CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

MSD 株式会社

目次

表一覧

図一覧

頁

略号及び用語の定義

ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last} $AUC_{0-24\ hr}$ $AUC_{0-48\ hr}$	投与開始（0時間）から最終測定可能時点までの AUC 投与開始（0時間）から投与開始後24時間までの AUC 投与開始（0時間）から投与開始後48時間までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	投与開始（0時間）から無限時間までの AUC
BND	ベンズフェタミン N デメチラーゼ（Benzphetamine N-demethylase）
CL/F	全身クリアランス
C_{max}	最高血中濃度
CYP	チトクロム P450
ECOD	7-エトキシクマリン O-デエチラーゼ（7-ethoxycoumarin O-deethylase）
EROD	7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ（7-ethoxyresorufin O-deethylase）
F	経口バイオアベイラビリティ
GLC-NPD	窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィ
LC/MS	液体クロマトグラフィ／質量分析法
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法
MDR	多剤耐性
NA	該当せず
NC	算出せず
ND	実施せず
NQ	定量せず
P-gp	P-糖蛋白質
PROD	7-ペントキシレゾルフィン O-デアルキラーゼ（7-pentoxyresorufin O-dealkylase）
TK	トキシコキネティクス
T_{max}	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
SCH 356467	8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pyridinyl)-5H- benzo[5,6]cyclohepta [1,2-b] pyridine
SCH 357130	8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pyridinyl)-5H- benzo[5,6]cyclohepta [1,2-b] pyridine-N-oxide
V_{dss}	定常状態における分布容積
3-OH-DL	3-OH-デスロラタジン；デスロラタジンの3位水酸化体
5-OH-DL	5-OH-デスロラタジン；デスロラタジンの5位水酸化体
6-OH-DL	6-OH-デスロラタジン；デスロラタジンの6位水酸化体

2.6.4.1　まとめ

デスロラタジンはロラタジンの活性代謝物であり、動物では経口投与においてロラタジンの2.5～4倍の効力を示し、ロラタジンと同様の薬力学的活性を持つ。デスロラタジンの臨床推奨用量は5 mg/day である。

本項で使用した試験一覧表を[表2.6.5:1]に示す。デスロラタジンの毒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）におけるデスロラタジン及びロラタジンの薬物動態について検討した。さらに、ヒトにおけるデスロラタジンの血漿蛋白結合率及び薬物動態の動物との比較考察も行った。なお、本項では、ロラタジンの開発を目的として実施されたデスロラタジンの試験成績も利用した。

3-OH デスロラタジン（3-OH-DL）はヒトでの主要代謝物であるため、薬物動態試験及び TK 試験において、3-OH-DL の薬物動態及び血漿中濃度についても検討した。

非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス（TK）試験にはデスロラタジンの遊離塩基を使用した。ロラタジン、デスロラタジン及び3-OH-DL の構造式を[図2.6.4: 1]に示す。

非臨床薬物動態試験は GLP 下では実施しなかった。非臨床薬物動態及び TK 評価のため、分析法を開発しバリデーションを行った。

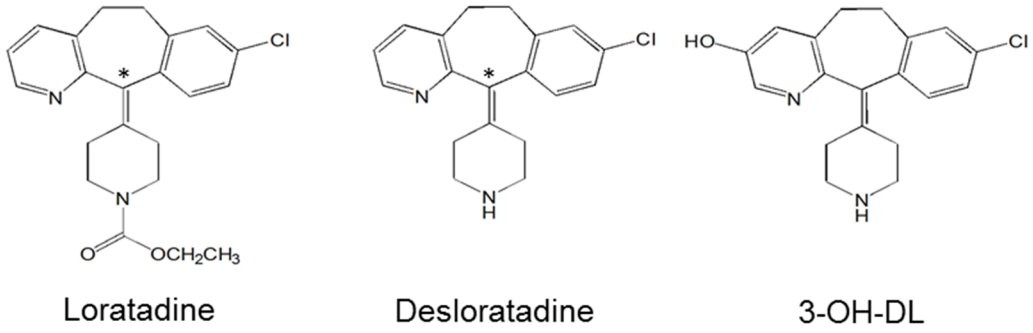


図 2.6.4: 1　　ロラタジン、デスロラタジン及び 3-OH-DL の構造式

*：[^{14}C]の標識位置

ヒトを含む全動物種で、デスロラタジンの低用量での経口投与後の吸収は良好であった。デスロラタジンを混餌投与したとき、胃内投与時と比べてデスロラタジンの血漿曝露量が増加し、ラットでのみ曝露量に性差が認められた（雄に比べて雌で曝露量が増加した）。薬物動態及び代謝データから、毒性試験及びがん原性試験で使用されたデスロラタジンの用量において、安全性を十分に評価できるデスロラタジンの曝露量が得られていたことを確認した。デスロラタジンの臨床推奨用量の5 mg を投与した際のヒトでのデスロラタジンの曝露量と比べて、CD-1マウス、Sprague Dawley ラット、妊娠 New Zealand white ウサギ、及びカニクイザルで得られたデスロラタジンの曝露量の方が高かった。ラット（雄：9.63 L/kg、雌：6.80 L/kg）及びサル（雌雄いずれも37 L/kg）にデスロラタジンを静脈内投与した際の Vd_{ss} の推定値から、未変化体が各組織に広く分布することが示された。Sprague Dawley ラット及び Long Evans ラットに[^{14}C]デスロラタジンを単回経口投与したとき、放射能が各組織に広く分布した。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及び消失速度の減少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。デスロラタジン投与後1時間の血漿中未変化体の総放射能に対する割合は、雌ラットで75%であったのに対し雄ラットでは34%であった。このことから、雌ラットでは総放射能のより多くが組織に分布し、その組織中の放射能は代謝物ではなく主に未変化体であると考えられた。デスロラタジン及び3-OH-DL のいずれにおいても、血漿蛋白結合率は高かった（マウス>ラット>サル>ヒト）。ヒトに[^{14}C]デスロラタジンを単回経口投与したとき、放射能の血漿／全血比の平均値が1.12～1.47であったことから、赤血球又はその他の血液構成成分中への薬物由来放射能の移行は最小限であると示唆された。

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、母獣血液中のデスロラタジン及びその代謝物は胎盤を通過した。デスロラタジンは、マウス、ラット、サル及びヒトで広範に代謝された。動物でのデスロラタジンの主要代謝経路が5及び6位の水酸化が関与するものであったのに対して、ヒト（6例中5例）では投与したデスロラタジンの50%超が、3-OH-DL（グルクロン酸抱合体＋非抱合体）として排泄された。ヒトで同定されたデスロラタジンの代謝物は、毒性試験で用いた少なくとも1種類以上の動物種においても血漿中に認められた。*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。ヒト肝細胞及びリコンビナントのヒト CYP を用いた検討では、CYP2D6のデスロラタジンから3-OH-DL への代謝への関与、並びに CYP1A1のデスロラタジンから5-OH デスロラタジン（5-OH-DL）及び6-OH デスロラタジン（6-OH-DL）への代謝への関与が示唆された。薬物由来物質の大半は、代謝物として糞中へ排泄された。非臨床及び臨床試験において、[^{14}C]デスロラタジンを投与したとき、同様の経路及び同程度の放射能の排泄が認められた。CYP を介した薬物間相互作用において、デスロラタジンが他薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。一方、デスロラタジンの代謝酵素が同定されていないため、*in vitro* データからデスロラタジンが代謝を介した薬物動態上の相互作用を受ける可能性については判断できなかった。

2.6.4.2　分析法

薬物動態及び TK 試験では、以下の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。いずれの測定法でも、抽出操作及び分析前に、内標準物質を血漿試料に添加した。バリデートされた分析法及び試験番号の概要を[表2.6.4: 1]に示す。

表 2.6.4: 1　　デスロラタジン、3-OH-DL 及びロラタジンの分析法

バリデーション レポート	試験番号	測定対象	マトリックス	測定法
マウス				
[資料4.2.2.1.1: SN[redacted]140]	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308] [資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.2: P6482]	[資料4.2.2.2.7: D25201]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.3: SN[redacted]094]	[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]076]	デスロラタジン 3-OH-DL ロラタジン	血漿	LC/MS/MS
[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]076]	[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]076]	3-OH-DL	胆汁	LC/MS/MS
ラット				
[資料4.2.2.1.4: SN[redacted]141]	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307] [資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310] [資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.5: P6481]	[資料4.2.2.2.10: P6938] [資料4.2.2.2.11: D25200] [資料4.2.3.2.2: P6526] [資料4.2.3.2.3: P6965] [資料4.2.3.2.4: P6973] [資料4.2.3.5.2.2: P6922]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.6: SN[redacted]092]	[資料4.2.2.2.10: P6938] [資料4.2.3.2.2: P6526] [資料4.2.3.2.3: P6965] [資料4.2.3.2.4: P6973] [資料4.2.3.5.2.2: P6922]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.7: SN[redacted]095]	[資料4.2.2.2.9: SN[redacted]078] [資料4.2.2.2.12: SN[redacted]077]	デスロラタジン 3-OH-DL ロラタジン	血漿	LC/MS/MS
[資料4.2.2.1.12: SN[redacted]077]	[資料4.2.2.2.9: SN[redacted]078] [資料4.2.2.2.12: SN[redacted]077]	3-OH-DL	胆汁	LC/MS/MS
ウサギ				
[資料4.2.2.1.8: SN[redacted]235]	[資料4.2.3.5.2.4: P6802]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.9: SN[redacted]096]	[資料4.2.2.2.13: SN[redacted]080]	デスロラタジン 3-OH-DL ロラタジン	血漿	LC/MS/MS
サル				
[資料4.2.2.1.10: SN[redacted]142]	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.11: SN[redacted]387]	[資料4.2.3.1.7: P6815] [資料4.2.3.2.5: P6527] [資料4.2.3.2.6: P6974] [資料4.2.3.2.7: P6975] [資料4.2.3.2.8: P6976]	デスロラタジン ロラタジン	血漿	GLC-NPD
[資料4.2.2.1.12: SN[redacted]097]	[資料4.2.2.2.14: SN[redacted]079]	デスロラタジン 3-OH-DL ロラタジン	血漿	LC/MS/MS
[資料4.2.2.1.13: SN[redacted]108]	[資料4.2.2.2.14: SN[redacted]079]	β-グルクロニダーゼ加水分解処理後の3-OH-DL 総量	血漿	LC/MS/MS

2.6.4.2.1　デスロラタジン（GLC-NPD）

2種類の GLC-NPD 法を用いて、血漿中デスロラタジンを定量した。デスロラタジン及び内標準物質の保持時間において妨害物質は認められず、本測定法における特異性が確認された。バリデーション結果（感度、直線性、精度及び真度）を[表2.6.4: 2]に示す。なお、方法及び解析の詳細は、個々のバリデーション報告書に示す。

2.6.4.2.2　デスロラタジン及び3-OH-DL（LC/MS/MS）

陽イオン Turbo IonSpray™ LC/MS/MS 法を用いて、血漿中デスロラタジンを定量した。デスロラタジン及び内標準物質の保持時間において妨害物質は認められず、本測定法における特異性が確認された。バリデーション結果（感度、直線性、精度及び真度）を[表2.6.4: 2]に示す。なお、方法及び解析の詳細は、個々のバリデーション報告書に示す。

表 2.6.4: 2　デスロラタジンの分析法バリデーション（マウス、ラット、ウサギ及びサル血漿）

測定法	サンプル容量（mL）	直線範囲（ng/mL）	定量下限（ng/mL）	測定間の真度（%）	測定間の精度（%）	回収率（%）	バリデーションレポート
マウス							
GLC-NPD	0.50	0.20～60.0	0.20	-5.3～0.0	3.9～5.4	66.9～72.3	P6482
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-7.0～3.3	6.2～13.3	79.9～84.6	SN[redacted]140
LC/MS/MS	0.20	0.10～100	0.10	-3.4～-0.07	1.6～5.6	ND	SN[redacted]094
ラット							
GLC-NPD	0.50	0.50～150	0.50	-10.0～-3.3	4.2～7.5	ND	P6481
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	2.7～8.8	8.0～12.4	102～122	SN[redacted]141
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-4.5～0.3	3.4～8.0	ND	SN[redacted]092
LC/MS/MS	0.10	0.10～100	0.10	-6.7～-1.5	2.5～8.6	ND	SN[redacted]095
ウサギ							
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-2.0～1.3	3.2～8.1	ND	SN[redacted]235
LC/MS/MS	0.20	0.10～100	0.10	-5.6～0.29	2.9～10.1	ND	SN[redacted]096
サル							
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	1.8～5.1	5.2～8.6	108～113	SN[redacted]142
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-8.3～-2.5	4.8～7.5	67.2～91.3	SN[redacted]387
LC/MS/MS	0.10	0.10～100	0.10	5.5～8.8	5.3～8.7	ND	SN[redacted]097
ND：実施せず							

血漿中の非抱合型の3-OH-DL の定量には、デスロラタジン用に開発された LC/MS/MS 法を用いた。3-OH-DL 及び内標準物質の保持時間において妨害物質は認められず、本測定法における特異性が確認された。バリデーション結果（感度、直線性、精度及び真度）を[表2.6.4: 3]に示す。なお、方法及び解析の詳細は、個々のバリデーション報告書に示す。

表 2.6.4: 3　　3-OH-DL の分析法バリデーション
（マウス、ラット、ウサギ及びサル血漿並びにマウス及びラット胆汁）

試料	サンプル容量（mL）	直線範囲（ng/mL）	定量下限（ng/mL）	測定間の真度（%）	測定間の精度（%）	回収率（%）	バリデーションレポート
血漿 非抱合型							
マウス	0.20	0.025～10.0	0.025	4.6～7.8	5.6～7.0	ND	SN[redacted]094
ラット	0.20	0.025～10.0	0.025	5.3～11.5	6.1～9.2	ND	SN[redacted]095
ウサギ	0.20	0.025～10.0	0.025	2.2～4.7	4.7～7.8	ND	SN[redacted]096
サル	0.20	0.025～10.0	0.025	-2.6～-0.2	1.1～4.4	ND	SN[redacted]097
血漿 総量							
サル	0.25	0.10～100	0.10	-6.8～–4.4	5.2～6.0	ND	SN[redacted]108
胆汁							
マウス	0.20	0.025～10.0	0.025	1.3～4.9	1.7～14.6	ND	SN[redacted]076
ラット	0.20	0.10～10.0	0.10	-0.2～3.1	1.7～4.4	ND	SN[redacted]077
測定法はいずれも LC/MS/MS ND：実施せず							

2.6.4.2.3　ロラタジン（GLC-NPD）

2種類の GLC-NPD 法を用いて、血漿中ロラタジンを定量した。このうちの1つの方法は、上述のデスロラタジンの定量に用いた1つ目の GLC-NPD 法と同じである。ロラタジン及び内標準物質の保持時間において妨害物質は認められず、本測定法における特異性が確認された。バリデーション結果（感度、直線性、精度及び真度）を[表2.6.4: 4]に示す。なお、方法及び解析の詳細は、個々のバリデーション報告書に示す。

2.6.4.2.4　ロラタジン（LC/MS/MS）

デスロラタジンの定量のために開発されたLC/MS/MSを用いて、ロラタジンの定量も実施した。ロラタジン及び内標準物質の保持時間において妨害物質は認められず、本測定法における特異性が確認された。バリデーション結果（感度、直線性、精度及び真度）を[表2.6.4: 4]に示す。なお、方法及び解析の詳細は、個々のバリデーション報告書に示す。

表 2.6.4: 4　　ロラタジンの分析法バリデーション（マウス、ラット、ウサギ及びサル血漿）

測定法	サンプル容量（mL）	直線範囲（ng/mL）	定量下限（ng/mL）	測定間の真度（%）	測定間の精度（%）	回収率（%）	バリデーションレポート
マウス							
GLC-NPD	0.50	0.20～60.0	0.20	-2.5～-0.7	4.9～8.0	88.7～93.9	P6482
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-2.0～0.2	3.6～5.4	94.3～95.9	SN[redacted]140
LC/MS/MS	0.20	0.10～100	0.10	-1.2～8.9	2.6～4.9	ND	SN[redacted]094
ラット							
GLC-NPD	0.50	0.50～150	0.50	-4.4～-3.5	5.5～6.9	ND	P6481
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-4.0～1.3	3.2～8.0	106～109	SN[redacted]141
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	0.0～12.5	3.9～9.7	77.8～91.5	SN[redacted]092
LC/MS/MS	0.10	0.10～100	0.10	1.4～11.0	2.1～5.5	ND	SN[redacted]095
ウサギ							
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-7.5～1.8	5.4～10.3	85.8～90.2	SN[redacted]235
LC/MS/MS	0.20	0.10～100	0.10	1.3～10.0	2.6～5.4	ND	SN[redacted]096
サル							
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-4.4～0.7	3.4～5.4	89.8～108	SN[redacted]142
GLC-NPD	0.20	0.50～150	0.50	-5.0～6.0	7.0～10.1	117～118	SN[redacted]387
LC/MS/MS	0.10	0.10～100	0.10	-0.04～4.2	1.4～9.5	ND	SN[redacted]097
ND：実施せず							

2.6.4.3　吸収

デスロラタジンの曝露量を検討するために、デスロラタジン及びロラタジンを用いて単回投与及び反復投与薬物動態試験及び TK 試験を実施した。これらの試験ではバリデートされた分析法を用いた[2.6.4.2 項]。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（最長3ヵ月間）、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験結果[2.6.6 項]を支持するために、動物におけるデスロラタジンの血漿中濃度－時間プロファイルを評価した。

低用量（12 mg/kg 以下）では、反復投与試験の初回投与後に採取した血漿試料から算出した $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は $AUC_{0\text{-}\infty}$に相当した。高用量では、試料採取期間終了時の血漿中デスロラタジン濃度が C_{max} 付近であることが多かった。

デスロラタジン、3-OH-DL、及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体（サルのみ）の曝露量を検討するために、マウス（ロラタジン：混餌）（SN[redacted]076）、ラット（デスロラタジン：経口、ロラタジン：経口及び混餌）（SN[redacted]077、SN[redacted]078）、ウサギ（デスロラタジン：経口、ロラタジン：経口）（SN[redacted]080）及びサル（デスロラタジン：経口、ロラタジン：経口）（SN[redacted]079）を用いた TK 試験を実施した。なお、動物を用いた単回投与試験では、血漿中3-OH-DL 濃度は測定しなかった。

2.6.4.3.1　[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを用いた試験

[^{14}C]ロラタジン及び[^{14}C]デスロラタジンを単回投与した際の、マウス（経口）、ラット（静脈内、経口）、カニクイザル（静脈内、経口）及びヒト（経口）におけるデスロラタジン及び放射能の血漿中濃度－時間プロファイルを評価した。[^{14}C]を用いた非臨床試験では、デスロラタジン及びロラタジンをモル当量で投与した。放射能及びデスロラタジンの薬物動態データを[表2.6.4: 5]に示す。

すべての動物種で、[^{14}C]デスロラタジンを投与した際のデスロラタジンの AUC は、等モルの[^{14}C]ロラタジンを投与した際のデスロラタジンの AUC よりも高かった。[^{14}C]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（雌雄いずれも37 L/kg）で得られた Vd_{ss} の推定値から、デスロラタジンが組織に広く分布すると考えられた。

デスロラタジンの AUC に比べて放射能の AUC が非常に高かったことから、血中代謝物の存在が示唆された[表2.6.4: 5]。雌ラットでは、雄に比べてデスロラタジンの AUC が高く、放射能の AUC が低かった。[^{14}C]デスロラタジンを投与した際の放射能の AUC に対するデスロラタジンの AUC の比は、雌雄マウスで0.35、並びに、雌雄ラットで各々0.42及び0.09であった。

[^{14}C]デスロラタジンを単回経口投与した際のデスロラタジンの $t_{1/2}$は、ラット及びサルで各々2.4及び9.8時間であった。しかしながら、デスロラタジンの蓄積は単回投与の $t_{1/2}$を基に予想された値に比べて大きかった。

表 2.6.4: 5　　動物及びヒトに[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを単回経口投与した際の放射能及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ（平均値）

動物種	[^{14}C]化合物（試験番号）	投与経路（投与量[a]；放射能）	性別（例数）	放射能		デスロラタジン					
				C_{max} (ng/mL)[b]	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)[b]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min·kg)	F (%)
マウス	デスロラタジン [資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]	経口（6.5；143 μCi/kg）	雄	519	7290	319	1	2577	4.67	42.0	-[c]
			雌	542	6941	310	2	2442	3.71	44.4	-
	ロラタジン [資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]	経口（8.0；144 μCi/kg）	雄	2134	15120	117	3	805	6.20	-	-
			雌	1879	19910	65.8	1	584	4.05	-	-
ラット	デスロラタジン [資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]	経口（6.5；117 μCi/kg）	雄	807	11919	132	3	1048	2.05	103	45
			雌	504	8492	291	8	3525	2.83	30.7	94
		静脈内（6.5；117 μCi/kg）	雄	-	15890	-	-	2302	2.26	47.1	100
			雌	-	10046	-	-	3644	2.53	29.7	100
	ロラタジン [資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]	経口（8.0；152 μCi/kg）	雄	1030	18863	141	2	1530	13.2	-	-
			雌	775	13028	261	3	2707	18.8	-	-
サル	デスロラタジン [資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]	経口（6.5；65 μCi/kg）	雄（3）	1957	24534	206	4	2667	11.3	60.0	57
			雌（3）	1476	14184	266	2	2403	8.25	45.1	47
		静脈内（6.5；65 μCi/kg）	雄（3）	-	19758	-	-	3687	11.2	29.4	100
			雌（3）	-	18532	-	-	4308	11.6	25.1	100
	ロラタジン [資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]	経口（8.0；80 μCi/kg）	雄（3）	3247	28873	40.5	3.33	767	13.9	-	-
			雌（3）	3183	22407	107	2	1039	7.41	-	-
ヒト	デスロラタジン [資料5.3.3.1.6: C98-097]	経口（10；104 μCi）	男性（5）	44.6	957	3.61	5.80	103	19.5	39.2	-
			男性（1）[d]	-	-	4.59	12	559	110	4.26	-
	ロラタジン [資料5.4: 29]	経口（10；102 μCi）	男性（6）	83.8	1108	3.65	1.58	41.1[e]	-	-	-

a：　マウス、ラット、サルでは mg/kg、ヒトでは mg/body
b：　デスロラタジン又はロラタジンの ng 当量に換算
c：　-：算出せず又は報告に適さず
d：　Poor metabolizer
e：　$AUC_{0\text{-last}}$

2.6.4.3.2　マウス

ロラタジンのがん原性試験を裏付けるために、ロラタジンを40 mg/kg/day までの用量で投与したマウスの TK 試験［D25201（へ-23)］を実施した。また、ロラタジンを投与（40 mg/kg/day、混餌）したときの3-OH-DL の曝露量を評価するために、21日間の TK 試験を実施した（SN[redacted]076)。雌雄マウスにおいて、血漿中3-OH-DL の曝露量は低く、デスロラタジンの AUC の0.09%であった[表2.6.4: 6]。

表 2.6.4: 6　　マウスにロラタジンを反復経口投与（混餌）した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の薬物動態パラメータ

ロラタジン 用量（mg/kg/day)	性別	C_{max} （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ （ng·hr/mL）	AUC 比（%） （3-OH DL／DL）	試験番号
測定対象：デスロラタジン					
4（28日間）	M	12.6	207	ND	[資料4.2.2.2.7: D25201]（へ-23）
12（28日間）	M	36.4	541	ND	[資料4.2.2.2.7: D25201]（へ-23）
40（28日間）	M	107.2	1861	ND	[資料4.2.2.2.7: D25201]（へ-23）
40（21日間）	M F	146 72.5	2140 1480	ND ND	[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]076]
測定対象：3-OH-DL					
40（21日間）	M F	0.211 0.0836	1.94 1.34	0.090 0.091	[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]076]
ND：実施せず					

2.6.4.3.3　ラット

ラットにデスロラタジン又はロラタジンを投与した際の、デスロラタジン、3-OH-DL の曝露量を評価した[表2.6.4: 7]。なお、3-OH-DL の曝露量を検討した2試験（SN[redacted]077及び SN[redacted]078）では、血漿中デスロラタジンは定量可能であったが、血漿中3-OH-DL については試料の大半が定量下限未満（> 0.025 ng/mL）であったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。デスロラタジンを用いたラットのがん原性試験は実施していないが、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［D25200（へ-22)］、同試験の成績を利用可能と考えた[2.6.6.9 項]。

