでは3/10匹が死亡したため、死亡例のみられない最高用量は160 mg/kg であった。
[§] : 80 mg/kg 群では0/10匹（抑制率0%）、160mg/kg 群は6/10匹（抑制率60%）の抑制作用発現から算出した。
^{||} : 80 mg/kg 投与以下では死亡例なし。
 [資料4.2.1.2.4: D18275]（評価資料）の10頁の Table 3より変更して示した。

2.6.2.4.1.2 ラット中枢神経系への影響

ラットの行動、神経及び自律神経機能に及ぼすデスロラタジン（単回経口投与：1、4、12 mg/kg）の影響（Irwin 変法）を検討した（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）。デスロラタジンは、最高投与用量の12 mg/kg まで、行動、神経及び自律神経機能に有意な変化を示さなかった。

2.6.2.4.1.3 モルモット脳波への影響

モルモットの脳波に及ぼす種々の抗ヒスタミン薬の影響を検討した（[資料4.2.1.3.2: PD10]、ロラタジン申請時提出評価資料）。この試験では、鎮静性抗ヒスタミン薬としてプロメタジン及びジフェンヒドラミン、非鎮静性抗ヒスタミン薬としてロラタジンをを用いた。デスロラタジンを直接投与していないが、投与したロラタジンとその活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度を測定した。

ウレタン麻酔下のモルモットに、プロメタジン（0.03～0.3 mg/kg）、ジフェンヒドラミン（0.1～0.3 mg/kg）又はロラタジン（3～100 mg/kg）を静脈内投与して、振幅統合型脳波（integrated EEG amplitude）の変化を媒体対照群（プロメタジン及びジフェンヒドラミンは生理食塩液、ロラタジンはメチルセルロース）と比較した。その結果、プロメタジン及びジフェンヒドラミンは、それぞれ0.03及び0.1 mg/kg の低用量で、投与10分後には有意な脳波の活動抑制を引き起こした。一方、ロラタジンは100 mg/kg の高用量でも投与30分後まで脳波の活動抑制はみられなかった。ロラタジンの100 mg/kg を投与したときの投与30分後のデスロラタジンの血漿中濃度は1,460 ng/mL になり、これは臨床推奨用量（5 mg）の C_{max} （3.55 ng/mL）の400倍以上の濃度に相当した。

以上の中枢神経系に対する試験では、デスロラタジンには明確な中枢性の作用は認められなかった。この理由としては、デスロラタジンは中枢系にほとんど移行せず、そのため脳のヒスタミン H_1 受容体へ結合しなかったためと考えられた。実際、モルモットの *ex vivo* の受容体結合試験から、デスロラタジンを腹腔内投与しても中枢への移行性はクロルフェニラミンと比較して低いことが示唆されている[2.6.2.3.1 項]。

2.6.2.4.2 心血管系への影響

2.6.2.4.2.1 *In vitro* 試験

2.6.2.4.2.1.1 K^+ チャネル

hERG 遺伝子を発現させた *Xenopus oocytes*（アフリカツメガエル卵母細胞）を用いて、hERG チャネル（急速活性型遅延整流カリウムチャネル： I_{Kr} ）を通る K^+ 電流に及ぼすデスロラタジン及びロラタジンの影響を検討した（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）。デスロラタジン及びロラタジンは10 nM～1 μ M の濃度（デスロラタジン：3.1～311 ng/mL、ロラタジン：3.8～383 ng/mL）で hERG チャネルを阻害せず、より高濃度である3～10 μ M（デスロラタジン：0.9～3.1 μ g/mL、ロラタジン：1.1～3.8 μ g/mL）で10%～15%の阻害を示した。IC₅₀値は求められな

かった。一方、テルフェナジン及びキニジンの IC_{50} 値は、それぞれ82及び167 nM であった。

モルモット及びラットの心室筋細胞を用いて、ラット及びモルモットの内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1})、ラット一過性外向き K^+ 電流 (I_{to})、ラット維持成分の外向き K^+ 電流 (I_{ped})、及びモルモット遅延整流 K^+ 電流 (緩徐型: I_{Ks}) に対するデスロラタジンの影響を検討した結果が報告されている ([資料4.2.1.3.3: PD11]、ロラタジン申請時提出参考資料)。デスロラタジンは、いずれの K^+ チャンネルに対しても1 μ M (311 ng/mL) までの濃度で明らかな影響を及ぼさなかった (阻害率は<20%)。

ヒト心臓由来 Kv1.5遺伝子 (HK2) を発現させた HEK293細胞の Kv1.5電流に対して、ロラタジンの IC_{50} 値は808 nM (309 ng/mL)、デスロラタジンの IC_{50} 値は5.6 μ M (1.7 μ g/mL) で阻害することが報告されている (テルフェナジンの IC_{50} 値は約400 nM) ([資料4.2.1.3.4: PD12]、参考資料)。また、デスロラタジンはヒト Kv1.5を発現させたマウス Ltk細胞の Kv1.5電流を12.5 μ M (3.9 μ g/mL) の K_D 値で阻害することが報告されている ([資料4.2.1.3.5: PD13]、参考資料)。ロラタジンの K_D 値は1.2 μ M [資料4.3: 7]、テルフェナジンは0.88 μ M [資料4.3: 8]と報告されており、デスロラタジンはそれらの薬物よりも約10-15倍弱いと考えられた。

ウサギの心室筋細胞を用いて、 I_{K1} 及び I_{Kr} に対するデスロラタジン (IN-0133) 及びロラタジン (IN-0132) の影響を検討した ([資料4.2.1.3.6: 30418]、参考資料)。10 μ M (3.1 μ g/mL) のデスロラタジンは I_{K1} に対して影響を及ぼさなかった。一方、ロラタジンは8 μ M (3.1 μ g/mL) で I_{K1} を阻害した。 I_{Kr} に対しては、デスロラタジンは5 μ M (1.6 μ g/mL)、ロラタジンは8.7 μ M (3.3 μ g/mL) で50%の阻害を示した。本試験において、デスロラタジン及びロラタジンに Na^+ 電流への影響が示唆されたため、ウサギの心室筋細胞を用いて、 Na^+ 電流に対する作用を検討した ([資料4.2.1.3.7: 30417]、参考資料)。10 μ M のデスロラタジン (3.1 μ g/mL、IN-0133) 及びロラタジン (3.8 μ g/mL、IN-0132) は Na^+ 電流を阻害した。デスロラタジンの Na^+ 電流に対する作用については、10 μ M (3.1 μ g/mL) より低濃度での検討はしなかった。

2.6.2.4.2.1.2 モルモット心室乳頭筋の活動電位

モルモット摘出心室乳頭筋の活動電位に対するデスロラタジン (10~100 μ M、3.1~31 μ g/mL) の影響を検討した ([資料4.2.1.3.8: 37646]、ロラタジン申請時提出参考資料)。活動電位持続時間 (APD) は、デスロラタジン (IN-0133) の最高濃度の100 μ M (31 μ g/mL) でも変化は認められなかった。一方、活動電位最大立ち上がり速度 (V_{max}) は、30 μ M (9.3 μ g/mL) 以上の濃度で減少した (1Hz の電気刺激下)。この V_{max} の減少は、電気刺激頻度が高いほど大きかった。

2.6.2.4.2.1.3 ウサギ摘出心臓の心電図

ウサギ摘出心臓を用いたランゲンドルフ灌流心実験法により、デスロラタジン及びロラタジン添加後3時間までの心電図を計測して、QT、QRS 及び JT 間隔への影響を検討した ([資料4.2.1.3.9: 30523]、参考資料)。デスロラタジンを30分灌流後には QT 間隔の延長がみられた。この延長作用は5 μ M (1.6 μ g/mL) で明らかとなり、10 μ M (3.1 μ g/mL) では統計学的に有意であった。一方、ロラタジンは50 μ M (19 μ g/mL) でも変化はなかった。デスロラタジン (10 μ M、3.1 μ g/mL) の

QT 延長作用は、灌流100分間を通して経時的に増加した。心電図波形の評価から、この QT 延長は QRS 群の増大によるものであり、デスロラタジンは0.5 μM (155 ng/mL) 以上の濃度で QRS 群を増大させるが、JT 間隔に有意な変化はなかった。デスロラタジン濃度を0.2 μM (62 ng/mL) に下げると、3時間の灌流後でも QRS、QT 及び JT 間隔に変化はみられなかった。

結論として、デスロラタジンは $\leq 0.2 \mu\text{M}$ (62 ng/mL) (3時間後まで灌流) 及び $\leq 1 \mu\text{M}$ (311 ng/mL) (30分間灌流) では、心電図への有意な作用は認められなかった。JT 間隔に対しては10 μM (3.1 $\mu\text{g/mL}$) でも変化はなかった。これらの有意な変化を示したデスロラタジンの濃度は、臨床推奨用量 (5 mg/day) でのヒト血漿中濃度 (C_{max} =3.55 ng/mL) と比べ高値であった。

