CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.6.6.1　まとめ 6
2.6.6.2　単回投与（急性）毒性試験 12
2.6.6.2.1　マウスの単回経口投与毒性試験（P-6771） 12
2.6.6.2.2　マウスの単回経口投与毒性試験（[redacted]A） 12
2.6.6.2.3　マウスの単回腹腔内投与毒性試験（P-6772） 12
2.6.6.2.4　ラットの単回経口投与毒性試験（P-6769） 13
2.6.6.2.5　ラットの単回腹腔内投与毒性試験（P-6770） 13
2.6.6.2.6　サルの経口投与急性毒性試験（P-6808） 13
2.6.6.3　反復投与毒性試験 14
2.6.6.3.1　ラットの2週間経口投与毒性予備試験（D-18289） 14
2.6.6.3.2　ラットの2週間経口投与毒性比較試験（P-6526） 15
2.6.6.3.3　ラットの1ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6965） 15
2.6.6.3.4　ラットの3ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6973） 17
2.6.6.3.5　サルの2週間経口投与毒性比較試験（P-6527） 19
2.6.6.3.6　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6974） 19
2.6.6.3.7　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6975） 20
2.6.6.3.8　サルの3ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6976） 20
2.6.6.4　遺伝毒性試験 22
2.6.6.4.1　*In vitro* 試験 22
2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（P-6609） 22
2.6.6.4.1.2　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（P-6692） 22
2.6.6.4.2　*In vivo* 試験 23
2.6.6.4.2.1　マウスの小核試験（P-6912） 23
2.6.6.5　がん原性試験 23
2.6.6.5.1　マウスの3ヵ月間経口投与用量設定試験（SN[redacted]253） 23
2.6.6.5.2　マウスの2年間経口投与がん原性試験（SN[redacted]255） 25
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 26
2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 26
2.6.6.6.1.1　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する用量設定試験（P-6821） 26
2.6.6.6.1.2　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（P-6891） 26

C Confidential

2.6.6.6.1.3　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN[redacted]552）……27
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験……28
2.6.6.6.2.1　ラットの胚・胎児発生に関する用量設定試験（P-6718）……28
2.6.6.6.2.2　ラットの胚・胎児発生に関する試験（P-6922）……28
2.6.6.6.2.3　ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験（P-6719）……29
2.6.6.6.2.4　ウサギの胚・胎児発生に関する試験（P-6802）……29
2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験……30
2.6.6.6.3.1　ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験（P-6817）……30
2.6.6.6.3.2　ラットの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（SN[redacted]117）……30
2.6.6.7　局所刺激性試験……31
2.6.6.8　その他の毒性試験……31
2.6.6.8.1　毒性発現の機序に関する試験……31
2.6.6.8.1.1　サルの嘔吐に関する7日間投与試験（SN[redacted]488）……31
2.6.6.8.1.2　サルの心血管系への影響に関する7日間投与試験（SN[redacted]558）……32
2.6.6.8.2　代謝物の毒性試験……32
2.6.6.8.2.1　代謝物：細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]298）……32
2.6.6.8.2.2　代謝物：マウスの小核試験（SN[redacted]539）……33
2.6.6.8.3　不純物の毒性試験……33
2.6.6.8.3.1　不純物：ラットの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]234）……34
2.6.6.8.3.2　不純物：ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]074）……34
2.6.6.8.3.3　不純物：サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]235）……35
2.6.6.8.3.4　不純物：サルの3ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]208）……36
2.6.6.8.3.5　不純物：細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]287）……37
2.6.6.8.3.6　不純物：細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]134）……37
2.6.6.8.3.7　不純物：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（SN[redacted]241）……38
2.6.6.8.3.8　不純物：マウスの小核試験（SN[redacted]135）……38
2.6.6.8.4　ロラタジンの反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験……39
2.6.6.8.4.1　ロラタジンのラット3ヵ月間経口投与試験（P-4964及びESN2[redacted]1709）……39
2.6.6.8.4.2　ロラタジンのラット6ヵ月間経口投与試験（P-4985）……39
2.6.6.8.4.3　ロラタジンのラット12ヵ月間経口投与試験（P-5114及びP-5200）……40
2.6.6.8.4.4　ロラタジンのサル3ヵ月間経口投与試験（P-4926）……40
2.6.6.8.4.5　ロラタジンのサル6ヵ月間経口投与試験（P-5014）……40
2.6.6.8.4.6　ロラタジンのサル17ヵ月間経口投与試験（P-5167）……40

Confidential

2.6.6.8.4.7　ロラタジンの反復経口投与毒性試験の総括 41
2.6.6.8.4.8　ロラタジンのマウスがん原性試験（P-5111） 42
2.6.6.8.4.9　ロラタジンのラットがん原性試験（P-5155） 42
2.6.6.8.4.10　ロラタジンのがん原性についての考察 42
2.6.6.8.4.11　妊娠前及び妊娠初期投与試験（D-23655） 42
2.6.6.8.4.12　器官形成期投与試験（D-23656及び P-4957） 43
2.6.6.8.4.13　周産期及び授乳期投与試験（D-23657） 43
2.6.6.9　考察及び結論 44

Confidential

表一覧

頁

表2.6.6: 1　デスロラタジンの毒性試験の一覧 6
表2.6.6: 2　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動物及びヒトのデスロラタジンの全身曝露量 44
表2.6.6: 3　ラットの3ヵ月間投与毒性比較試験における剖検前の検査成績の概要 46
表2.6.6: 4　ラットの3ヵ月間投与毒性比較試験においてリン脂質症を示唆する空胞化がみられた主な組織と発現例数 47
表2.6.6: 5　ラットの3ヵ月間投与毒性比較試験において肝臓、腎臓、筋肉、雌性及び雄性生殖器にみられた病理組織学的変化の概要 48
表2.6.6: 6　サルの3ヵ月間投与毒性比較試験における剖検前の検査成績の概要 49
表2.6.6: 7　サルの3ヵ月間投与毒性比較試験においてリン脂質症を示唆する空胞化がみられた組織と発現例数 50

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	省略していない名称（英語）	省略していない名称（日本語）又は定義
SCH 34117 MK-4117	Desloratadine（JAN：英名）	デスロラタジン（JAN：日本名）
SCH 29851	Loratadine（JAN：英名）	ロラタジン（JAN：日本名）
SCH 45581 3-OH-DL	3-hydroxy desloratadine	デスロラタジンの3位水酸化体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
MC	methylcellulose	メチルセルロース
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間

C Confidential

2.6.6.1　まとめ

デスロラタジンの開発のために実施した毒性試験の一覧を[表2.6.6: 1]に示した。

デスロラタジンの単回投与（急性）毒性について、マウス、ラット及びサルを用いた試験で評価した。反復投与毒性については、デスロラタジンと比較対照にロラタジンを用いて、3ヵ月間投与までのラット及びサルの毒性比較試験で検討した。デスロラタジンの3ヵ月を超える反復投与毒性に関しては、3ヵ月間投与までの毒性比較試験でデスロラタジンの毒性プロファイルがロラタジンと同様であったことから、デスロラタジンの十分な曝露量が得られているロラタジンを用いた長期投与試験の成績で、デスロラタジンの長期曝露による毒性を評価した。遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験で検討した。がん原性については、マウスを用いたデスロラタジンのがん原性試験で検討した。ラットを用いたデスロラタジンのがん原性試験を実施していないが、デスロラタジンの十分な曝露量が得られているロラタジンを用いたラットがん原性試験の成績で、ラットにおけるデスロラタジンのがん原性を評価した。生殖発生毒性について、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験で検討した。その他、嘔吐発現に関する試験及び心血管系への影響に関する試験を実施した。また、代謝物の遺伝毒性は、復帰突然変異試験及びマウスの小核試験で検討した。さらに、不純物の安全性を確認するため、不純物を添加したデスロラタジン原薬を用いて、ラット及びサルの反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。すべての重要な試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した。

表 2.6.6: 1　　デスロラタジンの毒性試験の一覧

試験の種類及び投与期間又は回数		投与経路	試験系	被験物質	比較対照薬
単回投与急性毒性	単回	経口	マウス、ラット、サル	原薬	なし
		腹腔内	マウス、ラット	原薬	なし
反復投与毒性	2週間	経口	ラット、サル	原薬	ロラタジン
	1ヵ月間	経口	ラット、サル	原薬	ロラタジン
	3ヵ月間	経口	ラット、サル	原薬	ロラタジン
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*in vitro*	細菌	原薬	なし
	染色体異常試験	*in vitro*	ヒト末梢血リンパ球	原薬	なし
	小核試験	腹腔内	マウス	原薬	なし
がん原性	2年間	経口	マウス	原薬	なし
生殖発生毒性	受胎能及び初期胚発生	経口	ラット	原薬	なし
	胚・胎児発生	経口	ラット、ウサギ	原薬	なし
	出生前後の発生・母体機能	経口	ラット	原薬	なし
その他	機序：嘔吐・心血管系	経口	サル	原薬	なし
	代謝物：復帰突然変異試験	*in vitro*	細菌	代謝物	なし
	代謝物：小核試験	腹腔内	マウス	代謝物	なし
	不純物:1ヵ月反復投与毒性	経口	ラット、サル	不純物添加原薬	原薬
	不純物:3ヵ月反復投与毒性	経口	ラット、サル	不純物添加原薬	原薬
	不純物：復帰突然変異試験	*in vitro*	細菌	不純物添加原薬	なし
	不純物：染色体異常試験	*in vitro*	ヒト末梢血リンパ球	不純物添加原薬	なし
	不純物：小核試験	腹腔内	マウス	不純物添加原薬	なし

C Confidential

単回投与（急性）毒性

デスロラタジンを経口投与した際の概略の致死量は、マウスで500 mg/kg、ラットの雄で250 mg/kg、雌で500 mg/kg であり（試験番号 P-6771、以下「P-」又は「SN」に続いて数字で示したものは試験番号を示す）[2.6.6.2.1 項]（P-6769）[2.6.6.2.4 項]、推奨臨床用量の5 mg/日（ヒトの体重を50 kg とした場合の0.1 mg/kg に相当）に比較して著しく高く、それぞれ5000、2500及び5000倍に相当した。

カニクイザルを用いた経口投与試験（P-6808）[2.6.6.2.6 項]において、23.5 mg/kg 以上の投与で嘔吐がみられた。嘔吐がみられなかった用量（11.75 mg/kg）は推奨臨床用量の118倍に相当した。サルにおける同用量での曝露量（C_{max}）は、推奨臨床用量をヒトに反復投与（P191試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]した際の C_{max}（4.21 ng/mL）の約87倍に相当した[2.6.6.9 項]。

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

反復投与毒性

<u>デスロラタジンとロラタジンとの毒性比較</u>

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

ラットの3ヵ月間投与毒性比較試験（P-6973、投与量：デスロラタジン3、30、60及び120 mg/kg/日、ロラタジンの120 mg/kg/日）[2.6.6.3.4 項]では、デスロラタジンの60 mg/kg/日の投与で、ロラタジンの120 mg/kg/日群と同様のデスロラタジンの曝露量（AUC）が得られた。デスロラタジン投与群の剖検前までの検査では、主な毒性変化として、死亡、体重増加量及び摂餌量の減少、抗コリン作用に関連する糞便の変化（糞塊の増大、糞塊数の減少あるいは無便）、血中ヘマトクリット、ヘモグロビンあるいは赤血球数の増加、好酸球数の減少、血清中 ALT あるいは AST、尿素窒素の増加、アルブミンの減少、トリグリセリドの変化（減少及び増加）、尿量の増加、尿浸透圧及び尿 pH の低下がみられた。デスロラタジン投与群の病理組織学的検査では、諸臓器及び組織に細胞質空胞化がみられ、リン脂質症と考えられた。加えて、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）、腎臓（尿細管の細胞壊死、拡張あるいは円柱）、筋肉（筋線維変性、筋線維化あるいは単核細胞浸潤）、雌性生殖器（子宮成熟遅延）、雄性生殖器（精巣精子低形成、精巣上体精子減少あるいは内腔細胞残屑）に変化がみられた。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度は、デスロラタジンの60 mg/kg/日群とロラタジンの120 mg/kg/日群とで類似していた。

サルの3ヵ月間投与毒性比較試験（P-6976、投与量：デスロラタジン6、12及び18 mg/kg/日（途中24 mg/kg/日に増量）、ロラタジンの22 mg/kg/日（途中72 mg/kg/日に増量））[2.6.6.3.8 項]では、デスロラタジンの24 mg/kg/日の投与で、ロラタジンの72 mg/kg/日群と同様のデスロラタジンの曝露量が得られた。剖検前までの検査で、デスロラタジン投与群における主な毒性変化として、糞便の変化（糞塊数減少、無便）、腹部膨満、円背位、血清コレステロール及び ALP の減少がみられた。デスロラタジン投与群の病理組織学的検査では、諸臓器及び組織に細胞質空胞化がみられ、リン脂質症と考えられた。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度

C Confidential

もデスロラタジンの18/24 mg/kg/日群とロラタジンの22/72 mg/kg/日群とで類似していた。

以上、ラット及びサルの3ヵ月間投与毒性比較試験で、同様のデスロラタジンの曝露量が得られたデスロラタジン投与群とロラタジン投与群で認められた毒性変化は同様であり、その発現頻度及び程度も類似していた。したがって、デスロラタジンに特異的な毒性変化はなく、ロラタジンがデスロラタジンの毒性所見を消去させることもなく、デスロラタジンの曝露量に基づいて比較すると、デスロラタジンとロラタジンの毒性プロファイルに質的及び量的な差異は認められなかった[2.6.6.9 項]。

加えて、ラット及びサルの3ヵ月間投与毒性比較試験におけるデスロラタジンの無毒性量はそれぞれ3及び6 mg/kg/日であり、同用量での曝露量（AUC）はヒトにデスロラタジンの推奨臨床用量を反復投与（P191試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]した際の AUC（47.4 ng· hr/mL）のそれぞれ約40及び245倍に相当し、デスロラタジンの広い安全域を確認した[2.6.6.9 項]。

長期反復投与毒性

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

ロラタジンを用いたラット及びサルの6～17ヵ月間投与毒性試験（P-4985、P-5114、P-5200、P-5014、P-5167）において、長期投与による新たな毒性変化はみられなかった[2.6.6.8.4.2 項] [2.6.6.8.4.3 項] [2.6.6.8.4.5 項] [2.6.6.8.4.6 項]。ラットの試験では、投与期間の延長に伴って、より低用量で雄性生殖器に種特異的な影響がみられ、無毒性量を投与した際のデスロラタジンの曝露量（122 ng· hr/mL）はヒトに推奨臨床用量を投与した際の曝露量の2.6倍に相当した。サルの試験では、無毒性量における曝露量（3632 ng· hr/mL）は臨床曝露量の77倍に相当し、デスロラタジンの広い安全域を確認した[2.6.6.9 項]。

遺伝毒性

デスロラタジンの遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験（P-6609）[2.6.6.4.1.1 項]、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（P-6692）[2.6.6.4.1.2 項]及びマウス小核試験（P-6912）[2.6.6.4.2.1 項]により検討した。その結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、デスロラタジンに遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

がん原性

デスロラタジンを用いたマウス2年間投与がん原性試験（SN[redacted]255、投与量；雄：4、16及び48 mg/kg/日、雌：10、32及び96 mg/kg/日）[2.6.6.5.2 項]を実施した。高用量（雄48 mg/kg/日、雌96 mg/kg/日）群では多数の死亡が観察されたことから、これらの用量は最大耐量を超えていると考えられ

C Confidential

た。最大耐量を超える用量まで投与した本がん原性試験において、がん原性を示唆する変化は認められなかった。なお、最高用量（96 mg/kg/日）での曝露量（51400 ng· hr/mL）は臨床曝露量の1084倍に相当した。

デスロラタジンを用いたラットのがん原性試験を実施していないが、ロラタジンを用いて実施したラットがん原性試験でデスロラタジンの十分な曝露量が得られていることから、同試験の成績を利用可能と考えた。ロラタジンを用いて実施したラットのがん原性試験（P-5155）で、ヒトでのがん原性を示唆する変化は認められなかった[2.6.6.8.4.9 項]。最高用量を投与した際のデスロラタジンの曝露量（7017 ng· hr/mL）は臨床曝露量の148倍に相当した[2.6.6.9 項]。

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

生殖発生毒性

雌雄ラットを用いたデスロラタジンの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（P-6891、投与量：6、12及び24 mg/kg/日）[2.6.6.6.1.2 項]では、雌には交配前14日から妊娠7日まで、雄には交配前28日から交配期間終了（合計43～49日間）まで1日1回経口投与した。全投薬群で抗コリン作用に関連する変化、24 mg/kg/日群で雌の体重増加抑制及び摂餌量減少、着床前死亡の増加を伴う着床数及び生存胚数の減少がみられた。本試験における雌雄生殖毒性についての無毒性量は12 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（約3600 ng· hr/mL）は臨床曝露量の76倍に相当した[2.6.6.9 項]。親動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）についての無毒性量は雌及び雄でそれぞれ12及び24 mg/kg/日と考えられた。

ラットの3ヵ月間投与試験（P-6973）で雄性生殖器に変化がみられたことから、雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN[redacted]552、投与量：3、12及び40 mg/kg/日）[2.6.6.6.1.3 項]を実施し、デスロラタジンを交配開始の70日前から交配期間終了後（合計106～108日間）まで1日1回経口投与した際の雄性生殖器に及ぼす影響を検討した。3 mg/kg/日以上の群で精子数の減少、運動精子率の低下、精巣及び精巣上体の病理組織学的変化がみられ、加えて、12及び40 mg/kg/日群では精巣及び精巣上体の重量減少、受胎率の低下、交尾した雌で着床数及び生存胚数の減少もみられた。精巣の変化の病理組織学的特徴は精細管変性（多核巨細胞、精子形成上皮小滴、精子形成上皮の変化、精子細胞停滞、萎縮）であり、精巣上体では精子減少、細胞残屑、上皮の空胞化及び過形成がみられた。休薬により、精子数、精子の形成及び運動、病理組織学的変化及び受胎能に回復傾向が認められ、着床数及び生存胚数の減少は認められなかった。これらの雄性生殖器への影響は、ロラタジンをラットに投与した試験でも報告されている [2.6.6.8.4.2 項] [2.6.6.8.4.3 項] [2.6.6.8.4.7 項]。なお、デスロラタジンを用いたマウスの3ヵ月間投与用量設定試験（SN[redacted]253）[2.6.6.5.1 項]及び2年間投与がん原性試験（SN[redacted]255）[2.6.6.5.2 項]並びにサルの3ヵ月間投与試験（P-6976）[2.6.6.3.8 項]では、雄性生殖器にデスロラタジンの投与に関連した変化はみられなかった。また、ロラタジンを用いたマウスの18ヵ月間投与がん原性試験（P-5111）[2.6.6.8.4.8 項]並びにサルの反復投与試験（P-5014、P-5167）[2.6.6.8.4.5 項] [2.6.6.8.4.6 項]でも、ロラタジンの投与に関連した雄性生殖器への影響は観察されなかった。これらのことから、雄性

C Confidential

生殖器の変化はラットに特異的な変化と考えられた。

ラットを用いたデスロラタジンの胚･胎児発生に関する試験（P-6922、投与量：6、24及び48 mg/kg/日）[2.6.6.6.2.2 項]において、24 mg/kg/日以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児の体重減少がみられた。同群では未骨化あるいは不完全骨化の発現頻度の増加がみられたが、胎児体重の減少でも示されるように、子宮内での胎児の成長遅延に関連していると考えられた。48 mg/kg/日（臨床曝露量の1039倍）まで投与しても、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生についての無毒性量は6 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（7875 ng· hr/mL）は臨床曝露量の166倍に相当した。なお、胎児の体重減少及び骨化遅延は、ロラタジンを投与したラット胎児器官形成期投与試験（D-23656）[2.6.6.8.4.12 項]でも認められている。

ウサギを用いたデスロラタジンの胚・胎児発生に関する試験（P-6802、投与量：15、30及び60 mg/kg/日）[2.6.6.6.2.4 項]では、全投薬群の母動物で抗コリン作用に関連する変化、60 mg/kg/日（臨床曝露量の274倍）群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、吸収胚数のごく軽度の増加がみられたが、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。母動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）及び胚・胎児発生についての無毒性量はいずれも30 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（4087 ng· hr/mL）は臨床曝露量の86倍に相当した。

ラットを用いたデスロラタジンの出生前及び出生後の発生に関する試験（SN[redacted]117、投与量：3、9及び18 mg/kg/日）[2.6.6.6.3.2 項]では、主に9及び18 mg/kg/日群の母動物に抗コリン作用に関連する変化、18 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、9及び18 mg/kg/日群で軽度の低体重及び同変化に関連すると考えられる正向反射獲得の軽度の遅延がみられた。また、18 mg/kg/日群で生存率の低下がみられた。母動物（F_0）への投与によるF_1世代の生殖及びF_2世代の発生への影響は認められなかった。母動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）についての無毒性量は9 mg/kg/日と考えられた。出生児の発生についての無毒性量は3 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量（約3900 ng· hr/mL）は臨床曝露量の82倍に相当した[2.6.6.9 項]。なお、出生児の生存率低下、低体重及び正向反射獲得の遅延は、ロラタジンを投与したラットの周産期及び授乳期経口投与試験（D-23657）[2.6.6.8.4.13 項] でも認められている。

代謝物の毒性

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

3-OH-DL の安全性薬理試験[2.6.2.4.6 項]を実施したところ、マウスの一般症状及び行動並びにラットの血圧及び心拍数に影響は認められなかった。また、復帰突然変異試験（SN[redacted]298）

C Confidential

[2.6.6.8.2.1 項]及びマウス小核試験（SN[redacted]539）[2.6.6.8.2.2 項]の結果から、3-OH-DL に遺伝毒性の懸念はないと考えられた。ロラタジンの臨床使用での安全性は既に確認されており（平成26年2月10日、ロラタジン製剤再審査報告書）、臨床試験でデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した際にロラタジン10 mg を1日1回反復投与した際と類似した3-OH-DL（非抱合体及びグルクロン酸抱合体）の曝露量が認められている（P00117試験）[2.7.2.2.1.2.4 項]。これらのことから、3-OH-DL（非抱合体及びグルクロン酸抱合体）の安全性上の懸念はほとんどないと考えられた。

不純物の安全性確認

デスロラタジンの原薬及び製剤で規格設定した不純物は、DS1、DS2及び　不純物A*であった[2.3.S.4.1 項] [2.3.P.5.1 項]。これらの不純物の安全性を確認するため、不純物を添加して規格値以上の不純物を含むデスロラタジン原薬を用いてラット及びサルの1ヵ月間反復経口投与試験（SN[redacted]234）（SN[redacted]235）[2.6.6.8.3.1 項] [2.6.6.8.3.3 項]、細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]287）[2.6.6.8.3.5 項]及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（SN[redacted]241）[2.6.6.8.3.7 項]を実施した。