デスロラタジン又はロラタジンを投与した際のデスロラタジンの曝露量（AUC）に、性差があることが示唆された[表2.6.4: 7]。雌ラットでは、雄ラットに比べて AUC が高く、デスロラタジンの絶対バイオアベイラビリティは、雌で94%、雄で45%であった。デスロラタジン又はロラタジンの単回投与において、C_{max} と用量の間に非線形関係が認められた[図2.6.4: 2]。デスロラタジン投与後の C_{max} 値は、ロラタジン投与後の C_{max} 値より高かった。

すべての反復投与試験で、デスロラタジンの曝露量と用量の間に明らかな関係性は認められなかった[表2.6.4: 7]。雌雄ラットのいずれにおいても、デスロラタジンを投与した際のデスロラタジンの CL/F は経時的に減少し、30 mg/kg/day 以上の用量では、投与15日目までその値は用量に依存せず一定であった。3及び4 mg/kg/day を投与した雄ラットの CL/F は、投与15日間までは単回投与時の CL/F と等しく、投与57日目では高用量を投与した際の CL/F と等しかった。3及び4 mg/kg/day を投与した雄ラットの CL/F は、4 mg/kg/day を超える用量を投与した際の CL/F よりも高かった。ロラタジンを投与した際のデスロラタジンの AUC が、投与期間が長くなるにつれて増加したことから、デスロラタジンの見かけのクリアランスが経時的に減少することが示唆された。

投与期間が長くなるにつれて CL/F が減少したことから、ロラタジン及びデスロラタジンを投与した動物で確立された安全性プロファイルを比較する際には、用量ではなくデスロラタジンの曝露量を用いる必要がある。

表 2.6.4: 7　　ラットにデスロラタジン及びロラタジンを単回及び反復経口投与した際のデスロラタジンの薬物動態パラメータ

用量（mg/kg/day）	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min·kg)	試験番号
デスロラタジン、胃内投与						
3（15日間）	雄 雌	71.2 134	4 1	506 1619	98.8 30.9	[資料4.2.3.2.3: P6965]
3（57日間）	雄 雌	252 200	8 2.5	1950 1890	25.6 26.5	[資料4.2.3.2.4: P6973]
4（10日間）	雄 雌	32.3 90.3	4 0.67	359 1056	186 63.1	[資料4.2.3.2.2: P6526]
8（単回）	雄 雌	51.7 246	2.5 12	700 3425	190 38.9	[資料4.2.3.2.2: P6526]
8（10日間）	雄 雌	133 214	8 2.5	1882 2976	70.8 44.8	[資料4.2.3.2.2: P6526]
30（15日間）	雄 雌	990 1780	8 8	17088 36664	29.3 13.6	[資料4.2.3.2.3: P6965]
30（21日間）	雄 雌	953 1680	- -	15500 31800	32.3 15.7	[資料4.2.2.2.9: SN[redacted]078][a]
30（57日間）	雄 雌	1150 2140	12 12	26100 42600	19.2 11.7	[資料4.2.3.2.4: P6973]
60（7日間）	雄 雌	969 1443	12 2	17275 27393	57.9 36.5	[資料4.2.2.2.10: P6938]
60（15日間）	雄 雌	1653 2869	8 24	30447 57513	32.8 17.4	[資料4.2.3.2.3: P6965]
60（57日間）	雄 雌	1650 4770	12 2.5	34500 69200	29.0 14.5	[資料4.2.3.2.4: P6973]
120（7日間）	雄 雌	2060 2238	6 8	44060 44969	45.4 44.4	[資料4.2.2.2.10: P6938]
120（15日間）	雄 雌	3951 NS	24 NS	77579 NS	25.8 NS	[資料4.2.3.2.3: P6965]
240（7日間）	雄 雌	7815 6356	1.5 8	114828 119641	34.8 33.4	[資料4.2.2.2.10: P6938]
デスロラタジン、胃内投与 妊娠ラット						
6（6日間）	雌	-	-	7875	12.7	[資料4.2.3.5.2.2: P6922]
24（6日間）	雌	-	-	31606	12.7	[資料4.2.3.5.2.2: P6922]
48（6日間）	雌	-	-	49238	16.2	[資料4.2.3.5.2.2: P6922]

-：算出せず又は報告に適さず
NS：毒性のためサンプル得られず
a：3-OH-DL の曝露量を検討した2試験（SN[redacted]077及び SN[redacted]078）では、血漿中3-OH-DL 濃度が定量下限（0.025 ng/mL）付近であった数例の試料を除きすべてが定量下限未満であったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。

表 2.6.4: 7　　ラットにデスロラタジン及びロラタジンを単回及び反復経口投与した際のデスロラタジンの薬物動態パラメータ（続き）

用量（mg/kg/day）	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min·kg)	試験番号
ロラタジン、胃内投与						
10（単回）	雄 雌	83.5 139	4.0 1.0	820 1497	- -	[資料4.2.3.2.2: P6526]
10（28日間）	雄	264	2	1829	-	[資料4.2.2.2.11: D25200]
32（28日間）	雄	811	9	11811	-	
60（7日間）	雄 雌	765 986	4 8	11740 18655	- -	[資料4.2.2.2.10: P6938]
72（21日間）	雄 雌	1790 2250	- -	22400 45000	- -	[資料4.2.2.2.9: SN[redacted]078][a]
120（7日間）	雄 雌	1112 1482	2 4	20340 31510	- -	[資料4.2.2.2.10: P6938]
120（15日間）	雄 雌	1774 2763	4 1	37444 52232	- -	[資料4.2.3.2.3: P6965]
120（57日間）	雄 雌	2990 3370	4 12	37800 64200	- -	[資料4.2.3.2.4: P6973]
128（28日間）	雄	2465	12	41131	-	[資料4.2.2.2.11: D25200]
240（7日間）	雄 雌	1679 1928	8 1	36700 37268	- -	[資料4.2.2.2.10: P6938]
ロラタジン、混餌投与						
4（28日間）	雄	35	10	487	-	[資料4.2.2.2.11: D25200]（へ-22）
10（28日間）	雄	112	22	1619	-	[資料4.2.2.2.11: D25200]（へ-22）
25（28日間）	雄	400	24	7017	-	[資料4.2.2.2.11: D25200]（へ-22）
25（21日間）	雄 雌	492 716	- -	8820 15100	- -	[資料4.2.2.2.12: SN[redacted]077][a]
72（28日間）	雄	1209	22	22527	-	[資料4.2.2.2.11: D25200]（へ-22）

-：算出せず又は報告に適さず
NS：毒性のためサンプル得られず
a：3-OH-DL の曝露量を検討した2試験（SN[redacted]077及び SN[redacted]078）では、血漿中3-OH-DL 濃度が定量下限（0.025 ng/mL）付近であった数例の試料を除きすべてが定量下限未満であったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。

-

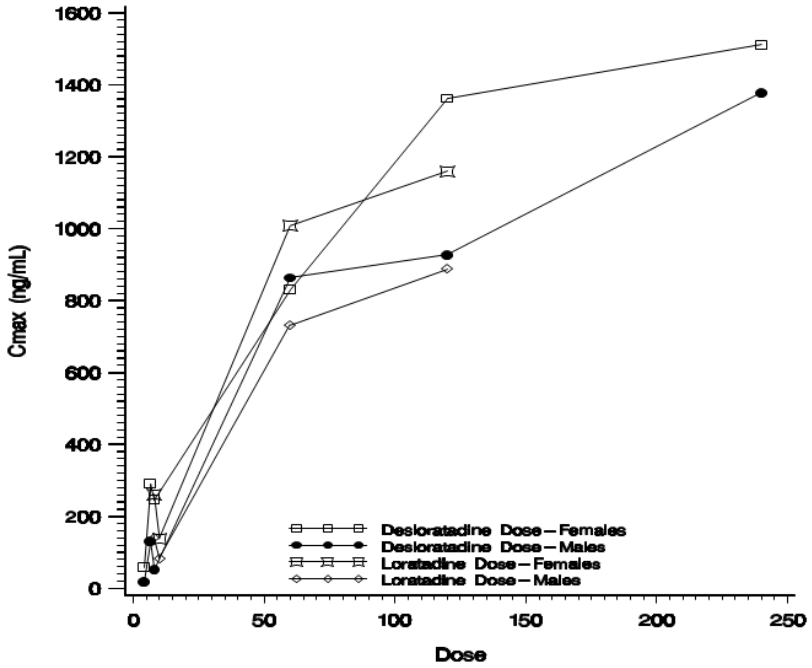


図 2.6.4: 2　　ラットにデスロラタジン及びロラタジンを単回経口投与した際のデスロラタジンの用量及び C_{max}（平均値）

用量：mg/kg

2.6.4.3.4　ウサギ

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験結果を裏付けるために、デスロラタジン及びロラタジンを投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の血漿中濃度－時間プロファイルを評価した[表2.6.4: 8]。デスロラタジン投与後のデスロラタジンの AUC は、検討した用量範囲（15～60 mg/kg/day）で用量の増加に伴い増加した。CL/F が用量の増加に伴い減少したことから、薬物動態が非線形であることが示唆された。ロラタジン投与後のデスロラタジンの曝露量は、デスロラタジン投与後と比べて低かった。デスロラタジン及びロラタジンを経口投与した際の3-OH-DL の曝露量は、デスロラタジンの AUC の各々0.27%及び0.29%であった。

表 2.6.4: 8　雌性ウサギにデスロラタジン及びロラタジンを反復経口投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min·kg)	試験番号
デスロラタジン投与時のデスロラタジンの薬物動態パラメータ					
15（19日間）	-	-	1660	150	[資料4.2.3.5.2.4: P6802]
30（14日間）	459	2.5	3081	172	[資料4.2.2.2.13: SN[redacted]080]
30（19日間）	-	-	4087	122	[資料4.2.3.5.2.4: P6802]
60（19日間）	-	-	12987	77	[資料4.2.3.5.2.4: P6802]
ロラタジン投与時のデスロラタジンの薬物動態パラメータ					
48（14日間）	169	3.2	1159	-	[資料4.2.2.2.13: SN[redacted]080]
デスロラタジン投与時の3-OH-DL の薬物動態パラメータ					
30（14日間）	1.43	2.5	8.35	-	[資料4.2.2.2.13: SN[redacted]080]
ロラタジン投与時の3-OH-DL の薬物動態パラメータ					
48（14日間）	0.652	2.7	3.39	-	[資料4.2.2.2.13: SN[redacted]080]
-：算出せず又は報告に適さず					

2.6.4.3.5　サル

カニクイザルにデスロラタジン又はロラタジンを投与した際の、デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の曝露量を評価した[表2.6.4: 9] [表2.6.4: 10]。3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は、β-グルクロニダーゼ加水分解処理後の3-OH-DL 総量と非抱合型3-OH-DL との差として算出した。

毒性試験もしくは安全性試験の大半では、サル1例から得られる採血量が限られるため、採血時点ごとに2又は3例から得られた複合的な濃度－時間プロファイルを評価し、血漿中 AUC を推定した。個々の動物から濃度－時間プロファイルが得られたとき、AUC に大きなばらつきがみられた（CV：雄66%～72%、雌32%～98%）。サルではデスロラタジンの曝露量に性差は認められなかった。ラットと同様に、デスロラタジン又はロラタジンの単回投与後の C_{max} と用量の間に非線形関係が認められ、デスロラタジンの18 mg/kg 以上の用量で C_{max} はプラトーに達した[図2.6.4: 3]。また、デスロラタジンの投与期間が長くなるにつれて、デスロラタジンの CL/F が減少する傾向がみられた[図2.6.4: 4]。

デスロラタジン及びロラタジンのいずれを投与した場合も、血漿中3-OH-DL 及びそのグルクロン酸抱合体の AUC は、デスロラタジンの AUC のそれぞれ0.17%～0.31%及び4.4%～8.7%であった[表2.6.4: 10]。3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は、3-OH-DL 濃度の21～26倍であった。

表 2.6.4: 9　　カニクイザルにデスロラタジン及びロラタジンを単回及び反復経口投与した際のデスロラタジンの薬物動態パラメータ

用量（mg/kg/day）	性別 (例数)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min·kg)	試験番号
デスロラタジン投与						
3（単回）	雄 雌	170 208	2.5 2.5	1935 1737	25.8 28.7	[資料4.2.3.2.6: P6974]
3（反復、15日間）	雄 雌	367 268	1 2.5	4059 2248	12.3 22.2	[資料4.2.3.2.6: P6974]
6（単回）	雄 雌	252 347	2.5 4.0	1736 3410	57.6 29.3	[資料4.2.3.2.6: P6974]
6（反復、15日間）	雄 雌	470 548	2.5 4.0	3459 5562	28.9 18.0	[資料4.2.3.2.6: P6974]
6（反復、57日間）	雄 雌	867 785	4 2	12251 11011	8.2 9.1	[資料4.2.3.2.8: P6976]
6.5（単回）	雄 雌	256 260	2.5 8	3187 3250	34.0 33.3	[資料4.2.3.2.5: P6527]
6.5（反復、14日間）	雄 雌	398 353	2.5 1.5	5697 4532	19.0 23.9	[資料4.2.3.2.5: P6527]
11.75（単回）[a]	雄 (3) 雌 (3)	277 (63) 454 (87)	4 (0) 3.3 (35)	4778 (72) 8018 (98)	41.0 24.4	[資料4.2.3.1.7: P6815]
12（単回）	雄 雌	480 870	2.5 4	5934 8728	NC NC	[資料4.2.3.2.6: P6974]
12（反復、15日間）	雄 雌	739 923	2.5 4	10662 10119	18.8 19.8	[資料4.2.3.2.6: P6974]
12（反復、15日間）	雄 雌	1180 891	4 1.5	19386 12625	10.3 15.8	[資料4.2.3.2.7: P6975]
12（反復、57日間）	雄 雌	1220 1628	4 4	19871 23393	10.1 8.5	[資料4.2.3.2.8: P6976]
24（反復、16日間）[a]	雄 (4) 雌 (4)	1630 (61) 992 (40)	8.1 (67) 9 (49)	33185 (66) 16484 (32)	12.1 24.3	[資料4.2.2.2.14: SN[redacted]079]
18/24[b]（反復、57日間）	雄 雌	2855 2534	8 8	55733 52974	7.2 7.6	[資料4.2.3.2.8: P6976]

a：個別値から算出したパラメータの平均値（CV%）。それ以外の試験は複合データ。
b：6週間で用量漸増した
NC：算出せず

表 2.6.4: 9　　カニクイザルにデスロラタジン及びロラタジンを単回及び反復経口投与した際のデスロラタジンの薬物動態パラメータ（続き）

用量（mg/kg/day）	性別 (例数)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min·kg)	試験番号
ロラタジン投与						
8（単回）	雄 雌	120 60	2.5 4	1108 687	NC NC	[資料4.2.3.2.5: P6527]
12（単回）	雄 雌	185 234	2.5 2.5	1650 2628	NC NC	[資料4.2.3.2.6: P6974]
12（反復、15日間）	雄 雌	393 524	2.5 2.5	4654 7490	NC NC	[資料4.2.3.2.6: P6974]
24（単回）[b]	雄 (3) 雌 (3)	290 (61) 341 (45)	11.3 (97) 6.7 (69)	7137 (60) 7760 (55)	NC NC	[資料4.2.3.1.7: P6815]
72（反復、15日間）	雄 雌	2417 1943	12 4	43709 36118	NC NC	[資料4.2.3.2.7: P6975]
22/72[a]（反復、57日間）	雄 雌	3280 3979	12 24	56696 74073	NC NC	[資料4.2.3.2.8: P6976]
160（反復、16日間）[b]	雄 (4) 雌 (3)	1705 (21) 1450 (39)	9.1 (63) 7.3 (57)	35160 (22) 28969 (37)	NC NC	[資料4.2.2.2.14: SN[redacted]079]

a：6週間で用量漸増した
b：個別値から算出したパラメータの平均値（CV%）。それ以外の試験は複合データ。
NC：算出せず

表 2.6.4: 10　　カニクイザルにデスロラタジン及びロラタジンを反復経口投与した際の3-OH-DL 及び 3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg/day）	測定対象	性別（例数）	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（%）（対デスロラタジン）
デスロラタジン投与						
24（16日間）	デスロラタジン	雄 (4) 雌 (4)	1630 (61) 992 (40)	8.1 (67) 9.0 (49)	33185 (66) 16484(32)	1 1
	3-OH-DL	雄 (4) 雌 (4)	2.51 (36) 2.81 (92)	6 (27) 5 (40)	47.3 (38) 42.7 (79)	0.17 0.29
	3-OH-DL の グルクロン酸抱合体	雄 (4) 雌 (4)	77.4 (34) 86.5 (102)	4.5 (22) 4.5 (22)	1142 (37) 953 (94)	4.4 6.7
ロラタジン投与						
160（16日間）	デスロラタジン	雄 (4) 雌 (3)	1705 (21) 1450 (39)	9.1 (63) 7.0 (57)	35160 (22) 28969 (37)	1 1
	3-OH-DL	雄 (4) 雌 (3)	2.91 (30) 3.94 (46)	5.1 (95) 12.3 (93)	60.9 (30) 84.9 (45)	0.18 0.31
	3-OH-DL の グルクロン酸抱合体	雄 (4) 雌 (3)	81.0 (21) 112 (66)	10 (94) 3 (88)	1549 (25) 2233 (72)	4.4 8.7

平均値（CV%）
出典：[資料4.2.2.2.14: SN[redacted]079]

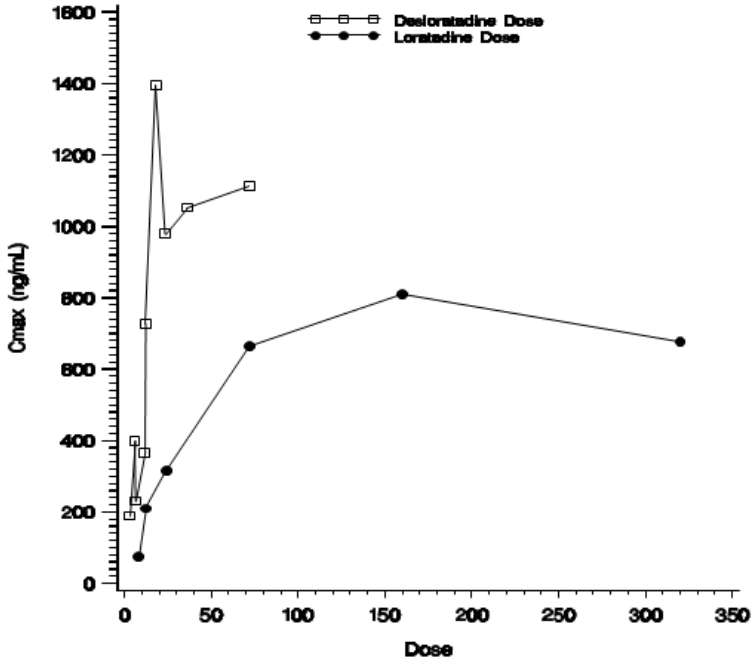


図 2.6.4: 3　　サルにデスロラタジン及びロラタジンを単回経口投与した際のデスロラタジンの用量及び C_{max}（平均値）

用量：mg/kg

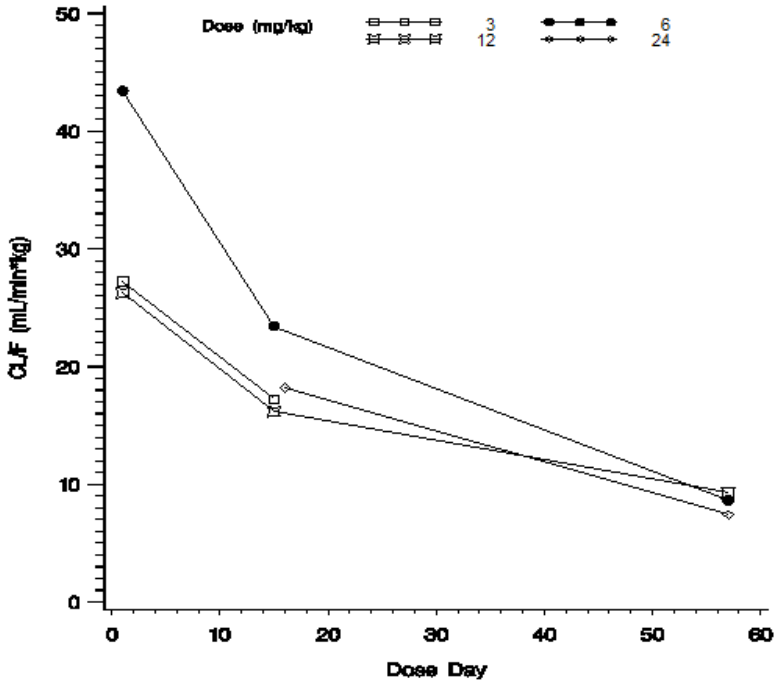


図 2.6.4: 4　　サルにデスロラタジンを単回及び反復経口投与した際の CL/F（平均値）と投与期間の関係

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　血漿蛋白結合

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿を用いて、限外ろ過法によりデスロラタジンの *in vitro* 血漿蛋白結合試験を実施した（SN[redacted]215）。デスロラタジンの検討濃度は、ヒトに5 mg を投与した際の C_{max} 及びがん原性試験で検討した最高用量での C_{max}｛マウス［D25201（へ-23）］: 40 mg/kg/day、107 ng/mL｝｛ラット［D25200（へ-22）］: 25 mg/kg/day、400 ng/mL｝の範囲を考慮して選択した。ヒトに5 mg を投与した際の C_{max} の中央値（112例）は3.5 ng/mL で、範囲は1.62～15 ng/mL であった（P00275試験）。[^{14}C]デスロラタジンの比放射能が低かったため、信頼性のある蛋白結合データが得られるヒト血漿中の最低濃度は5 ng/mL であった。両げっ歯類とも、サル及びヒトに比べて高い血漿蛋白結合を示した。また、マウス、ラット及びヒトでは、400 ng/mL での平均結合率は5～40 ng/mL での平均結合率より低かった[表2.6.4: 11]。

表 2.6.4: 11　[^{14}C]デスロラタジンの血漿及び血清蛋白質への平均結合率（%）

[^{14}C]デスロラタジン（ng/mL）	平均結合率（% CV）			
	マウス	ラット	サル	ヒト
血漿				
5	NA	NA	NA	86.2 (0.7)
20	95.8 (0.9)	92.3 (1.0)	87.5 (1.6)	86.2 (0.9)
40	95.2 (0.3)	91.8 (0.2)	85.0 (1.0)	87.2 (0.6)
100	94.7 (0.4)	90.4 (0.3)	85.7 (0.2)	85.6 (1.0)
400	91.9 (0.1)	87.5 (1.6)	85.1 (1.4)	82.8 (0.3)
血清				
100	95.2 (0.3)	91.4 (0.4)	93.6 (0.1)	84.3 (0.5)

NA：該当せず
n=3
出典：[資料4.2.2.3.1: SN[redacted]215]

平衡透析法を用いた初期の蛋白結合試験［P-5062（へ-14）］では、ロラタジンは、ラット、サル及びヒトの血漿蛋白と強い結合（97%～99%超）を示したが、デスロラタジンの血漿蛋白結合率は70%～76%であった。なお、この試験ではデスロラタジンの結合率が低かったが、同試験の薬物相互作用の検討では、デスロラタジンとヒト血漿蛋白との結合は、ロラタジンの有無により影響を受けないこと、ワルファリン（5000 ng/mL）により変化を受けないこと、及びワルファリンの結合はデスロラタジンの影響を受けないことが示された。

3-OH-DL の血漿蛋白結合率はデスロラタジンと同程度（85%～89%）であり、デスロラタジン及び3-OH-DL のいずれについても、肝機能障害又は腎機能障害の重症度に応じた血漿蛋白結合率の変化は認められなかった（P00272試験及び C98-355試験）。ヒトに[^{14}C]デスロラタジンを単回経口投与したとき、放射能の血漿／全血比の平均値が1.12～1.47であったことから、赤血球又はその他の血液構成成分中への薬物由来放射能の移行は最小限であると示唆された（C98-097試験）。