2.6.2.4.2.2 *In vivo* 試験

2.6.2.4.2.2.1 ラット心血管系への影響

拘束覚醒ラットにデスロラタジン (4、12 mg/kg) を単回経口投与した際の血圧、心拍数及び心電図への影響を投与8時間後まで検討した ([資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料)。媒体 (メチルセルロース) 対照群と比べ、デスロラタジン投与後の平均血圧に有意な変化はなかった。心拍数はデスロラタジンの12 mg/kg 群の投与6時間後のみに増加が認められた。QTc 間隔を含む心電図は、4及び12 mg/kg 群のいずれも変化はなかった。

別の試験では、デスロラタジン (10 mg/kg) を拘束覚醒ラットに腹腔内投与したところ、投与3時間後までの血圧及び心拍数に有意な変化はなかった (心電図は未測定) ([資料4.2.1.3.10: P5429]、ロラタジン申請時提出評価資料)。

2.6.2.4.2.2.2 モルモット心血管系への影響

麻酔モルモットに、ロラタジン (30、100 mg/kg)、テルフェナジン (10 mg/kg) 又はキニジン (50 mg/kg) を静脈内投与して、血圧、心拍数への影響を投与30分後まで検討した。また投与後の心電図を測定し、QT、PR、QRS 及び QTc 間隔の変化を調べた ([資料4.2.1.3.2: PD10]、ロラタジン申請時提出評価資料)。

100 mg/kg のロラタジンはわずかな血圧上昇を起こしたが、心拍数、QTc、PR、QRS 間隔の変化は起こさなかった。一方、テルフェナジンは有意な QTc 間隔の延長、重度の低血圧及び徐脈を引き起こし、さらに数匹のモルモットには Torsade de pointes として特徴付けられる波形を示す著しい不整脈作用を示した。ヒトに対して Torsade de pointes を起こすことが知られているキニジンも低血圧、徐脈及び QTc 延長を引き起こした。なお、ロラタジン100 mg/kg 静脈内投与30分後の血漿中デスロラタジンの濃度は1,460 ng/mL (約4.7 μM) であり、臨床推奨用量 (5 mg/day) の C_{max} (3.55 ng/mL) の400倍以上の濃度に相当した。

デスロラタジンを投与したときの影響についても、同様の試験を実施した ([資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料)。麻酔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、投与30分後まで血圧、心拍数、QT、PR 及び QRS 間隔及び QTc 間隔に変化を引き起こさなかった。なお、モルモットに対するデスロラタジン (静脈内投与) の抗ヒスタミン作用の ED_{50}

値は0.053 mg/kg であり[資料4.3: 9]、デスロラタジンの25 mg/kg 用量は抗ヒスタミン作用の約500 倍の濃度に相当した。

2.6.2.4.2.2.3 サル心血管系への影響

拘束覚醒カニクイザルを用いて、デスロラタジン（12 mg/kg）単回経口投与4時間後の心電図を測定した。本試験は媒体（メチルセルロース）対照群とのクロスオーバー試験（1週間のウォッシュアウト期間）で実施した（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）。

デスロラタジン投与による PR 及び QRS 間隔に有意な変化はなかった。デスロラタジン群の RR 間隔は、媒体対照群と比べ短かったことから、デスロラタジン群は相対的に頻脈であることが示唆された。デスロラタジン群の QT 間隔は、媒体対照群と比べ、わずかではあるが有意に短かった。しかしながら、心拍数で補正した QTc 間隔に変化はなかった。

また、別の試験において、デスロラタジン（4、12 mg/kg/day）を拘束覚醒カニクイザルへ7日間反復経口投与した際の、初日及び7日目の投与4時間後の血圧、心拍数及び心電図を測定した（[資料4.2.3.7.3.2: SN 558]、評価資料）。血圧、心拍数及び心電図にデスロラタジンの投与に関連する変化は認められなかった。

2.6.2.4.3 呼吸器系への影響

デスロラタジンのラット呼吸器系への影響を検討した。無拘束覚醒ラットに対して、デスロラタジン（4、12 mg/kg）を単回経口投与後8時間までの呼吸数、1回及び分時換気量をプレチスモグラフィにより測定した。いずれも変化は認められなかった（[資料4.2.1.3.11: 30650]、参考資料）。

また、デスロラタジン（1、4、12 mg/kg）をラットへ経口投与した際の行動、神経及び自律神経機能に及ぼす影響を検討した試験でも、呼吸の有意な変化はみとめなかった（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）。

2.6.2.4.4 胃腸管系への影響

デスロラタジンのラット胃腸管系への影響を検討した。デスロラタジン（4、12 mg/kg）をラットへ単回経口投与したところ、胃内容排出能（摘出胃内の残留物重量）及び小腸炭末輸送能に変化はなかった。また、胃潰瘍誘発作用も認められなかった（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）。

2.6.2.4.5 腎・泌尿器系への影響

デスロラタジンのラット腎・泌尿器系への影響を検討した。ラットに生理食塩液（1.5 mL/100 g body weight）を経口投与した後、デスロラタジン（4、12 mg/kg）を経口投与後、尿サンプルを2回収集し（薬物投与後0-6hr、7-24hr）、尿量、尿中 Na⁺及び K⁺、クレアチニン、並びに尿中のグルコース、ビリルビン、ケトン、pH 及び蛋白質を検査した（[資料4.2.1.3.1: PD09]、ロラタジン申請時提出評価資料）。血清クレアチニンは投与24時間後に測定した。

媒体（メチルセルロース）対照群と比べて、尿量、尿中 Na^+ 及び K^+ の排泄量、クレアチニン・クリアランスにデスロラタジン（4、12 mg/kg）投与による影響はなかった。また、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。

2.6.2.4.6 代謝物の安全性薬理試験

デスロラタジンの代謝物の安全性薬理作用を検討した。デスロラタジンのヒトでの主要代謝物は3-OH-DL であり[2.6.2.6.1.4 項]、血漿中存在割合がより小さい代謝物である5-OH-DL 及び6-OH-DL も合せて検討した。

2.6.2.4.6.1 一般症状及び行動に対する作用

ロラタジン、デスロラタジン又はその代謝物である3-OH-DL、5-OH-DL、6-OH-DL をマウスに腹腔内投与（3、10、30、100 mg/kg）して、一般症状及び行動に対する作用を Irwin の変法により検討した（[資料4.2.1.3.12: P5430]、ロラタジン申請時提出評価資料）。その結果、ロラタジンの100 mg/kg で自発運動の減少及び筋緊張低下、デスロラタジンでは30 mg/kg 以上で反応性及び自発運動の減少、100 mg/kg で警戒性及び筋緊張の低下、眼瞼下垂、呼吸困難並びに低体温が認められ、6例中1例が死亡した。代謝物では、5-OH-DL の100 mg/kg で自発運動の減少がみられた。3-OH-DL 及び6-OH-DL は100 mg/kg まで作用を示さなかった。いずれの投与群でも、10又は30 mg/kg 用量よりライジング反応がみられたが、これは腹腔内投与したことによる局所刺激が原因と考えられた。

2.6.2.4.6.2 血圧・心拍数に対する作用

ロラタジン、デスロラタジン、3-OH-DL、5-OH-DL 及び6-OH-DL は、拘束覚醒ラットに10 mg/kg を腹腔内投与しても、投与3時間後までいずれも血圧及び心拍数に対して作用は示さなかった（[資料4.2.1.3.10: P5429]、ロラタジン申請時提出評価資料）。

2.6.2.5 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。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.6.1.1 申請適応疾患の発症におけるヒスタミンの関与及びデスロラタジンの作用点

ヒスタミンによりヒスタミン H_1 受容体が刺激されると、[図2.6.2: 12]に示す細胞内情報伝達系を介して種々の蛋白質がリン酸化され、血管透過性の亢進、血管拡張、気道平滑筋の収縮、知覚神経終末の刺激による発痛及び痒み等のヒスタミンの各種生理作用が誘導されることが報告されている[資料4.3: 10]。

アレルギー性鼻炎では抗原（アレルゲン）の曝露後、肥満細胞から遊離したヒスタミンにより、鼻粘膜血管の透過性の亢進及び拡張に伴う鼻漏及び鼻閉が誘導される。また、ヒスタミンにより知覚神経が刺激され、くしゃみ及び鼻内搔痒感が誘発されるとともに、副交感神経を介して鼻腺からの鼻汁の分泌が誘導される[資料4.3: 11]。蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚搔痒症等の皮膚疾患でも、局所で遊離したヒスタミンの作用により、血管透過性の亢進に伴う浮腫、知覚神経の刺激による搔痒感が誘発される。

ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬であるデスロラタジンは、ヒスタミンとヒスタミン H_1 受容体との結合を非競合的に阻害し[2.6.2.2.1.2 項]、ヒスタミンの関与する上記申請適応疾患の発症機序に対して抑制作用を示すことにより、治療効果を示すものと考えられる。