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

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

デスロラタジンの光毒性

デスロラタジンの光化学的特性として、表皮を透過する紫外線 A 及び可視光（320-700 nm）の波長域において吸収がほとんどない[2.3.S.3.1.1 項]ことから、経口投与されたデスロラタジンが光化学的に活性化される可能性は小さい。このため、デスロラタジンでの光毒性に関する非臨床試験は行っていない。また、Periodic Safety Update Report (PSUR)を調査した結果、光線過敏性反応の頻度は低く、デスロラタジンでの光毒性の懸念は臨床使用上でも小さいと考えた。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.6.2　単回投与（急性）毒性試験

デスロラタジンの単回投与（急性）毒性を評価するため、マウス及びラットを用いた単回経口及び腹腔内投与毒性試験を実施した。また、非げっ歯類での急性毒性を評価するため、サルを用いた経口投与毒性試験を実施した。

2.6.6.2.1　マウスの単回経口投与毒性試験（P-6771）

[資料4.2.3.1.1: P6771] 評価資料

マウスにデスロラタジンを単回経口投与し、14日間観察した際の毒性を検討した[2.6.7.5 項]。

ICR マウス（各群雌雄各5匹）にデスロラタジンを0、50、125、250又は500 mg/kg の用量で単回経口投与した。

500 mg/kg 群の全例（投与後 1 時間以内に 9 例、3 日目に 1 例）が死亡した。

一般状態の観察では、500 mg/kg 群で、死亡前に歩行失調、痙攣、振戦、活動性低下、虚脱、皮膚の冷感、喘ぎ呼吸、蒼白、無便、流涎、下腹部の被毛の汚れがみられた。50、125及び250 mg/kg 群に本薬の投与に関連する変化は認められなかった。

本試験でのデスロラタジンの概略の致死量は、雌雄とも500 mg/kg であった。

2.6.6.2.2　マウスの単回経口投与毒性試験（[redacted]A）

（ロラタジン10 mg 錠承認時資料二－5）[資料4.2.3.1.2: [redacted]A] 参考資料

マウスにデスロラタジンを単回経口投与し、14日間観察した際の毒性を検討した[2.6.7.5 項]。

ICR マウス（各群雌雄各5匹）にデスロラタジンを0又は200 mg/kg の用量で単回経口投与した。

本薬投与（200 mg/kg）群で、自発運動の低下、閉眼、円背位及び体重増加抑制がみられたが、死亡はみられなかった。

本試験でのデスロラタジンの概略の致死量は、雌雄とも200 mg/kg 以上であった。

2.6.6.2.3　マウスの単回腹腔内投与毒性試験（P-6772）

[資料4.2.3.1.3: P6772] 評価資料

マウスにデスロラタジンを単回腹腔内投与し、14日間観察した際の毒性を検討した[2.6.7.5 項]。

ICR マウス（各群雌雄各5匹）にデスロラタジンを0、25、50、125、250又は500 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した。

50 mg/kg 群で雄3例及び雌4例、125 mg/kg 以上の群で全例が死亡した。

一般状態の観察では、50 mg/kg 以上の群で活動性低下、皮膚の冷感、下腹部の被毛の汚れあるいは鼠径部腫脹がみられ、125 mg/kg 以上ではさらに歩行失調、痙攣、振戦、虚脱、脱水あるいは蒼白、250 mg/kg 以上では喘ぎ呼吸がみられた。

25 mg/kg 群に本薬の投与に関連する変化は認められなかった。

C Confidential

本試験でのデスロラタジンの概略の致死量は、雌雄とも50 mg/kg であった。

2.6.6.2.4　ラットの単回経口投与毒性試験（P-6769）

[資料4.2.3.1.4: P6769] 評価資料

ラットにデスロラタジンを単回経口投与し、14日間観察した際の毒性を検討した[2.6.7.5 項]。

SD ラット（各群雌雄各5匹）にデスロラタジンを0、50、125、250、500又は2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。

250 mg/kg 群で雄1例、500 mg/kg 群で雌雄各1例、2000 mg/kg 群で全例が死亡した。

50 mg/kg 以上の群で体重増加抑制がみられ、250 mg/kg 以上ではさらに皮膚の冷感、脱水、無便、糞便量減少、活動性低下、下腹部の被毛の汚れ、喘ぎ呼吸あるいは腹部膨満、500 mg/kg 以上では着色鼻汁、2000 mg/kg 群で異常発声、痙攣、振戦、流涎及び色素涙がみられた。

本試験でのデスロラタジンの概略の致死量は、雄では250 mg/kg、雌では500 mg/kg であった。

2.6.6.2.5　ラットの単回腹腔内投与毒性試験（P-6770）

[資料4.2.3.1.5: P6770] 評価資料

ラットにデスロラタジンを単回腹腔内投与し、14日間観察した際の毒性を検討した[2.6.7.5 項]。

SD ラット（各群雌雄各5匹）にデスロラタジンを0、25、50、125、250又は500 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した。

50 mg/kg 群で雌3例、125及び250 mg/kg 群でいずれも雄3例及び雌4例、500 mg/kg 群で雄4例及び雌5例が死亡した。

25 mg/kg 以上の群で鼠径部腫脹、50 mg/kg 以上で歩行失調、皮膚の冷感、活動性低下、腹部膨満、無便又は糞便量減少、下腹部の被毛の汚れ、脱水、着色鼻汁あるいは体重増加抑制、125 mg/kg 以上で痙攣、振戦、眼分泌物あるいは喘ぎ呼吸、250 mg/kg 以上で虚脱、呼吸数増加あるいは痂皮、500 mg/kg で色素涙及び活動性亢進がみられた。

本試験でのデスロラタジンの概略の致死量は、雄では125 mg/kg、雌では50 mg/kg であった。

2.6.6.2.6　サルの経口投与急性毒性試験（P-6808）

[資料4.2.3.1.6: P6808] 評価資料

サルにデスロラタジンを経口投与し、15日間観察した際の毒性を検討した[2.6.7.5 項]。

カニクイザル（各群雌雄各1匹）にデスロラタジンを0、11.75、23.5、46.9、93.75、125又は250 mg/kg（休薬期間を設けて異なる2又は3用量）を経口投与した。

23.5 mg/kg 以上を投与した後に嘔吐、46.9及び93.75 mg/kg の投与後に摂餌量減少、93.75及び250 mg/kg の投与後に下痢がみられたが、いずれの用量の投与でも死亡はみられなかった。

本試験でのデスロラタジンの概略の致死量は、雌雄とも250 mg/kg 以上であった。

C Confidential

別途実施したサルの TK（トキシコキネティクス）試験（P-6815）[資料4.2.3.1.7: P6815]の成績に基づくと、変化がみられなかった用量（11.75 mg/kg）での全身曝露量（C_{max}）は366 ng/mL と推定された。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

デスロラタジンの反復投与毒性を評価するため、比較対照薬にロラタジンを用いてラット及びサルの2週間、1ヵ月間及び3ヵ月間投与毒性比較試験を実施した。なお、ラット及びサルでデスロラタジンを3ヵ月以上投与した試験は実施されていないが、デスロラタジンはロラタジンの主要活性代謝物であり、毒性比較試験においてロラタジンとデスロラタジンとで同様の毒性プロファイルが認められたこと、ロラタジンの長期投与毒性試験でデスロラタジンの高い曝露量が確認されていることから、ロラタジンの長期反復投与毒性試験の成績を利用可能と考えた。（[2.6.6.9 項]参照）。

2.6.6.3.1　ラットの2週間経口投与毒性予備試験（D-18289）

[資料4.2.3.2.1: D18289] 参考資料

ラットにデスロラタジンを2週間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを検討した[2.6.7.6 項]。

SD ラット（各群雌雄各5匹）にデスロラタジンを0、15、60又は240 mg/kg/日の用量で1日1回14日間経口投与した。別途、ラット（各群雌雄各8匹）を追加し、デスロラタジンの血漿中濃度を検討した。

15及び60 mg/kg/日を投与した際の投与13日後の血漿中デスロラタジン濃度は278 ng/mL（15 mg/kg/日投与6時間後）～1126 ng/mL（60 mg/kg/日投与3時間後）の範囲であり、60 mg/kg/日の反復投与により血漿中デスロラタジン濃度は投与1日後に比べ約2倍の上昇（蓄積）が認められた。

240 mg/kg/日群で試験6日までに全例が死亡又は切迫屠殺された。15及び60 mg/kg/日群では、死亡は認められなかった。

一般状態では、240 mg/kg/日群で正向反射の遅延、腹部膨満、色素涙、着色鼻汁、摂餌量及び体重の減少がみられた。摂餌量の減少は60 mg/kg/日群でもみられたが、体重に影響を及ぼすものではなかった。

臨床検査では、240 mg/kg/日群で総白血球数の減少（主にリンパ球の減少による）及びトランスアミナーゼの増加がみられた。

剖検では、240 mg/kg/日群で肝臓の変色及び小葉明瞭化、肺の桃色化又は赤色化あるいは斑点、脾臓の退色、十二指腸あるいは空腸の腸管壁の肥厚あるいは白色化、腸管の一部又は複数箇所のガスによる膨満、結腸内の乾燥した糞塊、顔面に付着した乾燥した血液又は血性浸出物が認められた。

病理組織学的検査では、本薬投与群でリン脂質症を示唆する変化が認められ、その程度及び組

C Confidential

織分布（影響を受けた組織の数）は用量依存的に増大した。具体的には、本薬投与群で肺胞の泡沫細胞の発現頻度及び程度が用量依存的に増大した。対照群も含むすべてのラットに肝細胞の空胞化が認められたが、その程度は本薬投与群で高く、各本薬投与群で各1例以上に小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。60あるいは240 mg/kg/日群で、末梢リンパ球の細胞質空胞化の発現頻度及び程度の増加、肺、肝臓及び腎臓の相対重量の増加（腎臓は240 mg/kg/日群のみ）、肝細胞の単細胞壊死、腎皮質又は髄質尿細管上皮の空胞化及び壊死がみられた。加えて、240 mg/kg/日群に膵臓腺房細胞の空胞化、空腸の表層上皮細胞の空胞化、杯細胞の活性化、内腔の細胞残屑、腸間膜リンパ節及び脾臓の胚中心の不活性化、肺のうっ血、水腫及び急性肺炎がみられた。

2.6.6.3.2　ラットの2週間経口投与毒性比較試験（P-6526）

[資料4.2.3.2.2: P6526] 参考資料

ラットにデスロラタジン及び比較対照薬のロラタジンを2週間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを比較検討した[2.6.7.7.A 項]。

SD ラット（各群雌雄各10匹）にデスロラタジンを0、1、4又は8 mg/kg/日の用量で1日1回14～16日間経口投与した。また、比較対照として、ロラタジンの10 mg/kg/日（デスロラタジンの8 mg/kg/日と等モル用量）を同様に投与した。別途、ラット（各投薬群雌雄各18匹、媒体対照群雌雄各6匹）を追加し、デスロラタジンの血漿中濃度を検討した。

デスロラタジンの血漿中濃度は、1～8 mg/kg/日の間で用量比を上回る上昇を示した。デスロラタジン8 mg/kg/日を投与した際の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、等モル用量のロラタジンを投与した際の曝露量とおおむね同様であった。デスロラタジンの血漿中濃度は雄より雌で一貫して高かった。反復投与による血漿中濃度に一貫した上昇傾向は認められなかった。

本薬投与群での忍容性は良好で、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査にも投与に関連する変化は認められなかった。肝ミクロソームの生化学的検査でも、ロラタジンの10 mg/kg/日と等モル用量の8 mg/kg/日の投与でチトクロム P450酵素に有意な誘導は認められなかった。

ロラタジンの10 mg/kg/日を投与した際の忍容性も良好であった。ロラタジンの投与に関連した変化として、投与2週の体重増加量の平均値及び個体値のごく軽度の減少並びに肝チトクロム P450酵素の誘導がみられた。

本試験におけるデスロラタジンの無毒性量は8 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.3　ラットの1ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6965）

[資料4.2.3.2.3: P6965] 評価資料

ラットにデスロラタジン及び比較対照薬のロラタジンを1ヵ月間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを比較検討した[2.6.7.7.B 項]。

SD ラット（各群雌雄各10匹）にデスロラタジンを0、3、30、60又は120 mg/kg/日の用量で1日1

C Confidential

回28日間経口投与した。また、比較対照として、ロラタジンの120 mg/kg/日を同様に投与した。

血漿中デスロラタジン濃度は投与量に依存して上昇した。デスロラタジンの曝露量には、性差がみられ、雄より雌で2～3倍高かった。また、ロラタジンを投与した際のロラタジン及びデスロラタジンの曝露量も雄より雌で高かった。ロラタジンの120 mg/kg/日と比較して、デスロラタジン120 mg/kg/日を投与した際のデスロラタジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は約2倍高く、ロラタジンの120 mg/kg/日を投与した際のデスロラタジンの曝露量は、デスロラタジン60 mg/kg/日を投与した際の曝露量と同様であった。

本薬投与群及びロラタジン対照群で、投与1日あるいは投与3週に TK 解析用の採血に起因する死亡がみられた。採血に起因する死亡を除くと、120 mg/kg/日群の雄2例及び雌8例並びにロラタジン対照群の雌1例が死亡した。

一般症状では、糞便の変化（糞塊増大、糞塊数減少又は無便）が30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群でみられ、両薬の抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]によるものと考えられた。本薬120 mg/kg/日群では、円背位、蒼白、粗毛、削痩、努力性呼吸、呼吸数増加、呼吸困難及びラッセル音（雄のみ）もみられた。ロラタジン対照群の雌にも努力性呼吸及び呼吸困難が認められた。60 mg/kg/日群の雄及び本薬120 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量の明らかな減少がみられた。ロラタジン対照群の雌雄でも体重増加量の減少はみられたが、統計的な有意差は雄のみで認められた。本薬120 mg/kg/日群及びロラタジン対照群で摂餌量の減少がみられた。

血液学的検査では、主な変化として、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群でヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の増加がみられた。また、60 mg/kg/日群の雄で好中球数の増加、本薬120 mg/kg/日群の雌雄各1例で総白血球数及び好中球数の増加、同群の雌でリンパ球数の中等度の減少、雌雄で好酸球数の統計的に有意な減少がみられた。

血清生化学的検査では、60 mg/kg/日以上の群で AST の増加がみられた。同変化は病理組織学的検査での横紋筋局所のびまん性変性に関連しており、骨格筋の障害に由来すると考えられた。また、30 mg/kg/日以上の群の雄で ALP の増加、60 mg/kg/日以上の群の雌でコレステロールの増加、本薬120 mg/kg/日群の雌で ALT 及び血中尿素窒素の増加、クロール及びカリウムの減少がみられた。ロラタジン対照群では、ALP 及びコレステロールの増加、トリグリセリドの減少がみられた。

尿検査では、本薬120 mg/kg/日群（雌2例、雄1例）及びロラタジン対照群（雌1例）で、酸性尿（pH 6）、本薬120 mg/kg/日群で24時間尿量の減少（雌）及び尿中上皮細胞数の増加（雄）がみられた。

臓器の絶対重量及び相対重量のデータから、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で肝臓及び肺の重量増加、60mg/kg/日群の雄と本薬120 mg/kg/日群の雌及びロラタジン対照群の雄で脾臓の重量減少、本薬120 mg/kg/日群で胸腺、卵巣及び子宮の重量減少、腎臓の重量増加（雌）がみられた。

病理組織学的検査では、30 mg/kg/日以上の群あるいはロラタジン対照群で諸臓器に細胞質空胞化がみられ、これらはリン脂質症を示唆する変化と考えられた。これらの群で変化がみられた臓器は肺、リンパ節（下顎、腸間膜）、肝臓（肝細胞肥大を伴う）、膵臓、脾臓、胸腺及び腎臓であった。その他の変化として、30 mg/kg/日以上の群の早期死亡例（本薬120 mg/kg/日群の雄及びそ

C Confidential

の他の本薬投与群とロラタジン対照群の雌）に腎皮質尿細管壊死、本薬120 mg/kg/日群に腎尿細管拡張、骨格筋の変性/炎症、心筋変性/炎症のわずかな頻度増加、脾臓及び胸腺（早期死亡例の雌）のリンパ球系細胞減少、卵巣及び子宮の萎縮（重量減少を伴う形態的な発達遅延及び小型）、粘液分泌あるいは粘膜栓を呈する膣上皮細胞の増加がみられ、脾臓のリンパ球系細胞減少及び粘液分泌あるいは粘膜栓を呈する膣上皮細胞の増加については、ロラタジン対照群でもみられた。

本試験におけるデスロラタジンの無毒性量は3 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.4　ラットの3ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6973）

[資料4.2.3.2.4: P6973] 評価資料

ラットにデスロラタジン及び比較対照薬のロラタジンを3ヵ月間経口投与した際の毒性及びTKプロファイルを比較検討した[2.6.7.7.C 項]。

SD ラット（各群雌雄各10匹）にデスロラタジンを0、3、30、60又は120 mg/kg/日の用量で1日1回91日間経口投与した。また、比較対照として、ロラタジンの120 mg/kg/日を同様に投与した。

デスロラタジンの血漿中濃度は投与量に依存した上昇を示した。曝露量に性差がみられ、雄より雌で高かった。また、ロラタジンを投与した際のロラタジン及びデスロラタジンの曝露量も雄より雌で高かった。ロラタジンの120 mg/kg/日を投与した際のデスロラタジンの曝露量は、デスロラタジンの60 mg/kg/日を投与した際の曝露量と同様であった。本薬又はロラタジンの反復投与により、デスロラタジンの血漿中濃度の上昇（蓄積）が認められた。

30 mg/kg/日群の雌2例、60 mg/kg/日群の雌6例、120 mg/kg/日群の雄9例及び雌全例、ロラタジン対照群の雌6例で、投与に関連した死亡又は全身状態悪化（切迫屠殺）がみられた。

一般状態では、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で糞便の変化（糞塊の増大、糞塊数の減少あるいは無便）がみられ、両薬の抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]によるものと考えられた。60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群（雌）では、さらに円背位、蒼白、削痩、粗毛、嗜眠、努力性呼吸あるいはラッセル音がみられ、死亡又は全身状態悪化に関連していた。30 mg/kg/日以上の雌、60 mg/kg/日以上の雄及びロラタジン対照群で体重増加量の減少、60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で摂餌量の減少がみられた。

血液学的検査では、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群でヘマトクリット、ヘモグロビンあるいは赤血球数のごく軽度の増加がみられた。60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で好酸球数のごく軽度の減少、本薬120 mg/kg/日群及びロラタジン対照群で血小板数のごく軽度から軽度の増加、総白血球数あるいはリンパ球数のごく軽度の減少がみられた。リンパ球数及び好酸球数の減少はデスロラタジン又はロラタジンの直接作用ではなく、ストレスに関連する二次的な変化と考えられた。

血清生化学的検査では、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で ALT（ごく軽度から軽度）あるいは AST（ごく軽度から中等度）の増加がみられた。60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群では、血中尿素窒素（ごく軽度から高度）の増加、アルブミンの減少（ごく軽度又は軽度）、トリグリセリドの変化（減少及び増加）がみられた。切迫屠殺例での最終採血では、リン、ナト

C Confidential

リウムあるいはカリウムの増加、クロールあるいは蛋白の減少がみられた。切迫屠殺した多数例でグルコースの増加がみられたが、同変化は被験物質の直接作用ではなく、ストレスに関連する二次的な変化と考えられた。

尿検査では、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で24時間尿量の増加及び尿浸透圧の低下、60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で尿 pH の低下がみられた。

肝ミクロソームの生化学的検査では、30又は60 mg/kg/日を投与した際のチトクロム P450酵素誘導はロラタジンの120 mg/kg/日を投与した際のものと質的に類似していた。

器官重量では、30及び60 mg/kg/日群及びロラタジン対照群で肝臓及び肺重量の増加が、60 mg/kg/日群で腎臓重量の増加がみられた。本薬120 mg/kg/日群では、ほとんどの例が死亡又は切迫屠殺されたため、検査できなかった。

剖検では、60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で小腸あるいは大腸の拡張（大腸内に糞塊）がみられ、デスロラタジンの抗コリン作用による変化と考えられた。また、60 mg/kg/日以上の群で腎臓の変色あるいは小型精巣、本薬120 mg/kg/日群で肝臓の変色、脾臓の淡色化あるいは小型の脾臓及び胸腺がみられた。腎臓の変色、小型の精巣及び脾臓はロラタジン対照群でもみられた。

病理組織学的検査では、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で諸臓器及び組織に細胞質空胞化がみられ、これらはリン脂質症を示唆する変化と考えられた。変化がみられた臓器の範囲及び程度は投与量に依存していた。加えて、60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で肺胞に蛋白様物質がみられ、リン脂質症を示唆する変化と考えられた。また、本薬120 mg/kg/日群及びロラタジン対照群で大腸の拡張がみられ、ロラタジン対照群では大腸の拡張及び糞塊の詰まりによる二次的な変化として、大腸に好中球及び単核細胞の浸潤、上皮過形成及びびらんが認められた。さらに、肝臓では30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で小葉中心性肝細胞肥大が、腎臓では60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で尿細管の細胞壊死、拡張あるいは円柱がみられた。骨格筋、心筋あるいは平滑筋の様々な部位では、60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で筋線維変性、筋の線維化あるいは単核細胞浸潤がみられた。皮膚では、60 mg/kg/日以上の群で毛包上皮細胞の壊死が認められた。雄性生殖器では、30 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で精巣の精子低形成及び細胞残屑、精巣上体の精子減少及び細胞残屑がみられた。雌性生殖器では、60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群で子宮の成熟遅延、本薬120 mg/kg/日群及びロラタジン対照群で卵巣の顆粒層細胞の壊死がみられた。

ロラタジン又はデスロラタジンの直接作用ではなく、動物の衰弱又はストレスに関連する二次的な影響と考えられる変化として、ハーダー腺の萎縮、単細胞壊死及び色素沈着、顎下腺、舌下腺及び耳下腺の萎縮、胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ系組織の萎縮及び壊死、肝臓の単核細胞浸潤の減少、脾臓の髄外造血、皮膚及び骨髄の脂肪萎縮、雄の乳腺の萎縮、前立腺及び精嚢の成熟遅延が60 mg/kg/日以上の群及びロラタジン対照群でみられた。胸腺のリンパ系組織壊死については30 mg/kg/日群の雌にもみられた。

3 mg/kg/日群に投与に関連した変化はみられなかったことから、本試験におけるデスロラタジンの無毒性量は3 mg/kg/日と考えられた。また、デスロラタジン及びロラタジンのいずれの投与

Confidential

においても、デスロラタジンの曝露量に基づいて考えると、認められた変化の発現頻度及び程度に明らかな差はなく、ロラタジン又はデスロラタジンの投与後にみられた毒性は明らかにデスロラタジンの曝露量に関連していた。