2.6.4.4.2　組織分布

雌雄 Sprague Dawley ラット50例（雄25例、雌25例）、及び雄性 Long Evans ラット9例に、[^{14}C]デスロラタジンを6.5 mg/kg 単回経口投与した（SN[redacted]306）。組織及び血漿試料は、雌雄 Sprague Dawley ラット各々3例、及び Long Evans ラット1例から、投与後1、3、6、24、72、168、336及び672時間に採取した。雄雌ラットにおける放射能の組織－血漿中濃度比、血漿及び組織中濃度（μg デスロラタジン当量/g 試料）を[表2.6.4: 12]及び[表2.6.4: 13]に示す。

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、肝臓における放射能の最大量は投与量の10%～11%であった。多量の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、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－血漿比が経時的に増加し、消失がゆるやかであったことから、薬物関連物質の貯留が考えられた。

デスロラタジンの CL/F に性差があるため、分布及び代謝試験からもデスロラタジン及び代謝物の組織分布に関する情報を得た。放射能の組織－血漿中濃度比及び組織中放射能濃度は、大半の組織で、雄ラットに比べて雌ラットで高かった。投与後1時間の採血時点における、雌ラットの組織－血漿比及び組織中放射能濃度は、雄ラットの各々2.0倍及び2.1倍であった。肝臓などの吸収に関連する組織、又は放射能の分布が限定的な組織（脳など）では、組織中放射能濃度に性差はほとんどみられなかった。血漿中放射能の T_{max} は、雌で投与後3時間、雄で投与後6時間であった。薬物の初期分布相に相当する投与後1時間の採血時点での組織－血漿比及び組織中放射能濃度は、血漿 T_{max} 時点での各々の値の63%であった。したがって、放射能は急速に組織に分布したと考えられた。

ラットにおける投与後1時間の血漿試料の代謝物プロファイリングの結果、雌雄で各々放射能の75%及び34%がデスロラタジンであった（SN[redacted]307）。このことは、雌ラットの CL/F が雄ラットと比べて低いことと一致している。したがって、雌ラットでは放射能の組織への分布が大きく、組織中の放射能は、代謝物ではなく主に未変化体であると考えられる。

表 2.6.4: 12　雌雄 SD ラット及び雄性 Long Evans ラット（有色組織）に[^{14}C]デスロラタジン 6.5 mg/kg を単回経口投与した際の血漿に対する組織中放射能比（平均値）

組織／器官	組織／血漿比					
	投与後1時間（初回測定時点）		投与後3時間（雌）又は投与後6時間（雄）（血漿の T_{max} 時点）		投与後168時間（血漿中濃度の定量可能最終時点）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	26.5	50.6	27.2	70.9	12.9	26.7
血液	1.19	1.19	1.05	1.28	2.57	2.33
骨	2.19	4.03	2.45	5.16	-	-
骨髄	5.04	10.7	7.87	20.8	3.14	6.00
脳	0.873	0.837	1.04	1.35	2.29	2.33
褐色脂肪	6.39	15.5	5.20	13.2	24.1	56.7
頸部リンパ節	4.56	9.13	11.7	16.9	10.3	10.3
精巣上体	1.07	-	2.64	-	10.3	-
眼球	0.865	1.52	1.10	2.20	0.714	-
眼球（有色）	2.33	-	4.49	-	197	-
ハーダー腺	6.11	11.5	15.7	27.5	9.29	-
心臓	6.71	11.8	4.95	10.8	12.1	19.0
腎臓	17.3	31.3	12.2	31.2	28.9	57.3
肝臓	52.0	58.9	23.8	46.9	27.6	29.0
肺	18.5	42.6	23.9	66.7	5.29	6.3
腸間膜リンパ節	10.8	21.9	18.5	27.9	10.0	16.7
卵巣	-	16.5	-	31.7	-	16.3
膵臓	11.2	20.8	9.58	22.4	5.00	3.33
腹膜脂肪	0.984	1.97	1.45	2.29	1.29	63.3
下垂体	29.4	52.9	46.9	74.6	-	-
前立腺	2.84	-	5.09	-	5.43	-
唾液腺	8.57	15.0	8.97	20.1	4.86	6.00
精嚢	3.38	-	6.70	-	3.14	-
骨格筋	1.93	3.54	2.76	4.77	3.71	-
皮膚	2.07	2.81	3.04	5.26	3.57	-
皮膚（有色）	1.62	-	2.16	-	-	-
脊髄	0.746	0.749	1.10	1.24	4.14	8.00
脾臓	12.9	31.1	12.6	34.5	10.7	23.0
皮下脂肪	1.77	3.66	1.91	2.75	-	-
精巣	0.492	-	1.23	-	21.6	-
胸腺	2.60	4.41	5.05	9.25	--	2.33
甲状腺	14.0	28.8	13.0	33.6	86.7	153
気管	3.97	7.49	6.67	12.9	-	-
子宮	-	5.97	-	11.4	-	-

-：サンプルなし又は算出せず
出典：[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

表 2.6.4: 13　雌雄 SD ラットに[^{14}C]デスロラタジン 6.5 mg/kg を単回経口投与した際の組織中放射能濃度（平均値）

組織又は血漿	デスロラタジン μg 当量/g 組織					
	投与後 1時間	投与後 1時間	投与後 6時間	投与後 3時間	投与後 168時間	投与後 168時間
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	6.68	13.3	17.6	30.2	0.090	0.080
血液	0.299	0.314	0.681	0.547	0.018	0.007
骨	0.553	1.06	1.59	2.20	-	-
骨髄	1.27	2.82	5.10	8.87	0.022	0.018
脳	0.220	0.220	0.675	0.574	0.016	0.007
褐色脂肪	1.61	4.07	3.37	5.64	0.169	0.170
屍体	0.496	0.910	1.70	2.07	0.031	0.024
頸部リンパ節	1.15	2.40	7.61	7.18	0.072	0.031
精巣上体	0.269	-	1.71	-	0.072	-
眼球	0.218	0.400	0.712	0.938	0.005	-
ハーダー腺	1.54	3.02	10.2	11.7	0.065	-
心臓	1.69	3.10	3.21	4.61	0.085	0.057
腎臓	4.36	8.22	7.90	13.3	0.202	0.172
肝臓	13.1	15.5	15.4	20.0	0.193	0.087
肺	4.66	11.2	15.5	28.4	0.037	0.019
腸間膜リンパ節	2.71	5.75	12.0	11.9	0.070	0.050
卵巣	-	4.34	-	13.5	-	0.049
膵臓	2.82	5.46	6.21	9.53	0.035	0.010
腹膜脂肪	0.248	0.517	0.937	0.976	0.009	0.19
下垂体	7.40	13.9	30.4	31.8	-	-
血漿	0.252	0.263	0.648	0.426	0.007	0.003
前立腺	0.715	-	3.30	-	0.038	-
唾液腺	2.16	3.95	5.81	8.57	0.034	0.018
精嚢	0.853	-	4.34	-	0.022	-
骨格筋	0.487	0.932	1.79	2.03	0.026	-
皮膚	0.521	0.740	1.97	2.24	0.025	-
脊髄	0.188	0.197	0.713	0.529	0.029	0.024
脾臓	3.26	8.18	8.17	14.7	0.075	0.069
皮下脂肪	0.445	0.963	1.24	1.17	-	-
精巣	0.124	-	0.799	-	0.151	-
胸腺	0.655	1.16	3.27	3.94	-	0.007
甲状腺	3.54	7.58	8.44	14.3	0.607	0.460
気管	1.00	1.97	4.32	5.49	-	-
子宮	-	1.57	-	4.87	-	-

-：サンプルなし又は定量下限未満
出典：[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

2.6.4.4.3　胎児・胎盤への移行性

妊娠ラットに[^{14}C]ロラタジン8 mg/kg を単回投与したときの、胎児中のデスロラタジンの曝露量を検討した［P-5117（へ-13)］。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、放射能は胎盤を通過した。妊娠20日目における胎児及び母獣での血漿中デスロラタジンの最高濃度の推定値は、各々0.039及び0.101 µg 当量/g（投与後5時間）であった。投与後1、5及び24時間に採取した血漿における、放射能濃度に対するデスロラタジンの割合（いずれもµg 当量/g 試料）は、母獣及び胎児でほぼ同じであった。

授乳中の非妊娠健康被験者6例にロラタジン40 mg を単回投与した際の、デスロラタジンの母乳への分泌を検討した[資料5.4: 27]（参へ-9)。血漿及び乳汁は、投与後48時間まで採取した。血漿中デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ は、181～573 ng·hr/mL であった。乳汁中デスロラタジンの AUC 値は、試料採取間隔の中間点を用いて推定したところ、134～690 ng·hr/mL であった。血漿 AUC に対する乳汁 AUC 比の平均値は0.85であった（範囲0.62～1.21)。母乳への分泌は受動的拡散であるため、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験でのラットの出生児は、デスロラタジンに曝露されたと考えられる。

2.6.4.5　代謝

ロラタジンの慢性毒性試験及びがん原性試験から確立された安全性プロファイルを、デスロラタジンの開発に用いる妥当性を示すために、[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを用いて、マウス、ラット、ウサギ（*in vitro* のみ）、カニクイザル及びヒトにおける *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験を実施した（D-28407、SN[redacted]308、SN[redacted]311、SN[redacted]307、SN[redacted]310、SN[redacted]309-SN[redacted]452、SN[redacted]312-SN[redacted]452、SN[redacted]304A、C98-097-01試験、Xenobiotica 2007;37;753-69）。デスロラタジン及びロラタジンの[^{14}C]標識位置を[図2.6.4: 1]に示す。血漿、尿、胆汁（ヒトを除く）及び糞試料中の *in vivo* 代謝プロファイルを検討した。尿及び胆汁試料は、試料の処理を行わずに分析した。血漿試料は、分析前に固相抽出法による前処理を行った。糞試料はメタノール抽出を行い、ヒト試料ではさらに固相抽出法による前処理も実施した。すべての試料は、オンラインの放射検出システムを備えた液体クロマトグラフィ／質量分析法（LC/MS）を用いて分析した。また、肝細胞及びミクロソームを用いた *in vitro* 試験も実施し、デスロラタジンの代謝プロファイルを動物種間で比較し、*in vivo* 試験の結果とも比較した（SN[redacted]304A、SN[redacted]304B、SN[redacted]304C）。すべての *in vitro* 試料は固相抽出法で前処理した。

2.6.4.5.1　*In vivo* 代謝

2.6.4.5.1.1　代謝物組成及び代謝経路

デスロラタジン及びロラタジンの主代謝経路を[図2.6.4: 5]に示す。主代謝物（投与量の5%超）の排泄に関する定量的データを[表2.6.4: 14]に示し、マイナーな代謝物の有無及び構造に関する定性的データを[表2.6.4: 15]に示す。これらの *in vivo* 試験から、ロラタジンの開発時に同定され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。ヒトでは、男性のみに放射性同位体を用いて標識した被験物質を投与した。デスロラタジン及びロラタジン投与後のデスロラタジンの代謝経路は動物種内で同様であるため、考察ではデスロラタジンの代謝プロファイルに焦点をあてることとする。デスロラタジン以外の経路を介するロラタジン代謝のプロファイルを[表2.6.4: 14]及び[表2.6.4: 15]に示す。特にマウスでは、ロラタジンの直接的な代謝によって代謝物の曝露量の差が生じる可能性がある[表2.6.4: 14]。

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（6例中5例）では、投与したデスロラタジンの50%超が、3-OH-DL（グルクロン酸抱合体＋非抱合体）として排泄された（C98-097試験）。ウサギでは、*in vitro* 試験における排泄物試料中の分析結果から代謝経路が推定され、5位及び6位の水酸化がウサギにおける主な酸化経路であることが示唆された（SN[redacted]304A）。なお、ウサギでは *in vivo* 代謝試験が実施されなかったことから、3-OH-DL の曝露を検証するための TK 試験の一部として、胚・

胎児発生に関する試験で血漿中3-OH-DL 濃度を測定した。

[^{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（C98-097試験）。extensibe metabolizer ではデスロラタジンの投与量の50%超が3-OH-DL として排泄されたのに対して、この被験者では、デスロラタジンの投与量の4.8%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-OH-DL 及び6-OH-DL 濃度も低かった。3-OH-DL の生成が制限されたが代替代謝経路がないため、試料採取期間中、投与量の24.7%が尿中に、17.2%が糞中に未変化体（デスロラタジン）として排泄された（投与後240時間における投与量に対する総回収率は62%）。一方、extensive metabolizer（5例）における投与量に対する未変化体の排泄率の平均値は、尿で1.7%及び糞で6.7%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87%）[2.6.4.6 項]。

デスロラタジン及びロラタジンの投与後に同定された更なる代謝物は、デスロラタジンの二水酸化及び酸化誘導体、デスロラタジンのピリジン N-酸化物（SCH 357130）、5,6-ジヒドロキシデスロラタジン、並びに一及び二水酸化ロラタジンであった[表2.6.4: 14][表2.6.4: 15][図2.6.4: 5]。

デスロラタジンは水酸化により広範に代謝されるため、二水酸化代謝物が同定されたことは想定内であった。ラットでは、5-OH-DL 及び6-OH-DL が更に5,6-ジヒドロキシデスロラタジンまで酸化された（9%～14%）。ヒトでは、二水酸化代謝物（主に3-OH-DL の水酸化）及び代謝物の抱合体が尿中に認められた。これらの代謝物はラット及びサルの排泄物中からも確認され、ラットでは投与量の約5.7%、サルでは投与量の1%未満であった。ヒトでは主に3位で水酸化が起こり、3-OH-DL の $t_{1/2}$が36時間であるため、ヒトにおいて二水酸化の程度がより大きくなることも想定内であった。

デスロラタジンの次の2つの代謝経路は、非臨床動物種に特異的であった。ラットでは、ピペリジン環が芳香環化され（SCH 356467）、その後、水酸化されて Unknown G_1～G_4（構造未同定代謝物）が、又は酸化されて N-酸化体（SCH 357130）が生成された[図2.6.4: 5]。雌雄ラットともに、排泄物中の N-酸化体は投与量の1%未満であった。糞中に排泄された上述の構造未同定代謝物 Unknown G_1～G_4（SCH 356467の水酸化体）の量に性差がみられた（雄6.9%、雌微量）。代謝物 SCH 356467、SCH 357130及び Unknown G_1～G_4の生成は、ラットではデスロラタジンのマイナーな代謝経路であるため、デスロラタジンの血漿 CL/F の性差を説明することはできない。

サルでは、一酸素原子付加-デスロラタジンのグルクロン酸抱合体が、ピリジン窒素（1位）の N 酸化とそれに続くグルクロン酸抱合を経て生成された可能性が高い。排泄物中の本代謝物は、投与量の1%以下であった。

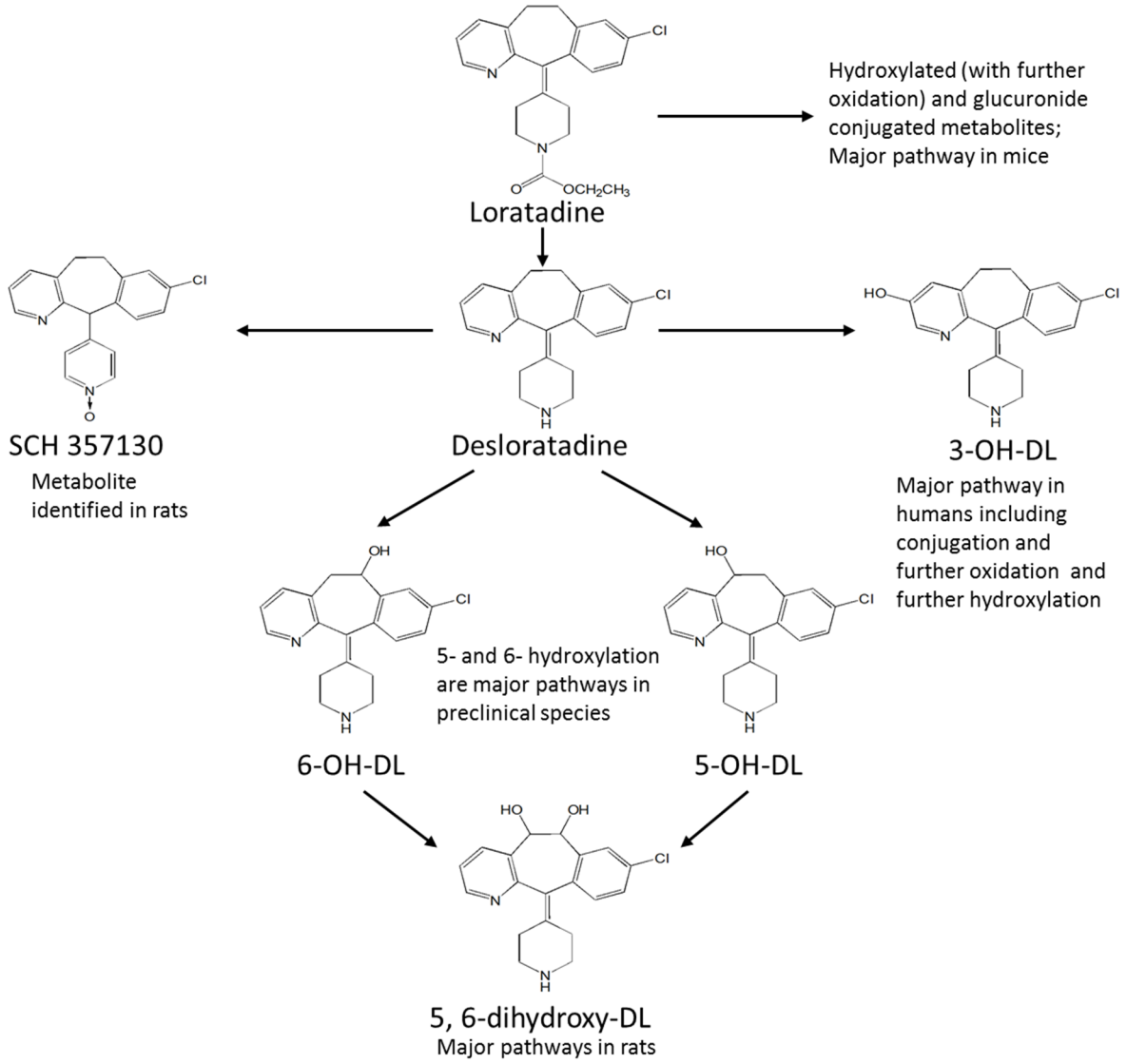


図 2.6.4: 5　　デスロラタジン及びロラタジンの代謝経路

表 2.6.4: 14　[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを経口投与した際の排泄物中の主代謝物及び未変化体の投与量に対する割合（%）

測定化合物		DL		5-OH-DL[a]		6-OH-DL[a]		3-OH-DL[a]	
投与薬物		DL	ロラタジン	DL	ロラタジン	DL	ロラタジン	DL	ロラタジン
マウス	雄	18	7	41	27	16	12	2	微量
	雌	13	3	41	29	15	16	0.4	微量
ラット	雄	13	9	17	25	20	21	微量（胆汁）	微量（胆汁）
	雌	17	12	24	31	33	28	微量（胆汁）	微量（胆汁）
サル	雄	2	2	20	35	18	18	0.4	微量
	雌	5	2	27	44	26	23	1.4	2.2
ヒト	男性	8	3	3	7.4	5.2	4.2	51	31

測定化合物		5,6-OH DL		ロラタジン	3-OH ロラタジン	5及び6-OH ロラタジン
投与薬物		DL	ロラタジン	ロラタジン	ロラタジン	ロラタジン
マウス	雄	検出せず	検出せず	3	7	5
	雌	検出せず	検出せず	3	17	2
ラット	雄	14	14	2	微量	微量
	雌	9	9	2	微量	微量
サル	雄	検出せず	検出せず	11	検出せず	1.1
	雌	検出せず	検出せず	1	微量	1.3
ヒト	男性	検出せず	検出せず	5	検出せず	検出せず

a：　グルクロン酸抱合体を含む
DL：デスロラタジン
出典　マウス：[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]（デスロラタジン）、[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]（ロラタジン）
ラット：[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]（デスロラタジン）、[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]（ロラタジン）
サル：[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]（デスロラタジン）、[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]（ロラタジン）
ヒト：[資料5.3.3.1.6: C98-097]（デスロラタジン）、[資料5.4: 29]（ロラタジン）

表 2.6.4: 15　ロラタジン及びデスロラタジンのその他の代謝物

代謝物	マウス	ラット	サル	ヒト
ロラタジンの代謝物				
di-OH-loratadine	x	x	x	
3-OH-Loratadine glucuronide	x		x	x
5-OH-Loratadine glucuronide	x		x	
6-OH-Loratadine glucuronide	x		x	
OH-loratadine glucuronide(s)	x		x	
di-OH-loratadine glucuronide(s)	x		x	x
Loratadine -ketone		x		
Metabolite H (Loratadine-COOH)		x		
Unknowns I_{1-2} (OH-metabolite H)		x		
デスロラタジンの代謝物				
SCH 356467 (C11-Pyridine)		x		
SCH 357130 (N-oxide of C-11 Pyridine)	x	x		
di-OH-DL		x	x	
OH-DL glucuronide(s)		x	x	x
di-OH-DL glucuronide(s)		x	x	x
Monooxy-DL glucuronide			x	
Unknowns C_{1-6} (OH-SCH 357130)	x	x	x	
Unknowns F_{1-2} (2'-Oxo-DL)	x	x	x	x
Unknowns G_{1-4} (hydroxy-SCH 356467)		x		
Unknowns K_{1-3} (OH-Unknown F)	x	x	x	x
Unknown K glucuronide(s)	x		x	x
x の代謝物が認められた				

2.6.4.5.1.2　デスロラタジン及びロラタジンの血漿中代謝物のプロファイル

一般に、代謝物の極性又は蛋白結合に関連した Vd_{ss} の違い、並びに腸におけるグルクロン酸抱合体の加水分解（及び更なる代謝）の可能性により、血漿中代謝物のプロファイルが排泄物中代謝物のプロファイルと大きく異なる場合がある。

デスロラタジンの血漿中代謝物の血漿中放射能に対する割合を[表2.6.4: 16]に示す。デスロラタジン及びロラタジンを経口投与した際のデスロラタジンの代謝プロファイルは、各動物種内で定性的に同様であった[表2.6.4: 16]。

ヒトで同定されたデスロラタジンの代謝物は、毒性試験で用いた1種類以上の動物種の血漿中で認められた。

動物における主な血中代謝物として、デスロラタジンに加えて、5-OH デスロラタジン及び6-OH-デスロラタジンが同定された。ラットではさらなる酸化により、5,6-ジヒドロキシデスロラタジンが生成した。これらの水酸化代謝物のグルクロン酸抱合体は、サル血漿のみで認められた。サル血漿では、一及び二水酸化デスロラタジン（構造未同定）、及びそのグルクロン酸抱合体、及び恐らくその N 酸化体と思われる化合物が高い濃度でみられた[表2.6.4: 16]。サルにおける一酸素原子付加-デスロラタジンのグルクロン酸抱合体は、ピリジン窒素（1位）の N 酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合を経て生成された可能性がある。

C-11ピリジン（SCH 356467）、その N-酸化体（SCH 357130）、及び N-酸化体の水酸化誘導体が、雄ラット血中の主代謝物であった。これらの代謝物量は、雄ラットに比べて雌ラット血漿中では少なく、マウス及びサルの血漿中では微量であった。

デスロラタジンを投与した際のマウス、及びロラタジンを投与した際のラットの血漿から、Unknown D が高濃度で検出され、LC/MS 及び LC/MS/MS により Unknown D は N-ホルミルデスロラタジン誘導体と同定された。Unknown D は、*in vitro* 代謝試験において、マウス及びラットのミクロソーム、肝 S9画分及び煮沸処理したミクロソームとのインキュベーションでも生成された。N-ホルミルデスロラタジンは非酵素的に生成されると考えられ、また、すべての動物種で一貫して認められるわけではないことから、試料の採取又は処理上のアーチファクトである可能性もある。