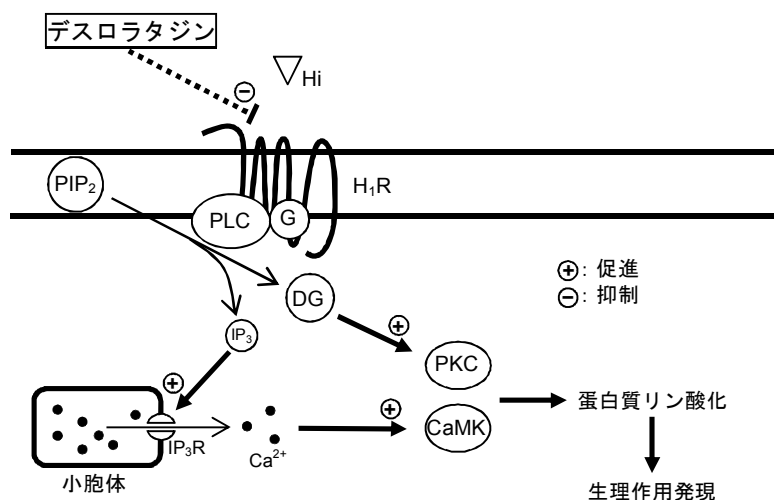


図 2.6.2: 12 ヒスタミン H_1 受容体を介した生理作用の発現及びデスロラタジンの作用点

ヒスタミン (Hi) によりヒスタミン H_1 受容体 (H_1R) が刺激されると、G 蛋白質 (G) を介してホスホリパーゼ C (PLC) が活性化され、ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸 (PIP_2) のリン酸ジエステル結合が切断された結果、イノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP_3) 及びジアシルグリセロール (DG) が生成する。 IP_3 は細胞内の Ca^{2+} 貯蔵部位である小胞体の IP_3 受容体 (IP_3R) と結合し、小胞体内からの Ca^{2+} 遊離を誘導する。 Ca^{2+} は Ca^{2+} /カルモジュリンキナーゼ (CaMK) を活性化し、種々の蛋白質をリン酸化する。また、DG は Ca^{2+} の存在下で、プロテインキナーゼ C (PKC) を活性化し、同様に種々の蛋白質をリン酸化する。これらの結果、血管透過性の亢進、毛細血管の拡張、気道平滑筋の収縮、知覚神経終末の刺激による発痛及び痒み等のヒスタミンの各種生理作用が誘導される。

2.6.2.6.1.2 臨床試験との関連性（効力を裏付ける試験で用いた濃度及び用量と臨床での用法・用量との比較）

デスロラタジンのヒトヒスタミン H_1 受容体に対する K_i 値及び抗ヒスタミン作用の pA_2 値は、それぞれ0.28及び2.0 ng/mL であった[表2.6.2: 17]。日本人健康被験者にデスロラタジンの臨床推奨用量である5 mg を単回経口投与したときのデスロラタジンの C_{max} 値は、3.55 ng/mL であった[2.7.2.2.1.1.1 項]。これらのことから、*in vitro* でのデスロラタジンの作用濃度 (0.28及び2.0 ng/mL) は、臨床推奨用量を投与したときのデスロラタジンの C_{max} 値とほぼ同程度であると考えられた。また、デスロラタジンの5 mg は体重を50 kg とすると0.1 mg/kg に相当する。マウス及びモルモットでの抗ヒスタミン作用の ED_{50} 値は0.15 mg/kg であり[表2.6.2: 17]、臨床推奨用量と類似していたことから、デスロラタジンの有する抗ヒスタミン作用が臨床でも発現するものと推察された。なお、モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出及びカニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮の試験では、それぞれ局所投与であること及び完全抑制が得られる1高用量での検討であることから、臨床用量との比較は出来なかった[表2.6.2: 17]。

デスロラタジンの用法はロラタジンと同様に、1日1回投与である。モルモットのヒスタミン誘発致死に対する防御作用の持続時間を検討した結果、デスロラタジン及びロラタジンは投与後24時間にわたって致死防御作用を示し、その持続作用は両薬物で類似していた。また、デスロラタジンの5 mg を日本人健康被験者に単回経口投与したときの血漿中デスロラタジン濃度の半減期 ($t_{1/2}$) が19.5時間であり[2.7.2.2.1.1.1 項]、さらにデスロラタジンのヒトヒスタミン H_1 受容体からの解離速度が遅く、6時間後での解離率は37%であったことから[2.6.2.2.1.2 項]、デスロラタジンはロラタジンと同様に1日1回投与により、臨床でも持続作用を示すものと考えられた。

表 2.6.2: 17 デスロラタジンの効力を裏付ける薬理試験での有効濃度及び用量

試験項目		デスロラタジン
<i>In vitro</i>	ヒトヒスタミン H_1 受容体親和性: K_i 値	0.9 nM (0.28 ng/mL)
	モルモット摘出回腸ヒスタミン収縮: pA_2 値	8.2 (2.0 ng/mL)
<i>In vivo</i>	マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫: ED_{50} 値 (経口)	0.15 mg/kg
	モルモットのヒスタミン誘発致死: ED_{50} 値 (経口)	0.15 mg/kg
	モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出: ED_{50} 値 (点鼻)	0.9 µg/両鼻腔
	カニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮: 変化率 (胃内)	6.5 mg/kg でほぼ完全に抑制

2.6.2.6.1.3 類薬との比較

デスロラタジンとその類薬であるロラタジン、フェキソフェナジン又はクロルフェニラミンのヒスタミン H_1 受容体親和性、並びに *in vitro* 及び *in vivo* での抗ヒスタミン作用を比較した[表2.6.2: 18]。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 (K_i 値) は、それらロラタジンを含む他の類薬と比較して低値を示した。また、*in vitro* でのデスロラタジンの抗ヒスタミン作用は pA_2 値に基づく、ロラタジンの約8倍 ($10^{-7.3}/10^{-8.2} = 7.9$) であった。さらに *in vivo* でのデスロラタジンの抗ヒスタミン作用は ED_{50} 値に基づく、ロラタジンの2.5～4倍であった。この *in vivo* での抗ヒスタミン作用の比 (2.5～4倍) は、臨床推奨用量 (デスロラタジン及びロラタジンの用量はそ

それぞれ5及び10 mg) の比ともほぼ類似していた。

表 2.6.2: 18 デスロラタジン及びその類薬のヒトヒスタミン H_1 受容体親和性、並びに
in vitro 及び *in vivo* 抗ヒスタミン作用の比較

試験項目		デスロラタジン	ロラタジン	フェキソフェ ナジン	クロルフェニ ラミン
<i>In vitro</i>	ヒトヒスタミン H_1 受容体親和性: K_i 値	0.9 nM (0.28 ng/mL)	138 nM (52.8 ng/mL)	175 nM (87.8 ng/mL)	2.0 nM (0.55 ng/mL)
	モルモット摘出回腸ヒスタミン収縮: pA_2 値	8.2 (6.3 nM)	7.3 (50 nM)	—	—
<i>In vivo</i>	マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫: ED_{50} 値 (経口)	0.15 mg/kg	0.60 mg/kg	—	—
	モルモットのヒスタミン誘発致死: ED_{50} 値 (経口)	0.15 mg/kg	0.37 mg/kg	—	—
	モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出: ED_{50} 値 (点鼻)	0.9 μ g/両鼻腔	8.7 μ g/両鼻腔	—	—
	カニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮: 変化率 (胃内)	6.5 mg/kg でほぼ完全に抑制	8 mg/kg でほぼ完全に抑制	—	—
—: 未実施。					

2.6.2.6.1.4 デスロラタジンの代謝物の関与

デスロラタジンのヒトでの主要代謝物は3-OH-DL である[図2.6.2: 13]。日本人健康被験者にデスロラタジンの5 mg を単回経口投与したときの血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL の AUC_{0-last} (投与後0から最終測定可能時間までの AUC) は、それぞれ41.0及び24.8 ng·hr/mL であり、3-OH-DL の存在比はデスロラタジンの約60% ($24.8/41.0 = 0.605$) に相当する[2.7.2.2.1.1.1 項]。また、*in vitro* での3-OH-DL の抗ヒスタミン作用は pA_2 値に基づく、デスロラタジンの約0.3倍 ($6.3/20 = 0.3$) である[2.6.2.2.2.1.1 項]。このことから、3-OH-DL が薬効 (抗ヒスタミン作用) に寄与する程度はデスロラタジンの約18% ($60\% \times 0.3 = 18\%$) と推定され、未変化体であるデスロラタジンが主に薬効に寄与しているものと考えられた。なお、5-OH-DL 及び6-OH-DL の血漿中存在割合は3-OH-DL よりも小さく、抗ヒスタミン作用の pA_2 値がデスロラタジンとほぼ同じか低値であることから、これらの代謝物の薬効への寄与の程度も低いと推察された。

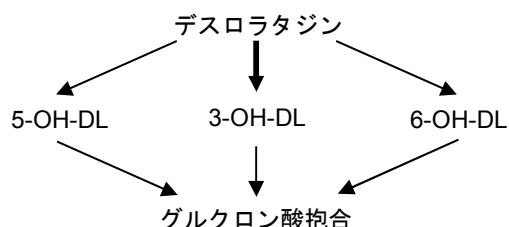


図 2.6.2: 13 ヒトでのデスロラタジンの代謝経路 (主要代謝物)