2.6.6.3.5　サルの2週間経口投与毒性比較試験（P-6527）

[資料4.2.3.2.5: P6527] 参考資料

サルにデスロラタジン及び比較対照薬のロラタジンを2週間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを比較検討した[2.6.7.7.D 項]。

カニクイザル（各群雌雄各3匹）にデスロラタジンを0、1.6、3.2又は6.5 mg/kg/日の用量で1日1回14～16日間経口投与した。また、比較対照として、ロラタジンの8 mg/kg/日（本薬6.5 mg/kg/日の等モル用量）を同様に投与した。

デスロラタジンの血漿中濃度は1.6～6.5 mg/kg/日の間で投与量に依存して上昇した。デスロラタジンの AUC に明らかな性差は認められなかった。デスロラタジンの6.5 mg/kg/日を投与した際の雄及び雌の AUC は、等モル用量のロラタジンを投与した際と比較してそれぞれ3.97倍及び5.01倍高かった。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、生理学的検査、心電図検査、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に投与に関連する変化は認められなかった。

肝ミクロソームの生化学的検査では、本薬6.5 mg/kg/日群と等モル用量のロラタジン対照群でチトクロム P450酵素の軽度の誘導が認められ、その程度は類似していた。

本試験におけるデスロラタジンの無毒性量は6.5 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.6　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6974）

[資料4.2.3.2.6: P6974] 評価資料

サルにデスロラタジン及び比較対照薬のロラタジンを1ヵ月間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを比較検討した[2.6.7.7.E 項]。

カニクイザル（各群雌雄各4匹）にデスロラタジンを0、3、6又は12 mg/kg/日の用量で1日1回28日間経口投与した。また、比較対照として、ロラタジンの12 mg/kg/日を同様に投与した。

デスロラタジンの血漿中濃度は3～12 mg/kg/日の間で投与量に依存して上昇した。デスロラタジン又はロラタジンの15日間の反復投与により、血漿中デスロラタジン濃度の上昇（蓄積）が認められ、蓄積係数は1.3～2.9の範囲であった。ロラタジンを投与した際の投与1及び15日のデスロラタジンの曝露量（雌雄合算の AUC）は、ロラタジンの AUC よりそれぞれ約7倍及び約43倍高かった。ロラタジンの12 mg/kg/日に対し、デスロラタジンの12 mg/kg/日を投与した際のデスロラタジンの曝露量は1.4～3.6倍高かった。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、生理学的検査、心電図検査、血液学的検査、血清生

C Confidential

化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に投与に関連する変化は認められなかった。

本試験におけるデスロラタジンの無毒性量は12 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.7　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6975）

[資料4.2.3.2.7: P6975] 評価資料

サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6974）[2.6.6.3.6 項]で毒性変化がみられなかったことから、サルにデスロラタジン及び比較対照薬のロラタジンをさらに高い用量で1ヵ月間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを比較検討した[2.6.7.7.F 項]。

カニクイザル（各群雌雄各4匹）にデスロラタジンを0、12、36又は72 mg/kg/日の用量で1日1回28日間経口投与した。また、比較対照として、ロラタジンの72 mg/kg/日を同様に投与した。デスロラタジンの36及び72 mg/kg/日群では嘔吐が高い発現頻度でみられたため、これらの群では2又は3日間の投与のみで全例の投与を終了し、剖検は実施しなかった。媒体対照群、本薬12 mg/kg/日群及びロラタジン対照群には28日間投与した。

デスロラタジン又はロラタジンの15日間（血漿試料の採取最終時点）の反復投与により、血漿中デスロラタジン濃度の上昇（蓄積）が認められた。ロラタジンの72 mg/kg/日を投与した際のデスロラタジンの曝露量は、デスロラタジン36及び72 mg/kg/日を投与した際の曝露量と同様であった。

36 mg/kg/日群の雄で投与3日に、36及び72 mg/kg/日群の雌で投与2日の午前中に摂餌量の減少がみられた。

ロラタジン対照群の全例で、肺実質に不規則に分布する大型の組織球と、その細胞質内に多数の微小な空胞がみられ、リン脂質症を示唆した。ロラタジン対照群にみられたその他の変化は、血清 ALT あるいは AST の増加、ALP あるいは γ-GTP の減少、血清コレステロールの減少、肝臓の絶対及び相対重量の増加、並びに胸腺の萎縮及び組織球空胞化を伴う重量減少であった。

12 mg/kg/日群の一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、生理学的検査、心電図検査、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に投与に関連する変化は認められなかった。

本試験におけるデスロラタジンの無毒性量は12 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.8　サルの3ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6976）

[資料4.2.3.2.8: P6976] 評価資料

サルにデスロラタジン及び比較対照薬のロラタジンを3ヵ月間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを比較検討した[2.6.7.7.G 項]。

カニクイザル（各群雌雄各4匹）にデスロラタジンを0、6又は12 mg/kg/日の用量で1日1回91日間、18 mg/kg/日の用量で35日間経口投与した。また、比較対照として、ロラタジンの22 mg/kg/

日を同様に投与した。5週間の投与で一般状態に変化がみられなかったため、投与6週に高用量群（18 mg/kg/日）の投与量を24 mg/kg/日に、ロラタジン対照群も22 mg/kg/日から72 mg/kg/日に増量した。以下にはそれぞれ高用量（18/24 mg/kg/日）群及びロラタジン対照（22/72 mg/kg/日）群として記載した。

6、12又は18/24 mg/kg/日を反復投与した際の血漿中デスロラタジン濃度は、投与量に依存して上昇し、性差は認められなかった。ロラタジンを単回投与した際（投与1日）のデスロラタジンの曝露量はロラタジンの曝露量より約5倍高かった。デスロラタジンの18 mg/kg/日を単回投与した際のデスロラタジンの曝露量は等モル用量のロラタジン（22 mg/kg/日）を投与した際より約4倍高かった。デスロラタジン及びロラタジンの反復投与により、血漿中デスロラタジン濃度の上昇（蓄積）が認められた。また、18/24 mg/kg/日のデスロラタジン又は22/72 mg/kg/日のロラタジンの反復投与により、ほぼ同様のデスロラタジンの曝露量が認められた。

高用量群及びロラタジン対照群の多数の動物に糞塊数減少、無便、腹部膨満、円背位がみられ、抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]に関連する変化あるいはその二次的変化と考えられた。これらの変化を呈したロラタジン対照群の雌1例を全身状態悪化のため投与58日に切迫屠殺した。

血清生化学的検査では、高用量群の雄及びロラタジン対照群の雌雄で血清コレステロールの減少、高用量群及びロラタジン対照群の雄で ALP の減少がみられた。

器官重量では、本薬投与群に変化はなかったが、ロラタジン対照群に肝臓の重量増加がみられた。

剖検では、6及び12 mg/kg/日群にデスロラタジンの投与に関連した変化はみられなかった。高用量群の雄2例及び雌1例並びにロラタジン対照群の雄2例及び雌2例に大腸の拡張がみられた。ロラタジン対照群の雌1例は、抗コリン作用に関連する高度の変化（便秘）がみられたために早期屠殺した動物であり、胃及び小腸にも広範な拡張が認められた。また、同群の雄1例に体脂肪の減少もみられた。

病理組織学的検査では、6 mg/kg/日群に変化はみられなかった。12及び18/24 mg/kg/日群並びにロラタジン対照群の雌雄にリン脂質症を示唆するごく軽度から中等度の細胞質空胞化が認められた。12 mg/kg/日群では、本薬の投与に関連した空胞化は唾液腺及び肺の上皮細胞のみにみられた。18/24 mg/kg/日群あるいはロラタジン対照群では、これらに加えて諸臓器、すなわち、気管（上皮）、肺胞マクロファージ、胃（筋線維）、小腸（筋線維、十二指腸乳頭近辺の粘膜固有層マクロファージ）、大腸（筋線維）、肝臓（胆管上皮）、膵臓（腺房及び導管上皮）、胸腺（マクロファージ）、リンパ節（マクロファージ）、脾臓（マクロファージ）、骨格筋（骨との接合部、皮膚及び乳腺にある筋線維を含む）及び骨髄（マクロファージ）に空胞化がみられた。18/24 mg/kg/日群でみられたリン脂質症を示唆する変化はロラタジン対照群でみられた変化と類似していた。リン脂質症に関連すると思われる変化として、ロラタジン対照群の雌1例の骨格筋にごく軽度の単核細胞浸潤、他の雌1例にごく軽度の骨格筋変性が認められた。18/24 mg/kg/日群及びロラタジン対照群に、ストレスや衰弱による二次的な変化として、胸腺、リンパ節あるいは脾臓のリンパ系組織の萎縮がみられた。18/24 mg/kg/日群及びロラタジン対照群の少数例に軽度から高度の脂肪萎縮がみられた。

本試験における無毒性量は6 mg/kg/日と考えられた。18/24 mg/kg/日群の変化は、ロラタジンで

C Confidential

みられた変化と質的に類似し、デスロラタジン又はロラタジンを反復投与した際のデスロラタジンの曝露量も両群で同様であったことから、デスロラタジンの曝露量に基づくと量的にも類似していた。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスの小核試験を実施し、デスロラタジンの遺伝毒性を評価した。

2.6.6.4.1　*In vitro* 試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（P-6609）

[資料4.2.3.3.1.1: P6609] 評価資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いて、デスロラタジンの突然変異誘発性を検討した[2.6.7.8.A 項]。

ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌（WP2 *uvrA*）を用いて、デスロラタジンの復帰突然変異試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下で2回（試験1及び試験2）実施した。試験1の用量は、用量設定試験での細胞毒性（復帰変異コロニー数の減少又は背景の菌の生育阻害）の成績[資料4.2.3.3.1.1: P6609]を基に、3.91～1500 μg/plate の範囲で細胞毒性が認められる用量を含む5濃度を設定した。試験2の用量は、用量設定試験及び試験1の成績を基に3.91～1500 μg/plate の範囲で5濃度を設定した。各試験条件では、陽性対照として各試験菌株に適した陽性対照薬を適切な濃度で設定した。

その結果、デスロラタジンでは、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。陽性対照では、いずれの試験条件及び試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。

以上、細菌を用いた復帰突然変異試験において、細胞毒性が認められる用量まで検討したが、デスロラタジンに突然変異誘発性は認められなかった。

2.6.6.4.1.2　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（P-6692）

[資料4.2.3.3.1.2: P6692] 評価資料

ヒト末梢血リンパ球を用いてデスロラタジンの染色体異常誘発性を検討した[2.6.7.8.B 項]。

ヒト末梢血リンパ球を用いて、代謝活性化系非存在下では3時間処理で24時間後、24時間処理で27時間後、及び48時間処理で51時間後標本作製の3条件で、代謝活性化系存在下では3時間処理で24時間後、3時間処理で48時間後標本作製の2条件で試験した。広い濃度範囲で分裂指数を指標に細胞毒性を検討し、細胞毒性が認められる用量を含む少なくとも3濃度で染色体異常を評価した。また、各試験条件では、陽性対照としてマイトマイシン C 又はシクロフォスファミドを適切な濃

C Confidential

度で設定した。

その結果、デスロラタジンでは、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの条件においても染色体異常を有する細胞数の増加は認められなかった。陽性対照では、いずれの条件においても染色体異常を有する細胞数の増加が認められた。

以上、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる用量まで検討したが、デスロラタジンに染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.4.2　*In vivo* 試験

2.6.6.4.2.1　マウスの小核試験（P-6912）

[資料4.2.3.3.2.1: P6912] 評価資料

マウス骨髄の多染性赤血球におけるデスロラタジンの小核誘発性を検討した[2.6.7.9.A 項]。

ICR マウス（各群雌雄各12匹）にデスロラタジンを12.5、25又は50 mg/kg/日の用量で1日1回2日間腹腔内投与した。陰性対照群には0.4%メチルセルロース（MC）を、陽性対照群にはシクロフォスファミド（30又は50 mg/kg/日）を同様に投与した。最終投与の24及び48時間後に、各群雌雄各5匹を屠殺して骨髄の多染性赤血球を検査した。なお、本試験の投与量は、用量設定試験でみられた毒性変化（40 mg/kg/日群の雌雄で一般状態の変化及び多染性赤血球／正染性赤血球比の低下、雌1例の切迫屠殺）に基づき設定した。

25及び50 mg/kg/日群で一般状態の変化（粗毛、下腹部被毛の汚れ、自発運動の低下、糞便減少、流涎）がみられ、50 mg/kg/日群で雄1例が死亡した。また、多染性赤血球／正染性赤血球比の明らかな低下が認められ、骨髄での細胞毒性及び本薬による曝露が示唆された。

小核の誘発性については、デスロラタジンでは、小核を有する多染性赤血球の頻度増加は認められなかった。陽性対照では、小核を有する多染性赤血球の明らかな頻度増加が認められた。

以上、マウスの小核試験において、骨髄毒性が認められる用量まで検討したが、デスロラタジンに小核誘発性は認められなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

デスロラタジンを用いてマウスの用量設定試験及びがん原性試験を実施した。ラットのがん原性試験を実施していないが、ロラタジンを用いて実施したラットがん原性試験でデスロラタジンの十分な曝露量が得られていることから、同試験の成績を利用可能と考えた（[2.6.6.9 項]参照）。

2.6.6.5.1　マウスの3ヵ月間経口投与用量設定試験（SN[redacted]253）

[資料4.2.3.4.1.1: SN[redacted]253] 参考資料

2年間経口投与がん原性試験（SN[redacted]255）[2.6.6.5.2 項]の用量を設定するため、マウスにデスロラタジンを3ヵ月間経口投与した際の毒性を検討した[2.6.7.10.A 項]。

Confidential

ICR マウス（各群雌雄各10匹）にデスロラタジンを0、24、48、96又は192 mg/kg/日の用量となるよう3ヵ月間混餌投与した。

24又は48 mg/kg/日を投与した際の忍容性は良好であった。本薬の投与に関連した死亡は192 mg/kg/日群の雄2例でみられた。96 mg/kg/日群の雌1例で全身状態の悪化がみられたために切迫屠殺したが、192 mg/kg/日群の雌では全身状態の悪化又は死亡は認められず、本薬投与との関連は明らかではなかった。

一般状態では、48 mg/kg/日以上の群で糞便の変化がみられ、同変化は96及び192 mg/kg/日群の剖検でみられた大腸の拡張に関連し、デスロラタジンの抗コリン作用による大腸での食物通過時間の延長に起因する可能性が考えられた。その他の生存例の変化として、96 mg/kg/日群の雌に自発運動の低下、192 mg/kg/日群の雌雄に自発運動の低下、脱水及び円背位がみられた。また、48及び96 mg/kg/日群の雄で体重増加量の軽度の減少がみられ、192 mg/kg/日群では体重減少（雄）又は体重増加量の減少（雌）及びごく軽度の摂餌量減少が認められた。

血液学的検査では、96 mg/kg/日以上の群にヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少がみられた。48 mg/kg/日以上の群でリンパ球の減少とそれによる白血球数の減少がみられた。この白血球系の変化はデスロラタジンの直接的な影響ではなく、ストレスによる二次的な変化と考えられた。

血液生化学的検査では、48 mg/kg/日以上の群で尿素窒素の増加、96 mg/kg/日以上の群で AST、ALT 及び ALP の増加、コレステロール及びトリグリセリドの減少、192 mg/kg/日群でグルコースの減少及びリンの増加がみられた。

肝臓の生化学的検査では、24、48、96及び192 mg/kg/日群の雌雄で CYP2B1/2蛋白、雄で CYP1A2蛋白の誘導が認められた。96及び192 mg/kg/日の雌雄では CYP2B1/2酵素活性の低下が推察された。また、96及び192 mg/kg/日群の雄で CYP4A 蛋白の増加もみられた。

本薬の投与に関連する主な病理組織学的変化は、48、96又は192 mg/kg/日群の諸臓器の上皮及び間葉細胞にみられたリン脂質症を示唆する細胞質の空胞化であった。空胞化の程度と頻度は用量に関連していた。細胞質の空胞化とともに臓器特異的あるいは細胞特異的な細胞の膨潤、変性、壊死、肥大及び過形成がみられた。腎臓（尿細管上皮細胞）、精巣上体（精細管上皮細胞）、心臓（心筋線維）、及び骨格筋（筋線維）では、空胞化とともに壊死もみられた。精巣上体では、192 mg/kg/日群で精巣上体上皮細胞の脱落と思われる細胞残屑の増加もみられたが、96 mg/kg/日群で実施した精巣の精子細胞及び精巣上体の精子数の検査（他の投与群で実施せず）では、本薬の投与に関連する変化は認められなかった。また、小葉中心性肝細胞肥大（48及び96 mg/kg/日群の雄、192 mg/kg/日群の雌雄）、空胞化した肺胞マクロファージの集簇（96及び192 mg/kg/日）、子宮の萎縮（192 mg/kg/日）がみられ、剖検所見あるいは器官重量の変化と関連していた。

96及び192 mg/kg/日群で胸腺にリンパ球系細胞の減少及び壊死がみられたが、動物のストレスに関連する二次的変化であり、デスロラタジンの直接的な影響ではないと考えられた。192 mg/kg/日群の胸腺のリンパ球系細胞の減少は胸腺重量の減少に関連していた。192 mg/kg/日の剖検で雄の胃に黒色内容物（出血）がみられたが、動物のストレスに関連する二次的な変化と考えられた。さらに、48、96及び192 mg/kg/日群で脾臓及び下顎リンパ節のリンパ球系細胞の減少あるいは壊

Confidential

死、ハーダー腺の色素沈着並びに肺の好酸性結晶がみられたが、デスロラタジンの直接的な影響ではないと考えられた。

48 mg/kg/日群でみられた糞便の変化、尿素窒素の増加及び病理組織学的変化を基に、本試験における無毒性量は24 mg/kg/日と考えられた。また、192 mg/kg/日群では死亡及び対照群と比べて15%以上の体重減少が認められたことから、最大耐量を超えていた。

2.6.6.5.2　マウスの2年間経口投与がん原性試験（SN[redacted]255）

[資料4.2.3.4.1.2: SN[redacted]255] 評価資料

マウスにデスロラタジンを2年間経口投与した際のがん原性を検討した[2.6.7.10.B 項]。

ICR マウス（各群雌雄各50匹）を用い、対照群を2群設定してデスロラタジンを雄では0、0、4又は16 mg/kg/日を少なくとも101週間、48 mg/kg/日を少なくとも56週間混餌投与した。雌では0、0、10又は32 mg/kg/日を少なくとも101週間、96 mg/kg/日を少なくとも61週間投与した。高用量群（雄の48 mg/kg/日及び雌の96 mg/kg/日）については、死亡率が約50%に達した時点で投与を中止し、対照群と同じ餌を与えて投与開始後100週に剖検した。その他の群（0、4、10、16及び32 mg/kg/日群）は少なくとも101週間投与し、投与101又は102週に剖検した。別途、各用量について、投与4及び24週の血漿中薬物濃度の測定のための TK 群（各群雌雄各18匹）を設けた。

用量に依存した血漿中デスロラタジン濃度の上昇がみられ、デスロラタジンの混餌投与によるマウスでの全身曝露を確認した。

デスロラタジンを投与したいずれの群においても、対照群と比較して腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。

雌雄とも中及び高用量（16、32、48及び96 mg/kg/日）群で、大腸の糞塊、膨満、拡張あるいは内容物の変性に起因すると考えられる死亡及び切迫屠殺がみられた。雌雄とも高用量群では、腸の変化とともにストレスに関連する脾臓リンパ系組織の萎縮がみられた。対照群と比較して、16及び48 mg/kg/日群の雄、96 mg/kg/日群の雌で死亡の増加がみられた。死亡の増加は、腫瘍の発現に関連したものではなく、本薬の高用量域での薬理作用（抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]）に関連していた。雌雄の最高用量は、用量を制限すべき薬理作用に基づく死亡が認められたことから、最大耐量を超えていた。

腸管における抗コリン作用に関連する一般状態の変化が本薬を投与した全群で用量に相関してみられ、雌雄の高用量群でより早期に認められた。

雄の高用量群で対照群と比較して体重増加量が投与26週で14%、投与52週で9%減少した。この体重増加量の変化は同群の雄でみられた全身状態悪化による多く動物の早期屠殺に関連していた。投与終了後、同群の雄の体重は回復した。雌の体重増加量は、投与26及び52週並びに剖検時に全群で対照群より高く、抗コリン作用に起因する糞の貯留による腹部膨満に関連している可能性が考えられた。雌雄の高用量群では、摂餌量の減少が投与中止後の約1年間を含むほとんどの期間でみられた。

死亡例でみられた腸の変化に加えて、生存例の剖検でも大腸の膨満が32 mg/kg/日群の雌の2例

C Confidential

でみられ、病理組織学的変化としては内腔の拡張が認められた。

本がん原性試験で、高用量は最大耐量を明らかに上回っていたが、がん原性を示唆する変化は認められなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

デスロラタジンの生殖発生毒性を評価するため、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する用量設定試験（P-6821）

[資料4.2.3.5.1.1: P6821] 参考資料

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（P-6891）[2.6.6.6.1.2 項]の用量を設定するため、ラットにデスロラタジンを経口投与した用量設定試験を実施した[2.6.7.11 項]。

SD ラット（各群雌雄各8匹）にデスロラタジンを0、6、24又は48 mg/kg/日の用量で、雌には交配前14日から妊娠7日まで、雄には交配前21日から交配期間終了まで1日1回経口投与した。

48 mg/kg/日群の雌1例が死亡し、24及び48 mg/kg/日群では糞便の減少及び糞塊の増大が用量依存的にみられ、48 mg/kg/日群の雄1例で無便も認められた。また、48 mg/kg/日群で交配前及び妊娠期間中に体重増加量の減少がみられた。

生殖パラメータについては、48 mg/kg/日群では、交尾成立までの期間が延長し、交尾率の低下がみられたが、受胎率に明らかな変化は認められなかった。48 mg/kg/日群では黄体数及び着床数の減少、吸収胚数の増加、一腹当たりの胎児数の減少がみられた。

1例の死亡、糞便及び体重の変化並びに受胎能への影響に基づき、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の高用量は48 mg/kg/日未満とした。

2.6.6.6.1.2　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（P-6891）

[資料4.2.3.5.1.2: P6891] 評価資料

雌雄ラットにデスロラタジンを経口投与した際のデスロラタジンの受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響を検討した[2.6.7.12.A 項]。

SD ラット（各群雌雄各25匹）にデスロラタジンを0、6、12又は24 mg/kg/日の用量で、雌には交配前14日から妊娠7日まで、雄には交配前28日から交配期間終了（合計43～49日間）まで1日1回経口投与した。

24 mg/kg/日群の雌で交配前及び妊娠期間中の体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。雄の交配前の体重及び摂餌量には変化はみられなかった。すべての投与群の雌雄で糞便の変化（糞塊の

Confidential

増大及び糞塊数の減少）がみられた。この糞便の変化はデスロラタジンの抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]に関連していると考えられた。