ロラタジンは、脱カルボエトキシ化、一水酸化、二水酸化及びグルクロン酸抱合により急速かつ広範に代謝された。動物種によるものの、血中の主代謝物は、LC/MS 及び LC/MS/MS により、3-OH ロラタジンのグルクロン酸抱合体、モノヒドロキシロラタジンのグルクロン酸抱合体、5-及び6-OH ロラタジン及びそれらのグルクロン酸抱合体と同定された。

表 2.6.4: 16　動物及びヒトに[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを経口投与した際の血漿中放射能の代謝プロファイル

主代謝物	投与薬物	放射能の投与量に対する割合（%）							
		ヒト（男性）		マウス（雄，雌）		ラット（雄，雌）		サル（雄，雌）	
		3 hr	6 hr	1 hr	4 hr	1 hr	6 hr	4 hr	12 hr
Loratadine and Its Hydroxylated Metabolites	ロラタジン	7	7	44, 63	46, 57	27, 33	8, 5	30, 19	42, 37
DL	デスロラタジン	2	<1	41, 39	38, 32	34, 75	18, 66	25, 23	22, 9
	ロラタジン	<1	<1	15, 9	13, 7	13, 33	16, 37	2, 8	3, 3
3-OH-DL	デスロラタジン	1	4	<1, <1	<1, <1	<1, <1	-, <1	<1, <1	<1, <1
	ロラタジン	-	<1	<1, <1	-	<1, <1	<1, <1	<1, <1	<1, <1
3-OH-DL glucuronide	デスロラタジン	51	70	-	-	-	-	2, <1	4, <1
	ロラタジン	15	30	-	-	-	-	<1, <1	2, <1
6-OH-DL	デスロラタジン	--	<1	3, 2	4, 5	9, 8	6, 11	7, 10	8, 5
	ロラタジン	-	<1	6, <1	2, <1	8, 5	10, 10	1, 3	3, <1
6-OH-DL glucuronide	デスロラタジン	-	-	-	-	-	-	8, 10	7, 4
	ロラタジン	-	-	-	-	-	-	7, 6	4, 4
5-OH-DL	デスロラタジン	-	<1	5, 7	13, 8	5, 5	5, 7	4, 4	3, 54
	ロラタジン	-	<1	17, 1	10, 2	5, 3	9, 10	4, 12	2, <1
5-OH-DL Glucuronide	デスロラタジン	-	-	-	-	-	-	17, 28	19, 13
	ロラタジン	-	-	-	-	-	-	17, <1	13, 12
OH-DL glucuronides	デスロラタジン	14 [a]	<1	-	-	-	-	21, 3	20, <1
	ロラタジン	2	8	-	-	-	-	4, <1	5, 5
di-OH-DL glucuronides	デスロラタジン	17 [b]	26 [c]	-	-	-	-	3, <1	3, 7
	ロラタジン	18	12	-	-	-	-	3, 1	5, 3
Monooxy-DL glucuronide	デスロラタジン	-	-	-	-	-	-	3, 9	2, 36
	ロラタジン	-	-	-	-	-	-	2, 30	4, 20
5, 6-dihydroxy-DL	デスロラタジン	-	-	-	-	<1, <1	6, <1	-	-
	ロラタジン	-	-	-	-	4, <1	7, <1	-	-
SCH 356467 (C-11 Pyridine)	デスロラタジン	-	-	-	-	4, 2	3, <1	-	-
	ロラタジン	-	-	-	-	2, 2	5, 2	-	-
SCH 357130 (N-oxide of C-11 Pyridine)	デスロラタジン	-	-	<1, <1	-	38, 3	49, 5	-	-
	ロラタジン	-	-	<1, <1	-	21, 4	29, 14	-	-
Unknown C_1-C_6 (OH-SCH 357130)	デスロラタジン	-	-	<1, <1	-	5, <1	10, -	-	-
	ロラタジン	-	-	<1, <1	-	4, 2	6, 3	<1, <1	<1, <1
2'-Oxo-DL	デスロラタジン	4	<1	<1, <1	-	<1, <1	<1, <1	2, 4	<1, <1
	ロラタジン	15	5	4, <1	-	<1, <1	<1, <1	<1, <1	<1, <1
OH-2'-Oxo-DL	デスロラタジン	1	<1	-	-	<1, <1	<1, -	3, <1	<1, <1
	ロラタジン	33	8	3, 1	-	1, 7	1, 2	6, 10	<1, <1
OH-2'-Oxo-DL glucuronide	デスロラタジン	-	-	-	-	-	-	<1, <1	<1, 2
	ロラタジン	4	2	-	-	-	-	2, 3	2, 1
Unknown D (N-formyl DL)	デスロラタジン	-	-	15, 20	13, 14	<1, <1	<1, <1	-	5, -
	ロラタジン	-	-	<1, <1	-	7, 7	5, 9	-	-

DL：デスロラタジン
-：検出せず
a：3種類の水酸化体の合計値であり、個々の水酸化体はいずれも投与量の10%未満である。
b：3種類の二水酸化体の合計値であり、いずれも3-OH-DL glucuronide の水酸化物と推定される。
c：2種類の二水酸化体の合計値であり、いずれも3-OH-DL glucuronide の水酸化物と推定される。
出典　マウス：[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]（デスロラタジン）、[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]（ロラタジン）
ラット：[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]（デスロラタジン）、[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]（ロラタジン）
サル：[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]（デスロラタジン）、[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]（ロラタジン）
ヒト：[資料5.3.3.1.6: C98-097]（デスロラタジン）、[資料5.4: 29]（ロラタジン）

2.6.4.5.2　*In vitro* 代謝

ヒトにおけるデスロラタジンの代謝に関与する酵素の特定のために、*in vitro* 試験を実施した。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、デスロラタジンとロラタジンの *in vitro* 代謝試験を実施した。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（SN[redacted]304A、SN[redacted]30B）。

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。このとき、3-OH-DL への代謝はロラタジン又はデスロラタジンの約3%であった。また、デスロラタジン及びロラタジンの代謝は、CYP2D6阻害薬であるキニジン（50 μM）によって完全に阻害された。ヒトの組織切片、肝 S9画分及び消化管ミクロソームでも、ロラタジンからデスロラタジンへの代謝は認められたが、デスロラタジンの代謝物は産生されなかった。デスロラタジン及びロラタジンは、ヒトの肺ミクロソーム、全血及び赤血球の調製物では代謝されなかった。また、3-OH-DL は、キサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ又は西洋ワサビペルオキシダーゼによって産生されなかった（SN[redacted]304A、SN[redacted]304C）。

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、デスロラタジンの3-OH-DL への代謝に関与する CYP の特定を試みた。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（SN[redacted]304C）。

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。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　放射能

放射性標識体を用いた薬物動態試験の大半で、放射能の大部分が糞中に排泄された。非臨床及び臨床試験において、ロラタジン又はデスロラタジンを投与したとき、同様の経路及び同程度の放射能の排泄が認められた[表2.6.4: 17]。

表 2.6.4: 17　マウス、ラット、サル及びヒトに[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを単回経口投与した際の放射能の排泄率

動物種	性別 (n)	投与経路	用量 (mg/kg)[a]	尿[b] (%)	糞 (%)	屍体 (%)	総回収率(%)	試験番号
[^{14}C]デスロラタジン投与								
マウス	雄	経口	6.5	44.1	37.8	1.29	83.3	[資料4.2.2.4.1: D28407]
	雄	経口	6.5	39.9	43.4	0.299	83.6	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]
	雌	経口	6.5	38.5	47.4	0.262	86.3	
ラット	雄	経口	6.5	36.3	78.9	2.55	118	[資料4.2.2.4.1: D28407]
	雄	経口	6.5	28.2	62.6	ND	91.5	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]
	雌	経口	6.5	27.7	63.3	ND	91.1	
	雄	静脈内	6.5	28.2	66.3	ND	94.6	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]
	雌	静脈内	6.5	27.5	69.7	ND	97.2	
サル	雄(2)	経口	6.5	43.0	38.5	ND	81.4	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]
	雌(3)	経口	6.5	30.4	49.8	ND	80.1	
	雄(3)	静脈内	6.5	42.2	43.8	ND	85.9	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]
	雌(3)	静脈内	6.5	35.5	51.7	ND	87.1	
ヒト	男性(5)	経口	10	40.6	46.5	ND	87.1	[資料5.3.3.1.6: C98-097]
	男性(1)[c]	経口	10	35.1	26.7	ND	62.4	
[^{14}C]ロラタジン投与								
マウス	雄	経口	8	32.7	54.0	1.48	88.1	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]
	雄	経口	8	20.2	60.0	0.457	80.6	[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]
	雌	経口	8	23.7	58.5	0.324	82.6	
ラット	雄	経口	8	25.7	71.0	1.72	98.4	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]
	雄	経口	8	27.9	67.1	ND	95.0	[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]
	雌	経口	8	27.2	69.7	ND	96.9	
サル	雄(3)	経口	8	39.5	54.5	ND	94.0	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]
	雌(3)	経口	8	36.2	61.3	ND	97.5	
ヒト	男性(6)	経口	10	41	43	ND	84	[資料5.4: 29]

a：　ヒトでは mg
b：　ケージ洗浄液及び残骸を含む
c：　Poor metabolizer
ND：算出せず

2.6.4.6.2　尿、胆汁及び糞中デスロラタジン

尿及び糞中の代謝プロファイリングにおけるデスロラタジンの放射能の割合から、尿及び糞中に排泄されるデスロラタジン量を推定した[表2.6.4: 18]。投与したデスロラタジン又はロラタジンのうち、ごく一部がデスロラタジンとして尿及び糞中に排泄された。デスロラタジン投与後の糞中デスロラタジンは、胆汁排泄又は不完全な吸収によるものと考えられる。胆汁は、マウスでは胆嚢から投与後4時間に採取し、ラット（投与後0～24時間）及びサル（投与後0～48時間）からは連続的に採取した。雌雄マウスでは各々、胆嚢中放射能の30%及び45%がデスロラタジンであった。ラット及びサルでは、胆汁中放射能の3.3%～6.8%（雌雄）がデスロラタジンと同定された。そのため、動物ではデスロラタジンの大部分が糞中に排泄されるが、それは投与薬物が胆汁排泄されるためと考えられる。胆汁及び糞中排泄のデータから、動物及びヒトでデスロラタジンは経口投与後大部分（90%超）が吸収されることが示唆された。

デスロラタジン及びロラタジンを投与した際のデスロラタジンの曝露量の差が、吸収の程度の差によって説明可能かどうかを検討するために、マウス、ラット及びサルの糞及び胆汁中へのロラタジンの排泄率について推定した。ロラタジンは、マウス及びラットの胆汁中に検出されず、サル胆汁中で微量が検出されたのみであった。したがって、糞中に排泄されたロラタジンは、薬物の吸収が不完全であった結果によるものと考えられる。糞中ロラタジンの排泄率は、マウス及びラットで各々投与量の3%及び1.7%であった。サルでは、ロラタジンの排泄率は可変的で、雄で11%、雌で1.1%であった。排泄のデータから、ロラタジンは、マウス及びラットへ経口投与した際はほぼ完全に吸収され、サルへ経口投与した際には89%を超えて吸収されることが示された。

表 2.6.4: 18　マウス、ラット、サル及びヒトに[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを単回経口投与した際の排泄物中のデスロラタジンの排泄率

動物種	性別	尿 (%)	糞 (%)	試験番号
[^{14}C]デスロラタジン投与				
マウス	雄	5.0	13	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]
	雌	2.0	11	
ラット	雄	0.7	12.7	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]
	雌	2.3	15.3	
サル (カニクイザル)	雄(2)	0.8	2.3	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]
	雌(3)	0.7	5.3	
ヒト	男性(5)	1.7	6.7	[資料5.3.3.1.6: C98-097]
	男性(1) [a]	24.7	17.2	
[^{14}C]ロラタジン投与				
マウス	雄	2	3	[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]
	雌	微量	5	
ラット	雄	0.9	8.5	[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]
	雌	2.1	10	
サル (カニクイザル)	雄(3)	BIT	1.5	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]
	雌(3)	BIT	1.6	
ヒト	男性(6)	0.7	2.7	[資料5.4: 26]

a：Poor metabolizer
BIT: Below Integration Threshold

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　デスロラタジンの代謝に関与する薬物代謝酵素

デスロラタジンと他の薬物との相互作用を予測するために *in vitro* 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特定、並びにデスロラタジン及び3-OH-DL が特定の酵素活性に及ぼす影響を検討した。これらの試験の詳細は[2.6.4.5.2 項]に示す。

2.6.4.7.2　薬物代謝酵素及びトランスポータに対する阻害作用

デスロラタジン及びロラタジン（SN[redacted]365、SN[redacted]564）、並びに3-OH-DL（SN[redacted]564）がヒト肝ミクロソームの CYP 酵素活性に及ぼす影響を、5種類のヒト CYP 特異的プローブの代謝を測定することにより検討した。ヒト肝ミクロソーム、並びに CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2D6に対するプローブを、デスロラタジン、3-OH-DL 及びロラタジンの存在下並びに非存在下でインキュベートした。これらの試験の結果を[表2.6.4: 19]に示す。

表 2.6.4: 19　デスロラタジン、3-OH-DL 及びロラタジンの チトクロム P450 への影響

化合物	濃度（μM）	対照に対する割合（%）（処置／未処置 ×100）				
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	CYP2D6
デスロラタジン	0.001	97.1	107.6	97.7	102.0	108.8
	0.01	96.2	114.1	111.4	107.5	109.1
	0.10	101.1	105.6	135.1	96.5	106.5
	0.16	100.4	100.7	83.9	103.3	102
	0.32	97.4	66.5	94.7	101.1	104
	1.00	102.9	106.1	110.0	104.5	99.9
	1.61	97.2	97.8	93.5	98.3	102
	5.00	105.9	102.7	106.4	90.5	100
	10.0	110.4	106.3	112.5	82.0	86.3
	16.1	93.7	87.8	71.4	127.7	58.9
3-OH-DL	0.001	93.2	93.8	97.5	112.1	120.0
	0.01	94.3	89.5	107.4	114.5	113.7
	0.10	85.9	94.3	125.5	108.5	112.1
	1.00	92.1	90.2	113.3	104.2	109.1
	5.00	94.4	94.1	84.0	104.5	106.3
	10.0	98.2	89.5	101.4	82.5	97.8
ロラタジン	0.001	96.9	89.9	104.9	101.0	96.0
	0.01	93.4	81.6	121.8	104.5	94.7
	0.10	98.6	86.3	76.9	99.5	93.8
	0.20	101.3	98.8	91.3	101.6	98.8
	0.39	98.2	99.1	83.9	97.7	85.9
	1.00	98.9	86.6	87.6	100.5	89.5
	1.96	98.0	90.2	64.1	99.0	58.8
	5.00	98.9	77.0	62.8	101.0	65.7
	10.0	99.4	68.7	26.4	103.0	45.1
	19.6	95.4	54.3	NQ	114.1	37.7

NQ：定量せず（not quantified）
出典：[資料4.2.2.6.1: SN[redacted]365]、[資料4.2.2.6.2: SN[redacted]564]

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）。また、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[表2.6.4: 19]。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}（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 分子種のいずれに対しても阻害作用を示さなかった。これらの試験結果から、デスロラタジン及び3-OH-DL 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）の能動輸送は、アデノシン三リン酸（ATP）のアデノシン二リン酸及び遊離リン酸塩への酵素的加水分解と共役している。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整法を用いて、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（SN[redacted]070）。既知の MDR1の基質は、ATP 加水分解速度を濃度依存的に増加させた。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。デスロラタジンは、非生理的条件下でトランスポータとの相互作用を示すことができたものの、ロラタジンで必要とされた濃度よりも約20倍高い濃度が必要であった。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。したがって、ロラタジンは MDR1の基質であると考えられるが、デスロラタジンはその可能性は低く、また、3-OH-DL については MDR1の基質ではなかった。

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（SN[redacted]088）。デスロラタジン存在下又は非存在下で、蛍光検出可能な P-gp の基質を細胞に添加した。続いて、デスロラタジン存在下又は非存在下で、P-gp の基質を加えずに細胞を30分間インキュベーションし、P-gp の基質を排出させた。その後、細胞を回収し、蛍光活性化セルソーター・フローサイトメトリーにより分析した。P-gp の基質の排出について検討するために生細胞に残存する蛍光量を測定し、デスロラタジンで処理した細胞中の蛍光量を、未処理細胞及び既知の P-gp 活性阻害薬で処理した細胞と比較した。その結果、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%）。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倍を超えるものであった。これらの試験の結果から、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。

2.6.4.7.3　CYP450酵素に対する酵素誘導作用

デスロラタジンの毒性試験の一部として、ラット及びカニクイザルを用いた2週間毒性試験及びTK 試験、並びに3ヵ月反復投与毒性試験において、デスロラタジンの経口投与が薬物代謝酵素に及ぼす影響を評価し、ロラタジンが及ぼす同影響と比較した。

2.6.4.7.3.1　肝薬物代謝酵素に対する酵素誘導作用

ラットにデスロラタジン及びロラタジンを経口投与した際の肝重量、ミクロソーム蛋白及びCYP 含量、並びに7-ペントキシレゾルフィン O-デアルキラーゼ（PROD）及び7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ（EROD）の特異的な活性の変化を検討した。これらの試験の結果を[表2.6.4: 20]に示す。ラットを用いた3ヵ月反復投与毒性試験では、デスロラタジンの最高用量（120 mg/kg）の投与により死亡が認められたため、目的のパラメータに関するデータは得られなかった。

表 2.6.4: 20　ラット肝重量、ミクロソーム蛋白及びチトクロム P450 濃度並びに 7-Pentoxyresorufin O-Dealkylase 及び 7-Ethoxyresorufin O-Deethylase 活性

化合物	用量（mg/kg）	対照に対する割合（%）（処置／未処置 ×100）					
		肝重量	体重	ミクロソーム蛋白	CYP	PROD	EROD
雄							
デスロラタジン	0	100	100	100	100	100	100
	3	99	96	122	94	95	63
	4	93	96	102	107	215	136
	8	94	95	114	87	287	116
	30	140 [d]	99	142 [d]	108	788 [c]	74
	60	139 [d]	83 [d]	127	109	240	49 [d]
ロラタジン	0	100	100	100	100	100	100
	10	91	93	117	117	627 [d]	128
	120	179 [c]	84 [d]	113	113	333 [c]	51 [d]
雌							
デスロラタジン	0	100	100	100	100	100	100
	3	99	92	97	100	106	88
	4	96	103	100	94	128	102
	8	96	102	111	85	143	100
	30	92	86 [c]	126 [d]	115	332 [c]	132
	60	101	74 [c]	134 [c]	147 [d]	166	114
ロラタジン	0	100	100	100	100	100	100
	10	100	102	111	91	219 [c]	101
	120	162 [c]	76 [c]	169 [c]	194 [c]	115	111

CYP：Cytochrome P 450、PROD：7-Pentoxyresorufin O-Dealkylase、EROD：7-Ethoxyresorufin O-Deethylase
c：　対照群（用量：0mg/kg）に対して有意差あり(<0.01)
d：　対照群（用量：0mg/kg）に対して有意差あり(<0.05)
出典：[資料4.2.3.2.2: P6526]、[資料4.2.3.2.4: P6973]

ラットにデスロラタジンを投与したとき、肝ミクロソームの PROD 活性（CYP2B1/2活性）が用量依存的に増加し、その活性は30 mg/kg で最大に達した[図2.6.4: 6]。60 mg/kg で PROD 活性の

減少が認められたことは、この用量で有意な体重減少が認められたことから全身毒性に関連している可能性がある。ロラタジンを10 mg/kg（雄ラット）及び120 mg/kg（雌雄ラット）投与した際にも、PROD 活性が増加した。ラットにデスロラタジンを60 mg/kg 又はロラタジンを120 mg/kg 投与したとき、雄ラットでは EROD 活性が有意に減少したが、雌ラットでは EROD 活性に影響は認められなかった[図2.6.4: 6]。雌ラットにデスロラタジンを60 mg/kg 又はロラタジンを120 mg/kg 投与したとき、CYP 含量の増加が認められた。雌ラットにデスロラタジンを30及び60 mg/kg 投与したとき、ミクロソーム蛋白の有意な増加も認められた。一方、雄ラットでは、ミクロソーム蛋白の増加は30 mg/kg 投与のみで認められた。また、雌ラットでは、ロラタジン120 mg/kg を投与したときにもミクロソーム蛋白が有意に増加した。ウェスタンブロット法により、デスロラタジンを30及び60 mg/kg 投与したラットにおいて CYP2B1/2の蛋白発現量の増加（誘導）が確認された。また、CYP3A の軽微な誘導も雌ラットで認められた。CYP1A1/2、CYP2E1及び CYP4A については、有意な誘導は認められなかった。デスロラタジン30又は60 mg/kg を投与した雄ラット、ロラタジン120 mg/kg を投与した雌雄ラットで、肝重量が有意に増加した。

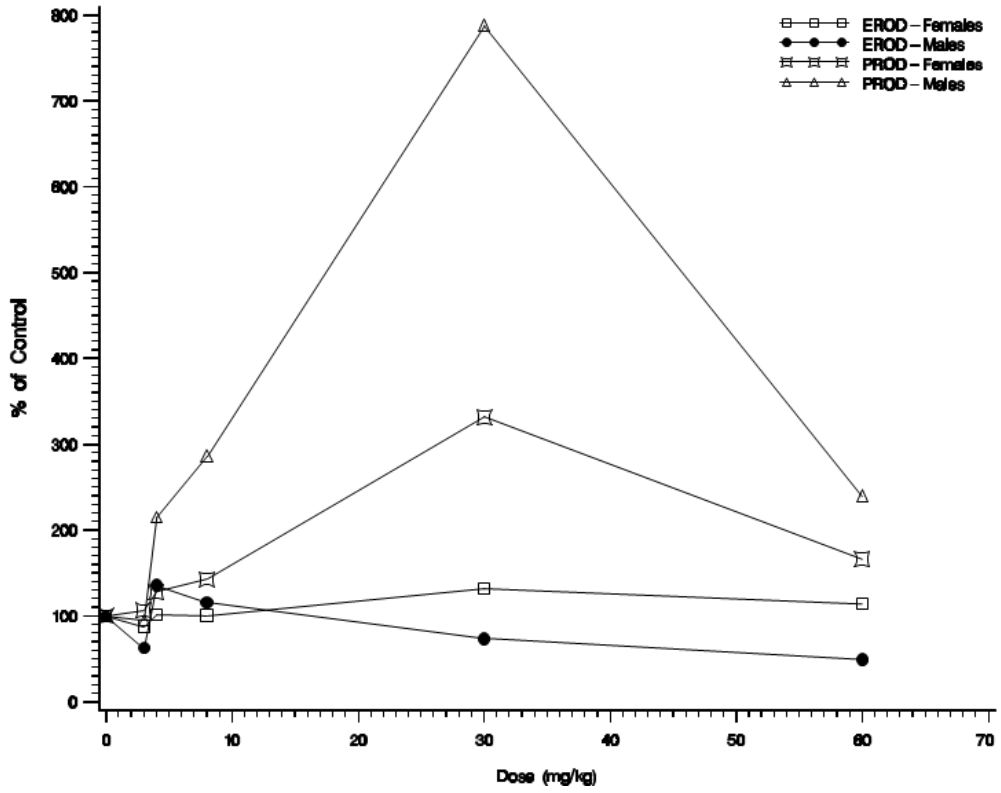


図 2.6.4: 6　　デスロラタジンを投与した際のラット肝臓における薬物代謝酵素活性

出典：[資料4.2.3.2.2: P6526]、[資料4.2.3.2.4: P6973]

サルにデスロラタジン及びロラタジンを経口投与した際の、肝重量、ミクロソーム蛋白及びCYP 含量、並びに PROD、EROD、ベンズフェタミン N デメチラーゼ（BND）及び7-エトキシクマリン O-デエチラーゼ（ECOD）の特異的な活性の変化を検討した[表2.6.4: 21]。3ヵ月反復投与毒性試験の6週の時点で、デスロラタジンの最高用量を18 mg/kg から24 mg/kg に、ロラタジンの用量を22 mg/kg から72 mg/kg に増量した。