太矢印は主代謝経路を示す。

[2.7.2.3.1.4.3 項]を参照。

2.6.2.6.1.5 アレルギー性炎症に対する作用について

アレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎等の各種アレルギー性疾患では、ヒスタミン、炎症性サイトカイン、炎症細胞等によるアレルギー性炎症反応が病態形成に関与している[図 2.6.2: 14]。

感作相では、抗原特異的な Th2細胞が誘導され、IgE 抗体の産生が起こる。効果相では抗原の再曝露により IgE を介した肥満細胞の脱顆粒が起こり、ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン等のケミカルメディエーターが遊離され、特にヒスタミンはヒスタミン H₁受容体を介して即時型の反応として血管透過性の亢進、血管拡張、掻痒等を誘導する[2.6.2.6.1.1 項]。それ以外に、遊離したヒスタミンは血管内皮細胞を活性化し、接着因子 (P-セレクチン) の発現、サイトカイン及びケモカインの産生を介して、各種炎症細胞の局所への浸潤を誘導することにより、遅発相の反応をもたらす。さらに、遷延する抗原刺激により即時相及び遅発相の反応が誘導され、局所での慢性炎症が成立すると考えられている。

そこで、デスロラタジンのアレルギー性炎症に対する作用として、ケミカルメディエーター遊離、並びに炎症性サイトカイン産生及び血管内皮細胞での接着因子の発現に対する作用が検討された。

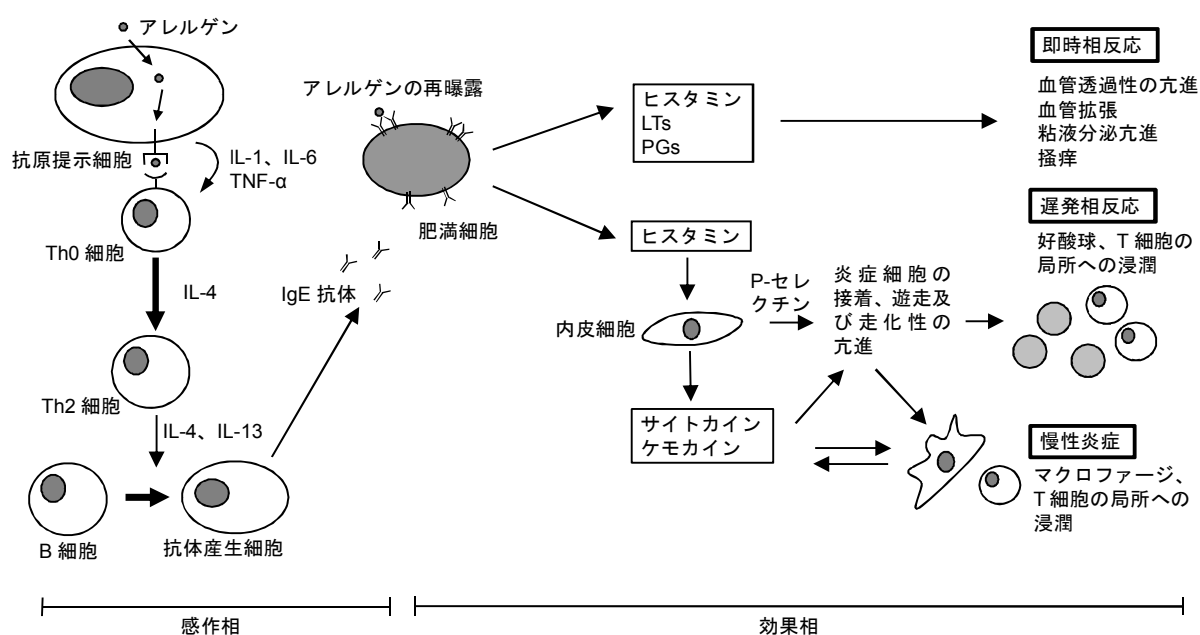


図 2.6.2: 14 アレルギー性炎症反応に関する各種細胞、ケミカルメディエーター及びサイトカイン

[資料4.3: 12]の1343頁、Fig. 1を変更して示した。

IL: インターロイキン、LTs: ロイコトリエン、PGs: プロスタグランジン、Th0: ナイーブヘルパーT細胞、Th2: 2型ヘルパーT細胞、TNF-α: 腫瘍壊死因子-α

2.6.2.6.1.5.1 ケミカルメディエーター遊離に対する作用

ヒト末梢血白血球又は肥満細胞からの抗原等で誘導した、ヒスタミン遊離、並びに LTC₄及び PGD₂産生に対するデスロラタジンの抑制作用は、約10 µM (3.1 µg/mL) 以上で認められ、この濃度はモルモット摘出回腸のヒスタミン収縮抑制作用の pA₂値8.2 (2.0 ng/mL) の約1600倍に相当する[2.6.2.2.2.1.1 項][2.6.2.2.5.1 項]。

ロラタジンの承認申請時には、ケミカルメディエーター遊離抑制作用として、[表2.6.2: 19]に示した成績を提出した。ケミカルメディエーター遊離抑制作用を示すロラタジン又はデスロラタジンの濃度/用量が抗ヒスタミン作用のそれらよりも高値を示したことから、ロラタジンの主たる薬理作用は抗ヒスタミン作用であり、薬効におけるケミカルメディエーター遊離抑制作用の寄与の程度は低いことが結論された。

これらのことから、ロラタジンと同様に、抗ヒスタミン作用と比較してデスロラタジンの薬効におけるケミカルメディエーター遊離抑制作用の寄与の程度は低いと考えられた。

表 2.6.2: 19 ロラタジン承認申請時のケミカルメディエーター遊離抑制作用の成績

試験項目	動物種、細胞	刺激	薬物、濃度/用量 (投与経路)	試験成績 (µM, µg/mL)	申請時提出 資料の別	記載箇所
肥満細胞からのヒスタミン遊離	ラット 腹腔肥満細胞	Con A、 A23187	ロラタジン、テル フェナジン、アス テミゾール： 1～30 µM (<i>in vitro</i>)	Con A 刺激時の IC ₅₀ 値： ロラタジン (12, 4.6) テルフェナジン (3, 1) アステミゾール (20, 9.2) A23187刺激時の IC ₅₀ 値： ロラタジン (13, 5.0) テルフェナジン (>3, >1)	評価資料	[資料4.3: 13]
		抗原	ロラタジン、デス ロラタジン： 0.3～10 µM (<i>in vitro</i>)	抗原刺激時の IC ₅₀ 値： ロラタジン (9.57, 3.66) デスロラタジン (2.41, 0.750)	評価資料	[資料4.3: 14]
MC-9細胞からのヒスタミン及び LTC ₄ 遊離	マウス 肥満細胞由来細胞株 MC-9細胞	Con A	ロラタジン、テル フェナジン、アス テミゾール： 3～30 µM (<i>in vitro</i>)	ヒスタミン遊離に対する IC ₅₀ 値： ロラタジン (11, 4.2) テルフェナジン (10, 4.7) アステミゾール (15, 6.9) LTC ₄ 遊離に対する IC ₅₀ 値： ロラタジン (8, 3) テルフェナジン (4, 2) アステミゾール (20, 9.2)	評価資料	[資料4.3: 13]
肺切片からのヒスタミン遊離	能動感作モルモット 肺切片	抗原	ロラタジン、テル フェナジン： 5, 10 mg/kg (経口, <i>ex vivo</i>)	抗原刺激によるヒスタミン遊離を、ロラタジンは5 mg/kg 以上で、テルフェナジンは10 mg/kg で抑制	評価資料	[資料4.3: 14]
A23187：カルシウムイオノフォア A23187、Con A：コンカナバリン A、LTC ₄ ：ロイコトリエン C ₄ 、IC ₅₀ ：50%抑制濃度						

2.6.2.6.1.5.2 炎症性サイトカインの産生及び血管内皮細胞での接着因子の発現に対する作用

デスロラタジンは各種ヒト炎症細胞からの炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8、IL-4及び IL-13）の産生、並びにヒト血管内皮細胞の P-セレクトインの発現を抑制した[表2.6.2: 20]。その濃度は抗ヒスタミン作用を示す濃度の0.0004～16倍であった。これらのことから、デスロラタジンの炎症性サイトカイン産生及び接着因子の発現に対する抑制作用は抗ヒスタミン作用と同様に臨床用量でも認められると考えられる。しかしながら、アレルギー性鼻炎及び掻痒性皮疹疾患の病態形成に関与するとされるこれらのアレルギー性炎症に対する抑制作用がデスロラタジンの臨床効果にどの程度寄与するのかは、不明である。