雌雄の交尾率及び受胎率、あるいは交尾成立までの期間に変化はみられなかった。また、性周期あるいは精巣及び精巣上体の剖検、器官重量及び病理組織学的検査にも変化はなかった。24 mg/kg/日群で着床前死亡率の上昇による着床数及び生存胚数の減少がみられた。

本試験における雌雄生殖毒性についての無毒性量は12 mg/kg/日、抗コリン作用に関連する糞便の変化を除いた一般毒性についての無毒性量は雌及び雄でそれぞれ12及び24 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.1.3　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN[redacted]552）

[資料4.2.3.5.1.3: SN[redacted]552] 評価資料

ラットの3ヵ月間投与試験（P-6973）[2.6.6.3.4 項]で雄性生殖器に変化がみられたことから、雄ラットにデスロラタジンを経口投与した際の雄性生殖器、受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響を検討した[2.6.7.12.B 項]。

SD ラット（各群雄25匹）にデスロラタジンを0、3、12又は40 mg/kg/日の用量で交配開始の70日前から交配期間終了後約25日（合計106～108日間）まで1日1回経口投与した。また、0及び40 mg/kg/日の用量では、別途休薬群（各群雄15匹）を設け、70日間投与後の休薬8及び16週に雌と交配した。交配する雌には被験物質を投与しなかった。

40 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。

3 mg/kg/日以上の群で精巣の精子細胞及び精巣上体の精子数の減少、精子形成率及び運動精子率の低下がみられた。これらの低下は、3 mg/kg/日群では雄2例のみにみられ、関連する病理組織学的変化がこれら3 mg/kg/日群の雄2例並びに12 mg/kg/日以上の群の多数例の精巣及び精巣上体に認められた。精巣の変化の特徴は精細管の変性（多核巨細胞、精子形成上皮小滴、精子形成上皮の変化、精子細胞停滞、萎縮）であり、精巣上体では精子の減少、細胞残屑、上皮の空胞化及び過形成がみられた。また、12 mg/kg/日以上の群では、精巣、精巣上体及び精巣上体尾部の重量減少、40 mg/kg/日群で前立腺の重量減少が認められた。さらに、12 mg/kg/日以上の群では、受胎率の低下、着床数及び生存胚数の減少がみられ、精巣への影響による結果と考えられた。交尾率に変化は認められなかった。

40 mg/kg/日の休薬群では、体重及び摂餌量に回復性がみられ、0 mg/kg/日の休薬群と比較して前立腺、精巣、精巣上体及び精巣上体尾部の重量減少はみられたものの、精子数、精子の形成及び運動、病理組織学的変化及び受胎能には回復傾向が認められた。また、着床数及び生存胚数に本薬の投与による変化は認められなかった。同群では、新たに下垂体の重量増加がみられたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。休薬していない群についても下垂体の病理組織学的検査を実施したところ、40 mg/kg/日群にマクロファージの空胞化が認められた。同変化は、本薬の投与に起因するリン脂質症に関連する変化と考えられ、休薬により回復した。

以上より、一般毒性（生殖器系の変化を除く）についての無毒性量は12 mg/kg/日、精巣毒性に

C Confidential

ついての無毒性量は3 mg/kg/日未満と考えられた。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットの胚・胎児発生に関する用量設定試験（P-6718）

[資料4.2.3.5.2.1: P6718] 参考資料

ラットの胚・胎児発生に関する試験（P-6922）[2.6.6.6.2.2 項]の用量を設定するため、妊娠ラットにデスロラタジンを経口投与した用量設定試験を実施した[2.6.7.11 項]。

交尾を確認（妊娠0日）した SD ラット（各群雌6匹）にデスロラタジンを0、3、12、24及び48 mg/kg/日の用量で妊娠6日から15日まで1日1回経口投与した。

本試験で死亡はなかった。24 mg/kg/日以上の群で母動物の体重増加量の減少、48 mg/kg/日群で胎児体重の減少がみられた。胎児の外形に本薬の投与に関連した形態異常及び変異は認められなかった。

48 mg/kg/日群で投与期間中に母動物の体重増加量減少及び胎児の体重減少がみられたことから、ラットの胚・胎児発生に関する試験の高用量は48 mg/kg/日を超えて設定するべきではないと考えられた。

2.6.6.6.2.2　ラットの胚・胎児発生に関する試験（P-6922）

[資料4.2.3.5.2.2: P6922] 評価資料

妊娠ラットにデスロラタジンを経口投与した際の胚・胎児発生に及ぼす影響及び TK プロファイルを検討した[2.6.7.13.A 項]。

交尾を確認（妊娠0日）した SD ラット（各群雌25匹）にデスロラタジンを0、6、24又は48 mg/kg/日の用量で妊娠6日から15日まで1日1回経口投与した。別途、各投与量でのデスロラタジンの全身曝露を確認するため、TK 群（各群雌9匹）を設けた。

反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度から妊娠ラットでのデスロラタジンの全身曝露を確認した。6～48 mg/kg/日の間で曝露量（AUC 及び C_{max}）の用量依存的な上昇が認められた。

母動物では、24 mg/kg/日以上の群で、糞便の変化、妊娠期間中の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。6 mg/kg/日群に変化はなかった。

胎児では、24 mg/kg/日以上の群で体重減少がみられた。その他の胎児の検査パラメータに本薬の投与に関連する変化はみられず、外形、内臓及び骨格の形態異常も観察されなかった。24 mg/kg/日以上の群で未骨化あるいは不完全骨化の発現頻度の増加がみられたが、胎児体重の減少でも示されるように、子宮内での胎児の成長遅延に関連していると考えられた。

24 mg/kg/日以上の群で母動物に体重増加量及び摂餌量の減少がみられたことから、母動物の一般毒性についての無毒性量は6 mg/kg/日と考えられた。また、24 mg/kg/日以上の群で胎児の体重減少がみられたことから、胚・胎児発生についての無毒性量は6 mg/kg/日と考えられた。妊娠ラットにデスロラタジンの48 mg/kg/日までを投与した本試験条件下で、催奇形性を示唆する変化は

Confidential

認められなかった。

2.6.6.6.2.3　ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験（P-6719）

[資料4.2.3.5.2.3: P6719] 参考資料

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（P-6802）[2.6.6.6.2.4 項]の用量を設定するため、未交配の雌ウサギにデスロラタジンを経口投与した予備試験、及び妊娠ウサギに投与した用量設定試験を実施した[2.6.7.11 項]。

予備試験では、未交配の New Zealand White ウサギ（各群雌1匹）にデスロラタジンを50、100、150、225又は300 mg/kg/日の用量で2～7日間1日1回経口投与した。

その結果、150 mg/kg/日以上の群で死亡がみられ、150又は225 mg/kg/日群では死亡前に糞便数減少（少数の小型の糞塊）がみられた。また、50 mg/kg/日以上の群で体重減少、100 mg/kg/日以上の群で摂餌量の減少がみられた。

用量設定試験では、交尾を確認（妊娠0日）したウサギ（各群雌4匹）にデスロラタジンを0、25、50及び100 mg/kg/日の用量で妊娠7日から19日まで1日1回経口投与した。

その結果、100 mg/kg/日群の3例が死亡し、残りの1例は妊娠28日に流産した。同例は早期屠殺した。100 mg/kg/日群の死亡は本薬の投与に関連するものと考えられたが、流産は本薬が直接関連したものではなく、同例でみられた摂餌量の減少及び過度の体重減少が関連していると考えられた。100 mg/kg/日群の全例で、無便、軟便、小型の糞塊及び糞塊数の減少がみられ、剖検では2例の腸内に内容物がなかった。

50 mg/kg/日群の一般状態では、糞塊数の減少、変形した糞塊及び軟便がみられ、摂餌量の軽度の減少が認められた。

胎児の外表検査では、25及び50 mg/kg/日群の胎児に投与に関連した催奇形性を示唆する変化は認められなかった。なお、100 mg/kg/日群では母動物が死亡したため胎児の検査を実施しなかった。

本試験の結果から、ウサギの胚・胎児発生に関する試験の高用量を50 mg/kg/日以上、100 mg/kg/日未満にすることとした。

2.6.6.6.2.4　ウサギの胚・胎児発生に関する試験（P-6802）

[資料4.2.3.5.2.4: P6802] 評価資料

妊娠ウサギにデスロラタジンを経口投与した際の胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した[2.6.7.13.B 項]。

交尾を確認（妊娠0日）した New Zealand White ウサギ（各群雌20匹）にデスロラタジンを0、15、30又は60 mg/kg/日の用量で妊娠7日から19日まで1日1回経口投与した。別途、各投与量でのデスロラタジンの全身曝露を確認するため、TK 群（各群雌3匹）を設けた。

反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度から妊娠ウサギでのデスロラタジンの全身曝

C Confidential

露を確認した。デスロラタジンの曝露量は15及び30 mg/kg の間で用量に比例した増加、30及び60 mg/kg の間で用量比以上の増加を示した。

本薬の投与に直接関連した死亡又は流産はなかった。本薬投与群の母動物で、糞便の変化がみられた。同変化はデスロラタジンの抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]に関連する二次的変化と考えられた。15及び30 mg/kg/日群で、糞便の変化は投与期間中散発的に認められ、他の変化はみられなかった。60 mg/kg/日群で、投与期間中に体重増加量及び摂餌量の軽度の減少がみられた。

60 mg/kg/日群で吸収胚数のごく軽度の増加がみられた。同変化は同群でみられた軽度の母動物毒性に関連する可能性が考えられた。胎児体重はいずれの投与群も類似し、胎児の形態（外表、内臓、骨格）に変化は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性（本薬の抗コリン作用に関連する糞便の変化を除く）及び胚・胎児発生についての無毒性量はいずれも30 mg/kg/日と考えられた。妊娠ウサギにデスロラタジンの60 mg/kg/日までを投与した本試験条件下で、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

2.6.6.6.3　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

2.6.6.6.3.1　ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験（P-6817）

[資料4.2.3.5.3.1: P6817] 参考資料

ラットの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（SN[redacted]117）[2.6.6.6.3.2 項]の用量を設定するため、妊娠ラットにデスロラタジンを経口投与した用量設定試験を実施した[2.6.7.11 項]。

交尾を確認（妊娠0日）した SD ラット（各群雌5匹）にデスロラタジンを0、3、9又は18 mg/kg/日の用量で妊娠6日から授乳7日まで1日1回経口投与した。

本薬投与群で糞塊の増大がみられ、同変化は本薬の抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]に関連する変化と考えられた。また、18 mg/kg/日群で妊娠6～12日に体重増加量の減少がみられた。

18 mg/kg/日群の出生児の体重は対照群より一貫して低かった（8%～11%）。他に本薬の投与に関連した変化はみられなかった。

本試験の18 mg/kg/日群で母動物に一般状態の変化及び体重増加抑制がみられたことから、ラットの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の高用量として18 mg/kg/日を設定した。

2.6.6.6.3.2　ラットの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（SN[redacted]117）

[資料4.2.3.5.3.2: SN[redacted]117] 評価資料

妊娠ラットにデスロラタジンを経口投与した際の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響を検討した[2.6.7.14 項]。

交尾を確認（妊娠0日）した SD ラット（各群雌25匹）にデスロラタジンを0、3、9又は18 mg/kg/日の用量で妊娠6日から授乳21日まで1日1回経口投与した。

C Confidential

本薬の投与に関連した死亡はなかった。母動物の一部、特に9及び18 mg/kg/日群で、抗コリン作用[2.6.2.1.2.3 項]によると考えられる散発的な糞便の変化（糞塊の増大、糞塊数の減少及び軟便）がみられた。18 mg/kg/日群の体重及び摂餌量に一過性の軽度の減少がみられた。妊娠期間、着床数、出生時の生存児数及び死亡児数に本薬の投与に関連した変化はなかった。

18 mg/kg/日群の出生児で生後1～4日生存率の軽度の低下がみられたが、主に喰殺によるものであった。各投薬群の生後5～21日生存率は対照群と同様であった。9及び18 mg/kg/日群の出生時体重は対照群より軽く、生後21日の離乳まで軽度の低体重が持続した。離乳後、両群の雌の体重は対照群と同程度まで増加したが、雄では交配まで低体重が持続した。9及び18 mg/kg/日群で投与量に依存した正向反射獲得時期の軽度の遅延がみられ、低体重に関連する変化と考えられた。同変化を除いて、本薬投与群の出生児では対照群と同様の成熟がみられた。

F_1世代の受胎能及び妊娠、分娩及びF_2世代の生存率に変化はみられなかった。

以上より、無毒性量は母動物（F_0）の一般毒性（本薬の抗コリン作用に関連する糞便の変化を除く）については9 mg/kg/日、F_1児の発生については9及び18 mg/kg/日群で低体重がみられたことから3 mg/kg/日と考えられた。母動物（F_0）への投与によるF_1世代の生殖及びF_2世代の発生に対する潜在的な影響は認められなかった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　毒性発現の機序に関する試験

サルの1ヵ月間投与試験（P-6975）[2.6.6.3.7 項]でみられた嘔吐の発現を検討するため、サルを用いて嘔吐に関する試験を実施した。また、サルの反復投与試験では心血管系の検査の際に動物の拘束に麻酔を用いたが、麻酔を用いない拘束法でもサルの心血管系への影響を検討した。

2.6.6.8.1.1　サルの嘔吐に関する7日間投与試験（SN[redacted]488）

[資料4.2.3.7.3.1: SN[redacted]488] 評価資料

嘔吐の発現を検討するため、サルを用いて7日間経口投与試験を実施した[2.6.7.17.A.1 項]。

カニクイザル（各群雌雄各3匹）にデスロラタジンを24、28又は32 mg/kg/日の用量で1日1回7日間経口投与した。

本薬投与群で嘔吐が用量に依存して認められた。初回投与後の嘔吐の発現頻度は24、28又は32 mg/kg/日群で各6例中それぞれ1、2及び3例、投与2日ではそれぞれ2、3及び5例であった。投与5日までに発現頻度の減少がみられ、投与7日に嘔吐がみられた動物は28及び32 mg/kg/日群の各6例中1例のみであった。

C Confidential

以上、デスロラタジンの投与でみられた嘔吐は、反復投与回数の増加により軽減する変化であることが示された。

2.6.6.8.1.2　サルの心血管系への影響に関する7日間投与試験（SN[redacted]558）

[資料4.2.3.7.3.2: SN[redacted]558] 評価資料

麻酔を用いない拘束法で心血管系への影響を検討するため、サルを用いて7日間経口投与試験を実施した[2.6.7.17.A.2 項]。

カニクイザル（各群雌雄各4匹）にデスロラタジンを0、4又は12 mg/kg/日の用量で1日1回7日間経口投与した。初回及び最終投与の約4時間後（T_{max} に相当）にモンキーチェアに座った状態で心電図、心拍数及び血圧を検査した。また、投与後約4時間の検査直後に血液を採取した。

いずれの動物にも、心電図、心拍数及び血圧に変化は認められなかった。

サルに12 mg/kg/日を7日間投与した際の投与後約4時間の血漿中デスロラタジン濃度は654 ng/mL（雌雄平均）であり、推奨臨床用量をヒトに投与（P191試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]した際の C_{max}（4.21 ng/mL）の約155倍に相当した。

以上、サルにデスロラタジンを12 mg/kg/日まで投与しても、心血管系に変化は認められなかった。

2.6.6.8.2　代謝物の毒性試験

ヒトにデスロラタジンを投与した際に主要代謝物としてデスロラタジンの3位水酸化体（3-OH-DL）が認められている。3-OH-DL に遺伝毒性の懸念がないことを確認するため、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験を実施した。

2.6.6.8.2.1　代謝物：細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]298）

[資料4.2.3.7.5.1: SN[redacted]298] 評価資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いて、3-OH-DL の突然変異誘発性を検討した[2.6.7.17.B.1 項]。

ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌（WP2 *uvrA*）を用いて、3-OH-DL の復帰突然変異試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下で各2回（試験1及び試験2）実施した。試験1の用量は、デスロラタジンの復帰突然変異試験（P-6609）[2.6.6.4.1.1 項]の成績を基に、12～1500 μg/plate の範囲で5濃度を設定した。試験2の用量は、試験1の成績を基に4～2000 μg/plate の範囲で5濃度を設定した。試験2の代謝活性化系非存在下において、TA97a では陰性対照の復帰変異コロニー数が背景値の範囲外であり、TA1535及び TA102では検討した全用量で細胞毒性がみられたことから、これらの菌株については再試験（試験3）を実施した。試験3の用量は、試験1及び試験2の成績を基に、4～500 μg/plate の範囲で5濃度を設定した。各試験条件では、陽性対照として各試験菌株に適した陽性対照薬を適切な濃度で設定した。

Confidential

これらの試験の結果、3-OH-DL では、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。陽性対照では、いずれの試験条件及び試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。

以上、細菌を用いた復帰突然変異試験において、細胞毒性が認められる用量まで検討したが、3-OH-DL に突然変異誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.2.2　代謝物：マウスの小核試験（SN[redacted]539）

[資料4.2.3.7.5.2: SN[redacted]539] 評価資料

マウス骨髄の多染性赤血球における3-OH-DL の小核誘発性を検討した[2.6.7.17.B.2 項]。

ICR マウス（各群雌雄各12匹）に3-OH-DL を10、20又は40 mg/kg/日の用量で1日1回2日間腹腔内投与した。陰性対照群には0.4% MC 水溶液を、陽性対照群にはシクロフォスファミド（30又は50 mg/kg/日）を同様に投与した。最終投与の24及び48時間後に、各雌雄各5匹を屠殺して骨髄の多染性赤血球を検査した。なお、本試験の高用量は、用量設定試験でみられた毒性変化（雄では50 mg/kg/日以上、雌では100 mg/kg/日以上の投与で死亡がみられ、50 mg/kg/日群の雌雄で多染性赤血球／正染性赤血球比の低下）に基づき設定した。

40 mg/kg/日群で一般状態の変化（粗毛）がみられ、また、多染性赤血球／正染性赤血球比の低下が認められ、骨髄での細胞毒性及び本薬による曝露が示唆された。

小核の誘発性については、3-OH-DL では、小核を有する多染性赤血球の頻度増加は認められなかった。陽性対照では、小核を有する多染性赤血球の明らかな頻度増加が認められた。

以上、マウスの小核試験において、骨髄毒性が認められる用量まで検討したが、3-OH-DL に小核誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.3　不純物の毒性試験

デスロラタジンの原薬及び製剤で規格設定した不純物は、DS1（規格値[redacted]%以下）、DS2（同[redacted]%以下）及び　　不純物A*　　（同[redacted]%以下）であった[2.3.S.4.1 項] [2.3.P.5.1 項]。これらの不純物の安全性を確認するため、ラット及びサルの1ヵ月間反復経口投与試験（SN[redacted]234）（SN[redacted]235）、細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]287）及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（SN[redacted]241）を実施した。

加えて、デスロラタジン製剤を開発する過程で懸念された不純物の安全性を確認するため、ラット及びサルの3ヵ月間反復経口投与試験（SN[redacted]074）（SN[redacted]208）、細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]134）及びマウス小核試験（SN[redacted]135）を実施した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.6.8.3.1　不純物：ラットの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]234）

[資料4.2.3.7.6.1: SN[redacted]234] 評価資料

不純物を添加したデスロラタジン原薬及び無添加の原薬をラットに1ヵ月間経口投与した際の毒性を比較検討した[2.6.7.17.C.1 項]。

SD ラット（各群雌雄各10匹）に不純物を添加したデスロラタジン原薬（DS1：[redacted]%、DS2：[redacted]%、不純物A*　　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の不純物：[redacted]%を含有）を0、3、10又は30 mg/kg/日の用量で1日1回1ヵ月間経口投与した。本試験の高用量は、ラットの1ヵ月間投与試験（P-6965）[2.6.6.3.3 項]で軽度の毒性が認められた用量（30 mg/kg/日）を設定した。また、比較対照として不純物無添加の原薬を30 mg/kg/日の用量で同様に投与した。さらに、別途 TK 群（各群雌雄各18匹）を設定し、デスロラタジンの血漿中濃度を検討した。

添加原薬又は無添加原薬の同用量（30 mg/kg/日）を投与した雄の血漿中デスロラタジン濃度は同様であった。同用量を投与した雌では無添加原薬の血漿中デスロラタジン濃度が若干高かった。

投薬に関連する死亡は認められなかった。

一般状態では、添加及び無添加原薬の30 mg/kg/日群で糞塊の増大がみられたが、添加原薬の3及び10 mg/kg/日群に変化は認められなかった。体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血清生化学的検査及び尿検査に変化はみられなかった。

本試験での標的臓器は肝臓であった。病理組織学的検査ではごく軽度の小葉中心性肝細胞肥大が、主に30 mg/kg/日の添加及び無添加原薬の両群でみられ、両群でみられた肝臓の肥大及び重量増加に関連していた。肝臓にみられた変化は、添加原薬と無添加原薬の各投与群で類似していた。本試験における無毒性量は、10 mg/kg/日群の雄にごく軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから3 mg/kg/日であった。

以上、原薬あるいは製剤に規格設定した限度値を超える不純物（DS1、DS2 及び不純物A*　　）を含んでいても、ラットにおけるデスロラタジンの毒性プロファイルに変化は認められなかった。

2.6.6.8.3.2　不純物：ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]074）

[資料4.2.3.7.6.2: SN[redacted]074] 評価資料

不純物を添加したデスロラタジン原薬及び無添加の原薬をラットに3ヵ月間経口投与した際の毒性を比較検討した[2.6.7.17.C.2 項]。

SD ラット（各群雌雄各10匹）に不純物を添加したデスロラタジン原薬（　　不純物A*　　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物[redacted]%～[redacted]%を含有）を0、3、10又は30 mg/kg/日の用量で1日1回3ヵ月間経口投与した。また、比較対照として不純物無添加の原薬を30 mg/kg/日の用量で同様に投与した。さらに、別途 TK 群（各群雌雄各12匹）を設定し、デスロラタジンの血漿中濃度を検討した。

添加原薬又は無添加原薬の同用量（30 mg/kg/日）を投与した際の血漿中デスロラタジン濃度は雌雄ともに同様であった。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

投薬に関連する死亡は認められなかった。一般状態に変化はなく、添加原薬及び無添加原薬の30 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、体重増加抑制は添加原薬の10 mg/kg/日群でもみられた。

血液学的検査では、30 mg/kg/日の両群の雌でリン脂質症と考えられる空胞化したリンパ球数の増加がみられた。

器官重量では、30 mg/kg/日の両群で肝臓及び肺の重量増加がみられ、肝臓の重量増加は添加原薬の10 mg/kg/日群でもみられた。

病理組織学的検査では、主に30 mg/kg/日の両群の諸臓器（眼窩周囲筋、気管、肺、食道、胃、肝臓、膵臓、リンパ節、脾臓、腎臓、心臓、乳腺、精巣上体、精嚢、卵巣、子宮）にリン脂質症と考えられる細胞質空胞化がみられ、添加原薬の10 mg/kg/日群では眼窩周囲筋及び肝臓の細胞質空胞化が認められた。加えて、肝臓の重量増加に関連したごく軽度から中等度の肝小葉中心性肥大が10 mg/kg/日群、添加原薬及び無添加原薬の30 mg/kg/日群に認められた。