表 2.6.4: 21　サル肝重量、ミクロソーム蛋白及びチトクロム P450 濃度並びに 7-Pentoxyresorufin O-Dealkylase、7-Ethoxyresorufin O-Deethylase, Benzphetamine N Demethylase 及び 7 Ethoxycoumarin O-Deethylase 活性

化合物	用量（mg/kg）	対照に対する割合（%）（処置／未処置 ×100）							
		肝重量	体重	ミクロソーム蛋白	CYP	PROD	EROD	BND	ECOD
雄									
デスロラタジン	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	104	96	92	90	82	121	87	83
	3.2	90	89	100	109	118	115	100	83
	6.0	94	91	102	113	ND	166	118	ND
	6.5	101	94	94	107	173 [d]	193 [d]	120	88
	12	100	93	112	100	ND	193 [d]	118	ND
	18/24	107	86	122	137 [d]	ND	123	107	ND
ロラタジン	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	8	99	92	106	99	182 [d]	221 [c]	113	83
	22/72	120 [d]	89	119	171 [c]	ND	209 [c]	188 [c]	ND
雌									
デスロラタジン	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	116	102	98	87	128	142	122	103
	3.2	101	98	104	94	136	198	117	109
	6.0	93	104	118	134	ND	291 [c]	137	ND
	6.5	103	100	113 [d]	106	180 [d]	401 [c]	117	106
	12	96	101	112	138	ND	270 [c]	144	ND
	18/24	112	106	152 [c]	143	ND	194 [d]	142	ND
ロラタジン	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	8	107	96	111	78	164 [d]	305 [c]	106	90
	22/72	135	102	152 [c]	172 [c]	ND	200 [d]	118	ND

CYP：Cytochrome P 450、PROD：7-Pentoxyresorufin O-Dealkylase、EROD：7-Ethoxyresorufin O-Deethylase、
BND：Benzphetamine N-Demethylase、ECOD：7-Ethoxycoumarin O-Deethylase
c：　対照群（用量：0mg/kg）に対して有意差あり(<0.01)
d：　対照群（用量：0mg/kg）に対して有意差あり(<0.05)
ND：実施せず
出典：[資料4.2.3.2.5: P6527]、[資料4.2.3.2.8: P6976]

サルにデスロラタジン6.5 mg/kg を投与したとき、ロラタジン8 mg/kg 投与時と同様に PROD 活性が有意に増加した[図2.6.4: 7]。12及び24 mg/kg を投与したサルでは PROD を測定しなかったが、ウェスタンブロット法により、蛋白レベルで CYP2B1/2の誘導が示された。サルにデスロラタジンを投与したとき、EROD 活性（CYP1A1/2活性）が有意に増加した。12及び18/24 mg/kg 投与したときの EROD 活性は、6.5 mg/kg 投与でみられた最大値からは低下したが、対照と比較すると依然として高値であった[図2.6.4: 7]。サルにロラタジン8又は20 mg/kg を投与したときも、EROD 活性は有意に増加した。ウェスタンブロット法では、蛋白レベルでの CYP1A1/2の有意な誘導はみられなかった。デスロラタジン又はロラタジンの投与後、ミクロソーム蛋白及び CYP 含量、並びに BND 及び ECOD の活性には有意な変化はほとんど認められなかった。ウェスタンブロット法では、雌のサルでわずかな CYP3A 蛋白誘導が認められたが、CYP2E1及び CYP4A の誘導は認められなかった。

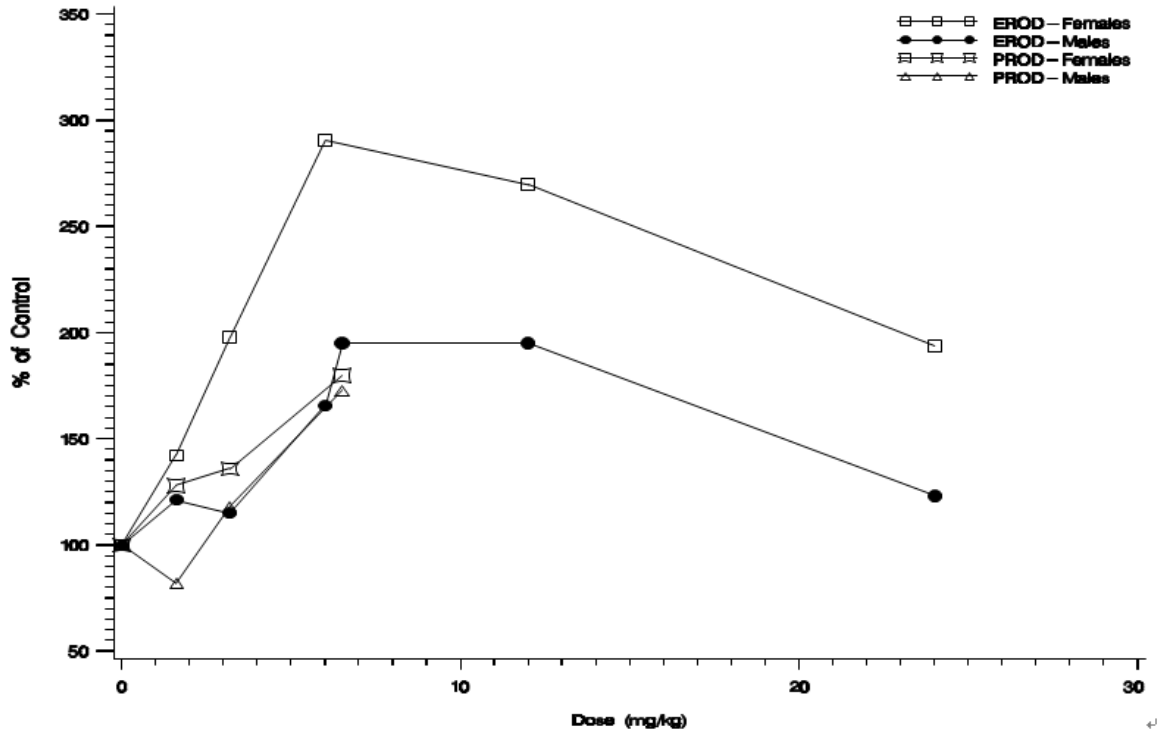


図 2.6.4: 7　　デスロラタジンを投与した際のサル肝臓における薬物代謝酵素活性

出典：[資料4.2.3.2.5: P6527]、[資料4.2.3.2.8: P6976]

ラットにデスロラタジン30 mg/kg を投与したとき、PROD 活性及び CYP2B1/2蛋白が誘導されたことから、ロラタジンと同様にデスロラタジンもフェノバルビタール型の肝ミクロソーム CYP 活性の誘導物質であることが示唆される。また、サルにおいて、PROD 活性及び CYP2B1/2蛋白の誘導、並びに CYP1A1/2蛋白の同時誘導を伴わない EROD 活性の誘導が認められたことから、デスロラタジンは、サルにおいてもフェノバルビタール型の肝ミクロソーム CYP 活性の誘導物質であることが示唆される。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9　考察及び結論

ロラタジンの開発を目的として実施した慢性毒性試験及びがん原性試験から確立された安全性プロファイルをデスロラタジンの開発に用いる妥当性を示すために、デスロラタジン及びロラタジンを用いた非臨床薬物動態試験及び TK 試験を実施した。分析法及び試験デザインは、薬物動態パラメータの評価、代謝プロファイルの評価、及び代謝物の同定に適切なものであった。

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。なお、3-OH-DL はデスロラタジンのヒトにおいて血中の主代謝物であるが、デスロラタジン又はロラタジンを用いた毒性及びがん原性試験、並びにデスロラタジンを用いたウサギ及びラットにおける胚・胎児発生試験では、3-OH-DL の曝露量は低いことを TK 試験により確認した。

最終的に、動物及びヒトにおけるロラタジン、デスロラタジン、及びそれらの代謝物の *in vivo* 及び *in vitro* の代謝プロファイルが得られた。[^{14}C]デスロラタジン及び[^{14}C]ロラタジンを投与した際のデスロラタジンの代謝経路は、各動物種内で同様であった。デスロラタジンの主代謝経路は、3位、5位又は6位のいずれかの水酸化であった。ヒトにロラタジン及びデスロラタジンを投与した際に血漿及び排泄物中に認められたすべてのデスロラタジン代謝物は、少なくとも1種類の動物で認められた。ロラタジン及びデスロラタジンを投与したすべての動物種（マウス、ラット、ウサギ、サル）で、デスロラタジンのヒトでの主代謝物（5%超）が認められた。すべての動物種で主に5位及び6位が水酸化されたのに対して、ヒトでは主に3位が水酸化された。*In vitro* 試験では、ヒトにおけるデスロラタジンの代謝酵素を明確に同定することはできなかった。しかし、これらの試験から、CYP2D6及び CYP1A1がデスロラタジンの3-OH-DL 及び5-及び6-OH デスロラタジンへの代謝能を持つことがわかった。デスロラタジンは、血漿蛋白に結合し（5～400 ng/mL の濃度範囲で82.8%～87.2%）、経口投与後広く組織に分布する。デスロラタジンは臨床予定用量で、検討した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4及び CYP2D6）に対する阻害及び誘導、並びに P-gp を介した輸送の阻害作用を示さないと考えられる。

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

MSD 株式会社

目次

略号及び用語の定義

AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last} $AUC_{0-24\ hr}$	投与開始（0時間）から最終測定可能時点までの AUC 投与開始（0時間）から投与開始後24時間までの AUC
CL/F	全身クリアランス
C_{max}	最高血中濃度
CYP	チトクロム P450
F	雌
GLC-NPD	窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィ
LC/MS	液体クロマトグラフィ／質量分析法
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法
LSS	液体シンチレーション法
M	雄
MDR	多剤耐性
NA	該当せず
ND	算出せず
NQ	定量できず
P-gp	P-糖蛋白質
TK	トキシコキネティクス
T_{max}	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
SCH 356467	8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pyridinyl)-5H- benzo[5,6]cyclohepta [1,2-b] pyridine
SCH 357130	8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pyridinyl)-5H- benzo[5,6]cyclohepta [1,2-b] pyridine-N-oxide
3-OH-DL	3-OH-デスロラタジン；デスロラタジンの3位水酸化体
5-OH-DL	5-OH-デスロラタジン；デスロラタジンの5位水酸化体
6-OH-DL	6-OH-デスロラタジン；デスロラタジンの6位水酸化体

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法／試験系	実施施設	試験番号
吸収：単回投与					
吸収、代謝、排泄	マウス	[^{14}C] DL	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]、参考資料
吸収、代謝、排泄	マウス	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]、参考資料
吸収、代謝、排泄	ラット	[^{14}C] DL	経口（胃内）、静脈内	[redacted]	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]、参考資料
吸収、代謝、排泄	ラット	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]、参考資料
吸収、代謝、排泄	サル	[^{14}C] DL	経口（胃内）、静脈内	[redacted]	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]、参考資料
吸収、代謝、排泄	サル	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]、参考資料
薬物動態	サル	DL, LOR	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.3.1.7: P6815]、評価資料 [b]
吸収：反復投与					
薬物動態	マウス	LOR	経口（混餌）	[redacted]	[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]076]、参考資料
薬物動態	マウス	LOR	経口（混餌）	Schering -K	[資料4.2.2.2.7: D25201]、参考資料 [a]（ロラタジン申請資料　ヘ-23）
薬物動態	ラット	DL	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.2.2.10: P6938]、評価資料
薬物動態	ラット	LOR	経口（混餌）	[redacted]	[資料4.2.2.2.12: SN[redacted]077]、参考資料 [a]
薬物動態	ラット	LOR	経口（混餌）	Schering -K	[資料4.2.2.2.11: D25200]、参考資料 [a]（ロラタジン申請資料　ヘ-22）
薬物動態	ラット	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.9: SN[redacted]078]、評価資料
薬物動態	ウサギ	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.13: SN[redacted]080]、評価資料
薬物動態	サル	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.14: SN[redacted]079]、評価資料
薬物動態	ラット	DL, LOR	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.3.2.2: P6526]、参考資料 [b]
薬物動態	ラット	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.3.2.3: P6965]、評価資料 [b]
薬物動態	ラット	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.3.2.4: P6973]、評価資料 [b]
薬物動態	サル	DL, LOR	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.3.2.5: P6527]、参考資料 [b]
薬物動態	サル	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.3.2.6: P6974]、評価資料 [b]
薬物動態	サル	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.3.2.7: P6975]、評価資料 [b]
薬物動態	サル	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.3.2.8: P6976]、評価資料 [b]

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法／試験系	実施施設	試験番号
吸収：反復投与（続き）	（続き）				
薬物動態	ラット	DL	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.3.5.2.2: P6922]、評価資料 [b]
薬物動態	ウサギ	DL	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.3.5.2.4: P6802]、評価資料 [b]
分布					
血漿蛋白結合（可逆的結合）	マウス、ラット、サル、ヒト	[^{14}C] DL	*In Vitro*	SPRI-K	[資料4.2.2.3.1: SN[redacted]215]、参考資料
血漿蛋白結合（可逆的結合）	ラット、サル、ヒト	[^{3}H] DL [^{14}C] LOR	*In Vitro*	Schering-B	[資料4.2.2.3.2: P5062]、参考資料 [a] （ロラタジン申請資料　ヘ-14）
薬物動態、組織分布（単回投与）	ラット	[^{14}C] DL	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]、参考資料
胎盤移行	妊娠ラット	[^{14}C] LOR	*In Vivo*	Schering -K	[資料4.2.2.3.4: P5117]、参考資料 [a] （ロラタジン申請資料　ヘ-13）
代謝					
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	マウス	[^{14}C] DL	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]、参考資料
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	マウス	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]、参考資料
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	ラット	[^{14}C] DL	経口（胃内）、静脈内	[redacted]	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]、参考資料
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	ラット	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]、参考資料
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	サル	[^{14}C] DL	経口（胃内）、静脈内	[redacted]	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]、参考資料
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	サル	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]、参考資料
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	ヒト	[^{14}C] DL	経口（カプセル）	[redacted]	[資料5.3.3.1.6: C98-097]、参考資料
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	ヒト	[^{14}C] LOR	経口（カプセル）	[redacted]	[資料5.4: 29] (Xenobiotica 2007;37;753-69)
In vivo 代謝（血漿、尿、糞）	マウス、ラット、サル	[^{14}C] DL, [^{14}C] LOR	経口（胃内）	SPRI-K	[資料4.2.2.4.1: D28407]、参考資料 [a]
In vitro 代謝	マウス、ラット、ウサギ、サル、ヒト	DL, LOR	*In Vitro*	SPRI-K	[資料4.2.2.4.2: SN[redacted]304A]、参考資料 [資料4.2.2.4.3: SN[redacted]304B]、参考資料 [資料4.2.2.4.4: SN[redacted]304C]、参考資料

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法／試験系	実施施設	試験番号／記載箇所
排泄					
吸収、代謝、排泄	マウス	[^{14}C] DL	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]、参考資料
吸収、代謝、排泄	マウス	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]、参考資料
吸収、代謝、排泄	ラット	[^{14}C] DL	経口（胃内）、静脈内	[redacted]	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]、参考資料
吸収、代謝、排泄	ラット	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]、参考資料
吸収、代謝、排泄	サル	[^{14}C] DL	経口（胃内）、静脈内	[redacted]	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]、参考資料
吸収、代謝、排泄	サル	[^{14}C] LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]、参考資料
吸収、代謝、排泄	ヒト	[^{14}C] DL	経口（カプセル）	[redacted]	[資料5.3.3.1.6: C98-097]、参考資料
吸収、代謝、排泄	ヒト	[^{14}C] LOR	経口（カプセル）	[redacted]	[資料5.4: 29] (Xenobiotica 2007;37;753-69)
薬物動態学的薬物相互作用					
MDR1を介した輸送	ヒト	DL, LOR, 3-OH-DL	*In Vitro*	SPRI-L	[資料4.2.2.6.3: SN[redacted]070]、参考資料
MDR1を介した輸送の阻害	ヒト	DL, LOR, 3-OH-DL	*In Vitro*	SPRI-L	[資料4.2.2.6.4: SN[redacted]088]、参考資料
ヒト CYP の阻害	ヒト	DL, LOR	*In Vitro*	[redacted]	[資料4.2.2.6.1: SN[redacted]365]、参考資料
ヒト CYP の阻害	ヒト	DL, LOR, 3-OH-DL	*In Vitro*	SPRI-L	[資料4.2.2.6.2: SN[redacted]564]、参考資料 [a]
薬物代謝酵素の誘導	ラット	DL, LOR	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.3.2.2: P6526]、参考資料 [b]
薬物代謝酵素の誘導	ラット	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.3.2.4: P6973]、評価資料 [b]
薬物代謝酵素の誘導	サル	DL, LOR	経口（胃内）	SPRI-L	[資料4.2.3.2.5: P6527]、参考資料 [b]
薬物代謝酵素の誘導	サル	DL, LOR	経口（胃内）	[redacted]	[資料4.2.3.2.8: P6976]、評価資料 [b]

DL：デスロラタジン、LOR：ロラタジン
[redacted]
Schering-B：Schering Corporation, Bloomfield, NJ
Schering-K：Schering Corporation, Kenilworth, NJ
SPRI-K：Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ
SPRI-L：Schering-Plough Research Institute, Lafayette, NJ
a：ロラタジンの申請時に評価済みの試験及びロラタジンのみを投与した一部の試験については、データの掲載を割愛した。
b：M2.6.7を参照することとし、本項でのデータの掲載を割愛した。

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

[2.6.4.2 項]参照

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain	Mouse (Mus musculus)/CD-1 [Crl:CD-1-VAF/Plus™ (ICR)BR]									
Study Number	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]				[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]					
Number of animals/Gender	5/M&F/time point				5/M&F/time point					
Feeding condition	Food available ad libitum				Food available ad libitum					
Vehicle/Formulation	MC/suspension				MC/suspension					
Method of administration	Oral gavage				Oral gavage					
Dose (mg/kg)	[^{14}C]Desloratadine 6.5				[^{14}C]Loratadine 8					
Sample	Plasma				Plasma					
Analyte	^{14}C		Desloratadine		^{14}C		Desloratadine		Loratadine	
Assay	LSS		GLC-NPD		LSS		GLC-NPD		GLC-NPD	
PK parameters:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng equiv/mL or ng/mL)	519	542	319	310	2134	1879	117	65.8	67	53.1
T_{max} (hr)	4.00	1.00	1.00	2.00	0.50	1.00	3.00	1.00	0.50	0.25
AUC (ng equiv·hr/mL or ng·hr/mL)	7290	6941	2577	2442	15120	19910	805	584	87.6	70.1
Time for AUC calculation (hr)	0-96	0-96	0-∞	0-∞	0-168	0-168	0-∞	0-∞	0-∞	0-∞
$t_{1/2}$ (hr)	ND	ND	4.67	3.71	ND	ND	6.20	4.05	1.37	1.04

M：雄、F：雌、MC：0.4%メチルセルロース
ND：算出せず
薬物動態パラメータは、複数の動物から得られた複合的な血漿中濃度-時間データを用いて算出した。
デスロラタジン6.5 mg/kg はロラタジン8.0 mg/kg と等モルである。
デスロラタジンの CL/F は、雄で2.69 L/hr·kg、雌で2.88 L/hr·kg であった（SN[redacted]308）。ロラタジンの CL/F は、雄で97.0 L/hr·kg、雌で121 L/hr·kg であった（SN[redacted]311）。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain	Rat (Rattus norvegicus)/Crl:CD®(SD) BR VAF/Plus™													
Study Number	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]								[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]					
Number of animals/Gender	3/M&F/time point								3/M&F/time point					
Feeding condition	Food available ad libitum								Food available ad libitum					
Vehicle /Formulation	0.01M CA in saline/solution				MC/suspension				MC/suspension					
Method of administration	IV				Oral gavage				Oral gavage					
Dose (mg/kg)	[^{14}C]Desloratadine 6.5				[^{14}C]Desloratadine 6.5				[^{14}C]Loratadine 8					
Sample	Plasma				Plasma				Plasma					
Analyte	^{14}C		Desloratadine		^{14}C		Desloratadine		^{14}C		Desloratadine		Loratadine	
Assay	LSS		GLC-NPD		LSS		GLC-NPD		LSS		GLC-NPD		GLC-NPD	
PK parameters:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng equiv/mL or ng/mL)	1027	889	569	583	807	504	132	291	1030	775	141	261	73.1	42.1
T_{max} (hr)	3.00	0.25	0.25	0.25	6.00	8.00	3.00	8.00	2.00	2.00	2.00	3.00	1.00	0.50
AUC (ng equiv·hr/mL or ng·hr/mL)	15890	10046	2302	3644	11919	8492	1048	3525	18863	13028	1530	2707	202	137
Time for AUC calculation (hr)	0-168	0-168	0-∞	0-∞	0-168	0-168	0-∞	0-∞	0-168	0-168	0-∞	0-∞	0-∞	0-∞
$t_{1/2}$ (hr)	ND	ND	2.26	2.53	ND	ND	2.05	2.83	ND	ND	13.2	18.8	2.04	1.71

M：雄、F：雌、CA：クエン酸、MC：0.4%メチルセルロース
ND：算出せず
薬物動態パラメータは、複数の動物から得られた複合的な血漿中濃度-時間データを用いて算出した。
デスロラタジン6.5 mg/kg はロラタジン8.0 mg/kg と等モルである。
デスロラタジンの CL/F は、経口投与では雄で6.63 L/hr·kg、雌で1.99 L/hr·kg、静脈内投与では雄で2.96 L/hr·kg、雌で1.86 L/hr·kg であった。また、経口バイオアベイラビリティは雄で45%、雌で94%であった。（SN[redacted]307）。ロラタジンの CL/F は、雄で38.5 L/hr·kg、雌で57.3 L/hr·kg であった（SN[redacted]310）。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain	Monkey (Macaca fascicularis)/Cynomolgus													
Study Number	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]								[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]					
Number of animals/Gender	3M (IV) 2M (oral), 3F (IV and oral)								3M/3F					
Feeding condition	Fed								Fed					
Vehicle/Formulation	0.01M CA in saline/solution				MC/suspension				MC/suspension					
Method of administration	IV				Oral gavage				Oral gavage					
Dose (mg/kg)	[^{14}C]Desloratadine 6.5				[^{14}C]Desloratadine 6.5				[^{14}C]Loratadine 8					
Sample	Plasma				Plasma				Plasma					
Analyte	^{14}C		Desloratadine		^{14}C		Desloratadine		^{14}C		Desloratadine		Loratadine	
Assay	LSS		GLC-NPD		LSS		GLC-NPD		LSS		GLC-NPD		GLC-NPD	
PK parameters:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng equiv/mL or ng/mL)	1409	1653	704	1073	1957	1476	206	266	3247	3183	40.5	107	40.4	56.1
T_{max} (hr)	2.00	1.33	0.083	0.083	4.00	2.67	4.00	2.00	2.00	2.00	3.33	2.00	1.67	1.00
AUC (ng equiv·hr/mL or ng·hr/mL)	19758	18532	3687	4308	24534	14184	2667	2403	28873	22407	767	1039	166	151
Time for AUC calculation (hr)	0-48	0-48	0-∞	0-∞	0-96	0-48	0-∞	0-∞	0-96	0-96	0-∞	0-∞	0-∞	0-∞
t½ (hr)	ND	ND	11.2	11.6	ND	ND	11.3	8.25	ND	ND	13.9	7.41	7.55	8.38

M：雄、F：雌、CA：クエン酸、MC：0.4%メチルセルロース
ND：算出せず
デスロラタジン6.5 mg/kg はロラタジン8.0 mg/kg と等モルである。
デスロラタジンの CL/F は、経口投与では雄で2.70 L/hr·kg、雌で12.0 L/hr·kg、静脈内投与では雄で2.43 L/hr·kg、雌で2.58 L/hr·kg であった。また、経口バイオアベイラビリティは雄で57.1%、雌で47.1%であった。（SN[redacted]309-[redacted]452）。ロラタジンの CL/F は、雄で81.9 L/hr·kg、雌で58.1 L/hr·kg であった（SN[redacted]312-[redacted]452）。
その他のサル単回投与 TK 試験データ（P6815）については、[2.6.7 項]を参照のこと。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質：ロラタジン