表 2.6.2: 20 炎症性サイトカインの産生及び接着因子の発現に対するデスロラタジンの作用濃度と抗ヒスタミン作用濃度との比較

サイトカイン/ 接着因子		細胞	刺激	デスロラタジン作用濃度	抗ヒスタミン作用を1 としたときの濃度比 [†]	記載箇所
炎症性サ イトカイ ンの産生	IL-6、 IL-8	HMC-1、 KU812	TPA+ A23187	10 nM (3.1 ng/mL) で38%～48% 抑制	IL-6/IL-8 : 1.6	2.6.2.2.5.2
		HUVEC	ヒスタ ミン	IL-6に対する IC ₅₀ 値 : 2.6 pM (0.81 pg/mL) IL-8に対する IC ₅₀ 値 : 1 nM (0.31 ng/mL)	IL-6 : 0.0004 IL-8 : 0.16	2.6.2.2.5.3
	IL-4、 IL-13	末梢血好 塩基球	抗 IgE、 イオノ マイシ ン	100 nM (31 ng/mL) 以上で抑制 傾向を示した 純度の低い好塩基球では抑制 率は低値を示した	IL-4/IL-13 : 16	2.6.2.2.5.2
接着因子 の発現	P-セ レ ク チ ン	HUVEC	ヒスタ ミン	IC ₅₀ 値 : 23 nM (7.1 ng/mL)	P-セレクチン : 3.6	2.6.2.2.5.3

[†]: モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮抑制作用の pA₂値8.2 (2.0 ng/mL) を1として、作用濃度の比を算出した[2.6.2.2.2.1.1 項]。
A23187 : カルシウムイオノフォア A23187、HMC-1 : ヒト肥満細胞由来細胞株、HUVEC : ヒト臍帯静脈内皮細胞、IC₅₀ : 50%
抑制濃度、IL : インターロイキン、KU812 : ヒト好塩基球由来細胞株、TPA : 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate

2.6.2.6.2 副次的薬理試験

2.6.2.6.2.1 非鎮静性について

デスロラタジンの非鎮静性を検討するために、モルモットに腹腔内投与したときの脳のヒスタミン H₁受容体への結合量を検討した[2.6.2.3.1 項]。クロルフェニラミン等の古典的な抗ヒスタミン薬が臨床使用で眠気等の中枢抑制作用を示すことから、クロルフェニラミンを陽性対照とした。その結果、クロルフェニラミンでは脳ヒスタミン H₁受容体への結合がみられたのに対して、ロラタジン及びデスロラタジンでは脳ヒスタミン H₁受容体への有意な結合はみられなかった。

In vitro でのデスロラタジンのヒスタミン H₁受容体に対する K_i 値がクロルフェニラミンよりも低値を示す[2.6.2.2.1.1 項]にもかかわらず、マウスにクロルフェニラミンの3倍用量を投与しても脳ヒスタミン H₁受容体への親和性を示さなかったことから、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いと考えられた。このことから、デスロラタジン及びロラタジンはクロルフェニラミンと比較して鎮静作用が弱いことが示唆された。

脳への薬物の移行は血液脳関門により制限されており、脳の毛細血管内皮細胞が血液脳関門の本体である[資料4.3: 15][資料4.3: 16]。古典的抗ヒスタミン薬と比較してデスロラタジンを含む非鎮静性の抗ヒスタミン薬では、血管内皮細胞の管腔側から基底膜側への移行量が低いことが示されている[資料4.3: 17][資料4.3: 18]。この理由として、血管内皮細胞には薬物排出トランスポーターである P 糖蛋白質が発現しており、古典的抗ヒスタミン薬と異なり、非鎮静性の抗ヒスタミン薬が P 糖蛋白質の基質であることによると考えられている[資料4.3: 17][資料4.3: 18]。

2.6.2.6.2.2 ヒスタミン H₁受容体への選択性と抗コリン作用について

種々の受容体、イオンチャネル、細胞増殖、酵素等に対する作用の検討から、デスロラタジンはヒスタミン H₁受容体に対して選択的な阻害活性 (K_i 値=5.7~13 nM) を示した[2.6.2.3.2 項]。また、デスロラタジンはムスカリン受容体に対して、ヒスタミン H₁受容体 (K_i 値=0.9 nM) [2.6.2.2.1.1 項]よりは弱いがある程度の阻害作用 (K_i 値=47~320 nM) を示した[2.6.2.3.3 項]。しかし、*in vivo* 試験からは、抗ヒスタミン作用を示す用量を著しく超える量 (約2,000倍) を投与した場合にのみ抗コリン作用が認められた[2.6.2.3.4.2 項]。したがって、デスロラタジンは受容体への選択的阻害活性と中枢移行性が低いことから、臨床でも中枢神経抑制作用や抗コリン作用などの副作用は少ないと推察された。

2.6.2.6.3 安全性薬理試験

いくつかの抗ヒスタミン薬が重篤な不整脈を発症させることが非臨床試験及び臨床試験において報告されているため[資料4.3: 19]、デスロラタジンの心血管系への影響について詳細に検討した。

hERG チャネルを含む種々の心筋の K⁺チャネルに対する試験から、デスロラタジンは、臨床推奨用量 (5 mg) での血漿中濃度 (C_{max}=3.55 ng/mL, 11.4 nM) では、K⁺チャネルへ明らかな影響を及ぼさないことが示された[2.6.2.4.2.1.1 項]。ウサギの摘出心臓を用いた1試験にのみ、デスロラタジン0.5 μM (155 ng/mL) で QRS 群の増大が認められた[2.6.2.4.2.1.3 項]。しかしながら、デスロラタジンはモルモット心室乳頭筋の活動電位持続時間へは影響を及ぼさず[2.6.2.4.2.1.2 項]、また、ラット、モルモット及びサルに臨床用量を超えるデスロラタジンを投与しても、心電図 (PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔) への影響はないことが示された[2.6.2.4.2.2 項]。

過去、十数年にわたるロラタジン (国内外) 及びデスロラタジン (海外) の臨床使用経験からも、デスロラタジンは心室性不整脈を引き起すことはないと思察される。

以上の非臨床試験の結果から、デスロラタジンには他のいくつかの抗ヒスタミン薬でみられた有害な心血管系への作用はなく、ロラタジンと同様の非鎮静性の安全なプロファイルを持つ抗ヒスタミン薬であると思察された。

2.6.2.6.4 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。

2.6.2.7 図表

図及び表を本文中の該当箇所に挿入した。

2.6.2.8 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 1]	39. Analyzing kinetic binding data.	Motulsky HJ, Christopoulos A.	In: Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting. San Diego (CA): GraphPad Software, Inc.; 2003. p233-44.
[資料4.3: 2]	Coexpression of GMP-140 and PAF by endothelium stimulated by histamine or thrombin: a juxtacrine system for adhesion and activation of neutrophils.	Lorant DE, Patel KD, McIntyre TM, McEver RP, Prescott SM, Zimmerman GA.	J. Cell Biol. 1991;115:223-34.
[資料4.3: 3]	Histamine induces IL-6 production by human endothelial cells.	Delneste Y, Lassalle P, Jeannin P, Joseph M, Tonnel AB, Gosset P.	Clin Exp Immunol. 1994;98:344-9.
[資料4.3: 4]	Histamine induces interleukin-8 secretion by endothelial cells.	Jeannin P, Delneste Y, Gosset P, Molet S, Lassalle P, Hamid Q, et al.	Blood. 1994;84:2229-33.
[資料4.3: 5]	In vivo occupation of cerebral histamine H ₁ -receptors evaluated with ³ H-mepyramine may predict sedative properties of psychotropic drugs.	Quach TT, Duchemin AM, Rose C, Schwartz JC.	Eur J Pharmacol. 1979;60:391-2.
[資料 4.3: 6]	Pharmacokinetics of diphenhydramine and a demethylated metabolite following intravenous and oral administration.	Blyden GT, Greenblatt DJ, Scavone JM, Shader RI.	J Clin Pharmacol. 1986;26:529-33.
[資料 4.3: 7]	Block of human cardiac Kv1.5 channels by loratadine: voltage-, time- and use-dependent block at concentrations above therapeutic levels.	Delpón E, Valenzuela C, Gay P, Franqueza L, Snyders DJ, Tamargo J.	Cardiovasc Res. 1997;35:341-50.
[資料 4.3: 8]	Mechanism of block of a human cardiac potassium channel by terfenadine racemate and enantiomers.	Yang T, Prakash C, Roden DM, Snyders DJ.	Br J Pharmacol. 1995;115:267-74.
[資料 4.3: 9]	Electrocardiographic effect of intravenous Sch 34117 (descarboethoxyloratadine, DCL) in the guinea pig.	Hey JA, Bryant M.	社内資料
[資料4.3: 10]	ヒスタミン.	前山一隆、渡邊建彦.	In: 田中千賀子、加藤隆一、編集者. NEW 薬理学. 第5版. 東京: 南江堂; 2007. p138-46.