以上、添加原薬及び無添加原薬の30 mg/kg/日群でみられた変化は同様で、不純物を加えた原薬の無毒性量は3 mg/kg/日であった。製剤に規格設定した限度値を超える不純物（　　不純物A*　　）を含んでいても、ラットにおけるデスロラタジンの毒性プロファイルに変化は認められなかった。

2.6.6.8.3.3　不純物：サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]235）

[資料4.2.3.7.6.3: SN[redacted]235] 評価資料

不純物を添加したデスロラタジン原薬及び無添加の原薬をサルに1ヵ月間経口投与した際の毒性を比較検討した[2.6.7.17.C.3 項]。

カニクイザル（各群雌雄各4匹）に不純物を添加したデスロラタジン原薬（DS1：[redacted]%、DS2：[redacted]%、　　不純物A*　　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の不純物：[redacted]%を含有）を0、6、12又は24 mg/kg/日の用量で1日1回1ヵ月間経口投与した。また、比較対照として不純物無添加の原薬を24 mg/kg/日の用量で同様に投与した。なお、本試験の高用量は、サルの3ヵ月間経口投与毒性比較試験（P-6976）[2.6.6.3.8 項]で軽度の毒性が認められた用量（24 mg/kg/日）を設定した。

添加原薬又は無添加原薬の同用量（24 mg/kg/日）を投与した際の血漿中デスロラタジン濃度は同様であった。

投薬に関連する死亡は認められなかった。

一般状態では、添加原薬及び無添加原薬の24 mg/kg/日群並びに添加原薬の12 mg/kg/日群で嘔吐がみられ、これらの群では一過性の体重減少及び摂餌量減少もみられた。

血清生化学的検査で、24 mg/kg/日の両群に ALT のごく軽度の増加及びコレステロールのごく軽度の減少が認められた。

眼科学的検査、生理学的検査、心電図検査、血液学的検査及び尿検査に変化はみられなかった。

器官重量では、無添加原薬群の雌で唾液腺の重量増加がみられ、唾液腺管の細胞質空胞化と関

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

連していた。

病理組織学的検査では、24 mg/kg/日の両群の肺、気管及び唾液腺にリン脂質症と考えられる細胞質空胞化がみられた。これらの変化の発生頻度及び程度は、おおむね添加原薬と無添加原薬の24 mg/kg/日群で類似していた。

本試験における不純物を加えた原薬の無毒性量は6 mg/kg/日であった。

以上、原薬あるいは製剤に規格設定した限度値を超える不純物（DS1、DS2及び　　不純物A*　　）を含んでいても、サルにおけるデスロラタジンの毒性プロファイルに変化は認められなかった。

2.6.6.8.3.4　不純物：サルの3ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]208）

[資料4.2.3.7.6.4: SN[redacted]208] 評価資料

不純物を添加したデスロラタジン原薬及び無添加の原薬をサルに3ヵ月間経口投与した際の毒性を比較検討した[2.6.7.17.C.4 項]。

カニクイザル（各群雌雄各4匹）に不純物を添加したデスロラタジン原薬（　　不純物A*　　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物：[redacted]%～[redacted]%を含有）を0、6、12又は24 mg/kg/日の用量で1日1回3ヵ月間経口投与した。また、比較対照として不純物無添加の原薬を24 mg/kg/日の用量で同様に投与した。

添加原薬又は無添加原薬の同用量（24 mg/kg/日）を投与した際の血漿中デスロラタジン濃度は同様であった。

投薬に関連する死亡は認められなかった。

一般状態では、添加原薬及び無添加原薬の24 mg/kg/日群並びに添加原薬の12 mg/kg/日群で嘔吐が、24 mg/kg/日の両群の各雄1例で糞便の変化（軟便あるいは下痢）がみられた。添加原薬の24 mg/kg/日群の雄1例で腹部膨満及び自発運動低下がみられたが、同例の剖検では大腸にガスによる分節性の拡張が認められた。同様の所見は、無添加原薬を用いたサルの3ヵ月間投与毒性比較試験（P-6976）[2.6.6.3.8 項]でもみられている。

血液学的検査では、24 mg/kg/日の両群で空胞化したリンパ球数の増加がみられた。

眼科学的検査、生理学的検査、心電図検査、血清生化学的検査及び尿検査に変化はみられなかった。

器官重量、剖検及び病理組織学的検査では、24 mg/kg/日の両群で胸腺、肺及び大腸に変化がみられた。胸腺では萎縮及び重量減少、肺では肺胞マクロファージ集簇及び重量増加、大腸ではガスによる分節性の膨満がみられた。

以上、本試験条件下で、添加原薬と無添加原薬でみられた変化は、おおむね類似しており、添加原薬での無毒性量は6 mg/kg/日であった。製剤に規格設定した限度値を超える不純物（　　不純物A*　　）を含んでいても、サルにおいてデスロラタジンの毒性プロファイルに変化は認められなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.3.5　不純物：細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]287）

[資料4.2.3.7.6.5: SN[redacted]287] 評価資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いて、不純物を添加したデスロラタジン原薬の突然変異誘発性を検討した[2.6.7.17.C.5 項]。

ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌（WP2 uvrA）を用いて、不純物を添加したデスロラタジン原薬（DS1：[redacted]%、DS2：[redacted]%、　不純物A*　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の不純物：[redacted]%を含有）の復帰突然変異試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下で各2回（試験1及び試験2）実施した。試験1の用量は、デスロラタジンの細菌を用いた復帰突然変異試験（P-6609）[2.6.6.4.1.1 項]の成績を基に、5.9～1500 µg/plate の範囲で5濃度を設定した。試験2の用量は、試験1の成績を基に11.7～1500 µg/plate の範囲で5濃度を設定した。試験1で細胞毒性がみられなかった菌株については再試験（試験3）を実施した。各試験条件では、陽性対照として各試験菌株に適した陽性対照薬を適切な濃度で設定した。

その結果、不純物を添加したデスロラタジン原薬では、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。陽性対照では、いずれの試験条件及び試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。

以上、細菌を用いた復帰突然変異試験において、原薬あるいは製剤に規格設定した限度値を超える不純物（DS1、DS2及び　不純物A*　）を含むデスロラタジン原薬に突然変異誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.3.6　不純物：細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]134）

[資料4.2.3.7.6.6: SN[redacted]134] 評価資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いて、不純物を添加したデスロラタジン原薬の突然変異誘発性を検討した[2.6.7.17.C.6 項]。

ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌（WP2 *uvrA*）を用いて、不純物を添加したデスロラタジン原薬（　不純物A*　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物：[redacted]%～[redacted]%を含有）の復帰突然変異試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下で各2回実施（試験1及び試験2）した。試験1の用量は、デスロラタジンの細菌を用いた復帰突然変異試験（P-6609）[2.6.6.4.1.1 項]の成績を基に、1.95～3000 µg/plate の範囲で7濃度を設定した。試験2の用量は、試験1の成績を基に3.9～3000 µg/plate の範囲で7濃度を設定した。試験1で細胞毒性がみられなかった TA97a 及びテトラサイクリンに対する耐性が確認できなかった TA102については再試験（試験3）を実施した。各試験条件では、陽性対照として各試験菌株に適した陽性対照薬を適切な濃度で設定した。

その結果、不純物を添加したデスロラタジン原薬では、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。陽性対照では、いずれの試験条件及び試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加が認め

られた。

以上、細菌を用いた復帰突然変異試験において、製剤に規格設定した限度値を超える不純物（　　不純物A*　　）を含むデスロラタジン原薬に突然変異誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.3.7　不純物：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（SN[redacted]241）

[資料4.2.3.7.6.7: SN[redacted]241] 評価資料

ヒト末梢血リンパ球を用いて、不純物を添加したデスロラタジン原薬の染色体異常誘発性を検討した[2.6.7.17.C.7 項]。

不純物を添加したデスロラタジン原薬（DS1：[redacted]%、DS2：[redacted]%、　　不純物A*　　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の不純物：[redacted]%を含有）を用い、代謝活性化系非存在下では4又は19時間処理の条件で試験した。代謝活性化系存在下では、4時間処理の試験を2回実施した。広い濃度範囲で分裂指数を指標に細胞毒性を検討し、細胞毒性が認められる用量を含む4濃度で染色体異常を評価した。また、各試験条件では、陽性対照としてマイトマイシン C 又はシクロフォスファミドを適切な濃度で設定した。

その結果、不純物を添加したデスロラタジン原薬では、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの条件においても染色体異常を有する細胞数の増加は認められなかった。陽性対照では、いずれの条件においても染色体異常を有する細胞数の増加が認められた。

以上、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、原薬あるいは製剤に規格設定した限度値を超える不純物（DS1、DS2及び　　不純物A*　　）を含むデスロラタジン原薬に染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.3.8　不純物：マウスの小核試験（SN[redacted]135）

[資料4.2.3.7.6.8: SN[redacted]135] 評価資料

マウス骨髄の多染性赤血球における不純物を添加したデスロラタジン原薬の小核誘発性を検討した[2.6.7.17.C.8 項]。

ICR マウス（各群雌雄各 12 又は 16 匹）に不純物を添加したデスロラタジン原薬（　　不純物A*　　：[redacted]%、開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物：[redacted]%～[redacted]%を含有）を12.5、25又は50 mg/kg/日の用量で1日1回2日間腹腔内投与した。陰性対照群には0.4% MC を、陽性対照群にはシクロフォスファミド（40又は50 mg/kg/日）を同様に投与した。最終投与の24及び48時間後に、各雌雄各5匹から採取した骨髄の多染性赤血球を検査した。なお、本試験の投与量は、デスロラタジンのマウス小核試験（P-6912）の成績[2.6.6.4.2.1 項]を参考に同じ用量を設定した。

25及び50 mg/kg/日群で一般状態の変化（自発運動の低下、半眼、粗毛、円背位、努力性呼吸）がみられ、50 mg/kg/日群の雄1例及び雌2例が死亡した。また、多染性赤血球／正染性赤血球比の低下が認められ、骨髄での細胞毒性及び本薬による曝露が示唆された。

不純物を添加したデスロラタジン原薬では、小核を有する多染性赤血球の頻度増加は認められなかった。陽性対照では、小核を有する多染性赤血球の明らかな頻度増加が認められた。

以上、マウスの小核試験において、骨髄毒性が認められる用量まで検討したが、製剤に規格設定した限度値を超える不純物（　　不純物A*　　）を含むデスロラタジン原薬に小核誘発性は認められなかった。

2.6.6.8.4　ロラタジンの反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験

ロラタジンの毒性試験で主要活性代謝物のデスロラタジンの曝露量が確認されていることから、デスロラタジンの毒性評価の参考として、ロラタジンを用いたラット及びサルの反復投与毒性試験、マウス及びラットのがん原性試験、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験の概要を、ロラタジン10mg 錠承認時資料概要から抜粋して以下に示した。

2.6.6.8.4.1　ロラタジンのラット3ヵ月間経口投与試験（P-4964及び ESN2/[redacted]1709）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－7及び二－8

ラットに8、32及び128 mg/kg/日を3ヵ月間強制経口投与した結果、8 mg/kg/日以上の群で肺の泡沫状組織球増殖、32 mg/kg/日以上の群で腎尿細管上皮の空胞化、雌全例が死亡又は切迫屠殺された128 mg/kg/日群では、多数の臓器に泡沫状組織球増殖及び細胞質の空胞化がみられ、リン脂質症を示唆する変化と考えられた。また、主に128 mg/kg/日群では消化管拡張がみられ、抗コリン作用によるものと考えられた。その他、32 mg/kg/日以上の群では小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの変化は、いずれも4週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。128 mg/kg/日群では雌の全例が死亡又は切迫屠殺され、臨床検査及び病理組織学的検査の変化も雌で強かった。この性差は、活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度が雌でより高い値を示したことに関連しているものと考えられた。以上、低用量群（8 mg/kg/日）から本薬による変化がみられたため、本試験の無毒性量は8 mg/kg/日未満と判断した。

別途、ラットに0.2、0.5及び1.0 mg/kg/日を3ヵ月間強制経口投与しても異常はみられなかった。したがって、本試験の無毒性量は1.0 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.8.4.2　ロラタジンのラット6ヵ月間経口投与試験（P-4985）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－9

ラットに4、16及び72 mg/kg/日を6ヵ月間混餌経口投与した結果、4 mg/kg/日以上の群で小葉中心性肝細胞肥大がみられた。16 mg/kg/日以上の群で肝細胞質の空胞化、切迫屠殺例がみられた72 mg/kg/日群では多数の臓器に泡沫状組織球増殖及び細胞質の空胞化がみられ、リン脂質症を示唆する変化と考えられた。72 mg/kg/日群では白脾髄及びリンパ節の萎縮、精巣の萎縮及び精子形態異常、子宮萎縮、膣の発情休止を示唆する変化、ネフローゼ等、リンパ組織、雌雄生殖器及び腎

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

臓への影響が認められた。72 mg/kg/日群でみられた変化のうち肝臓及び生殖器以外の変化は雌で強くみられ、活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度は雌でより高値を示した。以上、低用量群（4 mg/kg/日）から本薬による変化がみられたため、本試験の無毒性量は4 mg/kg/日未満と判断した。

2.6.6.8.4.3　ロラタジンのラット12ヵ月間経口投与試験（P-5114及び P-5200）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－10及び二－11

ラットに2、8及び32 mg/kg/日を12ヵ月間混餌経口投与した結果、2 mg/kg/日以上の群で精巣の萎縮、精子低形成又は無形成、8 mg/kg/日以上の群で小葉中心性の肝細胞肥大を伴う脂質症、32 mg/kg/日群で体重増加抑制、肺胞内の泡沫細胞、肝臓の顆粒状の細胞質、精巣間細胞の増殖等がみられた。

別途、ラットに0.2、0.5及び1.0 mg/kg/日を12ヵ月間混餌経口投与したが、雄の生殖器に本薬投与による変化は認められなかった。したがって、本試験の無毒性量は1.0 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.8.4.4　ロラタジンのサル3ヵ月間経口投与試験（P-4926）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－12

カニクイザルに8、24及び72 mg/kg/日を3ヵ月間強制経口投与した結果、72 mg/kg/日群で本薬投与による明らかな変化がみられた。主な変化としては、本薬の抗コリン作用によると考えられる散瞳、リン脂質症を示す末梢血リンパ球の空胞化、心電図の変化（QRS 間隔の延長）であった。本試験の無毒性量は24 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.8.4.5　ロラタジンのサル6ヵ月間経口投与試験（P-5014）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－13

カニクイザルに4、16及び72 mg/kg/日を6ヵ月間強制経口投与した結果、16 mg/kg/日以上の群で肝臓の顆粒状細胞質及び細胞質の好酸性又は透明小滴がみられ、72 mg/kg/日群ではさらに散瞳及び心電図の変化（QRS 間隔の延長）、肺胞内泡沫細胞充満及びリンパ系組織の活性低下又は萎縮が認められた。したがって、本試験の無毒性量は4 mg/kg/日と推定された。

2.6.6.8.4.6　ロラタジンのサル17ヵ月間経口投与試験（P-5167）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－14

カニクイザルに4、12及び40 mg/kg/日を17ヵ月間強制経口投与した結果、12及び40 mg/kg/日群の各1例で下垂体前葉の細胞質に空胞化がみられた。したがって、本試験の無毒性量は4 mg/kg/日と判断した。

Confidential

2.6.6.8.4.7　ロラタジンの反復経口投与毒性試験の総括

ラット反復投与試験では、本薬投与により主としてリン脂質症を示唆する変化及び雄生殖器への影響が認められた。

一般的に、amphiphilic な性質をもつ（化学構造上、親水性と疎水性の両方の性質を有する）薬物の多くは、動物実験でリン脂質症の発生が報告されている。本薬のラット反復投与試験では、病理組織学的にリン脂質症を示唆する所見である泡沫状組織球増殖又は細胞質空胞化がみられた。これらの所見は、致死量である72 mg/kg/日以上の群では多数の組織／臓器で認められ、8～32 mg/kg/日群では肺及び肝臓で観察されたが、1 mg/kg/日群では認められなかった。また、休薬によりこれらリン脂質症を示唆する変化は回復した。さらに、リン脂質症の発現を精査し、その安全性を確認するため、ヒトの推定臨床投与量を含む用量である0.2～1 mg/kg/日（推定臨床投与量の1～5倍）をラットに3ヵ月間投与した後、電子顕微鏡により各組織の超微細構造を観察したが、リン脂質症を示唆する変化はみられなかった。

雄生殖器への影響として、精巣の萎縮、精子低形成又は無精子等の変化が認められた。これらの変化は、投与期間の延長に伴ってより低用量でみられ、12ヵ月間投与試験での雄生殖器に対する無毒性量は1 mg/kg/日であった。雄生殖器への影響は、ラット Segment I 試験でも観察され、64 mg/kg/日群で受精率の減少がみられているが、休薬により回復する可逆的な変化であった。これらの変化の発生原因は明らかではないが、文献調査ではラット雄生殖器への影響は他の抗ヒスタミン剤でも報告されている。なお、本薬により長期試験であるラット2年間投与がん原性試験の4 mg/kg/日群では、雄生殖器への影響は認められなかった。また、マウス18ヵ月間投与がん原性試験及びサル17ヵ月間経口投与試験では、40 mg/kg/日群まで投与しても雄の生殖器への影響は認められず、ラットに特異的な変化と判断した。

その他、主として死亡がみられる高用量で、本薬の抗コリン作用によると考えられる消化管の拡張、リンパ系組織の萎縮、雌の生殖器の変化もみられたが、12ヵ月間投与試験では32 mg/kg/日まで投与してもこれらの変化は認められなかった。

カニクイザル反復投与試験では、72 mg/kg/日群で、リン脂質症を示唆する変化として、末梢血中に空胞を含むリンパ球の増加がみられた。しかし、カニクイザルにみられた変化はラットに比べて弱いものであった。カニクイザルでもリン脂質症を示唆する変化がみられたため、ヒト推定臨床投与量に近い用量での安全性を確認する目的で、0.4～2.4 mg/kg/日（推定臨床投与量の2～12倍）をカニクイザルに3ヵ月間投与して電子顕微鏡により各組織の超微細構造を観察したが、リン脂質症を示唆する変化はみられなかった。さらに、健常男子成人に40 mg/日（推定臨床投与量の4倍）を3ヵ月間経口投与して末梢血リンパ球の超微細構造を電子顕微鏡により観察したが、リン脂質症を示唆する変化は何ら認められなかった。

その他、最高用量の72 mg/kg/日群で、本薬の抗コリン作用によると考えられる散瞳及び結腸拡張、心電図の QRS 間隔の延長がみられたが、17ヵ月間投与試験の40 mg/kg/日ではいずれの変化も認められなかった。

C Confidential

2.6.6.8.4.8　ロラタジンのマウスがん原性試験（P-5111）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－26

マウスに4、12及び40 mg/kg/日を18ヵ月間混餌経口投与した。その結果、40 mg/kg/日群の雄に肝細胞腺腫の発現頻度の軽度な増加がみられ、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発現頻度に有意（$p<0.05$）な増加がみられた。また、非腫瘍性病変として12 mg/kg/日以上の群に小葉中心性肝細胞肥大、40 mg/kg/日群に肝過形成の発現頻度の増加がみられた。雌では本薬投与に関連した腫瘍性及び非腫瘍性病変は認められなかった。

2.6.6.8.4.9　ロラタジンのラットがん原性試験（P-5155）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－27

ラットに4、10及び25 mg/kg/日を2年間混餌経口投与した。その結果、10 mg/kg/日群の雄及び25 mg/kg/日群の雌雄に肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発現頻度の有意（$p<0.05$）な増加がみられた。非腫瘍性病変として、4 mg/kg/日以上の群に肝細胞空胞化、10 mg/kg/日以上の群で小葉中心性肝細胞肥大、肝臓の変異細胞巣、海綿状変性及び過形成の発現頻度の増加がみられた。

2.6.6.8.4.10　ロラタジンのがん原性についての考察

上記のとおり、げっ歯類で肝細胞腫瘍の発生頻度（肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発現頻度）の増加がみられたが、以下の理由からヒトへの発がんの危険性はないものと判断した。

(1) がん原性試験では、マウス及びラットとも本薬投与による死亡率の上昇はなく、対照群にみられない稀なタイプの腫瘍は発現しなかった。また、悪性腫瘍の発生頻度の増加、腫瘍発生の早期化はなく、担癌動物数の増加は認められなかった。

(2) 遺伝毒性試験では、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性はみられず、肝 DNA に対する損傷性及び肝 DNA 付加体形成も認められなかった。

(3) げっ歯類を用いて肝薬物代謝酵素の誘導を検討したところ、フェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素誘導（CYP2B2及び2B1）がみられたが、その程度はロラタジンの方が有意に弱かった。

(4) カニクイザルにおける17ヵ月間経口投与毒性試験では、肝薬物代謝酵素の誘導を示唆する肝重量の増加又は小葉中心性肝細胞肥大は認められなかった。また、非腫瘍性増殖性病変及び腫瘍性病変の発生も観察されなかった。

2.6.6.8.4.11　妊娠前及び妊娠初期投与試験（D-23655）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－16

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、2、10及び50 mg/kg/日を経口投与した。その結果、親動物では50 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の減少、交尾確認までの日数の延長、雄の交尾

Confidential

率及び授精率の軽度な減少がみられたが、雌の生殖能力に異常はみられなかった。胎児にはいずれの群においても何ら異常はみられなかった。

2.6.6.8.4.12　器官形成期投与試験（D-23656及び P-4957）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－17及び二－18

ラット胎児器官形成期投与試験では、2、10及び50 mg/kg/日を経口投与した。その結果、母動物では50 mg/kg/日群でるい痩、脱水状態、体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、1例が分娩困難により死亡した。胎児では50 mg/kg/日群で体重減少及び骨化遅延がみられたが、外形、内臓及び骨格に異常はみられなかった。F_1又はF_2出生児では50 mg/kg/日群で出生時体重の減少又は離乳後の体重増加抑制、10及び50 mg/kg/日群で生後0日死亡児数の増加及び生後4日生存率の減少が認められたが、F_1出生児の生殖能力には異常はみられなかった。2 mg/kg/日群では異常は認められなかった。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、16、48及び96 mg/kg/日を経口投与したが、いずれの群においても母動物及び胎児に異常はみられなかった。