Species/Strain	Mouse								
Study Number	[資料4.2.2.2.8: SN[redacted]076]								
Number of animals/Gender	50M/50F								
Feeding condition	Fed								
Vehicle/Formulation	Drug-diet mixture								
Duration of dosing	21 days								
Dose (mg/kg)	Loratadine: 40/day in diet								
Sample	Plasma								
Assay	LC/MS/MS								
	Loratadine			Desloratadine			3-OH-DL		
PK parameters:	M	F	Combined	M	F	Combined	M	F	Combined
C_{max} (ng/mL)	2.47	2.18	2.29	146	72.5	109	0.211	0.0836	0.129
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL) [a]	45.5	40.8	43.1	2140	1480	1810	1.94	1.34	1.64

a:　$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の算出では、投与後0時間（12時間暗期の開始時点）の値を投与後24時間の値としても用いた。
薬物動態パラメータは、複数の動物から得られた複合的な血漿中濃度-時間データを用いて算出した。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：デスロラタジン

Species/Strain	Rat											
Study Number	[資料4.2.2.2.10: P6938]											
Number of animals/Gender	30M/30F/dose group											
Feeding condition	Fed											
Vehicle/Formulation	0.4% aqueous methylcellulose											
Method of administration/Duration of dosing	Oral gavage daily for 7 days											
Dose (mg/kg)	Loratadine or Desloratadoine: 60, 120 or 240											
Sample	Plasma											
Analyte	Desloratadine											
Assay	GLC-NPD											
Loratadine Treatment (mg/kg/day)	60				120				240			
	Day 0		Day 6		Day 0		Day 6		Day 0		Day 6	
Loratadine PK Parameters:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng/ml)	733	1008	765	986	832	1130	1112	1482	946	1190	1679	1928
T_{max} (hr)	4	6	4	8	8	6	2	4	8	6	8	1
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	10826	14644	11740	18655	14565	20401	20340	31510	19602	24670	36700	37268
R	NA	NA	1.08	1.27	NA	NA	1.40	1.54	NA	NA	1.87	1.51
Desloratadine Treatment (mg/kg/day)	60				120				240			
	Day 0		Day 6		Day 0		Day 6		Day 0		Day 6	
Desloratadine PK Parameters:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng/ml)	864	830	969	1443	928	1362	2060	2233	1378	1512	7815	6356
T_{max} (hr)	12	6	12	2	6	12	6	8	8	12	1.5	8
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	14592	16970	17275	27393	18982	24907	44060	44969	25676	29206	114828	119641
R	NA	NA	1.18	1.61	NA	NA	2.32	1.81	NA	NA	4.47	4.10

M：雄、F：雌
NA：該当なし
薬物動態パラメータは、複数の動物から得られた複合的な血漿中濃度-時間データを用いて算出した。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain	Rat							
Study Number	[資料4.2.2.2.9: SN[redacted]078]							
Number of animals/Gender	27M/27F/group (n=3/time-point/gender)							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	0.4% methylcellulose							
Method of administration/Duration of dosing	Oral gavage							
Dose (mg/kg)	72 daily-loratadine: or 30 daily-desloratadine							
Sample	Plasma							
Analyte	Loratadine, Desloratadine, 3-OH-DL							
Assay	LC/MS/MS							
Desloratadine 30 mg/kg/kg treatment								
Analyte	Loratadine			Desloratadine			3-OH-DL	
PK parameters:	M [a]	F [a]	Combined	M	F	Combined	M [b]	F [c]
C_{max} (ng/ml)	-	-	-	953	1680	1270	-	-
T_{max} (hr)	-	-	-	3	2	2	-	-
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	-	-	-	15500	31800	23700	-	-
Loratadine 72 mg/kg/kg treatment								
Analyte	Loratadine			Desloratadine			3-OH-DL	
PK parameters:	M	F	Combined	M	F	Combined	M [c]	F [d]
C_{max} (ng/ml)	293	399	284	1790	2250	1890	-	-
T_{max} (hr)	1	0.5	0.5	1	3	1	-	-
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	1570	1800	1690	22400	45000	33600	-	-

a:　すべての動物において血漿中濃度は定量下限未満であった（<0.1 ng/mL）。
b:　投与後4、6、8及び12時間の各時点における1例の動物では、血漿中濃度が定量下限（0.025 ng/mL）に近い値を示したが、その他の動物では定量下限未満であった。
c:　すべての動物において血漿中濃度は定量下限未満であった（<0.025 ng/mL）。
d:　投与後4時間の雌2例では、血漿中濃度が定量下限（0.025 ng/mL）に近い値を示したが、その他の動物では定量下限未満であった。
M：雄、F：雌、3-OH-DL：3-OH-デスロラタジン
薬物動態パラメータは、複数の動物から得られた複合的な血漿中濃度-時間データを用いて算出した。
その他のラット反復投与 TK 試験データ（P6526、P6965、P6973、P6922）については、[2.6.7 項]を参照のこと。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain	Rabbit (New Zealand white)					
Study Number	[資料4.2.2.2.13: SN[redacted]080]					
Number of animals/Gender	6F/dose group					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	0.4% methylcellulose					
Method of administration/Duration of dosing	Oral gavage daily					
Dose (mg/kg)	48-loratadine or 30-desloratadine					
Sample	Plasma					
Analyte	Loratadine, Desloratadine, 3-OH-DL					
Assay	LC/MS/MS					
Desloratadine 30 mg/kg/day treatment						
Analyte	Loratadine		Desloratadine		3-OH-DL	
PK parameters:						
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	459	(27)	1.43	(41)
T_{max} (hr)	NA	NA	2.5	(49)	2.5	(49)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	3081	(28)	8.35	(40)
Loratadine 48 mg/kg/day treatment						
Analyte	Loratadine [a]		Desloratadine [a]		3-OH-DL	
PK parameters:						
C_{max} (ng/mL)	855	(67)	169	(35)	0.605	(35)
T_{max} (hr)	1	(61)	3.2	(34)	2.7	(39)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	2791	(72)	1159	(37)	3.39	(24)

a：n = 5
平均値（CV%）
F：雌、3-OH-DL：3-OH-デスロラタジン
NA：該当せず
その他のウサギ反復投与 TK 試験データ（P6802）については、[2.6.7 項]を参照のこと。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain	Monkey (Cynomolgus)														
Study Number	[資料4.2.2.2.14: SN[redacted]079]														
Number of animals/Gender	4M/4F/dose group														
Feeding condition	Fed														
Vehicle/Formulation	0.4%aqueous methylcellulose														
Method of administration/Duration of dosing	Oral gavage daily														
Dose (mg/kg)	Desloratadine: 24 or Loratadine: 160														
Sample	Plasma														
Analyte	Loratadine, desloratadine, 3-OH-DL														
Assay	LC/MS/MS														
Desloratadine 24 mg/kg/day treatment															
Analyte	Loratadine			Desloratadine			Unconjugated 3-OH-DL			Conjugate 3-OH-DL			Total 3-OH-DL		
PK parameters:	M	F	M+F	M (4)	F (4)	M+F	M (4)	F (4)	M+F	M (4)	F (4)	M+F	M (4)	F (4)	M+F
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	NA	1630 (61)	992 (40)	1311 (60)	2.51 (36)	2.81 (92)	2.66 (68)	77.4 (34)	86.5 (102)	81.9 (74)	79.7 (34)	89.3 (102)	84.5 (74)
T_{max} (hr)	NA	NA	NA	8 (67)	9 (49)	8 (54)	6 (27)	5 (40)	5.5 (32)	4.5 (22)	4.5 (22)	4.5 (21)	4.5 (22)	4.5 (22)	4.5 (21)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	NA	33185 (66)	16484 (32)	24835 (70)	47.3 (38)	42.7 (79)	45.0 (56)	1142 (37)	953 (94)	1048 (63)	1189 (37)	996 (93)	1093 (62)
Loratadine 160 mg/kg/day treatment															
Analyte	Loratadine			Desloratadine			Unconjugated 3-OH-DL			Conjugate 3-OH-DL			Total 3-OH-DL		
PK parameters:	M (4)	F (3)	M+F	M (4)	F (3)	M+F	M (4)	F (3)	M+F	M (4)	F (3)	M+F	M (4)	F (3)	M+F
C_{max} (ng/mL)	70.1 (38)	72.7 (67)	71.2 (47)	1705 (21)	1450 (39)	1596 (27)	2.91 (30)	3.94 (46)	3.35 (40)	81.0 (21)	112 (66)	94.2 (50)	83.6 (21)	115 (66)	97.1 (50)
T_{max} (hr)	5 (40)	7.3 (69)	6 (58)	9.1 (63)	7.3 (57)	8 (58)	5.1 (95)	12.3 (93)	8.2 (102)	10 (94)	3 (88)	7 (111)	10 (94)	3 (88)	7 (111)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	734 (25)	1012 (71)	853 (54)	35160 (22)	28969 (37)	32506 (27)	60.9 (30)	84.9 (45)	71.2 (40)	1549 (25)	2233 (72)	1842 (56)	1610 (25)	2318 (71)	1914 (55)

平均値（CV%）M：雄、F：雌、3-OH-DL：3-OH-デスロラタジン、NA：該当せず
その他のサル反復投与 TK 試験データ（P6527、P6974、P6975、P6976）については、[2.6.7 項]を参照のこと。

2.6.5.5　薬物動態試験：血漿蛋白結合

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.1: SN[redacted]215]

Study system: In vitro
Target entity, Test system and method: Plasma and Serum, ultrafiltration and liquid scintillation counting (LSC)
Analyte: [^{14}C]Desloratadine

	Conc. Tested (ng/mL)	Fraction Bound	
Species		**Plasma**	**Serum**
Mouse	20	95.8 (0.9)	NA
	40	95.2 (0.3)	NA
	100	94.7 (0.4)	95.2 (0.3)
	400	91.9 (0.1)	NA
	Mean	94.4 (1.8)	NA
Rat	20	92.3 (1.0)	NA
	40	91.8 (0.2)	NA
	100	90.4 (0.3)	91.4 (0.4)
	400	87.5 (1.6)	NA
	Mean	90.5 (2.4)	NA
Monkey	20	87.5 (1.6)	NA
	40	85.0 (1.0)	NA
	100	85.7 (0.2)	93.6 (0.1)
	400	85.1 (1.4)	NA
	Mean	85.8 (1.3)	NA
Human	5	86.2 (0.7)	NA
	20	86.2 (0.9)	NA
	40	87.2 (0.6)	NA
	100	85.6 (1.0)	84.3 (0.5)
	400	82.8 (0.3)	NA
	Mean	85.6 (1.9)	NA

n=3、平均値（CV%）
NA：該当せず

2.6.5.6　薬物動態試験：分布：単回投与（白色ラット：Sprague Dawley）

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley	**Number of animals:** 25/Male, 25/Female (3/time point/gender)				**Feeding condition:** Non-fasted			
Vehicle/Formulation: 0.4% aqueous methylcellulose	**Method of administration:** P.O. (Oral gavage)				**Dose (mg/kg):** 6.5			
Radionuclide: ^{14}C	**Specific activity:** 10.6 µCi/mg				**Assay:** GLC-NPD			
	Plasma Concentration (µg/mL or µg equiv/g)							
Gender	Male [a]				Female [a]			
Analyte	Desloratadine		Drug-Derived Radioactivity		Desloratadine		Drug-Derived Radioactivity	
Time (hr)	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
1	0.0457	21	0.252	18	0.176	27	0.263	29
3	0.0995	47	0.487	34	0.259 [h]	2	0.426	5
6	0.0879	33	0.648	31	0.173	14	0.361	23
24	0 [b]	NC [f]	0.090	16	0.0021	42	0.043	43
72	0	NC [f]	0.031	19	0	NC [f]	0.012 [c]	98
168	0	NC [f]	0.007 [c]	99	0	NC [f]	0.003 [e]	173
336	0	NC [f]	0 [d]	NC [f]	0	NC [f]	0	NC [f]
672	0	NC [f]	0	NC [f]	0	NC [f]	0	NC [f]
PK parameters:								
C_{max} (µg/mL or µg equiv/g)	0.0995		0.648		0.259		0.426	
T_{max} (hr)	3.0		6.0		3.0		3.0	
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg equiv·hr/g)	NC [g]		13.9		NC [g]		7.65	

a:　n = 3
b:　定量下限未満（0.500 ng/mL）。
c:　定量下限未満であった1試料は値を0として平均値の算出に用いた。
d:　定量下限未満（雄：5.8-6.9 ng equiv/g、雌：5.9-6.4 ng equiv/g）。
e:　定量下限未満であった2試料は値を0として平均値の算出に用いた
f:　平均値が0である場合には%CV を算出せず。
g:　定量下限以上の濃度が3～4測定時点でしか得られなかったため算出せず。
h：　n = 2の平均値
NC：算出せず

2.6.5.6　薬物動態試験：分布：単回投与（白色ラット：Sprague Dawley）（続き）

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley	**Number of animals:** 25/Male, 25/Female (3/time point/gender)	**Feeding condition:** Non-fasted
Vehicle/Formulation: 0.4% aqueous methylcellulose	**Method of administration:** P.O. (Oral gavage)	**Dose (mg/kg):** 6.5
Radionuclide: ^{14}C	**Specific activity:** 10.6 µCi/mg	**Assay:** GLC-NPD

Desloratadine Radioactivity (µg equivalent/g)

Gender	Male															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Adrenal Glands	6.68	5	16.4	40	17.6	31	0.493	12	0.180	5	0.090	17	0.065	21	0.047	15
Blood	0.299	14	0.567	23	0.681	28	0.100	11	0.051	17	0.018 [a]	87	0.009 [b]	173	0	NC
Bone	0.553	29	1.34	24	1.59	66	0 [c]	NC	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Bone Marrow	1.27	31	4.03	35	5.10	29	0.169	5	0.041	19	0.022	25	0.016	23	0	NC
Brain	0.220	28	0.395	64	0.675	36	0.110	18	0.037	13	0.016 [a]	87	0.007 [b]	173	0	NC
Brown Fat	1.61	18	2.96	39	3.37	31	0.448	20	0.271	11	0.169	54	0.116	26	0.066	10
Carcass	0.496	17	1.35	34	1.70	22	0.118	1	0.051	7	0.031	13	0.017	19	0.004 [b]	173
Cer. Lymph Nodes	1.15	17	3.62	32	7.61	14	0.534	35	0.076	33	0.072	44	0.048	59	0.013 [b]	173
Epididymal Fat	0.283	25	0.699	29	0.981	28	0.062	11	0.019	9	0.011 [a]	91	0.005 [b]	173	0	NC
Epididymis	0.269	23	1.03	34	1.71	29	0.653	14	0.150	22	0.072	10	0.045	12	0.030	10
Eyes	0.218	20	0.593	31	0.712	24	0.053	6	0.014	10	0.005 [a]	87	0	NC	0	NC
Harderian Glands	1.54	31	5.48	33	10.2	22	3.08	8	0.239	5	0.065	41	0	NC	0	NC
Heart	1.69	18	3.24	36	3.21	23	0.310	10	0.155	23	0.085	32	0.042	18	0	NC
Kidneys	4.36	19	7.87	40	7.90	19	0.707	5	0.355	18	0.202	32	0.086	9	0.034	36
Large Intestine	0.759	9	1.83	25	4.75	32	0.535	27	0.044	20	0.006 [b]	173	0	NC	0	NC
Large Int. Contents	0.074	27	0.716	15	9.37	44	1.31	37	0.024	47	0	NC	0	NC	0	NC
Liver	13.1	8	17.7	21	15.4	13	1.54	15	0.576	26	0.193	58	0.059	14	0	NC
Lungs	4.66	22	13.4	47	15.5	24	0.384	5	0.075	20	0.037	35	0.022	21	0	NC
Mes. Lymph Nodes	2.71	87	7.84	22	12.0	20	0.417	22	0.092	21	0.070	27	0.031 [a]	90	0.022 [a]	87

Desloratadine Radioactivity (µg equivalent/g)																
Gender	Male															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Pancreas	2.82	33	5.88	35	6.21	17	0.190	13	0.069	21	0.035	46	0.014 [a]	91	0	NC
Peritoneal Fat	0.248	20	0.562	42	0.937	41	0.061	12	0.019	10	0.008 [b]	173	0.006 [b]	173	0	NC
Pituitary	7.40	34	27.9	21	30.4	53	3.39	44	0.528 [a]	136	0	NC	0	NC	0.106 [b]	173
Plasma	0.252	18	0.487	34	0.648	31	0.090	16	0.031	19	0.007 [a]	99	0	NC	0	NC
Prostate	0.715	28	2.69	28	3.30	32	0.378	22	0.076	6	0.038	36	0.025	7	0.005 [b]	173
Salivary Glands	2.16	26	5.45	31	5.81	21	0.213	4	0.070	16	0.034	30	0.023	19	0.006 [b]	173
Seminal Vesicle	0.853	16	2.29	39	4.34	51	0.247	10	0.055	12	0.022 [a]	88	0	NC	0	NC
Skeletal Muscle	0.487	28	1.35	38	1.79	17	0.100	2	0.047	22	0.026	25	0.005 [b]	173	0	NC
Skin	0.521	16	1.38	34	1.97	28	0.155	21	0.057	8	0.025 [a]	87	0	NC	0	NC
Small Intestine	33.1	14	30.8	15	19.4	21	0.390	44	0.034	14	0.006	173	0	NC	0	NC
Small Int. Contents	11.9	24	17.0	17	13.2	20	0.362	50	0.018	14	0	NC	0	NC	0	NC
Spinal Cord	0.188	27	0.412	68	0.713	35	0.144	14	0.058	14	0.029 [a]	87	0.030	27	0.020	16
Spleen	3.26	34	7.94	44	8.17	25	0.312	8	0.114	25	0.075	29	0.053	20	0.046	33
Stomach	9.45	6	7.58	27	6.57	45	0.198	20	0.040	24	0.015 [a]	90	0	NC	0	NC
Stomach Contents	15.5	30	6.95	37	2.22	114	0.066 [a]	95	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Subcutaneous Fat	0.445	29	0.848	19	1.24	37	0.111	52	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Testes	0.124	22	0.485	43	0.799	29	0.592	7	0.340	35	0.151	7	0.047	32	0	NC
Thymus	0.655	29	2.11	35	3.27	29	0.185	7	0.010 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Thyroid	3.54	121	6.02	32	8.44	25	2.41	46	1.626	24	0.607	25	0.643	127	0.311	12
Trachea	1.00	25	3.34	48	4.32	49	0.236	11	0.084	16	0	NC	0	NC	0	NC
Urinary Bladder	0.805	29	2.74	44	3.38	27	0.198	22	0.045	34	0.022	37	0	NC	0	NC

n=3
NC：算出せず（平均値が0の場合）
a：1試料で定量下限未満であった：平均値の算出には0を用いた
b：2試料で定量下限未満であった：平均値の算出には0を用いた
c：全試料で定量下限未満であった（< 2 x background）

2.6.5.6　薬物動態試験：分布：単回投与（白色ラット：Sprague Dawley）（続き）

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley	**Number of animals:** 25/Male, 25/Female (3/time point/gender)	**Feeding condition:** Non-fasted
Vehicle/Formulation: 0.4% aqueous methylcellulose	**Method of administration:** P.O. (Oral gavage)	**Dose (mg/kg):** 6.5
Radionuclide: ^{14}C	**Specific activity:** 10.6 µCi/mg	**Assay:** GLC-NPD

Desloratadine Radioactivity (µg equivalent/g)

Gender	Female															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Adrenal Glands	13.3	34	30.2	25	28.6	17	0.530	44	0.113	64	0.080	19	0.027 [a]	91	0.019 [a]	88
Blood	0.314	29	0.547	9	0.509	17	0.051	40	0.014 [b]	173	0.007 [b]	173	0 [c]	NC	0	NC
Bone	1.06	31	2.20	32	2.39	26	0.035 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Bone Marrow	2.82	29	8.87	16	9.89	7	0.233	27	0.026 [a]	101	0.018 [a]	87	0	NC	0	NC
Brain	0.220	36	0.574	21	0.897	39	0.122	55	0.017 [a]	96	0.007 [b]	173	0	NC	0	NC
Brown Fat	4.07	44	5.64	11	6.43	8	0.416	36	0.328	78	0.170	22	0.061 [a]	87	0.045	35
Carcass	0.910	31	2.07	14	2.50	17	0.165	50	0.032	30	0.024	19	0.007 [b]	173	0	NC
Cer. Lymph Nodes	2.40	36	7.18	8	10.6	21	0.597	43	0.043	66	0.031 [a]	90	0.013 [b]	173	0	NC
Eyes	0.400	31	0.938	16	1.01	11	0.052	12	0.008 [a]	97	0	NC	0	NC	0	NC
Harderian Glands	3.02	38	11.7	19	15.3	6	1.42	26	0.136	31	0	NC	0	NC	0	NC
Heart	3.10	25	4.61	21	5.23	19	0.204	40	0.074	41	0.057	15	0.006 [b]	173	0	NC
Kidneys	8.22	28	13.3	13	14.4	20	0.456	28	0.118	27	0.172	54	0.032 [a]	87	0.009 [b]	173
Large Intestine	2.87	99	3.11	19	4.28	19	0.737	45	0.016 [a]	97	0	NC	0	NC	0	NC
Large Int. Contents	2.10	167	0.828	37	4.63	10	2.26	72	0.009 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Liver	15.5	35	20.0	12	18.9	21	0.655	37	0.182	60	0.087	19	0.017	88	0	NC
Lungs	11.3	30	28.4	8	32.8	16	0.518	20	0.052	69	0.019 [a]	87	0	NC	0	NC
Mes. Lymph Nodes	5.75	11	11.9	7	15.5	11	0.589	16	0.042 [b]	173	0.050 [a]	91	0.020 [a]	99	0	NC
Ovaries	4.34	35	13.5	12	12.7	41	0.233	17	0.056	36	0.049	40	0.017 [a]	87	0.014 [a]	92

Desloratadine Radioactivity (µg equivalent/g)																
Gender	Female															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Pancreas	5.46	33	9.53	9	10.3	18	0.199	25	0.026 [a]	100	0.010 [b]	173	0	NC	0	NC
Peritoneal Fat	0.517	39	0.976	29	0.894	6	0.061	33	0	NC	0.019 [b]	89	0	NC	0	NC
Pituitary	13.9	9	31.8	11	52.0	17	2.62	51	0	NC	0	NC	0.679 [b]	173	0	NC
Plasma	0.263	29	0.426	5	0.361	23	0.043	43	0.012 [a]	96	0.003 [b]	173	0	NC	0	NC
Salivary Glands	3.95	29	8.57	11	10.4	10	0.218	29	0.029 [a]	98	0.018 [a]	89	0	NC	0	NC
Skeletal Muscle	0.932	32	2.03	11	2.60	17	0.077	40	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Skin	0.740	55	2.24	14	2.93	16	0.137	26	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Small Intestine	29.6	29	25.9	20	20.5	15	0.752	52	0.010 [b]	173	0.006 [b]	173	0	NC	0	NC
Small Int. Contents	7.48	42	7.98	15	6.90	17	0.550	51	0.004 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Spinal Cord	0.197	39	0.529	5	0.743	35	0.141	54	0.040	83	0.024	41	0.005 [b]	173	0.004 [b]	173
Spleen	8.18	34	14.7	7	16.8	15	0.366	27	0.076	56	0.069	21	0.013 [b]	173	0.025 [a]	87
Stomach	11.5	45	7.15	15	6.39	24	0.428	55	0.007 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Stomach Contents	8.40	8	4.31	47	2.42	68	0.227	72	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Subcutaneous Fat	0.963	40	1.17	16	1.69	21	0.061	13	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Thymus	1.16	32	3.94	10	6.00	11	0.304	18	0.024 [a]	87	0.007 [b]	173	0	NC	0	NC
Thyroid	7.58	17	14.3	32	11.5	25	0.787	26	0.862	96	0.460	45	0	NC	0.066 [b]	173
Trachea	1.97	28	5.49	42	6.12	18	0.249	25	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Urinary Bladder	1.58	55	3.50	2	3.98	11	0.107	15	0.008 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Uterus	1.57	23	4.87	12	5.05	39	0.178	45	0.014 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC

n=3
NC：算出せず（平均値が0の場合）
a：1試料で定量下限未満であった：平均値の算出には0を用いた
b：2試料で定量下限未満であった：平均値の算出には0を用いた
c：全試料で定量下限未満であった（< 2 x background）