2.6.2.8 参考文献（続き）

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 11]	第3章 発症のメカニズム.	鼻アレルギー診療 ガイドライン作成 委員会.	In: 鼻アレルギー診療 ガイドライン- 通年性 鼻炎と花粉症 -. 第7版. 東京: ライフ・サイエン ス; 2013. p14-6.
[資料4.3: 12]	Anti-inflammatory properties of desloratadine.	Agrawal DK.	Clin Exp Allergy. 2004;34:1342-8.
[資料4.3: 13]	Antiallergic activity of SCH 29851 in guinea pigs and rats.	Kreutner W, Siegel MI, Bullock FJ.	社内資料
[資料4.3: 14]	抗原抗体反応による histamine 遊離 に対する loratadine の影響.	亀井千晃、杉本幸 雄、山地雅子、高 田美穂.	薬理と治療. 1996;24:49-52.
[資料4.3: 15]	Structural and functional aspects of the blood-brain barrier.	Begley DJ, Brightman MW.	Prog Drug Res. 2003;61:39-78.
[資料4.3: 16]	Drug efflux transporters in the CNS.	Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF.	Adv Drug Deliv Rev. 2003;55:83-105.
[資料4.3: 17]	Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein.	Obradovic T, Dobson GG, Shingaki T, Kungu T, Hidalgo IJ.	Pharm Res. 2007;24:318-27.
[資料4.3: 18]	P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists.	Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS.	Drug Metab Dispos. 2003;31:312-8.
[資料4.3: 19]	Cardiac actions of antihistamines.	Woosley RL.	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1996;36:233-52.

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

MSD 株式会社

目次

	頁
2.6.3.1 薬理試験一覧表	2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3 副次的薬理試験	7
2.6.3.4 安全性薬理試験	8
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	9

2.6.3.1 薬理試験一覧表 (1 of 3)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
効力を裏付ける試験 H ₁ 受容体親和性 競合結合試験	ヒト H ₁ 受容体発現 CHO 細胞膜標品	<i>In vitro</i>	SPRI	PD01	[資料4.2.1.1.1: PD01] 参考資料
飽和結合試験、結合試験及び解離試験	ヒト H ₁ 受容体発現 CHO 細胞膜標品	<i>In vitro</i>			
抗ヒスタミン作用 <i>In vitro</i> 抗ヒスタミン作用 摘出回腸のヒスタミン誘発収縮	モルモット摘出回腸	<i>In vitro</i>	SPRI	D20843	[資料4.2.1.1.2: D20843] 評価資料
阻害様式	ヒト H ₁ 受容体発現 CHO 細胞	<i>In vitro</i>	SPRI	PD01	[資料4.2.1.1.1: PD01] 参考資料
<i>In vivo</i> 抗ヒスタミン作用 ヒスタミン誘発足蹠浮腫	マウス	経口	SPRI	PD02	[資料4.2.1.1.3: PD02] 評価資料
ヒスタミン誘発致死	モルモット	経口			
ヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出	モルモット	点鼻			
ヒスタミン誘発気道収縮	カニクイザル	胃内	SPRI	D28097	[資料4.2.1.1.4: D28097] 評価資料
作用の持続性 ヒスタミン誘発致死	モルモット	経口	SPRI	PD02	[資料4.2.1.1.3: PD02] 評価資料
作用の発現時間 ヒスタミン誘発気道収縮	モルモット	急速静脈内	SPRI	D26677	[資料4.2.1.1.5: D26677] 評価資料
アレルギー性炎症に対する作用 ケミカルメディエーター遊離	ヒト末梢血白血球	<i>In vitro</i>	FUB EP	PD03	[資料4.2.1.1.6: PD03] 参考資料
	ヒト肥満細胞	<i>In vitro</i>	UNF	PD04	[資料4.2.1.1.7: PD04] 参考資料
炎症性サイトカイン産生	HMC-1細胞、KU812細胞	<i>In vitro</i>	HU EP	PD05	[資料4.2.1.1.8: PD05] 参考資料
	ヒト末梢血好塩基球	<i>In vitro</i>	JHU SPRI	PD06	[資料4.2.1.1.9: PD06] 参考資料
接着因子の発現及び炎症性サイトカイン産生	ヒト臍帯静脈内皮細胞	<i>In vitro</i>	IP SPRI	PD07	[資料4.2.1.1.10: PD07] 参考資料
副次的薬理試験 非鎮静性	モルモット	腹腔内	SPRI	P5094	[資料4.2.1.2.1: P5094] 評価資料
各種受容体、イオンチャネル、細胞増殖及び酵素に対する作用	トレーサーの結合、取込み阻害試験、酵素阻害試験等	<i>In vitro</i>	SPRI	D28718	[資料4.2.1.2.2: D28718] 参考資料
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	トレーサーの結合阻害試験	<i>In vitro</i>	SPRI	PD02	[資料4.2.1.1.3: PD02] 評価資料

CHO：チャイニーズハムスター卵巣、EP：Essex Pharma、FUB：Freie Universität Berlin、H₁受容体：ヒスタミン H₁受容体、HMC-1：ヒト肥満細胞由来細胞株、HU：Humboldt Universität、IP：Institut Pasteur、JHU：Johns Hopkins University School of Medicine、KU812：ヒト好塩基球由来細胞株、SPRI：Schering-Plough Research Institute、UNF：University of Naples Federico II School of Medicine

2.6.3.1 薬理試験一覧表 (2 of 3)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所	
副次的薬理試験（続き） <i>In vitro</i> 抗コリン作用	ラット摘出子宮、 モルモット摘出回腸	<i>In vitro</i>	SPRI	PD02	[資料4.2.1.1.3: PD02] 評価資料	
	モルモット摘出右心房	<i>In vitro</i>	SPRI	P5950	[資料4.2.1.2.3: P5950] 評価資料	
	<i>In vivo</i> 抗コリン作用	マウス	経口	SPRI	D18275	[資料4.2.1.2.4: D18275] 評価資料
	マウス	腹腔内	Mississippi 大学	PD08	[資料4.2.1.2.5: PD08] 参考資料	
安全性薬理試験 マウス中枢神経系への影響	Irwin 変法 電撃誘発痙攣 酢酸ライジング	経口	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料	
	フィゾスチグミン誘発 致死	経口	SPRI	D18275	[資料4.2.1.2.4: D18275] 評価資料	
ラット中枢神経系への影響	Irwin 変法	経口	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料	
モルモット脳波への影響	モルモット脳波	静脈内	SPRI	PD10	[資料4.2.1.3.2: PD10] 評価資料	
心血管系への影響 <i>In vitro</i> 試験 K ⁺ チャネル	hERG assay Xenopus oocytes	<i>In vitro</i>	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料	
	モルモット心室筋細胞、 ラット心室筋細胞	<i>In vitro</i>	George town 大学	PD11	[資料4.2.1.3.3: PD11] 参考資料	
	HEK293細胞	<i>In vitro</i>	Ramm elkamp Center	PD12	[資料4.2.1.3.4: PD12] 参考資料	
	マウス Ltk細胞	<i>In vitro</i>	Compl utense 大学	PD13	[資料4.2.1.3.5: PD13] 参考資料	
	ウサギ心室筋細胞	<i>In vitro</i>	Leuven 大学	30418	[資料4.2.1.3.6: 30418] 参考資料	
	Na ⁺ チャネル	ウサギ心室筋細胞	<i>In vitro</i>	Leuven 大学	30417	[資料4.2.1.3.7: 30417] 参考資料
	心室乳頭筋の活動電位	モルモット	<i>In vitro</i>	Leuven 大学	37646	[資料4.2.1.3.8: 37646] 参考資料
	摘出心臓の心電図	ウサギのランゲンドルフ 灌流心実験法	<i>In vitro</i>	George town 大学	30523	[資料4.2.1.3.9: 30523] 参考資料
	SPRI : Schering-Plough Research Institute					

2.6.3.1 薬理試験一覧表 (3 of 3)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
安全性薬理試験 (続き)					
心血管系への影響 (続き)					
<i>In vivo</i> 試験					
血压、心拍数、心電図	ラット	経口	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料
血压、心拍数	ラット	腹腔内	SPRI	P5429	[資料4.2.1.3.10: P5429] 評価資料
血压、心拍数、心電図	モルモット	静脈内	SPRI	PD10	[資料4.2.1.3.2: PD10] 評価資料
	モルモット	静脈内	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料
心電図	サル	経口	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料
血压、心拍数、心電図	サル	経口反復	SPRI	SN ■■■ 558	[資料4.2.3.7.3.2: SN ■■■ 558] 評価資料
呼吸器系への影響	ラット	経口	SPRI	30650	[資料4.2.1.3.11: 30650] 参考資料
	ラット	経口	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料
胃腸管系への影響	ラット	経口	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料
腎・泌尿器系への影響	ラット	経口	SPRI	PD09	[資料4.2.1.3.1: PD09] 評価資料
代謝物の安全性薬理試験					
一般症状及び行動に対する作用	マウス	腹腔内	SPRI	P5430	[資料4.2.1.3.12: P5430] 評価資料
血压・心拍数に対する作用	ラット	腹腔内	SPRI	P5429	[資料4.2.1.3.10: P5429] 評価資料