2.6.6.8.4.13　周産期及び授乳期投与試験（D-23657）

ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料二－19

ラット周産期及び授乳期投与試験では、2、8及び32 mg/kg/日を経口投与した。その結果、母動物では32 mg/kg/日群で巣作り及び哺育行動の低下、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、2例では胎児の全例を娩出できなかった。F_1出生児では、32 mg/kg/日で生後0日死亡児数の増加、体重減少及び生後4日生存率の減少、一般状態の変化、毛生の遅延、正向反射及び聴覚機能発達の遅延がみられたが、生殖能力には異常はみられなかった。F_2出生児の生存率、体重、生後発育に異常はみられなかった。

C Confidential

2.6.6.9　考察及び結論

デスロラタジンの毒性を、単回投与（急性）毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験により評価した。なお、ロラタジンの毒性試験で主要活性代謝物のデスロラタジンの曝露量が確認されていることから、ロラタジンの一部毒性試験をデスロラタジンの毒性評価に用いた。デスロラタジン及びロラタジンの主な毒性試験における全身曝露量及び臨床曝露量との比を[表2.6.6: 2]に示した。

表 2.6.6: 2　　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動物及びヒトのデスロラタジンの全身曝露量

動物種	試験 （報告書番号）	投与経路 投与量 (mg/kg/日)	性	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)	ヒトの曝露量 との比
デスロラタジンを反復経口投与した試験					
ラット	2週間投与試験 (P-6526)	経口（強制） 無毒性量：8	雄 雌	1882 2976	40 63
ラット	1ヵ月間投与試験 (P-6965)	経口（強制） 無毒性量：3	雄 雌	506 1619	11 34
ラット	3ヵ月間投与試験 (P-6973)	経口（強制） 無毒性量：3	雄 雌	1950 1890	41 40
ラット （妊娠）	胚・胎児試験 (P-6922)	経口（強制） 無毒性量：6	雌	7875	166
ウサギ （妊娠）	胚・胎児試験 (P-6802)	経口（強制） 無毒性量：30	雌	4087	86
サル	2週間投与試験 (P-6527)	経口（強制） 無毒性量：6.5	雌雄 合算	5112	108
サル	1ヵ月間投与試験 (P-6974)	経口（強制） 無毒性量：12	雌雄 合算	10388	219
サル	1ヵ月間投与試験 (P-6975)	経口（強制） 無毒性量：12	雌雄 合算	16002	338
サル	3ヵ月間投与試験 (P-6976)	経口（強制） 無毒性量：6	雌雄 合算	11623	245
マウス	がん原性試験 (SN[redacted]255)	経口（混餌） 最高用量：96	雌	51400	1084
ヒト	反復投与 PK 試験 (P191試験)	推奨臨床用量： 5.0 mg/日	男女 合算	47.4[a]	
ロラタジンを反復経口投与した試験（ロラタジン10mg 錠承認時の添付資料番号）					
ラット	12ヵ月間投与試験 （ニ－11）(P-5200)	経口（混餌） 無毒性量：1	雄	122[b]	2.6
サル	17ヵ月間投与試験 （ニ－14）(P-5167)	経口（強制） 無毒性量：4	雌雄 合算	3632[c]	77
マウス	がん原性試験 （ニ－26）(P-5111)	経口（混餌） 最高用量：40	雄	1861[b]	39
ラット	がん原性試験 （ニ－27）(P-5155)	経口（混餌） 最高用量：25	雄	7017[b]	148

a：定常状態での平均値[2.7.2.2.1.1.1 項]
b：別途実施した TK 試験成績（D-25201及び D-25200、添付資料ヘ－22及びヘ－23）からの推定値
c：比較対照にロラタジンを用いたデスロラタジンのサルの3ヵ月間投与試験成績（P-6976）からの推定値

Confidential

単回投与（急性）毒性

デスロラタジンを単回経口投与した際の概略の致死量は、マウスで500 mg/kg、ラットの雄で250 mg/kg、雌で500 mg/kg であり（P-6771）[2.6.6.2.1 項]（P-6769）[2.6.6.2.4 項]、推奨臨床用量の5 mg/日（ヒトの体重を50 kg とした場合の0.1 mg/kg に相当）に比較して著しく高く、それぞれ5000、2500及び5000倍に相当した。

カニクイザルを用いた漸増経口投与試験（P-6808）[2.6.6.2.6 項]において、23.5 mg/kg 以上の投与で嘔吐がみられた。嘔吐がみられなかった用量（11.75 mg/kg）は推奨臨床用量（0.1 mg/kg/日）の118倍に相当した。同用量で実施した TK 試験（P-6815）[2.6.6.2.6 項]での曝露量（C_{max}）は366 ng/mL であったことから、嘔吐がみられなかった用量でのサルの曝露量は推奨臨床用量をヒトに反復投与（P191試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]した際の C_{max}（4.21 ng/mL）の約87倍に相当した。

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

反復投与毒性

<u>デスロラタジンとロラタジンとの毒性比較</u>

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

ラットの3ヵ月間投与毒性比較試験（P-6973、投与量：本薬3、30、60及び120 mg/kg/日、ロラタジンの120 mg/kg/日）[2.6.6.3.4 項]では、デスロラタジンの60 mg/kg/日の投与で、ロラタジンの120 mg/kg/日群と同様のデスロラタジンの曝露量（AUC）が得られた[表2.6.6: 3]。ロラタジンを投与した際の血漿中デスロラタジン濃度はロラタジン濃度より明らかに高かった。

デスロラタジン投与群の剖検前までの検査では、主な毒性変化として、死亡、体重増加量及び摂餌量の減少、抗コリン作用に関連する糞便の変化（糞塊の増大、糞塊数の減少あるいは無便）、血中ヘマトクリット、ヘモグロビンあるいは赤血球数の増加、好酸球数の減少、血清中 ALT あるいは AST、尿素窒素の増加、アルブミンの減少、トリグリセリドの変化（減少及び増加）、尿量の増加、尿浸透圧及び尿 pH の低下がみられた[表2.6.6: 3]。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度はデスロラタジンの60 mg/kg/日群とロラタジンの120 mg/kg/日群とで類似していた。

Confidential

表 2.6.6: 3　　ラットの 3 ヵ月間投与毒性比較試験における剖検前の検査成績の概要

被験物質	デスロラタジン						ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		60		120		120	
性/動物数	雄10	雌10	雄10	雌10	雄10	雌10	雄10	雌10
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL、9週）								
デスロラタジン	NE	NE	34500	69200	NC	NC	37800	64200
ロラタジン	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3940	5990
死亡/切迫屠殺例数	0	0	0	[6]	[9]	[10]	0	[6]
体重（%）[a]	553 g	291 g	[-17*]	[-23*]	[-51]	NE	[-16*]	[-21*]
摂餌量（%）[a]	27.1 g	18.4 g	[-8*]	[-29*]	[-41]	NE	-7	[-26*]
一般状態（発現例数）								
糞塊の増大	0	0	[10]	[9]	[10]	[10]	[10]	[10]
糞塊数の減少	0	0	[10]	[10]	[10]	[10]	[7]	[10]
無便	0	0	1	1	1	0	0	[3]
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査（平均値）								
赤血球数（$10^6/mm^3$）	8.47	7.72	8.47	[8.63*]	7.93	NE	8.54	[8.75*]
ヘモグロビン（g/dL）	15.4	14.7	15.3	[16.3*]	14.5	NE	15.0	15.7
ヘマトクリット（%）	47.5	45.9	47.8	[51.2*]	45.7	NE	47.5	[50.9*]
好酸球数（$10^3/mm^3$）	0.20	0.13	0.16	[0.06*]	0.12	NE	[0.12*]	[0.07]
血清生化学的検査（平均値）								
AST（U/L）	85	85	73	[136*]	193	NE	73	113
ALT（U/L）	36	38	41	44	81	NE	45	30
尿素窒素（mg/dL）	14	16	14	[29*]	[41]	NE	16	[30*]
トリグリセリド（mg/dL）	65	38	[18*]	[66]	[2]	NE	[17*]	[19*]
アルブミン（g/dL）	4.4	5.2	4.9*	[4.5]	4.2	NE	5.1*	[4.6]
尿検査（平均値）								
24時間尿量（mL）	15.4	15.7	[23.5*]	18.9	[34.0]	NE	[25.0*]	[31.3*]
浸透圧	1143	738	[655*]	[323*]	[460]	NE	[510*]	[417*]
酸性尿（pH 6の例数）	0	0	0	[1]	[1]	NE	0	[2]

主に投与 13 週の検査成績を抜粋した（詳細は[2.6.7.7.C 項]参照）。
NE = 実施せず、NC = 算出せず（ほとんどの動物が死亡したため）、- = 特記すべき所見なし
[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
* = $p<0.05$（Dunnett 検定）
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。

デスロラタジン投与群の病理組織学的検査では、諸臓器及び組織に細胞質の空胞化がみられ、リン脂質症と考えられた [表2.6.6: 4]。加えて、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）、腎臓（尿細管の細胞壊死、拡張あるいは円柱）、筋肉（筋線維変性、筋線維化あるいは単核細胞浸潤）、雌性生殖器（子宮成熟遅延）、雄性生殖器（精巣精子低形成、精巣上体精子減少あるいは内腔細胞残屑）に変化がみられた[表2.6.6: 5]。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度もデスロラタジンの60 mg/kg/日群とロラタジンの120 mg/kg/日群とで類似していた。

Confidential

表 2.6.6: 4　　ラットの 3 ヵ月間投与毒性比較試験においてリン脂質症を示唆する空胞化がみられた主な組織と発現例数

被験物質		デスロラタジン						ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		60		120		120	
性/動物数		雄10	雌10	雄10	雌10	雄10	雌10	雄10	雌10
空胞化がみられた主な組織[a]（発現例数）									
眼	毛様体マクロファージ	0	0	0	1	6	8	0	0
	眼窩周囲筋線維	0	0	6	10	10	10	5	10
	網膜色素上皮	0	0	0	5	5	5	0	3
脳	脈絡叢	0	0	0	9	10	10	0	9
下垂体	前葉	0	0	1	10	9	10	2	10
気管	上皮	0	0	8	7	10	10	5	10
	マクロファージ	0	0	0	2	1	8	0	4
肺	上皮	0	0	7	7	8	10	4	10
	肺胞マクロファージ	0	0	10	10	10	10	8	10
食道	筋線維及び間質組織	0	0	3	9	7	10	1	10
胃	筋線維	0	0	0	6	9	10	0	7
小腸	筋線維	0	0	0	4	3	7	0	4
	十二指腸、ブルンナー腺	0	0	0	5	7	7	0	5
	固有層マクロファージ	0	0	0	2	6	10	0	3
大腸	筋線維	0	0	0	2	8	8	0	2
甲状腺	上皮及び C 細胞	0	0	0	7	10	8	0	9
上皮小体	主細胞	0	0	0	6	9	7	0	9
副腎	皮質細胞	0	0	0	2	7	10	0	6
顎下腺	腺房	0	0	0	5	3	7	0	1
	導管上皮	0	0	0	9	10	10	0	10
舌下腺	腺房	0	0	0	8	9	10	0	10
	導管上皮	0	0	0	9	10	10	0	10
耳下腺	腺房	0	0	0	2	9	10	0	7
	導管上皮	0	0	0	7	10	10	0	10
肝臓	小葉中心性肝細胞	0	0	6	9	10	10	2	10
	胆管上皮	0	0	7	10	10	10	6	10
	クッパー細胞	0	0	0	1	10	9	0	9
	小葉中心帯肝細胞	0	0	8	0	2	0	9	0
膵臓	腺房細胞	0	0	0	2	8	5	0	3
	導管上皮	0	0	6	5	10	10	0	9
胸腺	マクロファージ	0	0	3	9	10	10	0	8
リンパ節	マクロファージ	0	0	5	10	10	10	2	10
脾臓	マクロファージ	0	0	0	10	10	10	1	10
腎臓	上皮	0	0	10	10	10	10	9	10
膀胱	上皮	0	0	0	5	10	9	2	8
	筋線維	0	0	0	4	10	9	0	5
心臓	筋線維及び間質組織	0	0	0	3	8	10	0	6
	筋線維、心底部	0	2	1	8	6	3	4	9
舌	筋線維及び間質組織	0	0	0	9	10	10	0	9
骨格筋	筋線維及び間質組織	0	0	1	5	10	10	0	5
骨（付着筋）	筋線維	0	0	0	9	10	10	0	9
皮膚	毛包上皮	0	0	1	8	10	10	0	6
	筋線維	0	0	2	9	10	10	0	9
乳腺	上皮	0	0	0	9	0	10	0	9
骨髄	マクロファージ	0	0	0	3	9	10	0	7
精巣	セルトリ細胞	8	NA	6	NA	1	NA	10	NA
精巣上体	上皮	1	NA	10	NA	10	NA	10	NA
前立腺	上皮	0	NA	1	NA	9	NA	1	NA
精嚢	上皮	1	NA	7	NA	10	NA	5	NA
卵巣	黄体	NA	0	NA	9	NA	10	NA	10
	他の生殖索－間質組織	NA	0	NA	9	NA	10	NA	10
子宮	上皮	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
	子宮内膜マクロファージ	NA	0	NA	9	NA	10	NA	9
	子宮筋層	NA	0	NA	5	NA	10	NA	6
膣	マクロファージ	NA	0	NA	4	NA	10	NA	8
	筋線維	NA	0	NA	5	NA	8	NA	10
	膣上皮	NA	0	NA	2	NA	9	NA	8

a：各投薬群で細胞質空胞化が半数以上の動物にみられた組織を示した（詳細は[2.6.7.7.C 項]参照）。

C Confidential

表 2.6.6: 5　　ラットの 3 ヵ月間投与毒性比較試験において肝臓、腎臓、筋肉、雌性及び雄性生殖器にみられた病理組織学的変化の概要

被験物質		デスロラタジン						ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		60		120		120	
性/動物数		雄10	雌10	雄10	雌10	雄10	雌10	雄10	雌10
病理組織学的検査（発現例数）									
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	10 +～++	8 ±～++	9 ±～+	10 ±～+	10 ++	10 ±～++
腎臓	尿細管細胞壊死	2 ±	0	6 ±	6 ±	9 ±	6 ±	5 ±	7 ±
	尿細管細胞拡張	1 ±	0	0	2 ±～+	3 ±～++	2 ±	1 ±	2 +
	円柱	2 ±	0	8 ±～+	1 ±	1 ±	1 ±	8 ±	0
骨格筋	筋線維変性	0	0	0	3 ±	7 ±～+	8 ±～+	0	3 ±～+++
	間質組織線維化	0	0	0	0	0	4 +	0	1 +
	間質組織単核細胞浸潤	0	0	0	5 ±	9 ±～+	10 ±～++	0	4 ±～++
子宮	成熟遅延	NA	0	NA	4 ±～++	NA	9 ±～+++	NA	8 ++
精巣	精子低形成	2 ±～++	NA	4 ±～++	NA	1 ±	NA	7 ±～++	NA
	内腔細胞残屑	1 ±	NA	7 ±～+	NA	1 ±	NA	9 ±～+	NA
精巣上体	精子減少	1 ++	NA	1 ++	NA	3 ±～+	NA	5 +～+++	NA
	内腔細胞残屑	1 ±	NA	9 ±～+	NA	9 ±～+	NA	9 +～++	NA

詳細は[2.6.7.7.C 項]参照。

サルの3ヵ月間投与毒性比較試験（P-6976、投与量：本薬6、12及び18 mg/kg/日、ロラタジンの22 mg/kg/日）[2.6.6.3.8 項]では、5週間の投与で明らかな毒性変化が認められなかったことから、投与6週から高用量群の投与量を18 mg/kg/日から24 mg/kg/日に、ロラタジン対照群の投与量を22 mg/kg /日から72 mg/kg/日にそれぞれ増量した。デスロラタジンの24 mg/kg/日の投与で、ロラタジンの72 mg/kg/日群と同様のデスロラタジンの曝露量が得られた[表2.6.6: 6]。ロラタジンを投与した際の血漿中デスロラタジン濃度はロラタジン濃度より明らかに高かった。

剖検前までの検査では、デスロラタジン投与群における主な毒性変化として、糞便の変化（糞塊数減少、無便）、腹部膨満、円背位、血清コレステロール及び ALP の減少がみられた。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度はデスロラタジンの18/24 mg/kg/日群とロラタジンの22/72 mg/kg/日群とで類似していた。

C Confidential

表 2.6.6: 6　　サルの 3 ヵ月間投与毒性比較試験における剖検前の検査成績の概要

被験物質	デスロラタジン						ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		12		18/24		22/72	
性/動物数	雄4	雌4	雄4	雌4	雄4	雌4	雄4	雌4
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL、9週）								
デスロラタジン（雌雄合算）	NE		21631		54346		65379	
ロラタジン（雌雄合算）	NE		NE		NE		753	
死亡/切迫屠殺例数	0	0	0	0	0	0	0	[1]
体重（%）	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（%）	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（発現例数）								
糞塊数の減少	0	0	0	0	[4][a]	[2][a]	[1][a]	[3][a]
無便	0	0	0	1	[4][a]	[3][a]	[2][a]	[2][a]
腹部膨満	0	0	0	0	[1]	0	[1]	[2]
円背位	0	0	0	0	[1]	0	[1]	[1]
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図/生理学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査（平均値）								
ALP（U/L）	1071	382	808	417	[416]	291	[504]	331
コレステロール（mg/dL）	118	104	122	105	[93]	113	[89]	[82]
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

主に投与 13 週の成績を抜粋した（詳細は[2.6.7.7.G 項]参照）。
NE = 実施せず、 - = 特記すべき所見なし
[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：投与量を増量した後、糞塊数の減少及び無便が観察された。

デスロラタジン投与群の病理組織学的検査では、諸臓器及び組織に細胞質の空胞化がみられ、リン脂質症と考えられた[表2.6.6: 7]。同様の変化がロラタジン投与群にも認められ、その発現頻度及び程度もデスロラタジンの18/24 mg/kg/日群とロラタジンの22/72 mg/kg/日群とで類似していた。

以上、ラット及びサルの3ヵ月間投与毒性比較試験で、同様のデスロラタジンの曝露量が得られたデスロラタジン投与群とロラタジン投与群で認められた毒性変化は同様であり、その発現頻度及び程度は類似していた。したがって、デスロラタジンに特異的な毒性変化はなく、ロラタジンがデスロラタジンの毒性所見を消去させることもなく、デスロラタジンの曝露量に基づいて比較すると、デスロラタジンとロラタジンの毒性プロファイルに質的及び量的な差異は認められなかった。

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

Confidential

表 2.6.6: 7　　サルの 3 ヵ月間投与毒性比較試験においてリン脂質症を示唆する空胞化がみられた組織と発現例数

被験物質		デスロラタジン						ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		12		18/24		22/72	
性/動物数		雄4	雌4	雄4	雌4	雄4	雌4	雄4	雌4
病理組織学的検査（発現例数）									
気管	上皮	0	0	0	0	2	1	1	3
肺	上皮	0	0	1	1	4	3	2	4
	肺胞マクロファージ	0	1	0	0	4	3	3	1
胃	筋線維	0	0	0	0	1	3	1	1
小腸	筋線維	0	0	0	0	0	0	0	2
	固有層マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
大腸	筋線維	0	0	0	0	1	1	0	0
唾液腺	腺房	0	0	0	0	0	0	1	0
	導管上皮	0	0	0	2	4	4	4	4
肝臓	胆管上皮	0	0	0	0	1	1	1	1
膵臓	腺房細胞	0	0	0	0	0	0	1	1
	導管上皮	NE	0	0	0	0	1	1	1
胸腺	マクロファージ	0	0	0	NE	1	0	1	0
リンパ節	マクロファージ	0	0	0	NE	1	0	2	1
脾臓	マクロファージ	0	0	0	NE	1	0	0	2
骨格筋	筋線維	0	0	0	NE	1	0	1	2
骨（付着筋）	筋線維	0	0	0	0	1	0	1	2
皮膚	筋線維	0	0	0	0	0	0	1	3
乳腺	筋線維	0	0	0	0	0	0	1	2
骨髄	マクロファージ	0	0	0	0	1	1	1	1

詳細は[2.6.7.7.G 項]参照。

長期反復投与毒性

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

ロラタジンを用いたラット及びサルの6～17ヵ月間投与毒性試験（P-4985、P-5114、P-5200、P-5014、P-5167）において、長期投与による新たな毒性変化はみられなかった[2.6.6.8.4.2 項] [2.6.6.8.4.3 項] [2.6.6.8.4.5 項] [2.6.6.8.4.6 項]。ラットの試験では、投与期間の延長に伴ってより低用量で雄性生殖器に種特異的な影響がみられ、無毒性量を投与した際のデスロラタジンの曝露量はヒトに推奨臨床用量（5 mg）を投与した際の曝露量の2.6 倍に相当した。サルの試験では、無毒性量における曝露量は臨床曝露量の77倍に相当し [表2.6.6: 2] 、デスロラタジンの広い安全域を確認した。

遺伝毒性

デスロラタジンの遺伝毒性について､細菌を用いた復帰突然変異試験（P-6609）[2.6.6.4.1.1 項]､

Confidential

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（P-6692）[2.6.6.4.1.2 項]及びマウス小核試験（P-6912）[2.6.6.4.2.1 項]により検討した。その結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、デスロラタジンに遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

がん原性

デスロラタジンを用いたマウス2年間投与がん原性試験（SN[redacted]255、投与量；雄：4、16及び48 mg/kg/日、雌：10、32及び96 mg/kg/日）[2.6.6.5.2 項]を実施した。高用量（雄48 mg/kg/日、雌96 mg/kg/日）群では多数の死亡が観察されたことから、最大耐量を超えていると考えられた。最大耐量を超える用量まで投与した本がん原性試験において、がん原性を示唆する変化は認められなかった。なお、最高用量（96 mg/kg/日）での曝露量は臨床曝露量の1084倍に相当した[表2.6.6: 2]。

デスロラタジンを用いたラットのがん原性試験を実施していないが、ロラタジンを用いて実施したラットがん原性試験でデスロラタジンの十分な曝露量が得られていることから、同試験の成績を利用可能と考えた。ロラタジンを用いて実施したラットのがん原性試験（P-5155）で、ヒトでのがん原性を示唆する変化は認められなかった[2.6.6.8.4.9 項]。最高用量を投与した際のデスロラタジンの曝露量は臨床曝露量の148倍に相当した[表2.6.6: 2]。

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

生殖発生毒性

雌雄ラットを用いたデスロラタジンの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（P-6891、投与量：6、12及び24 mg/kg/日）[2.6.6.6.1.2 項]では、雌には交配前14日から妊娠7日まで、雄には交配前28日から交配期間終了（合計43～49日間）まで1日1回経口投与した。全投薬群で抗コリン作用に関連する変化、24 mg/kg/日群で雌の体重増加抑制及び摂餌量減少、着床前死亡の増加を伴う着床数及び生存胚数の減少がみられた。本試験における雌雄生殖毒性についての無毒性量は12 mg/kg/日と考えられた。同用量での曝露量は、ラットの2週間投与試験（P-6526）の成績に基づいて推定すると約3600 ng·hr/mL であり、ヒトに推奨臨床用量（5 mg）を投与した際の曝露量の76倍に相当した。親動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）についての無毒性量は雌及び雄でそれぞれ12及び24 mg/kg/日と考えられた。