2.6.5.6　薬物動態試験：分布：単回投与（白色ラット：Sprague Dawley）（続き）

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley	**Number of animals:** 25/Male, 25/Female (3/time point/gender)	**Feeding condition:** Non-fasted
Vehicle/Formulation: 0.4% aqueous methylcellulose	**Method of administration:** P.O. (Oral gavage)	**Dose (mg/kg):** 6.5
Radionuclide: ^{14}C	**Specific activity:** 10.6 µCi/mg	**Assay:** GLC-NPD

% of Administered Dose

Gender	Male															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Adrenal Glands	0.011	33	0.027	38	0.025	38	0.001	8	0.000 [b]	16	0.000 [b]	37	0.000 [b]	31	0.000 [b]	22
Brain	0.022	27	0.039	60	0.066	37	0.011	24	0.004	12	0.002	87	0.001	173	0 [d]	NC [d, e]
Carcass [a]	5.29	22	14.0	31	17.9	22	1.28	3	0.578	3	0.375	7	0.243	17	0.063	173
Epididymis	0.007	25	0.025	18	0.047	28	0.019	7	0.005	15	0.003	6	0.002	17	0.001	4
Eyes	0.002	25	0.005	29	0.008	17	0.001	4	0.000 [b]	4	0.000 [b]	87	0	NC	0	NC
Harderian Glands	0.022	36	0.072	20	0.137	30	0.037	6	0.003	22	0.001	38	0	NC	0	NC
Heart	0.070	19	0.135	36	0.136	23	0.012	9	0.007	18	0.004	32	0.002	16	0	NC
Kidneys	0.455	17	0.731	25	0.781	21	0.073	17	0.037	13	0.022	31	0.011	6	0.004	25
Large Intestine	0.122	15	0.299	23	0.765	30	0.089	23	0.007	19	0.001	173	0	NC	0	NC
Large Intestine Contents	0.158	30	1.65	13	21.3	44	2.90	36	0.054	52	0	NC	0	NC	0	NC
Liver	7.79	6	10.1	21	8.20	20	0.937	14	0.354	23	0.117	49	0.045	12	0	NC
Lungs	0.242	23	0.670	44	0.814	20	0.021	3	0.004	15	0.002	33	0.001	24	0	NC
Pancreas	0.074	33	0.153	35	0.173	25	0.005	3	0.002	36	0.001	43	0.000 [b]	93	0	NC
Pituitary	0.001	23	0.003	63	0.006	42	0.000 [b]	27	0.000 [b]	87	0	NC	0	NC	0.000 [b]	173
Prostate	0.016	51	0.056	36	0.085	14	0.013	30	0.002	7	0.001	57	0.001	26	0.000 [b]	173
Salivary Glands	0.056	32	0.142	23	0.165	14	0.006	11	0.002	13	0.001	30	0.001	25	0.000 [b]	173
Seminal Vesicle	0.012	38	0.041	36	0.073	47	0.005	12	0.001	7	0.000 [b]	87	0	NC	0	NC
Small Intestine	13.9	17	12.4	20	8.26	20	0.169	39	0.016	13	0.002	173	0	NC	0	NC
Small Intestine Contents	23.5	27	32.9	10	25.5	13	0.734	56	0.037	17	0	NC	0	NC	0	NC

% of Administered Dose																
Gender	Male															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Spleen	0.103	19	0.244	54	0.236	21	0.009	3	0.004	11	0.003	33	0.002	29	0.002	10
Stomach	0.786	7	0.606	18	0.530	44	0.016	24	0.003	18	0.001	88	0	NC	0	NC
Stomach Contents	33.4	31	14.6	45	4.65	116	0.147	96	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Testes	0.017	24	0.066	35	0.114	28	0.085	6	0.051	39	0.022	12	0.008	32	0	NC
Thymus	0.013	33	0.058	47	0.082	27	0.005	8	0.000 [b]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Thyroid	0.002 [c]	NC [e]	0.005	46	0.005	12	0.001	23	0.001	11	0.000 [b]	53	0.000 [b]	91	0.000 [b]	10
Urinary Bladder	0.004	20	0.010	47	0.015	41	0.001	42	0.000 [b]	29	0.000 [b]	12	0	NC	0	NC
Blood [f, g]	0.219	17	0.409	22	0.504	28	0.074	14	0.037	15	0.014	87	0.007	173	0	NC
Fat [a, f]	0.676	100 [h]	1.31	89 [h]	1.72	71 [h]	0.181	109 [h]	0.082	168 [h]	0.050	172 [h]	0.034	177 [h]	0.017	200 [h]
Skeletal Muscle [a, f]	3.27	29	8.91	37	12.2	16	0.682	5	0.321	20	0.175	21	0.034	NC	0	NC
Skin [a, f]	1.39	17	3.61	32	5.30	28	0.420	23	0.155	9	0.067	87	0	NC	0	NC
Total	86.3	19	89.4	5	90.6	12	6.65	21	1.21	5	0.571	19	0.325	18	0.071	155

n=3
a：皮膚、脂肪及び筋肉は屍体として放射能を測定したため、合計（平均値）の算出には皮膚、脂肪及び筋肉の理論値は含めなかった。脂肪の算出においては、測定したすべての種類の脂肪における平均値とした。
b：0.001未満
c：n=2
d：すべての試料で定量下限未満（< 2 x background）
e：平均値が0又は n ≤ 2の場合は%CV を算出せず（NC）
f：試料で得られた代表値及び組織重量から全組織について予測した。
g：血液の値は合計（平均値）に含めた。
h：脂肪の%CV は複数の脂肪の平均に対する値。
血漿、骨、骨髄、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、脊髄、気管については個体あたりの割合がわずかであったため結果の提示は省略する。

2.6.5.6　薬物動態試験：分布：単回投与（白色ラット：Sprague Dawley）（続き）

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley	**Number of animals:** 25/Male, 25/Female (3/time point/gender)	**Feeding condition:** Non-fasted
Vehicle/Formulation: 0.4% aqueous methylcellulose	**Method of administration:** P.O. (Oral gavage)	**Dose (mg/kg):** 6.5
Radionuclide: ^{14}C	**Specific activity:** 10.6 µCi/mg	**Assay:** GLC-NPD

% of Administered Dose

Gender	Female															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Adrenal Glands	0.030	28	0.081	14	0.069	26	0.002	40	0.000 [a]	37	0.000 [a]	19	0.000 [a]	100	0.000 [a]	87
Brain	0.026	19	0.081	25	0.117	44	0.017	53	0.002	93	0.001	173	0 [d]	NC	0	NC [f]
Carcass [b]	9.98	31	22.7	15	26.2	17	1.79	51	0.359	30	0.276	16	0.099	173	0	NC
Eyes	0.006	17	0.013	16	0.015	12	0.001	9	0.000 [a]	100	0	NC	0	NC	0	NC
Harderian Glands	0.046	32	0.203	32	0.253	16	0.024	26	0.002	23	0	NC	0	NC	0	NC
Heart	0.147	22	0.208	24	0.224	23	0.010	41	0.004	33	0.003	10	0.000 [a]	173	0	NC
Kidneys	0.876	27	1.26	14	1.37	23	0.048	29	0.012	32	0.019	55	0.004	87	0.001	173
Large Intestine	0.770	124	0.521	13	0.686	21	0.118	48	0.003	94	0	NC	0	NC	0	NC
Large Intestine Contents	6.70	167	2.38	36	14.3	7	7.68	76	0.030	173	0	NC	0	NC	0	NC
Liver	8.66	36	10.7	17	8.45	24	0.359	28	0.110	58	0.053	18	0.012	87	0	NC
Lungs	0.662	32	1.84	14	2.01	20	0.033	27	0.004	60	0.001	88	0	NC	0	NC
Ovaries	0.021	43	0.055	11	0.048	24	0.002	23	0.000 [a]	33	0.000 [a]	33	0.000 [a]	100	0.000 [a]	100
Pancreas	0.167	23	0.316	17	0.357	28	0.009	13	0.001	96	0.001	173	0	NC	0	NC
Pituitary	0.003	59	0.010	18	0.014	23	0.001	47	0	NC	0	NC	0.000 [a]	173	0	NC
Salivary Glands	0.117	28	0.259	8	0.267	27	0.006	45	0.001	91	0.001	88	0	NC	0	NC
Small Intestine	12.6	33	11.9	18	8.78	24	0.387	51	0.005	173	0.002	173	0	NC	0	NC
Small Intestine Contents	21.2	41	21.8	13	19.1	17	1.58	52	0.011	173	0	NC	0	NC	0	NC

% of Administered Dose																
Gender	Female															
Sampling Time (hr):	1		3		6		24		72		168		336		672	
Tissue/Organ	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Spleen	0.232	27	0.475	26	0.505	22	0.012	23	0.002	49	0.002	17	0.000 [a]	173	0.001	87
Stomach	0.990	34	0.580	24	0.546	27	0.039	55	0.001	173	0	NC	0	NC	0	NC
Stomach Contents	24.6	11	12.4	47	6.91	68	0.648	70	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Thymus	0.029	50	0.155	46	0.176	25	0.011	41	0.001	91	0.000 [a]	173	0	NC	0	NC
Thyroid	0.004	44	0.006	24	0.007	27	0.000 [a]	27	0.000 [a]	72	0.000 [a]	35	0	NC	0.000 [a]	173
Urinary Bladder	0.009	23	0.023	43	0.022	19	0.001	34	0.000 [a]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Uterus	0.037	37	0.112	15	0.139	51	0.005	14	0.000 [a]	173	0	NC	0	NC	0	NC
Blood [b]	0.235	29	0.401	11	0.367	18	0.036	39	0.010	173	0.005	173	0	NC	0	NC
Fat [b, c]	1.98	105 [e]	2.73	101 [e]	3.09	100 [e]	0.185	114 [e]	0.116	173 [e]	0.066	148 [e]	0.021	173 [e]	0.016	173 [e]
Skeletal Muscle [b]	6.40	32	13.7	13	17.2	18	0.509	41	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Skin [b]	2.01	55	5.97	17	7.68	16	0.360	25	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
Total	88.1	17	88.5	18	90.8	11	12.8	55	0.558	50	0.364	19	0.116	135	0.002	122

n=3
a：0.001未満
b：試料で得られた代表値及び組織重量から全組織について予測した。血液の値は合計（平均値）に含めた。皮膚、脂肪及び筋肉は屍体として放射能を測定したため、合計（平均値）の算出には皮膚、脂肪及び筋肉の理論値は含めなかった。
c：脂肪の算出においては、測定したすべての種類の脂肪における平均値とした。
d：すべての試料で定量下限未満（< 2 x background）
e：脂肪の%CV は複数の脂肪の平均に対する値。
f：平均値が0又は n ≤ 2の場合は%CV を算出せず（NC）
血漿、骨、骨髄、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、脊髄、気管については個体あたりの割合がわずかであったため結果の提示は省略する。

2.6.5.7　薬物動態試験：分布：単回投与（有色ラット：Long Evans）

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

Species/Strain: Rat/ Long Evans	**Number of animals:** 9/Male (1/time point)	**Feeding condition:** Non-fasted
Vehicle/Formulation: 0.4% aqueous methylcellulose	**Method of administration:** P.O.	
Radionuclide: ^{14}C	**Dose (mg/kg):** 6.5 (71 µCi/kg)	**Assay:** GLC-NPD

Desloratadine Radioactivity (µg equivalent/g)								
Sampling Time (hr): / **Tissue/Organ**	1	3	6	24	72	168	336	672
Blood	0.635	0.875	0.490	0.099	0.053	0.035	0 [a]	0
Eyes (pigmented)	1.43	3.57	4.81	3.28	2.18	1.97	3.52	1.81
Kidneys	6.82	9.27	5.96	0.596	0.352	0.158	0.095	0.024
Liver	17.2	26.0	12.7	1.58	0.726	0.265	0.059	0
Plasma	0.613	0.795	0.452	0.094	0.036	0.010	0	0
Skin (non-pigmented)	0.948	1.58	1.23	0.118	0	0	0	0
Skin (pigmented)	0.996	1.72	1.47	0.175	0.273	0	0.094	0

a：すべての試料で定量下限未満（< 2 x background）

2.6.5.7　薬物動態試験：分布：単回投与（有色ラット：Long Evans）（続き）

被験物質：デスロラタジン
[資料4.2.2.3.3: SN[redacted]306]

Species/Strain: Rat/ Long Evans	**Number of animals:** 9/Male (1/time point)	**Feeding condition:** Non-fasted
Vehicle/Formulation: 0.4% aqueous methylcellulose	**Method of administration:** P.O.	
Radionuclide: ^{14}C	**Dose (mg/kg):** 6.5 (71 µCi/kg)	**Assay:** GLC-NPD

% of Administered Dose

Sampling Time (hr): / **Tissue/Organ**	1	3	6	24	72	168	336	672
Eyes (pigmented)	0.012	0.034	0.045	0.030	0.023	0.022	0.031	0.020
Kidneys	0.691	0.949	0.622	0.058	0.036	0.016	0.010	0.003
Liver	11.1	16.0	7.23	1.034	0.466	0.149	0.046	0[b]
Subtotal	11.8	16.9	7.90	1.12	0.526	0.187	0.087	0.023
Blood [a]	0.454	0.641	0.366	0.074	0.040	0.026	0	0
Skin [c]	2.53	4.39	3.67	0.401	0.373	0	0.121	0
Skin (non-pigmented) [a]	2.46	4.20	3.35	0.323	0	0	0	0
Skin (pigmented) [a]	2.59	4.58	3.99	0.478	0.746	0	0.241	0
Subtotal [d]	2.98	5.03	4.04	0.475	0.413	0.026	0.121	0
Total [d]	14.8	21.9	11.9	1.60	0.939	0.212	0.2080	0.023

a：試料で得られた代表値及び組織重量から全組織について予測した。
b：すべての試料で定量下限未満（< 2 x background）
c：有色皮膚及び非有色皮膚の理論値の平均値。なお、合計（平均値）の算出には個々の皮膚種の個別値ではなくこの平均値を使用した。
d：合計の算出には個別値の切り捨て値を用いた。

2.6.5.8　薬物動態試験：代謝：in vivo

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain		Human	Human	Mouse	Mouse	Rat	Rat	Monkey	Monkey
Study Number		[資料5.4: 29] (Xenobiotica 2007;37;753-69)	[資料5.3.3.1.6: C98-097]	[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]	[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-98452]	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]
Number of Animals/Gender		6		5/M&F/Timepoint		3/M&F/Timepoint		3/M&F	3/M&F
Feeding Condition		Fasted		Food available ad libitum		Food available ad libitum		Fed	
Vehicle/Formulation		Capsule		MC Suspension		MC Suspension		MC Suspension	
Method of Administration		PO		PO		PO		PO	
Dose (mg/kg)		Loratadine 10	Desloratadine 10	Loratadine 8	Desloratadine 6.5	Loratadine 8	Desloratadine 6.5	Loratadine 8	Desloratadine 6.5
Radionuclide		^{14}C		^{14}C		^{14}C		^{14}C	
Specific Activity (Dose)		102µCi/body	104µCi/body	144µCi/kg	143µCi/kg	152µCi/kg	117µCi/kg	80µCi/kg	65µCi/kg
Major Metabolites	**Administered Drug**	**% of Total radioactivity in Profile at Selected Times**							
		Human (M)		Mouse (M,F)		Rat (M,F)		Monkey (M,F)	
		3 (hr)	6 (hr)	1 (hr)	4 (hr)	1 (hr)	6 (hr)	4 (hr)	12 (hr)
Loratadine and Its Hydroxylated Metabolites	Loratadine	7	7	44, 63	46, 57	27, 33	8, 5	30, 19	42, 37
DL	Desloratadine	2	<1	41, 39	38, 32	34, 75	18, 66	25, 23	22, 9
	Loratadine	<1	<1	15, 9	13, 7	13, 33	16, 37	2, 8	3, 3
3-OH-DL	Desloratadine	1	4	<1, <1	<1, <1	<1, <1	-, <1	<1, <1	<1, <1
	Loratadine	- [a]	<1	<1, <1	-	<1, <1	<1, <1	<1, <1	<1, <1
3-OH-DL glucuronide	Desloratadine	51	70	-	-	-	-	2, <1	4, <1
	Loratadine	15	30	-	-	-	-	<1, <1	2, <1
6-OH-DL	Desloratadine	-	<1	3, 2	4, 5	9, 8	6, 11	7, 10	8, 5
	Loratadine	-	<1	6, <1	2, <1	8, 5	10, 10	1, 3	3, <1
6-OH-DL glucuronide	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	8, 10	7, 4
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	7, 6	4, 4

Major Metabolites	Administered Drug	% of Total radioactivity in Profile at Selected Times							
		Human (M)		Mouse (M,F)		Rat (M,F)		Monkey (M,F)	
		3 (hr)	6 (hr)	1 (hr)	4 (hr)	1 (hr)	6 (hr)	4 (hr)	12 (hr)
5-OH-DL	Desloratadine	-	<1	5, 7	13, 8	5, 5	5, 7	4, 4	3, 54
	Loratadine	-	<1	17, 1	10, 2	5, 3	9, 10	4, 12	2, <1
5-OH-DL glucuronide	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	17, 28	19, 13
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	17, <1	13, 12
OH-DL glucuronides	Desloratadine	14 [b]	<1	-	-	-	-	21, 3	20, <1
	Loratadine	2	8	-	-	-	-	4, <1	5, 5
di-OH-DL glucuronides	Desloratadine	17 [c]	26 [d]	-	-	-	-	3, <1	3, 7
	Loratadine	18	12	-	-	-	-	3, 1	5, 3
Monooxy-DL glucuronide	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	3, 9	2, 36
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	2, 30	4, 20
5, 6-dihydroxy-DL	Desloratadine	-	-	-	-	<1, <1	6, <1	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	4, <1	7, <1	-	-
SCH 356467 (C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	-	-	-	4, 2	3, <1	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	2, 2	5, 2	-	-
SCH 357130 (N-oxide of C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	-	<1, <1	-	38, 3	49, 5	-	-
	Loratadine	-	-	<1, <1	-	21, 4	29, 14	-	-
Unknown C_1-C_6 (OH-SCH 357130)	Desloratadine	-	-	<1, <1	-	5, <1	10, -	-	-
	Loratadine	-	-	<1, <1	-	4, 2	6, 3	<1, <1	<1, <1
2'-Oxo-DL	Desloratadine	4	<1	<1, <1	-	<1, <1	<1, <1	2, 4	<1, <1
	Loratadine	15	5	4, <1	-	<1, <1	<1, <1	<1, <1	<1, <1
OH-2'-Oxo-DL	Desloratadine	1	<1	-	-	<1, <1	<1, -	3, <1	<1, <1
	Loratadine	33	8	3, 1	-	1, 7	1, 2	6, 10	<1, <1
OH-2'-Oxo-DL glucuronide	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	<1, <1	<1, 2
	Loratadine	4	2	-	-	-	-	2, 3	2, 1
Unknown D (N-formyl DL)	Desloratadine	-	-	15, 20	13, 14	<1, <1	<1, <1	-	5, -
	Loratadine	-	-	<1, <1	-	7, 7	5, 9	-	-

DL：デスロラタジン
a：検出せず（-）
b：3種類の水酸化体の合計値であり、個々の水酸化体はいずれも投与量の10%未満である。
c：3種類の二水酸化体の合計値であり、いずれも3-OH-DL glucuronide の水酸化物と推定される。
d：2種類の二水酸化体の合計値であり、いずれも3-OH-DL glucuronide の水酸化物と推定される。

2.6.5.8　薬物動態試験：代謝：in vivo（続き）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン

Species/Strain		Human	Human	Mouse	Mouse	Rat	Rat	Monkey	Monkey
Study Number		[資料5.4: 29] (Xenobiotica 2007;37;753-69)	[資料5.3.3.1.6: C98-097]	[資料4.2.2.2.2: SN[redacted]311]	[資料4.2.2.2.1: SN[redacted]308]	[資料4.2.2.2.4: SN[redacted]310]	[資料4.2.2.2.3: SN[redacted]307]	[資料4.2.2.2.6: SN[redacted]312-[redacted]452]	[資料4.2.2.2.5: SN[redacted]309-[redacted]452]
Number of Animals/Gender		6		5/M&F/Timepoint		3/M&F/Timepoint		3/M&F	3/M&F
Feeding Condition		Fasted		Food available ad libitum		Food available ad libitum		Fed	
Vehicle/Formulation		Capsule		MC Suspension		MC Suspension		MC Suspension	
Method of Administration		PO		PO		PO		PO	
Dose (mg/kg)		Loratadine 10	Desloratadine 10	Loratadine 8	Desloratadine 6.5	Loratadine 8	Desloratadine 6.5	Loratadine 8	Desloratadine 6.5
Radionuclide		^{14}C		^{14}C		^{14}C		^{14}C	
Specific Activity (Dose)		102µCi/body	104µCi/body	144µCi/kg	143µCi/kg	152µCi/kg	117µCi/kg	80µCi/kg	65µCi/kg
Major Metabolites (>5% of dose)	**Administered Drug**	**% of Administered Dose in Excreta**							
		Human		Mouse		Rat		Monkey	
		M		M	F	M	F	M	F
DL	Desloratadine	8		18	13	13	17	2	5
	Loratadine	3		7	3	9	12	2	2
5-OH-DL [a]	Desloratadine	3		41	41	17	24	20	27
	Loratadine	7.4		27	29	25	31	35	44
6-OH-DL [a]	Desloratadine	5.2		16	15	20	33	18	26
	Loratadine	4.2		12	16	21	28	18	23
3-OH-DL [a]	Desloratadine	51		2	0.4	trace (bile)	trace (bile)	0.4	1.4
	Loratadine	31		trace	trace	trace (bile)	trace (bile)	trace	2.2
5, 6-dihydroxy-DL	Desloratadine	ND		ND	ND	14	9	ND	ND
	Loratadine	ND		ND	ND	14	9	ND	ND
Loratadine	Loratadine	5		3	3	2	2	11	1
3-OH-Loratadine	Loratadine	ND		7	17	trace	trace	ND	trace
5 and /or 6-OH-Loratadine	Loratadine	ND		5	2	trace	trace	1.1	1.3

a：グルクロン酸抱合体を含む。ND：検出せず、trace：微量

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：in vitro

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン
[資料4.2.2.4.2: SN[redacted]304A]

Type of Study: In vitro
LC/MS characterized metabolites of [^{14}C]Desloratadine or [^{14}C]Loratadine following incubation with liver preparations
Study Systems: Freshly isolated mouse, rat, rabbit, monkey and human hepatocytes, Liver microsomes
Compounds: [^{14}C]Desloratadine (100 ng/mL), [^{14}C]Loratadine (100 ng/mL)
Assays: LC/MS

Major Metabolites	Drug	% of the total radioactivity detected in each chromatogram										
		Hepatocytes						Liver microsomes				
		Human [e]	Human [f]	Mouse	Rat	Rabbit	Monkey	Human	Mouse	Rat	Rabbit	Monkey
DL	Desloratadine	97	98.1	32	2	2	8	96	79	2	<1	51
	Loratadine	75	76.1	2	2	<1	3	80	12	7	<1	38
6-OH-DL	Desloratadine	<1	-	11	7	18	37	-	4	22	44	25
	Loratadine	5	2	13	5	11	17	-	9	19	35	19
5-OH-DL	Desloratadine	<1	-	38	8	58	16	-	11	19	44	23
	Loratadine	9	8	44	8	53	13	-	11	20	58	43
3-OH-DL	Desloratadine	3	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	-
	Loratadine	3	2	-	-	-	-	-	-	-	<1	-
3-OH-DL glucuronides	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-
OH-DL glucuronides [a]	Desloratadine	-	-	-	7	-	21	-	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	12	-	39	-	-	-	-	-
Monooxy-DL glucuronide	Desloratadine	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-
5, 6-dihydroxy-DL	Desloratadine	-	-	-	66	-	-	-	-	25	-	-
	Loratadine	-	-	-	52	-	-	-	-	19	-	-
SCH 357130 [b] (N-oxide of C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-