SPRI : Schering-Plough Research Institute

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (1 of 2)

被験物質：デスロラタジン

試験項目	動物/細胞	薬物/濃度/用量 (投与経路)	試験成績	報告書 番号	記載 箇所
H ₁ 受容体親和性 競合結合試験	ヒト H ₁ 受 容体発現 CHO 細胞 膜標品	DL、L、F、CP : 3×10 ⁻¹¹ ~1×10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	K _i 値 (nM) [ng/mL] : DL 0.9 [0.28] < CP 2.0 [0.55] < L 138 [52.8] < F 175 [87.8]	PD01	4.2.1.1.1
飽和結合試験、結合 試験及び解離試験	ヒト H ₁ 受 容体発現 CHO 細胞 膜標品	<u>飽和結合試験</u> ³ H-DL <u>結合試験</u> ³ H-DL : 0.35~3.86 nM <u>解離試験</u> ³ H-DL : 2 nM (<i>in vitro</i>)	<u>飽和結合試験</u> K _D 値 : 1.1 nM (0.34 ng/mL) <u>結合試験</u> ³ H-DL の結合量は時間依存的に増加し、60分 後にほぼプラトーに達した。 <u>解離試験</u> ³ H-DL の解離速度は遅く、6時間後での解離率 は37%であった。		
抗ヒスタミン作用 <i>In vitro</i> 抗ヒスタミン作用 摘出回腸のヒス タミン誘発収縮	モルモッ ト摘出回 腸	DL、L、3-OH-DL、 5-OH-DL、6-OH-DL (<i>in vitro</i>)	pA ₂ 値 [ng/mL] : DL 8.2 [2.0] ≠ 6-OH-DL 8.1 [2.6] > L 7.3 [19] ≠ 3-OH-DL 7.7 [6.5] ≠ 5-OH-DL 7.5 [10]	D20843	4.2.1.1.2
阻害様式	ヒト H ₁ 受 容体発現 CHO 細胞	DL : 0.3~10 nM (<i>in vitro</i>)	DL はヒスタミンの濃度-反応曲線を濃度依 存的に高濃度側に移動させ、最大反応を低下 させた。また、Schild プロットの傾きが1.6で あることから、DL の拮抗作用は非競合的で あった。	PD01	4.2.1.1.1
<i>In vivo</i> 抗ヒスタミン作用 ヒスタミン誘発 足蹠浮腫	マウス	DL : 0.03~1.0 mg/kg L : 0.3~3.0 mg/kg (経口)	ED ₅₀ 値 (mg/kg) : DL 0.15、L 0.60	PD02	4.2.1.1.3
ヒスタミン誘発 致死	モルモッ ト	DL、L (経口)	ED ₅₀ 値 (mg/kg) : DL 0.15、L 0.37		
ヒスタミン誘発 鼻腔内色素漏出	モルモッ ト	DL : 0.1~3.0 µg/両鼻腔 L : 1.0~10.0 µg/両鼻腔 レボカバステチン : 0.01 ~1.0 µg/両鼻腔 (鼻腔内)	ED ₅₀ 値 (µg/両鼻腔) : DL 0.9、L 8.7、レボカバステチン 0.025		
ヒスタミン誘発 気道収縮	カニクイ ザル	DL : 6.5 mg/kg L : 8 mg/kg (胃内)	DL 及び L はヒスタミンによる肺抵抗の増加 及び肺コンプライアンスの減少をほぼ完全に 抑制した。	D28097	4.2.1.1.4
作用の持続性 ヒスタミン誘発致 死	モルモッ ト	DL : 0.5 mg/kg L : 1 mg/kg (経口)	DL 及び L は24時間にわたって致死防御作用 を示した。	PD02	4.2.1.1.3
作用の発現時間 ヒスタミン誘発気 道収縮	モルモッ ト	DL : 0.1~1 mg/kg L : 0.3~3 mg/kg (急速静脈内)	DL 及び L の投与2分後から抗ヒスタミン作用 がみられた (それぞれ ED ₅₀ 値 0.27 及び 2.3 mg/kg)。さらに10、30 及び 60 分後ではいずれ の薬物も抗ヒスタミン作用の増強 (ED ₅₀ 値の 低下) がみられた。	D26677	4.2.1.1.5

CHO : チャイニーズハムスター卵巣、CP : クロルフェニラミン、DL : デスロラタジン、F : フェキソフェナジン、H₁受容体 : ヒスタミン H₁受容体、K_D : 解離定数、K_i : 阻害定数、L : ロラタジン、pA₂ : ヒスタミンの濃度-反応曲線を2倍高濃度側に移動させるのに必要な被験薬物の濃度 (M) の負の対数、≠ : 値がほぼ同じ、3-OH-DL : 3-hydroxy DL、5-OH-DL : 5-hydroxy DL、6-OH-DL : 6-hydroxy DL

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (2 of 2)

被験物質：デスロラタジン

試験項目	動物/細胞	薬物/濃度/用量 (投与経路)	試験成績	報告書 番号	記載 箇所
アレルギー性炎症に対する作用 ケミカルメディエーター遊離 Hi 遊離	ヒト末梢 血白血球	DL : 0.1~100 μ M (<i>in vitro</i>)	各種刺激時の DL の IC ₃₀ 値 (μ M) [μ g/mL] : 抗原 5.5 [1.7]、抗 IgE 抗体 8.2 [2.5]、Con A 4.8 [1.5]、fMLP 60.2 [18.7]、TPA 27.6 [8.58]、 A23187 11.1 [3.45]	PD03	4.2.1.1.6
Hi 遊離、LTC ₄ 及び PGD ₂ 産生	ヒト肥満 細胞	DL : 3~100 μ M (<i>in vitro</i>)	抗 IgE 受容体抗体による Hi 遊離、並びに LTC ₄ 及び PGD ₂ 産生に対して、約10 μ M (3.1 μ g/mL) 以上で抑制傾向を示した。	PD04	4.2.1.1.7
炎症性サイトカイン産生 IL-6、IL-8産生	HMC-1細胞、 KU812細胞	DL : 10 nM DEX : 10 nM (<i>in vitro</i>)	TPA/A23187で共刺激したときの HMC-1及び KU812細胞からの IL-6及び IL-8産生を、DL は10 nM [3.1 ng/mL] で38%~48%、DEX は 10 nM [3.9 ng/mL] で52%~71%抑制した。	PD05	4.2.1.1.8
IL-4、IL-13産生	ヒト末梢 血好塩基 球	DL : 100 nM~10 μ M (<i>in vitro</i>)	DL は抗 IgE 抗体による IL-4産生に対して100 nM [31 ng/mL] 以上で抑制傾向を示した。 DL は抗 IgE 抗体又はイオノマイシンによる IL-13産生に対して100 nM [31 ng/mL] 以上で 抑制傾向を示したが、純度の低い好塩基球で は抑制作用は弱かった。	PD06	4.2.1.1.9
接着因子の発現及び炎症性サイトカイン産生 ヒスタミン誘発 接着因子の発現	HUVEC	DL、L : 10 nM~10 μ M (<i>in vitro</i>)	接着因子 (P-セレクチン) の発現に対する IC ₅₀ 値 (nM) [ng/mL] : DL 23 [7.1]、L 13 [5.0]	PD07	4.2.1.1.10
ヒスタミン誘発 IL-6、IL-8産生	HUVEC	DL : 1 pM~1 μ M (<i>in vitro</i>)	DL の IC ₅₀ 値 : IL-6及び IL-8産生に対して、それぞれ2.6 pM [0.81 pg/mL] 及び1 nM [0.31 ng/mL]		

A23187 : カルシウムイオノフォア A23187、Con A : コンカナバリン A、DEX : デキサメタゾン、DL : デスロラタジン、fMLP :
N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine、Hi : ヒスタミン、HUVEC : ヒト臍帯静脈内皮細胞、IL : インターロイキン、L : ロラタジン、LTC₄ :
ロイコトリエン C₄、PGD₂ : プロスタグランジン D₂、TPA : 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：デスロラタジン

試験項目	動物/細胞	薬物濃度/用量 (投与経路)	試験成績	報告書 番号	記載 箇所
非鎮静性	モルモット	DL : 6 mg/kg L : 6 mg/kg CP : 2 mg/kg (腹腔内)	CP は摘出脳膜標品への ³ H-メピラミンの結合を阻害したが、DL 及び L は阻害しなかった。	P5094	4.2.1.2.1
各種受容体、イオンチャンネル、細胞増殖、酵素等に対する作用	各種膜標品、細胞、酵素等	スクリーニング : 1, 10 µM 濃度依存性 : 0.001~10 µM (<i>in vitro</i>)	1 µM で大部分の受容体、イオンチャンネル、細胞増殖、酵素等に対して親和性又は阻害作用を示さなかった。	D28718	4.2.1.2.2
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	ヒト遺伝子組換えムスカリン受容体膜標品 モルモットヒスタミン受容体膜標品	(<i>In vitro</i>)	ムスカリンの各サブタイプ受容体及びヒスタミン H ₂ 受容体に対する DL の K _i 値は47~353 nM、モルモット脳及び肺ヒスタミン H ₁ 受容体に対する K _i 値は、それぞれ5.7及び13 nM であった。	PD02	4.2.1.1.3
抗コリン作用 <i>In vitro</i> 抗コリン作用	ラット摘出子宮	DL: 1, 10 µM L: 10, 100 µM A: 0.1, 1 µM (<i>in vitro</i>)	ラット摘出子宮のアセチルコリン誘発収縮に対する DL の pA ₂ 値は6.2、L は5.3、A は8.0 であった。	PD02	4.2.1.1.3
	モルモット摘出回腸	(<i>In vitro</i>)	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 DL の pA ₂ 値は7.9、L は6.1、T は6.6、A は8.5であった。		
	モルモット摘出右心房	DL: 0.1~300 µM L: 0.1~1000 µM T: 0.1~100 µM A: 0.1~1000 µM DPH:0.1~1000 µM (<i>in vitro</i>)	モルモット摘出右心房のアセチルコリン誘発の拍動減少に対する DL の pA ₂ 値は6.8、L 及び T は10 µM で活性はなく (pA ₂ 値<5)、A は9.0、DPH は6.7であった。	P5950	4.2.1.2.3
<i>In vivo</i> 抗コリン作用	マウス	30, 100, 300 mg/kg (経口)	最高用量の300 mg/kg にのみ散瞳及び眼瞼下垂がみられた。	PD09	4.2.1.3.1
	マウス	~300 mg/kg (経口)	フィズスチグミン誘発致死に対する防御作用は最高用量の300 mg/kg までなかった。	D18275	4.2.1.2.4
	マウス	0.01, 0.1, 1.0, 5.0 mg/kg (腹腔内)	オキシトレモリン誘導の振戦を5.0 mg/kg で30%阻害したが、1.0 mg/kg 以下では変化はなかった。同時に誘導される流涎及び流涙を5.0 mg/kg で阻害しなかった。フェニレフリンの前処理により、1.0 mg/kg で振戦を60%阻害した。	PD08	4.2.1.2.5
A: アトロピン、CP : クロルフェニラミン、DL : デスロラタジン、DPH : ジフェンヒドラミン、L : ロラタジン、T : テルフェナジン					

2.6.3.4 安全性薬理試験 (1 of 2)

被験物質：デスロラタジン

試験項目	動物/ 細胞	薬物濃度/用量 (投与経路)	試験成績	GLP 適用	報告書 番号	記載箇所
中枢神経系 マウス行動・神経系	マウス	30, 100, 300 mg/kg (経口)	300 mg/kg まで行動、神経、自律神経 機能に影響なかった。300 mg/kg のみ に散瞳、眼瞼下垂がみられ、それより 低濃度では影響はなかった。	非適	PD09	4.2.1.3.1
電撃誘発痙攣	マウス	~320 mg/kg (経口)	ED ₅₀ >160 mg/kg 160 mg/kg で痙攣抑制作用はなかつ た。	非適	D18275	4.2.1.2.4
酢酸ライジング	マウス	~320 mg/kg (経口)	ED ₅₀ =147 mg/kg 160 mg/kg で6/10匹の抑制作用を示し、 80 mg/kg で抑制作用はなかった (0/10 匹)。	非適	D18275	4.2.1.2.4
フィズスチグミン誘 発致死	マウス	~300 mg/kg (経口)	ED ₅₀ >300 mg/kg 300 mg/kg まで抑制作用はなかった。	非適	D18275	4.2.1.2.4
ラット行動・神経系	ラット	1, 4, 12 mg/kg (経口)	行動、神経系及び自律神経系機能への 影響はなかった。	非適	PD09	4.2.1.3.1
モルモット脳波	モルモ ット	(ロラタジン：3 ~100 mg/kg、 静脈内)	脳波への活動抑制はなかった。	非適	PD10	4.2.1.3.2
心血管系 <i>In vitro</i> 試験						
K ⁺ チャネル hERG assay	ヒト	10 nM~10 µM	1 µM まで阻害なし。3~10 µM で hERG チャネルを10~15%抑制した。	非適	PD09	4.2.1.3.1
心室筋細胞の K ⁺ チャネル	ラット、 モルモ ット	0.25 µM~10 µM	ラット及びモルモットの I _{K1} 、ラット I _{to} 、ラット I _{ped} 、モルモット I _{Ks} 対し て1 µM まで影響はなかった。	非適	PD11	4.2.1.3.3
ヒト心臓由来 Kv1.5発現細胞の K ⁺ チャネル	HEK293 細胞	1µM ~30µM	IC ₅₀ 値は5.6 µM。	非適	PD12	4.2.1.3.4
	マウス Ltk細胞	1 µM~100 µM	Kv1.5電流を12.5 µM の K _D 値で阻害し た。	非適	PD13	4.2.1.3.5
心室筋細胞の K ⁺ チャネル	ウサギ	1~30 µM	I _{K1} に対して10 µM で影響はなかった。 I _{Kr} に対して5 µM で50%阻害した。	非適	30418	4.2.1.3.6
心室筋細胞の Na ⁺ チャネル	ウサギ	10 µM	10 µM で Na ⁺ チャネルを阻害した。	非適	30417	4.2.1.3.7
心室乳頭筋の活 動電位	モルモ ット	10~100 µM	活動電位持続時間に影響はなかった (~100 µM)。活動電位最大立ち上がり 速度 (V _{max}) を減少させた (≥30 µM)。	非適	37646	4.2.1.3.8
摘出心臓のラン ゲンドルフ灌流 心	ウサギ	0.2, 0.5~50 µM	0.5 µM 以上の濃度で、QT 延長がみら れ、経時的に増大した。QT の延長は QRS 群の増大によるものであり、JT には変化はなかった。0.2 µM では QRS, QT, JT に変化はなかった。	非適	30523	4.2.1.3.9

2.6.3.4 安全性薬理試験 (2 of 2)

被験物質：デスロラタジン

試験項目	動物/ 細胞	薬物濃度/用量 (投与経路)	試験成績	GLP 適用	報告書 番号	記載箇所
心血管系 (続き) <i>In vivo</i> 試験 血圧、心拍数、心 電図	ラット	4, 12 mg/kg (経口)	血圧、心電図に変化なかった。心拍数は12 mg/kg 群の投与6時間後のみに増加がみられたが、その他は変化はなかった。	非適	PD09	4.2.1.3.1
	ラット	10 mg/kg (腹腔内)	血圧、心拍数に変化はなかった。	非適	P5429	4.2.1.3.10
血圧、心拍数、心 電図	モルモット	(ロラタジン: 30, 100 mg/kg、) (静脈内)	血圧、心拍数、心電図に変化はなかった。	非適	PD10	4.2.1.3.2
	モルモット	25 mg/kg (静脈内)	血圧、心拍数、心電図に変化はなかった。	非適	PD09	4.2.1.3.1
心電図	サル	12 mg/kg (経口)	PR、QRS 間隔及び QTc 間隔に変化はなかった。RR 間隔が短縮した。	非適	PD09	4.2.1.3.1
血圧、心拍数、心 電図	サル	4, 12 mg/kg (7日 間反復経口)	投与初日及び7日目の血圧、心拍数及び心電図に変化はなかった。	適	SN-558	4.2.3.7.3.2
呼吸器系	ラット	4, 12 mg/kg (経口)	呼吸数、1回及び分時換気量に変化はなかった。	非適	30650	4.2.1.3.11
	ラット	1, 4, 12 mg/kg (経口)	呼吸の有意な変化はなかった。	非適	PD09	4.2.1.3.1
胃腸管系	ラット	4, 12 mg/kg (経口)	胃内容排出能、小腸炭末輸送能に変化はなかった。胃潰瘍誘発作用はなかった。	非適	PD09	4.2.1.3.1
腎・泌尿器系	ラット	4, 12 mg/kg (経口)	尿量、尿中 Na ⁺ 及び K ⁺ 排出量、クレアチニン・クリアランス、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。	非適	PD09	4.2.1.3.1
代謝物の安全性薬理試験 一般症状及び行動	マウス	3-OH-DL, 5-OH-DL, 6-OH-DL : 3, 10, 30, 100 mg/kg (腹腔内)	5-OH-DL の100 mg/kg で自発運動の減少がみられた。3-OH-DL 及び6-OH-DL は100 mg/kg まで作用はなかった。	非適	P5430	4.2.1.3.12
血圧・心拍数	ラット	3-OH-DL, 5-OH-DL, 6-OH-DL : 10 mg/kg (腹腔内)	3-OH-DL, 5-OH-DL, 6-OH-DL は、血圧、心拍数に影響はなかった。	非適	P5429	4.2.1.3.10

DL : デスロラタジン、3-OH-DL : 3-hydroxy DL、5-OH-DL : 5-hydroxy DL、6-OH-DL : 6-hydroxy DL

2.6.3.5 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。