Major Metabolites	**Drug**	**% of the total radioactivity detected in each chromatogram**										
		Hepatocytes						Liver microsomes				
		Human [e]	Human [f]	Mouse	Rat	Rabbit	Monkey	Human	Mouse	Rat	Rabbit	Monkey
N-formyl DL [c]	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	4	4	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unknown [d]	Desloratadine	-	1.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	18	19	-	-
Loratadine	Loratadine	7	9	7	5	10	5	19	15	4	-	<1
3-OH-Loratadine	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	<1	-	-	-
5-OH-Loratadine	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-
6-OH-Loratadine	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-
di-OH-Loratadine	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-
OH-Loratadine glucuronide	Loratadine	-	-	14	-	-	-	-	-	-	-	-

a：この代謝物の保持時間は3-OH-DL glucuronides の保持時間（*in vivo* 試験）と一致した。
b：8-Chloro-6,11-dihydro-11-(4-pyridinal)-5H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridine-N-oxide.
c：煮沸処理した試料でも認められた。
d：すべての構造未同定代謝物の合計値
e：ドナー「AL」の低温保存肝細胞（CYP1A2、CYP2B6及び CYP2D6が高発現）。なお、ドナー「AO」の肝細胞（CYP2D6は通常量の発現、CYP2A6及び CYP3A4/5は高発現）では、ロラタジンからデスロラタジンは生成されたが、デスロラタジンの酸化代謝物は生成されなかった。
f：ヒト新鮮肝細胞（XenoTech, LLC）では、ロラタジンからデスロラタジンが生成された。
-：検出せず

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：in vitro（続き）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン
[資料4.2.2.4.3: SN[redacted]304B]

Type of Study: In vitro
LC/MS characterized metabolites of [^{14}C]Desloratadine or [^{14}C]Loratadine following incubation with liver preparations
Study Systems: Liver microsomes (0.987 nmol P450/mL), Liver S9 (0.987 nmol P450/mL) from normal or Aroclor 1254-treated animals (mouse and rat)
Compounds: [^{14}C]Desloratadine, [^{14}C]Loratadine
Assays: LC/MS

Major Metabolites	Drug	% of the total radioactivity detected in each chromatogram									
		Mouse liver microsomes					Mouse liver S9				
		Normal Mouse		Aroclor 1254 treated Mouse			Aroclor 1254 treated Mouse				
		35 µM	100 µM	Boiled	0.3 µM	35 µM	Boiled	0.3 µM	35 µM	100 µM	250 µM
DL	Desloratadine	90	NA	60	27	85	84	68	79	NA	NA
	Loratadine	17	NA	-	<1	15	-	9	15	NA	NA
6-OH-DL	Desloratadine	<1 [d]	NA	-	3	1	-	3	1	NA	NA
	Loratadine	<1 [d]	NA	-	7	2	-	13	2	NA	NA
5-OH-DL	Desloratadine	<1 [d]	NA	-	2	6	-	14	4	NA	NA
	Loratadine	<1 [d]	NA	-	7	5	-	15	7	NA	NA
3-OH-DL	Desloratadine	<1	NA	-	-	<1	-	-	<1	NA	NA
	Loratadine	4	NA	-	-	<1	-	-	<1	NA	NA
SCH 356467 [a] (C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	NA	-	-	<1	-	-	-	NA	NA
	Loratadine		NA	-	-	<1	-	-	-	NA	NA
SCH 357130 [b] (N-oxide of C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	NA	-	-	-	-	-	<1	NA	NA
	Loratadine		NA	-	-	-	-		-	NA	NA
Unknown D [c] (N-formyl DL)	Desloratadine	6.0	NA	40	26	8	16	12	6	NA	NA
	Loratadine	<1	NA	-	-	-	-	-	-	NA	NA
m/z 325	Desloratadine	-	NA	-	-	-	-	-	<1	NA	NA
	Loratadine	-	NA	-	-	-	-	-	<1	NA	NA
m/z 341	Desloratadine	-	NA	-	-	-	-	-	<1	NA	NA
	Loratadine	-	NA	-	-	-	-	-	<1	NA	NA

Major Metabolites	Drug	% of the total radioactivity detected in each chromatogram									
		Mouse liver microsomes					Mouse liver S9				
		Normal Mouse		Aroclor 1254 treated Mouse			Aroclor 1254 treated Mouse				
		35 μM	100 μM	Boiled	0.3 μM	35 μM	Boiled	0.3 μM	35 μM	100 μM	250 μM
m/z 397	Desloratadine	-	NA	-	-	-	-	-	-	NA	NA
	Loratadine	<1	NA	-	-	-	-	-	-	NA	NA
Unidentified Radioactivity	Desloratadine	-	NA	-	42	-	-	-	-	NA	NA
	Loratadine	-	NA	-	-	-	-	-	-	NA	NA
Loratadine	Loratadine	43	NA	100 [e]	6	8	100	4	14	NA	NA
3-OH-Loratadine	Loratadine	-	NA	-	11	7	-	5	6	NA	NA
5 and 6-OH-Loratadine	Loratadine	36	NA	-	31	43	-	20	50	NA	NA
di-OH-Loratadine	Loratadine	<1	NA	-	34	12	-	10	4	NA	NA
Monoketo-Loratadine	Loratadine	-	NA	-	-	7	-	10	<1	NA	NA

Major Metabolites	Drug	% of the total radioactivity detected in each chromatogram									
		Rat liver microsomes					Rat liver S9				
		Normal Rat		Aroclor 1254 treated Rat			Aroclor 1254 treated Rat				
		35 μM	100 μM	Boiled	0.3 μM	35 μM	Boiled	0.3 μM	35 μM	100 μM	250 μM
DL	Desloratadine	88	95	75	34	73	97	21	73	77	88
	Loratadine	23	17	-	28	6	-	19	22	18	4
6-OH-DL	Desloratadine	2	<1	-	13	11	-	21	11	2	1
	Loratadine	5	1	-	14	<1	-	16	4	2	<1
5-OH-DL	Desloratadine	2	<1	-	34	11	-	36	6	15	8
	Loratadine	16	2	-	18	<1	-	36	15	7	<1
3-OH-DL	Desloratadine	<1	<1	-	-	<1	-	-	<1	<1	<1
	Loratadine	<1	<1	-	-	<1	-	-	<1	<1	<1
SCH 356467 [a] (C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	5	<1	<1	<1
	Loratadine		-	-	-	-	-	-	3	<1	<1
SCH 357130 [b] (N-oxide of C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	<1	<1	<1
	Loratadine		-	-	-	-	-	-	-	<1	-

Major Metabolites	Drug	% of the total radioactivity detected in each chromatogram									
		Rat liver microsomes					Rat liver S9				
		Normal Rat		Aroclor 1254 treated Rat			Aroclor 1254 treated Rat				
		35 μM	100 μM	Boiled	0.3 μM	35 μM	Boiled	0.3 μM	35 μM	100 μM	250 μM
Unknown D [c]	Desloratadine	5	4	18	7	2	<1	3	6	2	2
(N-formyl DL)	Loratadine	not resolved	<1	1	14	6	-	-	<1	-	-
m/z 244	Desloratadine	-	-	5	1	+ [f]	-	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
m/z 325	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	<1
	Loratadine		-	-	-	-	-	-	-	<1	<1
m/z 341	Desloratadine	-	-	-	<1	<1	-	-	<1	<1	<1
	Loratadine		-	-	-	<1	-	-	<1	<1	<1
m/z 397	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Loratadine	<1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
m/z 415	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Loratadine	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
m/z 473	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	<1 [g]	<1
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Loratadine	Loratadine	28	44	99	7	8	100	<1	9	33	58
3-OH-Loratadine	Loratadine	3	4	-	-	-	-	-	2	3	6
5 and 6-OH-Loratadine	Loratadine	-	-	-	3	33	-	-	22	29	27
OH-Loratadine	Loratadine	16	30	-	-	-	-	-	-	4	3
di-OH-Loratadine	Loratadine	-	2	-	2	29	-	-	14	3	3
Monoketo-Loratadine	Loratadine	-	<1	-	-	-	-	-	-	2	<1

a：8-Chloro-6,11-dihydro-11-(4-pyridinal)-5H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridine
b：8-Chloro-6,11-dihydro-11-(4-pyridinal)-5H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridine-N-oxide
c：N-formyl-DL also detected in samples from boiled hepatocytes.
d：5-OH-DL 及び6-OH-DL
e：複数の m/z 399 (<1%)。恐らく直前の分析の持ち越しによるものと考えられる。
f：デスロラタジンと共溶出した。
g：煮沸処理した試料でも認められた。
-：検出せず

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：in vitro（続き）

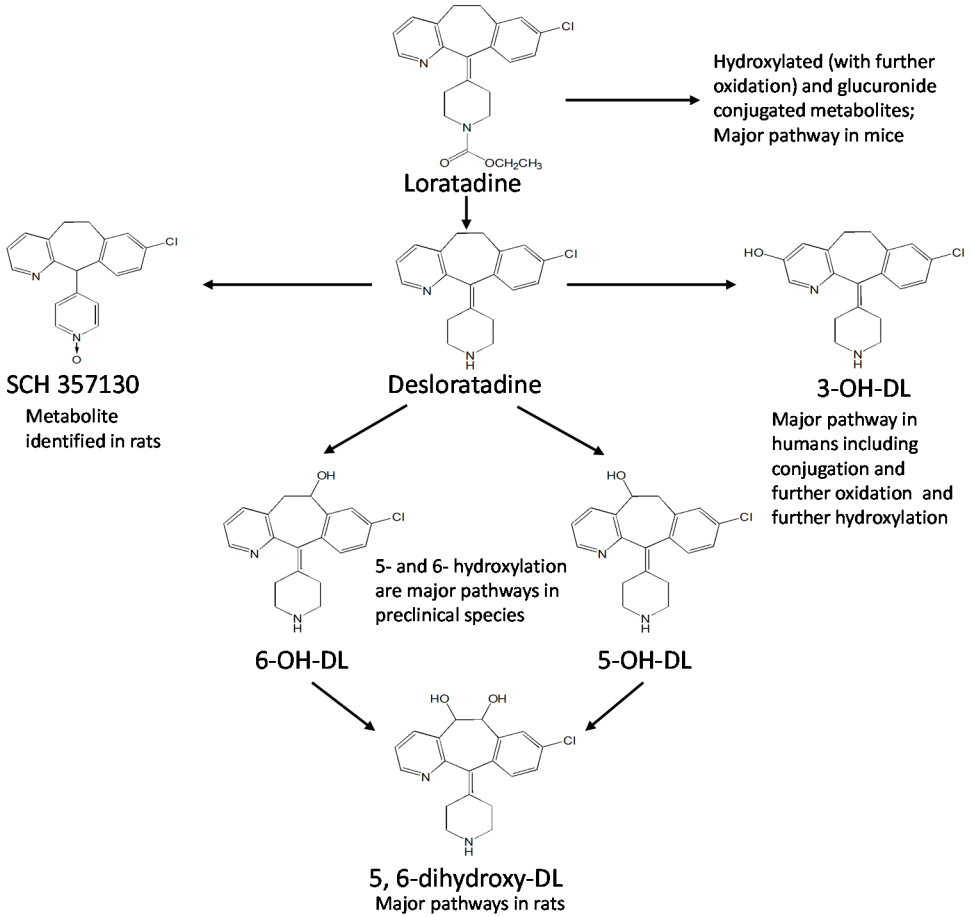
被験物質：デスロラタジン、ロラタジン
[資料4.2.2.4.4: SN[redacted]304C]

Type of Study: In vitro
Identification of human enzymes responsible for the metabolism of loratadine and desloratadine following incubation with human P450 Supersomes.
Study Systems: cDNA-expressed human cytochrome P-450 supersomes (0.1 nmol/mL)
Compounds: [^{14}C]Desloratadine (10 µg/mL), [^{14}C]Loratadine (10 µg/mL)
Assays: LC/MS/MS

Major Metabolites	Drug	% of the total radioactivity detected in each chromatogram														
		Control [a]	1A1	1A2	2A6	1B1	2B6	2C8	2C9	2C18	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	4A11
DL	Desloratadine	98	49	92	100	99	100	100	98	95	91	100	100	87	90	100
	Loratadine	-	12	2	-	<1	<1	<1	<1	<1	68	90	-	20	7	<1
6-OH-DL	Desloratadine	-	3	-	-	-	-	-	-	<1	-	<1	-	-	-	-
	Loratadine	-	<1	-	-	-	-	-	-	-	3	<1	-	-	-	-
5-OH-DL	Desloratadine	-	48	-	-	-	-	-	-	<1	-	<1	-	-	-	-
	Loratadine	-	21	-	-	-	-	-	-	-	23	<1	-	-	-	-
3-OH-DL	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	-	<1	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	-	-	-	-
SCH 357130 (N-oxide of C-11 Pyridine)	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	-	-	-	-
N-formyl-DL [b]	Desloratadine	2	-	8	<1	<1	<1	<1	2	5	9	<1	<1	13	10	<1
	Loratadine	-	-	-	-	<1	-	<1	<1	1	<1	2	-	4	3	-
m/z 381	Desloratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ [c]	+ [c]	-
Loratadine	Loratadine	100	15	96	100	100	76	97	94	97	4	4	100	58	87	98
3-OH-Loratadine	Loratadine	-	<1	<1	-	<1	-	-	<1	<1	-	-	<1	12	<1	-
5 and 6-OH-Loratadine	Loratadine	-	52	2	-	<1	24	3	6	1	<1	2	<1	6	4	2
di-OH-Loratadine	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	-	-	-	-	-	-
Monoketo-Loratadine	Loratadine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a：CYP の cDNA 非存在下で昆虫ミクロソームとインキュベーションした。　b：実験上のアーチファクト。　c：デスロラタジンと共溶出した。
-：検出せず

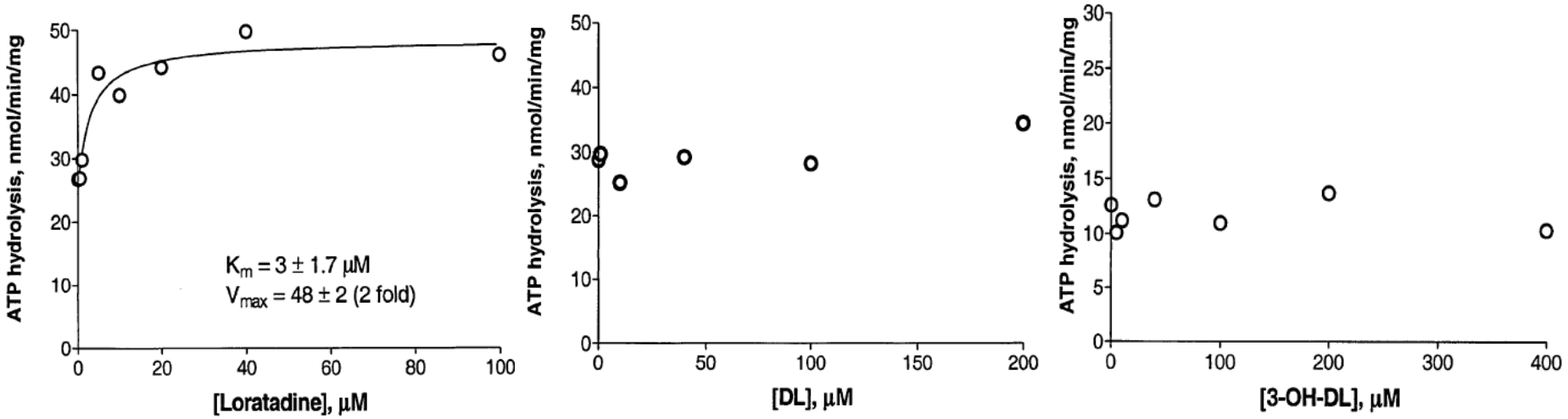
2.6.5.10 薬物動態試験：推定代謝経路



2.6.5.11 薬物動態試験：薬物相互作用（ラット P-gp を介した輸送）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン、3-OH-DL
[資料4.2.2.6.3: SN[redacted]070]

Type of Study: mammalian cell line expressing very high amounts of MDR1 and a method of preparing microsomal enzyme; the consumption of ATP used as a marker because known MDR1 substrates were shown to increase the hydrolysis of ATP in a concentration dependent manner.
Study System: In vitro

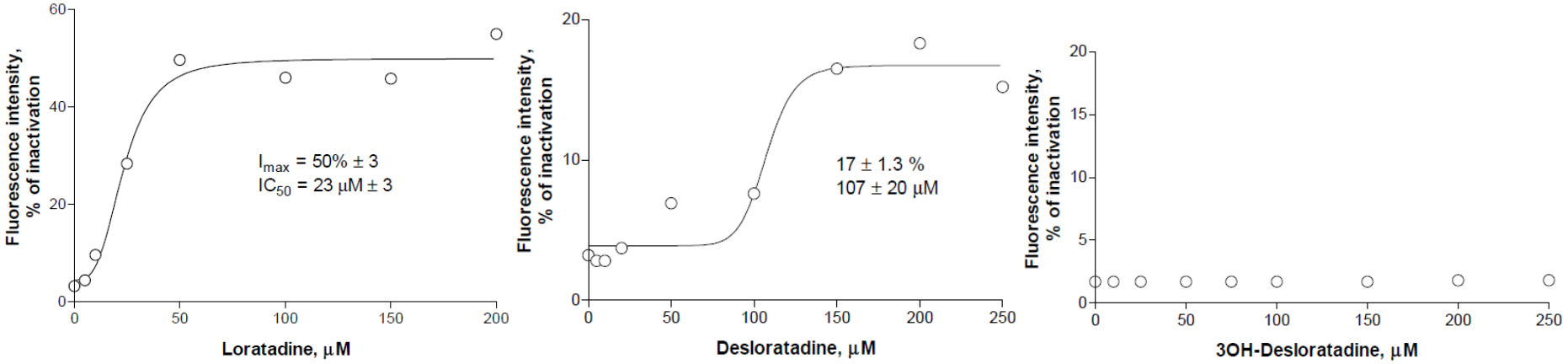


ATP hydrolysis activity (as % of control) versus loratadine, desloratadine and 3-OH-DL concentration

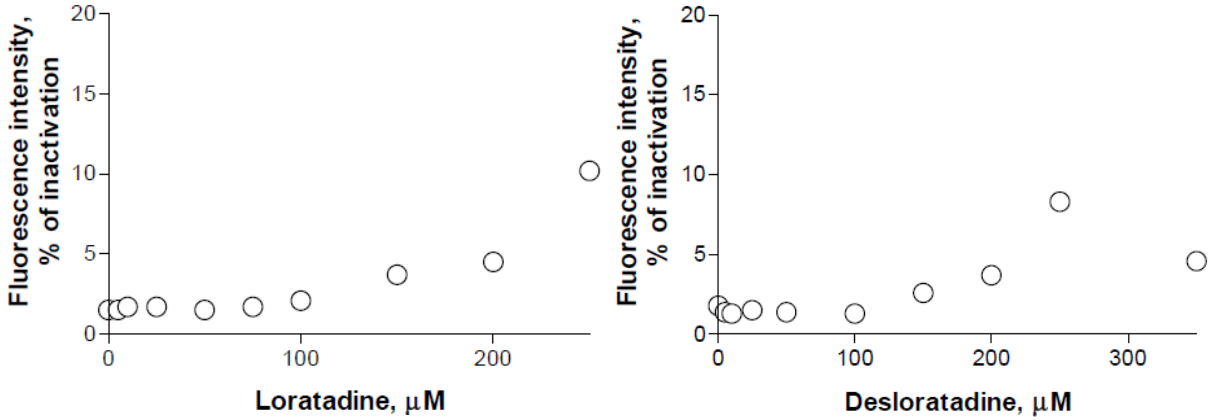
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物相互作用（ラット P-gp を介した輸送に対する阻害作用）

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン、3-OH-DL
[資料4.2.2.6.4: SN[redacted]088]

Type of Study: A mammalian cell line expressing very high amounts of MDR1 and a FACS (fluorescence-assisted cell sorter) cell flow cytometer were used to assess the potential of selected compounds to inhibit the MDR1 mediated efflux of fluorescent substrates.
Study System: In vitro
Assays: fluorescence/ flow cell cytometry



Effects of loratadine, desloratadine and 3-OH-DL on MDR1-mediated efflux of daunomycin
(geometric mean of fluorescence intensity versus drug concentration)



Effects of loratadine and desloratadine on MDR1-mediated efflux of rhodamine 123
(geometric mean of fluorescence intensity versus drug concentration)

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

被験物質：デスロラタジン、ロラタジン
[資料4.2.2.6.1: SN[redacted]365]

Type of study: In vitro experiments were performed to evaluate the potential of Loratadine and desloratadine to act as an inhibitor of five human cytochrome P450 enzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6)

Test system: Human liver microsomes

Method: LC/MS Characterized Metabolites of 14C-SCH 34117 or 14C SCH 29851 Following Incubation

CYP subtypes	Reaction	Loratadine (ng/mL)	Effect of Loratadine on the activity of CYP subtypes (pmol/nmol/min)				Desloratadine (ng/mL)	Effect of Desloratadine on the activity of CYP subtypes (pmol/nmol/min)			
			Liver 125	Liver 127	Liver 129	Liver 135		Liver 125	Liver 127	Liver 129	Liver 135
1A2	6-Hydroxylation of (R)-Warfarin	0	138.9	64.8	NA	41.6	0	138.9	64.8	NA	41.6
		75	141.9	65.2	NA	42.1	50	141.5	63.6	NA	42.2
		150	139.4	64.2	NA	39.7	100	132.1	64	NA	40.9
		750	139.9	64.1	NA	39.2	500	134.5	65.5	NA	39.1
		7500	138.8	62.9	NA	37.1	5000	129.7	68.6	NA	34.0
2C9	7-Hydroxylation of (S)-Warfarin	0	10.69	12.51	NA	3.48	0	10.69	12.51	NA	3.48
		75	10.42	12.77	NA	3.37	50	10.58	12.92	NA	3.48
		150	10.56	12.57	NA	3.39	100	10.54	12.99	NA	3.37
		750	9.62	11.7	NA	3.03	500	10.49	13.06	NA	3.19
		7500	5.24	8.15	NA	1.69	5000	9.68	12.4	NA	2.56
2C19	4´-Hydroxylation of (S)-Mephenytoin	0	NA	NA	NA	66.5	0	NA	NA	NA	66.5
		75	NA	NA	NA	60.6	50	NA	NA	NA	55.8
		150	NA	NA	NA	55.8	100	NA	NA	NA	63.0
		750	NA	NA	NA	42.6	500	NA	NA	NA	62.2
		7500	NA	NA	NA	NQ	5000	NA	NA	NA	47.5

CYP subtypes	Reaction	Loratadine (ng/mL)	Effect of Loratadine on the activity of CYP subtypes (pmol/nmol/min)				Desloratadine (ng/mL)	Effect of Desloratadine on the activity of CYP subtypes (pmol/nmol/min)			
			Liver 125	Liver 127	Liver 129	Liver 135		Liver 125	Liver 127	Liver 129	Liver 135
3A4	10-Hydroxylation of (R)-Warfarin	0	341.3	100.7	NA	620.4	0	341.3	100.7	NA	620.4
		75	352.6	98.4	NA	642.7	50	345.6	102.1	NA	670.6
		150	333.9	95.9	NA	620.3	100	331.2	101.0	NA	657.9
		750	351.6	88.6	NA	659.5	500	301.4	99.6	NA	671.1
		7500	381.3	135.1	NA	597.2	5000	403.7	114.0	NA	947.5
2D6	Hydroxylation of Bufuralol	0	NA	NA	85	NA	0	NA	NA	85	NA
		75	NA	NA	84	NA	50	NA	NA	87	NA
		150	NA	NA	73	NA	100	NA	NA	88	NA
		750	NA	NA	50	NA	500	NA	NA	87	NA
		7500	NA	NA	32	NA	5000	NA	NA	50	NA

インキュベーションを繰り返し3回実施したときのばらつきの平均値（%）は以下のとおり；CYP1A1：2.39 ± 1.33、CYP2C9：2.95 ± 3.88、CYP2C19：5.73 ± 3.70、CYP3A4：5.17 ± 3.77、CYP2D6：6.7 ± 5.5
NQ：定量できず
NA：該当せず
薬物代謝酵素の誘導データ（P6526、P6973）については、[2.6.7 項]を参照のこと。