ラットの3ヵ月間投与試験（P-6973）で雄性生殖器に変化がみられたことから、雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN[redacted]552、投与量：3、12及び40 mg/kg/日）[2.6.6.6.1.3 項] を実施し、デスロラタジンを交配開始の70日前から交配期間終了後（合計106～108日間）まで1日1回経口投与した際の雄性生殖器に及ぼす影響を検討した。3 mg/kg/日以上の群で精子数の

Confidential

減少、運動精子率の低下、精巣及び精巣上体の病理組織学的変化がみられ、加えて、12及び40 mg/kg/日群では精巣及び精巣上体の重量減少、受胎率の低下、交尾した雌で着床数及び生存胚数の減少もみられた。精巣の変化の病理組織学的特徴は精細管変性（多核巨細胞、精子形成上皮小滴、精子形成上皮の変化、精子細胞停滞、萎縮）であり、精巣上体では精子減少、細胞残屑、上皮の空胞化及び過形成がみられた。休薬により、精子数、精子の形成及び運動、病理組織学的変化及び受胎能に回復傾向が認められ、着床数及び生存胚数の減少は認められなかった。これらの雄性生殖器への影響は、ロラタジンをラットに反復投与した試験でも報告されている [2.6.6.8.4.2 項] [2.6.6.8.4.3 項] [2.6.6.8.4.7 項]。なお、デスロラタジンを用いたマウスの3ヵ月間投与用量設定試験（SN[redacted]253）及び2年間投与がん原性試験（SN[redacted]255）[2.6.6.5 項]並びにサルの3ヵ月間投与試験（P-6976）[2.6.6.3.8 項]では、雄性生殖器にデスロラタジンの投与に関連した変化はみられなかった。また、ロラタジンを用いたマウスの18ヵ月間投与がん原性試験（P-5111）[2.6.6.8.4.8 項]並びにサルの反復投与試験（P-5014、P-5167）[2.6.6.8.4 項]でも、ロラタジンの投与に関連した雄性生殖器への影響は観察されなかった。これらのことから、雄性生殖器の変化はラットに特異的な変化と考えられた。

ラットを用いたデスロラタジンの胚･胎児発生に関する試験（P-6922、投与量：6、24及び48 mg/kg/日）[2.6.6.6.2.2 項]において、24 mg/kg/日（臨床曝露量の667倍）以上の群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児に体重減少がみられた。同群では未骨化あるいは不完全骨化の発現頻度の増加がみられたが、胎児体重の減少でも示されるように、子宮内での胎児の成長遅延に関連した変化と考えられた。48 mg/kg/日（臨床曝露量の1039倍）まで投与しても、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生についての無毒性量は6 mg/kg/日と考えられた。同用量での曝露量は7875 ng·hr/mL であり、ヒトに推奨臨床用量を投与した際の曝露量の166倍に相当した。なお、胎児の体重減少及び骨化遅延は、ロラタジンを投与したラット胎児器官形成期投与試験（D-23656）[2.6.6.8.4.12 項]でも認められている。

ウサギを用いたデスロラタジンの胚・胎児発生に関する試験（P-6802、投与量：15、30及び60 mg/kg/日）[2.6.6.6.2.4 項]では、全投薬群の母動物で抗コリン作用に関連する変化、60 mg/kg/日（臨床曝露量の274倍）群で体重増加抑制及び摂餌量減少、吸収胚数のごく軽度の増加がみられたが、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。吸収胚数の増加は同群でみられた母動物毒性に関連する可能性も考えられた。母動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）及び胚・胎児発生についての無毒性量はいずれも30 mg/kg/日と考えられた。同用量での曝露量は4087 ng·hr/mL であり、ヒトに推奨臨床用量を投与した際の曝露量の86倍に相当した。

ラットを用いたデスロラタジンの出生前及び出生後の発生に関する試験（SN[redacted]117、投与量：3、9及び18 mg/kg/日）[2.6.6.6.3.2 項]では、主に9及び18 mg/kg/日群の母動物に抗コリン作用に関連する変化、18 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、9及び18 mg/kg/日群で軽度の低体重及び正向反射獲得の軽度遅延がみられ、正向反射獲得の遅延は低体重

C Confidential

に関連する変化と考えられた。また、18 mg/kg/日群で生存率の低下がみられたが、主に喰殺によるものであった。母動物への投与によるF_1世代の生殖及びF_2世代の発生に対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性（抗コリン作用に関連する変化を除く）についての無毒性量は9 mg/kg/日と考えられた。出生児の発生についての無毒性量は3 mg/kg/日と考えられ、同用量での曝露量は、ラットの胚・胎児発生に関する試験（P-6922）の成績に基づいて推定すると、約3900 ng·hr/mL であり、ヒトに推奨臨床用量を投与した際の曝露量の82倍に相当した。なお、出生児の生存率低下、低体重及び正向反射獲得の遅延は、ロラタジンを投与したラットの周産期及び授乳期経口投与試験（D-23657）[2.6.6.8.4.13 項] でも認められている。

代謝物の毒性

デスロラタジンはロラタジンの主要代謝物であり、ヒト及び動物でロラタジンの投与でみられていない代謝物はデスロラタジンの投与でも認められていない[2.6.4.5.1 項]。ヒトに放射能標識したデスロラタジンを投与したところ、循環血中に主要代謝物として3位水酸化体（3-OH-DL）のグルクロン酸抱合体が投与放射能の51%以上の曝露量で認められた。3-OH-DL のグルクロン酸抱合体と3-OH-DL の水酸化物のグルクロン酸抱合体（2種類）を除いて、投与放射能の10%を超える可能性がある代謝物は認められなかった。3-OH-DL（非抱合体）はヒトで投与放射能の4%以下の曝露量で認められた。3-OH-DL（非抱合体）のラット及びサルでの曝露量は投与放射能のいずれも1%未満であり、3-OH-DL グルクロン酸抱合体はラットで認められず、サルでの曝露量は4%未満あった。

細胞内への透過がより高いと考えられる非抱合体を用いて3-OH-DL の安全性薬理試験[2.6.2.4.6 項]を実施したところ、マウスの一般症状及び行動並びにラットの血圧及び心拍数に影響は認められなかった。また、3-OH-DL の遺伝毒性試験を実施したところ、細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]298）[2.6.6.8.2.1 項]及びマウス小核試験（SN[redacted]539）[2.6.6.8.2.2 項]の結果はいずれも陰性であり、3-OH-DL に遺伝毒性の懸念はないと考えられた。ロラタジンの臨床使用での安全性は既に確認されており（平成26年2月10日、ロラタジン製剤再審査報告書）、薬物動態試験（P00117試験）でデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した際の定常状態における3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の曝露量（AUC）はロラタジン10 mg を1日1回反復投与した際のそれぞれの AUC と類似した結果[2.7.2.2.1.2.4 項]が得られている。これらのことから、3-OH-DL（非抱合体及びグルクロン酸抱合体）の安全性上の懸念はほとんどないと考えられた。

不純物の毒性

デスロラタジンの原薬及び製剤で規格設定した不純物は、DS1（規格値[redacted]%以下）、DS2（同[redacted]%以下）及び　　不純物A*　　（同[redacted]%以下）であった[2.3.S.4.1 項] [2.3.P.5.1 項]。これらの不純物の安全性を確認するため、不純物を添加して規格値以上の不純物を含むデスロラタジン原薬を用いてラット及びサルの1ヵ月間反復経口投与試験（SN[redacted]234）（SN[redacted]235）[2.6.6.8.3.1 項]

* 新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

[2.6.6.8.3.3 項]、細菌を用いた復帰突然変異試験（SN[redacted]287）[2.6.6.8.3.5 項]及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（SN[redacted]241）[2.6.6.8.3.7 項]を実施した。

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

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

デスロラタジンの光毒性

デスロラタジンの光化学的特性として、表皮を透過する紫外線 A 及び可視光（320-700 nm）の波長域において吸収がほとんどない[2.3.S.3.1.1 項]ことから、経口投与されたデスロラタジンが光化学的に活性化される可能性は小さい。このため、デスロラタジンでの光毒性に関する非臨床試験は行っていない。また、本邦臨床試験前に海外 Periodic Safety Update Report (PSUR)を調査（2007年7月16日から2009年7月15日：1,686,633,408患者・日又は4,617,751患者・年、2009年7月16日から2011年7月15日：1,777,851,024患者・日又は4,867,491患者・年の推定患者）した結果、光線過敏性反応が4例及び光線性皮膚症が2例の報告であったことから、光線過敏性反応の頻度は低く、デスロラタジンでの光毒性の懸念は臨床使用上でも小さいと考えた。

C Confidential

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7　毒性試験概要表

MSD 株式会社

目次

頁
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 9
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 10
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧 12
2.6.7.5　単回投与毒性試験 15
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 17
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 18
2.6.7.7.A　ラットの2週間経口投与毒性比較試験 18
2.6.7.7.B　ラットの1ヵ月間経口投与毒性比較試験 21
2.6.7.7.C　ラットの3ヵ月間経口投与毒性比較試験 26
2.6.7.7.D　サルの2週間経口投与毒性比較試験 44
2.6.7.7.E　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験 47
2.6.7.7.F　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験 49
2.6.7.7.G　サルの3ヵ月間経口投与毒性比較試験 52
2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験 58
2.6.7.8.A　細菌を用いた復帰突然変異試験 58
2.6.7.8.B　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 63
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験 70
2.6.7.9.A　マウスの小核試験 70
2.6.7.10　がん原性試験 72
2.6.7.10.A　マウスの3ヵ月間経口投与用量設定試験 72
2.6.7.10.B　マウスの2年間経口投与がん原性試験 80
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 86
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 87
2.6.7.12.A　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 87
2.6.7.12.B　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 90
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 96
2.6.7.13.A　ラットの胚・胎児発生に関する試験 96
2.6.7.13.B　ウサギの胚・胎児発生に関する試験 98
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：ラットの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 100
2.6.7.15　幼若動物を用いた試験 104
2.6.7.16　局所刺激性試験 105

Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験 106
2.6.7.17.A　毒性発現の機序に関する試験 106
2.6.7.17.A.1　サルの嘔吐に関する7日間投与試験 106
2.6.7.17.A.2　サルの心血管系への影響に関する7日間投与試験 107
2.6.7.17.B　代謝物の毒性試験 108
2.6.7.17.B.1　代謝物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験 108
2.6.7.17.B.2　代謝物の毒性試験：マウスの小核試験 114
2.6.7.17.C　不純物の毒性試験 116
2.6.7.17.C.1　不純物の毒性試験：ラットの1ヵ月間経口投与毒性試験 116
2.6.7.17.C.2　不純物の毒性試験：ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験 118
2.6.7.17.C.3　不純物の毒性試験：サルの1ヵ月間経口投与毒性試験 122
2.6.7.17.C.4　不純物の毒性試験：サルの3ヵ月間経口投与毒性試験 125
2.6.7.17.C.5　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験 128
2.6.7.17.C.6　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験 134
2.6.7.17.C.7　不純物の毒性試験：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 140
2.6.7.17.C.8　不純物の毒性試験：マウスの小核試験 143

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	省略していない名称（英語）	省略していない名称（日本語）又は定義
SCH 34117 MK-4117	Desloratadine（JAN：英名）	デスロラタジン（JAN：日本名）
SCH 29851	Loratadine（JAN：英名）	ロラタジン（JAN：日本名）
SCH 45581 3-OH-DL	3-hydroxy desloratadine	デスロラタジンの3位水酸化体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MC	methylcellulose	メチルセルロース
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　(1/5)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法（投与形態）	投与回数又は期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号/記載箇所
単回投与毒性試験	マウス/ Crl:CD-1（ICR）	経口投与（懸濁液）	単回	0、50、125、250、500	適	SPRI, USA	P-6771（評価資料）[資料 4.2.3.1.1: P6771]
	マウス/ Crj:CD-1（ICR）	経口投与（懸濁液）	単回	0、200	適	[redacted]	[redacted]A（参考資料）[資料 4.2.3.1.2: [redacted]A]
	マウス/ Crl:CD-1（ICR）	腹腔内投与（懸濁液）	単回	0、25、50、125、250、500	適	SPRI, USA	P-6772（評価資料）[資料 4.2.3.1.3: P6772]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	単回	0、50、125、250、500、2000	適	SPRI, USA	P-6769（評価資料）[資料 4.2.3.1.4: P6769]
	ラット/ Crl:CD（SD）	腹腔内投与（懸濁液）	単回	0、25、50、125、250、500	適	SPRI, USA	P-6770（評価資料）[資料 4.2.3.1.5: P6770]
	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	単回（漸増投与）	0、11.75、23.5、46.9、93.75、125、250	適	SPRI, USA	P-6808（評価資料）[資料 4.2.3.1.6: P6808]
単回投与TK試験	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	単回	デスロラタジン：11.75, 23.5 ロラタジン：24, 160, 320	適	SPRI, USA	P-6815（評価資料）[資料 4.2.3.1.7: P6815]
反復投与毒性試験	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	2週間	0、15、60、240	非適	SPRI, USA	D-18289（参考資料）[資料 4.2.3.2.1: D18289]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	2週間	デスロラタジン：0、1、4、8 ロラタジン：10	適	SPRI, USA	P-6526（参考資料）[資料 4.2.3.2.2: P6526]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	1ヵ月間	デスロラタジン：0、3、30、60、120 ロラタジン：120	適	[redacted], USA	P-6965（評価資料）[資料 4.2.3.2.3: P6965]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	3ヵ月間	デスロラタジン：0、3、30、60、120 ロラタジン：120	適	[redacted], USA	P-6973（評価資料）[資料 4.2.3.2.4: P6973]

懸濁液 ＝0.25%又は0.4%メチルセルロース水溶液を媒体として用いたデスロラタジン懸濁液、SPRI＝Schering-Plough Research Institute（現 Merck Research Laboratories）
a：反復投与毒性試験の無毒性量に下線を付した。

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　(2/5)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法（投与形態）	投与回数又は期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号/記載箇所
反復投与毒性試験（続き）	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	2 週間	デスロラタジン：0、1.6、3.2、6.5 ロラタジン：8	適	SPRI, USA	P-6527（参考資料） [資料 4.2.3.2.5: P6527]
	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	1 ヵ月間	デスロラタジン：0、3、6、12 ロラタジン：12	適	[redacted], USA	P-6974（評価資料） [資料 4.2.3.2.6: P6974]
	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	1 ヵ月間	デスロラタジン：0、12、36、72 ロラタジン：72	適	[redacted], USA	P-6975（評価資料） [資料 4.2.3.2.7: P6975]
	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	3 ヵ月間	デスロラタジン：0、6、12、18/24[b] ロラタジン：22/72[b]	適	[redacted], USA	P-6976（評価資料） [資料 4.2.3.2.8: P6976]
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	48 時間	-S9：0、3.91～1500 µg/plate +S9：0、3.91～1500 µg/plate	適	SPRI, USA	P-6609（評価資料） [資料 4.2.3.3.1.1: P6609]
	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	3、24、48 時間（-S9） 3 時間（+S9）	-S9：0、1.25～90 µg/mL +S9：0、25～130 µg/mL	適	[redacted], USA	P-6692（評価資料） [資料 4.2.3.3.1.2: P6692]
	マウス/Crl:CD-1（ICR）	腹腔内投与（懸濁液）	2 日間	0、12.5、25、50	適	SPRI, USA	P-6912（評価資料） [資料 4.2.3.3.2.1: P6912]

-S9 = 代謝活性化系非存在下、+S9 = 代謝活性化系存在下
a：反復投与毒性試験の無毒性量に下線を付した。
b：投与 6 週に増量した。

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　(3/5)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法（投与形態）	投与回数又は期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号/記載箇所
がん原性試験	マウス/ Crl:CD-1（ICR）	経口投与（混餌）	3ヵ月間	0、24、48、96、192	適	SPRI, USA	SN[redacted]253（参考資料） [資料 4.2.3.4.1.1: SN[redacted]253]
	マウス/ Crl:CD-1（ICR）	経口投与（混餌）	2年間[a]	雄：0、4、16、48 雌：0、10、32、96	適	SPRI, USA	SN[redacted]255（評価資料） [資料 4.2.3.4.1.2: SN[redacted]255]
生殖発生毒性試験	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	雄：交配前21日から交配期間 雌：交配前14日から妊娠7日まで	0、6、24、48	非適	SPRI, USA	P-6821（参考資料） [資料 4.2.3.5.1.1: P6821]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	雄：交配前28日から交配期間（合計43～49日） 雌：交配前14日から妊娠7日まで	0、6、12、24	適	SPRI, USA	P-6891（評価資料） [資料 4.2.3.5.1.2: P6891]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	雄：交配前70日から交配期間後の剖検まで（合計106～108日）[b]	0、3、12、40	適	[redacted] USA	SN[redacted]552（評価資料） [資料 4.2.3.5.1.3: SN[redacted]552]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	妊娠6～15日	0、3、12、24、48	非適	SPRI, USA	P-6718（参考資料） [資料 4.2.3.5.2.1: P6718]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	妊娠6～15日	0、6、24、48	適	SPRI, USA	P-6922（評価資料） [資料 4.2.3.5.2.2: P6922]
	ウサギ（New Zealand White）	経口投与（懸濁液）	非妊娠：2～7日間 妊娠：妊娠7～19日	50、100、150、225、300 0、25、50、100	非適	SPRI, USA	P-6719（参考資料） [資料 4.2.3.5.2.3: P6719]
	ウサギ（New Zealand White）	経口投与（懸濁液）	妊娠7～19日	0、15、30、60	適	SPRI, USA	P-6802（評価資料） [資料 4.2.3.5.2.4: P6802]

a：高用量群の雄には48 mg/kg/日を少なくとも56週間投与し、雌には96 mg/kg/日を少なくとも61週間投与した。いずれも投与100週に剖検した。
b：雌にはデスロラタジンを投与しなかった。

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　(4/5)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法（投与形態）	投与回数又は期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号/記載箇所
生殖発生毒性試験（続き）	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	妊娠6日～授乳7日	0、3、9、18	非適	SPRI, USA	P-6817（参考資料） [資料 4.2.3.5.3.1: P6817]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	妊娠6日～授乳21日	0、3、9、18	適	SPRI, USA	SN[redacted]117（評価資料） [資料 4.2.3.5.3.2: SN[redacted]117]
その他の毒性試験 毒性発現の機序に関する試験	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	7日間	24、28、32	適	[redacted], USA	SN[redacted]488（評価資料） [資料 4.2.3.7.3.1: SN[redacted]488]
	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	7日間	0、4、12	適	SPRI, USA	SN[redacted]558（評価資料） [資料 4.2.3.7.3.2: SN[redacted]558]
代謝物に関する試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	約48時間	3-ヒドロキシ-デスロラタジン： -S9；0、4～2000 μg/plate +S9；0、8～2000 μg/plate	適	SPRI, USA	SN[redacted]298（評価資料） [資料 4.2.3.7.5.1: SN[redacted]298]
	マウス/ Crl:CD-1（ICR）	腹腔内投与（懸濁液）	2日間	3-ヒドロキシ-デスロラタジン： 0、10、20、40	適	SPRI, USA	SN[redacted]539（評価資料） [資料 4.2.3.7.5.2: SN[redacted]539]
不純物に関する試験	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	1ヵ月間	不純物添加：0、3、10、30 不純物無添加：30	適	SPRI, USA	SN[redacted]234（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.1: SN[redacted]234]
	ラット/ Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	3ヵ月間	不純物添加：0、3、10、30 不純物無添加：30	適	SPRI, USA	SN[redacted]074（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.2: SN[redacted]074]

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　(5/5)

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	試験系	投与方法（投与形態）	投与回数又は期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号/記載箇所
その他の毒性試験 不純物に関する試験（続き）	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	1ヵ月間	不純物添加：0、6、12、24 不純物無添加：24	適	SPRI, USA	SN[redacted]235（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.3: SN[redacted]235]
	サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	3ヵ月間	不純物添加：0、6、12、24 不純物無添加：24	適	SPRI, USA	SN[redacted]208（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.4: SN[redacted]208]
	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	40～56時間	-S9：0、5.9～1500 µg/plate +S9：0、5.9～1500 µg/plate	適	SPRI, USA	SN[redacted]287（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.5: SN[redacted]287]
	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	52 ± 4時間	-S9：0、1.95～3000 µg/plate +S9：0、1.95～3000 µg/plate	適 [a]	[redacted], USA	SN[redacted]134（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.6: SN[redacted]134]
	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	4又は19時間（-S9） 4時間（+S9）	-S9：0、4.70～37.5 µg/mL +S9：0、15.0～70.0 µg/mL	適	[redacted], USA	SN[redacted]241（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.7: SN[redacted]241]
	マウス/Crl:CD-1（ICR）	腹腔内投与（懸濁液）	2日間	0、12.5、25.0、50.0	適	[redacted], USA	SN[redacted]135（評価資料） [資料 4.2.3.7.6.8: SN[redacted]135]

a：被験薬液の濃度及び安定性のデータを除く。

C Confidential

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：デスロラタジン

試験の種類	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	試験番号/記載箇所
2 年間投与がん原性試験	マウス	経口投与	雄：0、4、16、48 雌：0、10、32、96	適	SN[redacted]255/[資料 4.2.3.4.1.2: SN[redacted]255]
2 週間投与予備試験	ラット	経口投与	雌雄：0、15、60、240	非適	D-18289/[資料 4.2.3.2.1: D18289]
2 週間投与試験	ラット	経口投与	雌雄：0、1、4、8	適	P-6526/[資料 4.2.3.2.2: P6526]
1 ヵ月間投与試験	ラット	経口投与	雌雄：0、3、30、60、120	適	P-6965/[資料 4.2.3.2.3: P6965]
不純物の 1 ヵ月間投与試験	ラット	経口投与	雌雄：0、3、10、30	適	SN[redacted]234/[資料 4.2.3.7.6.1: SN[redacted]234]
3 ヵ月間投与試験	ラット	経口投与	雌雄：0、3、30、60、120	適	P-6973/[資料 4.2.3.2.4: P6973]
不純物の 3 ヵ月間投与試験	ラット	経口投与	雌雄：0、3、10、30	適	SN[redacted]074/[資料 4.2.3.7.6.2: SN[redacted]074]
胚・胎児に関する試験	ラット	経口投与	雌：0、6、24、48	適	P-6922/[資料 4.2.3.5.2.2: P6922]
胚・胎児に関する試験	ウサギ	経口投与	雌：0、15、30、60	適	P-6802/[資料 4.2.3.5.2.4: P6802]
単回投与試験	サル	経口投与	雌雄：11.75、23.5	適	P-6815/[資料 4.2.3.1.7: P6815]
心血管系に関する試験	サル	経口投与	雌雄：0、4、12	適	SN[redacted]558/[資料 4.2.3.7.3.2: SN[redacted]558]
2 週間投与試験	サル	経口投与	雌雄：0、1.6、3.2、6.5	適	P-6527/[資料 4.2.3.2.5: P6527]
1 ヵ月間投与試験	サル	経口投与	雌雄：0、3、6、12	適	P-6974/[資料 4.2.3.2.6: P6974]
1 ヵ月間投与試験	サル	経口投与	雌雄：0、12、36、72	適	P-6975/[資料 4.2.3.2.7: P6975]
不純物の 1 ヵ月間投与試験	サル	経口投与	雌雄：0、6、12、24	適	SN[redacted]235/[資料 4.2.3.7.6.3: SN[redacted]235]
3 ヵ月間投与試験	サル	経口投与	雌雄：0、6、12、24	適	P-6976/[資料 4.2.3.2.8: P6976]
不純物の 3 ヵ月間投与試験	サル	経口投与	雌雄：0、6、12、24	適	SN[redacted]208/[資料 4.2.3.7.6.4: SN[redacted]208]

C Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　(1/2)

被験物質：デスロラタジン

投与量 (mg/kg/日)	定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）								
	マウス[a]		ラット		サル			ウサギ[j]	ヒト[k]
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌雄合算	雌	男性
0.1									47.4
1			30.1[b]	60.4[b#]					
1.6					2030[f]	395[f]	1213[f]		
3			506[c], 1950[d]	1619[c], 1890[d]	4059[g]	2248[g]	3153[g]		
3.2					1874[f]	961[f]	1417[f]		
4	1640		359[b]	1056[b]					
6				7875[e]	3459[g], 12251[i]	5562[g], 11011[i]	4506[g], 11623[i]		
6.5					5697[f]	4532[f]	5112[f]		
8			1882[b]	2976[b]					
10		3966							
12					10662[g], 19386[h], 19871[i]	10119[g], 12625[h], 23393[i]	10388[g], 16002[h], 21631[i]		
15								1660	
16	9258								
24				31606[e]	55733[i]	52974[i]	54346[i]		
30			17088[c], 26100[d]	36664[c], 42600[d]				4087	
32		16702							
48	26920			49238[e]					
60			30447[c], 34500[d]	57513[c], 69200[d]				12987	
96		51400							
120			77579[c]						

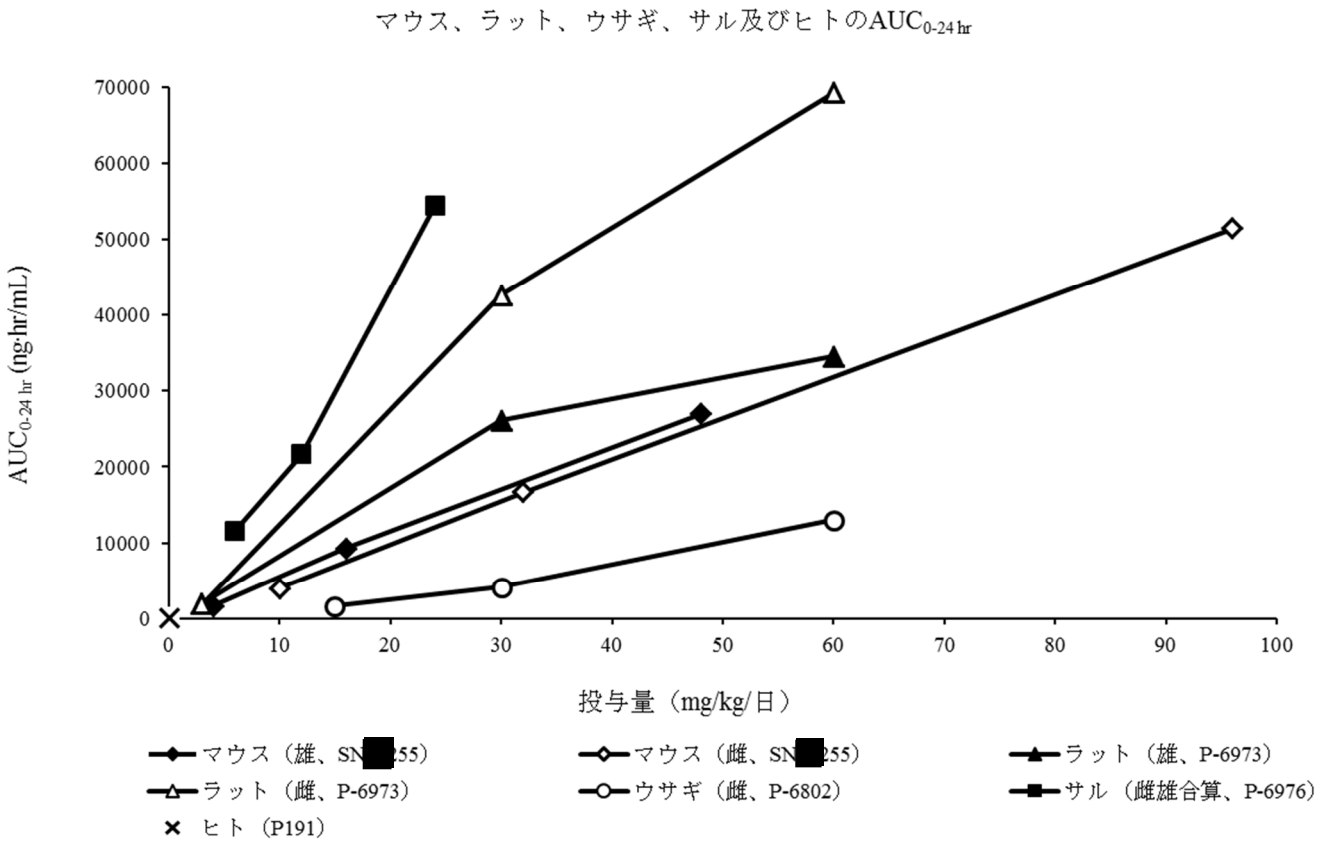
= AUC_{tf}

a：がん原性試験（SN[redacted]255；24 週）、b：2 週間投与試験（P-6526；10 日）、c：1 ヵ月間投与試験（P-6965；15 日）、d：3 ヵ月間投与試験（P-6973；9 週）、
e：胚・胎児試験（P-6922；妊娠 15 日）、f：2 週間投与試験（P-6527；14 日）、g：1 ヵ月間投与試験（P-6974；15 日）、h：1 ヵ月間投与試験（P-6975；15 日）、
i：3 ヵ月間投与試験（P-6976；9 週）、j：胚・胎児試験（P-6802；妊娠 19 日）、k：日本人健康成人男性に 5 mg を 10 日間投与した際の AUC（P191 試験）

C Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　(2/2)

被験物質：デスロラタジン



C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧　(1/3)

被験物質：デスロラタジン

バッチ番号（成績書発行年月）	純度（%）	規格設定された不純物（%）					試験番号	試験の種類
		DS1	DS2	不純物 A*	その他 [b]	総量 [c]		
申請規格 [a]：　原薬	[redacted]～[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
製剤	NA	[redacted]	[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]（19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]-[redacted]A	マウス単回経口投与試験
[redacted]（19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	P-6526 P-6527 P-6609 P-6692	ラット 2 週間投与試験 サル 2 週間投与試験 復帰突然変異試験 染色体異常試験
[redacted]（19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	<[redacted]	P-6771 P-6772 P-6769 P-6770 P-6821 P-6718 P-6719	マウス単回経口投与試験 マウス単回腹腔内投与試験 ラット単回経口投与試験 ラット単回腹腔内投与試験 ラット受胎能の用量設定試験 ラット胚・胎児の用量設定試験 ウサギ胚・胎児の用量設定試験
[redacted]（19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	P-6808 P-6815 P-6912 P-6891 P-6922 P-6802 P-6817 SN[redacted]117	サル漸増投与試験 サル単回投与 TK 試験 マウス小核試験 ラット受胎能に関する試験 ラット胚・胎児に関する試験 ウサギ胚・胎児に関する試験 ラット出生前後の用量設定試験 ラット出生前後に関する試験

NA = 該当せず、NR = 報告なし
a：原薬の規格は[2.3.S.4.1 項]を、製剤の規格は[2.3.P.5.1 項]を参照。
b：原薬ではその他の個々の類縁物質を、製剤ではその他の個々の分解生成物を示した。複数の類縁物質又は分解生成物が含まれる場合は、最も高い値を示した。
c：原薬では類縁物質の総量を、製剤では分解生成物の総量を示した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧　(2/3)

被験物質：デスロラタジン

バッチ番号（成績書発行年月）	純度（%）	規格設定された不純物（%）					試験番号	試験の種類
		DS1	DS2	不純物 A*	その他 [b]	総量 [c]		
申請規格 [a]：　原薬 製剤	[redacted]～[redacted] NA	≤[redacted]	≤[redacted]	[redacted] ≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted] （19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	P-6973 P-6976 SN[redacted]488	ラット 3 ヵ月間投与試験 サル 3 ヵ月間投与試験 サル嘔吐に関する試験
[redacted] （19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	P-6965 P-6974 P-6975 SN[redacted]552	ラット 1 ヵ月間投与試験 サル 1 ヵ月間投与試験 サル 1 ヵ月間投与試験 雄ラット受胎能に関する試験
[redacted] （19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	<[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN[redacted]558	サル心血管系に関する試験
[redacted] （19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	<[redacted]	[redacted]	SN[redacted]253	マウス 3 ヵ月間投与用量設定試験
[redacted] （19[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN[redacted]234 SN[redacted]235 SN[redacted]287 SN[redacted]241	不純物のラット 1 ヵ月間投与試験 不純物のサル 1 ヵ月間投与試験 不純物の復帰突然変異試験 不純物の染色体異常試験
[redacted] （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN[redacted]074 SN[redacted]208 SN[redacted]134 SN[redacted]135	不純物のラット 3 ヵ月間投与試験 不純物のサル 3 ヵ月間投与試験 不純物の復帰突然変異試験 不純物のマウス小核試験

NA = 該当せず、NR = 報告なし
a：原薬の規格は[2.3.S.4.1 項]を、製剤の規格は[2.3.P.5.1 項]を参照。
b：原薬ではその他の個々の類縁物質を、製剤ではその他の個々の分解生成物を示した。複数の類縁物質又は分解生成物が含まれる場合は、最も高い値を示した。
c：原薬では類縁物質の総量を、製剤では分解生成物の総量を示した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧　(3/3)

被験物質：デスロラタジン

バッチ番号（成績書発行年月）	純度（%）	規格設定された不純物（%）					試験番号	試験の種類
		DS1	DS2	不純物 A*	その他 [b]	総量 [c]		
申請規格 [a]：　原薬	[redacted]～[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
製剤	NA	[redacted]	[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≤[redacted]	[redacted]	SN[redacted]255	マウス 2 年間投与がん原性試験

NA = 該当せず、NR = 報告なし
a：原薬の規格は[2.3.S.4.1 項]を、製剤の規格は[2.3.P.5.1 項]を参照。
b：原薬ではその他の個々の類縁物質を、製剤ではその他の個々の分解生成物を示した。複数の類縁物質又は分解生成物が含まれる場合は、最も高い値を示した。
c：原薬では類縁物質の総量を、製剤では分解生成物の総量を示した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.6.7.5　単回投与毒性試験　(1/2)

被験物質：デスロラタジン

動物種/系統	投与方法（投与形態）	投与量（mg/kg）	性・動物数/群	死亡がみられない最大投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及びCTDにおける記載箇所
マウス /Crl:CD-1（ICR）	経口投与（懸濁液）	0、50、125、250、500	雌雄各5	250	500	死亡・屠殺：500 mg/kg 全例 50～250 mg/kg：変化なし 500 mg/kg：歩行失調、痙攣、振戦、活動性低下、虚脱（雄）、皮膚の冷感（雄）、喘ぎ呼吸、蒼白（雄）、無便（雄）、流涎（雌）、下腹部の被毛の汚れ（雄）	P-6771 [資料4.2.3.1.1: P6771]
マウス /Crj:CD-1（ICR）	経口投与（懸濁液）	0、200	雌雄各5	200	200以上	死亡・屠殺：なし 200 mg/kg：自発運動低下、閉眼（雄）、円背位（雄）、体重増加抑制	[redacted]A [資料4.2.3.1.2: [redacted]A]
マウス /Crl:CD-1（ICR）	腹腔内投与（懸濁液）	0、25、50、125、250、500	雌雄各5	25	50	死亡・屠殺：50 mg/kg 雄3例雌4例、125 mg/kg 以上全例 25 mg/kg：変化なし 50 mg/kg 以上：活動性低下、皮膚の冷感（50、250及び500 mg/kg）、下腹部の被毛の汚れ（50及び125 mg/kg）、鼠径部腫脹（50 mg/kg のみ） 125 mg/kg 以上：歩行失調、痙攣、振戦、虚脱、脱水、蒼白（125 mg/kg のみ） 250 mg/kg 以上：喘ぎ呼吸	P-6772 [資料4.2.3.1.3: P6772]
ラット /Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	0、50、125、250、500、2000	雌雄各5	雄125 雌250	雄250 雌500	死亡・屠殺：250 mg/kg 雄1例、500 mg/kg 雌雄各1例、2000 mg/kg 全例 50 mg/kg 以上：体重増加抑制 250 mg/kg 以上：皮膚の冷感、脱水、無便（250及び2000 mg/kg）、糞便量減少（250及び500 mg/kg）、活動性低下、下腹部の被毛の汚れ、喘ぎ呼吸（250 mg/kg のみ）、腹部膨満（250 mg/kg のみ） 500 mg/kg 以上：着色鼻汁 2000 mg/kg：異常発声、痙攣、振戦、流涎、色素涙	P-6769 [資料4.2.3.1.4: P6769]

C Confidential

2.6.7.5　単回投与毒性試験　(2/2)

被験物質：デスロラタジン

動物種/系統	投与方法（投与形態）	投与量（mg/kg）	性・動物数/群	死亡がみられない最大投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及びCTDにおける記載箇所
ラット/Crl:CD（SD）	腹腔内投与（懸濁液）	0、25、50、125、250、500	雌雄各5	雄50 雌25	雄125 雌50	死亡・屠殺：50 mg/kg 雌3例、125 mg/kg 雄3例雌4例、250 mg/kg 雄3例雌4例、500 mg/kg 雄4例雌5例 25 mg/kg 以上：鼠径部腫脹 50 mg/kg 以上：歩行失調、皮膚の冷感、活動性低下、腹部膨満（50、125及び500 mg/kg）、無便/糞便量減少（50、125及び500 mg/kg）、下腹部の被毛の汚れ（50、125及び500 mg/kg）、脱水（50、250及び500 mg/kg）、着色鼻汁（50及び500 mg/kg）、体重増加抑制 125 mg/kg 以上：痙攣、振戦（125及び250 mg/kg）、眼分泌物（125及び250 mg/kg）、喘ぎ呼吸（125及び500 mg/kg） 250 mg/kg 以上：虚脱、呼吸数増加（250 mg/kg のみ）、痂皮（250 mg/kg のみ） 500 mg/kg：色素涙、活動性亢進	P-6770 [資料4.2.3.1.5: P6770]
サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	0、11.75、23.5、46.9、93.75、125、250（漸増投与）	雌雄各1	250	250以上	死亡・屠殺：なし 23.5 mg/kg 以上：嘔吐 46.9及び93.75 mg/kg：摂餌量減少 93.75及び250 mg/kg：下痢	P-6808 [資料4.2.3.1.6: P6808]
サル（カニクイザル）	経口投与（懸濁液）	11.75、23.5、	雌雄各3	該当せず	該当せず	投与量 (mg/kg)　C_{max} (ng/mL) 雄 / 雌 / 雌雄　AUC_{tf} (ng•hr/mL) 雄 / 雌 / 雌雄 11.75　277 / 454 / 366　4778 / 8018 / 6398 23.5　604 / 1355 / 979　11258 / 22818 / 17038	P-6815 [資料4.2.3.1.7: P6815]

C Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：デスロラタジン

動物種/系統	投与方法（投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性・動物数/群	特記すべき所見	試験番号及びCTDにおける記載箇所
ラット/Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	14日間	0、15、60、240	雌雄各5 （TK：雌雄各8）	死亡・屠殺：240 mg/kg/日全例（投与2～6日） 15 mg/kg/日以上： 肺胞の泡沫細胞、肝細胞の空胞化及び肥大、肝細胞の細胞質好塩基性変化（15及び60 mg/kg/日） 60 mg/kg/日以上： 摂餌量減少、末梢リンパ球の細胞質空胞化、肺及び肝臓の重量増加、肝細胞の単細胞壊死、腎皮質尿細管上皮の空胞化 240 mg/kg/日： 体重減少、正向反射の遅延、色素涙、着色鼻汁、腹部膨満、総白血球数減少、AST及びALTの増加、腎臓の重量増加、肝臓の変色及び小葉明瞭化、肺の桃色化、赤色化及び斑点、脾臓の退色、十二指腸及び空腸の腸管壁肥厚あるいは白色化、腸管の一部又は複数箇所のガスによる膨満、結腸内の乾燥した糞塊、顔面に付着した乾燥した血液又は血性浸出物、肺のうっ血、水腫及び急性肺炎、腎皮質又は髄質尿細管上皮の壊死、膵臓腺房細胞空胞化、空腸の表層上皮細胞空胞化、杯細胞活性化及び内腔細胞残屑、腸間膜リンパ節及び脾臓の胚中心不活性化 血漿中デスロラタジン濃度（ng/mL、雌雄合算値）： 測定時期：投与初日／投与13日 投与後時間：1／3／6／1／3／6 15 mg/kg/日：269／247／265／318／307／278 60 mg/kg/日：409／532／556／1120／1126／1016 240 mg/kg/日：623／742／1016／実施せず	D-18289 [資料4.2.3.2.1: D18289]

C Confidential

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.A　ラットの2週間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Two-week oral (gavage) range-finding toxicity and toxicokinetic study of SCH 34117 and SCH 29851 in rats. (1/3)

動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）　休薬期間：なし　試験番号：P-6526
試験開始週齢：約6週齢　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料4.2.3.2.2: P6526]
初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：14～16日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：比較対照薬としてロラタジンを用いた。
無毒性量：8 mg/kg/日

被験物質		デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		1		4		8		10	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		6	6	18	18	18	18	18	18	18	18
TK：デスロラタジン											
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	ND	ND	38.0	78.7	166[a]	781	700	3425	820	1497
C_{max}（ng/mL）	1日	ND	ND	2.65	7.03	18.4	59.7	51.7	246	83.5	139
T_{max}（hr）	1日	ND	ND	4	2.5	8	8	2.5	12	4	1
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	10日	ND	ND	30.1	60.4[a]	359	1056	1882	2976	1296	2686
C_{max}（ng/mL）	10日	ND	ND	2.31	11.2	32.3	90.3	133	214	137	211
T_{max}（hr）	10日	ND	ND	2.5	2.5	4	0.67	8	2.5	2.5	2.5

ND = 定量下限（0.50 ng/mL）未満
a：AUC_{tf}を示す。

C Confidential

2.6.7.7.A　　ラットの 2 週間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名 : Two-week oral (gavage) range-finding toxicity and toxicokinetic study of SCH 34117 and SCH 29851 in rats. (2/3)　試験番号 : P-6526（続き）

被験物質		デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		1		4		8		10	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		6	6	18	18	18	18	18	18	18	18
TK：ロラタジン											
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	365	268
C_{max}（ng/mL）	1日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	104	97.5
T_{max}（hr）	1日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.67	0.33
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	10日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	299	199
C_{max}（ng/mL）	10日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	82.4	96.0
T_{max}（hr）	10日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	1
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡例数		0	0	1[a]	0	0	0	0	1[a]	0	0
体重（%）[b]		300.5 g	203.2 g	-1[c]	0	0	-2	0	-2[c]	[-4]	[-3]
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ND = 定量下限（0.50 ng/mL）未満、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：血液検査のための採血後に死亡した。被験物質の投与とは関連しない死亡と考えられた。
b：媒体対照群は投与 2 週の平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。
c：n = 9

C Confidential

2.6.7.7.A　　ラットの 2 週間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名 : Two-week oral (gavage) range-finding toxicity and toxicokinetic study of SCH 34117 and SCH 29851 in rats. (3/3)　試験番号 : P-6526（続き）

被験物質	デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		1		4		8		10	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝酵素の生化学的検査（平均値）	(n=3)	(n=3)	(n=0)	(n=0)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
肝臓の絶対重量（g）	12.2	8.3	NE	NE	11.3	8.0	11.5	8.0	11.1	8.3
肝臓の体重比重量（%）	4.3	4.4	NE	NE	4.2	4.1	4.3	4.1	4.2	4.3
ミクロソーム蛋白										
（mg/g liver）	23.4	22.0	NE	NE	23.8	21.9	26.6	24.3	27.3	24.3
（mg/total liver）	281	182	NE	NE	266	176	305	194	301	201
チトクロム P450										
（nmol/mg microsomal protein）	0.54	0.46	NE	NE	0.58	0.43	0.47	0.39	0.63	0.42
（nmol/g liver）	12.7	10.2	NE	NE	13.6	9.4	12.5	9.5	17.1	10.2
（nmol/total liver）	153	84	NE	NE	153	76	143	76	189	84
7-Pentoxyresorufin O-dealkylase										
（pmol/min/mg microsomal protein）	46.5	13.5	NE	NE	100.1	17.3	133.2	19.3	[291.4*]	[29.6**]
（pmol/min/g liver）	1092	296	NE	NE	2429	379	3498	469	[7915*]	[725**]
（pmol/min/total liver）	13036	2445	NE	NE	26601	3036	40974	3794	[87781*]	[5912**]
7-Ethoxyresorufin O-deethylase										
（pmol/min/mg microsomal protein）	76.7	76.0	NE	NE	104.3	77.3	89.0	76.3	98.0	76.6
（pmol/min/g liver）	1791	1673	NE	NE	2509	1691	2357	1874	[2670*]	1866
（pmol/min/total liver）	21609	13882	NE	NE	27772	13685	27206	15048	29509	15370
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05、** = p≤0.01（Duncan 多重範囲検定）

C Confidential

2.6.7.7.B　　ラットの1ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (1/5)

動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）　　休薬期間：なし　　試験番号：P-6965
試験開始週齢：約 5～7 週齢　　投与方法：経口投与　　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.2.3: P6965]
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与容量：5 mL/kg　　GLP 適用：適
投与期間：28 日間　　投与形態（媒体）: 懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：比較対照薬としてロラタジンを用いた。
無毒性量：3 mg/kg/日

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TK：デスロラタジン [a]													
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	15日	NE	NE	506	1619	17088	36664	30447	57513	77579	NE	37444	52232
C_{max}（ng/mL）	15日	NE	NE	71.2	134	990	1780	1653	2869	3951	NE	1774	2763
T_{max}（hr）	15日	NE	NE	4	1	8	8	8	24	24	NE	4	1
TK：ロラタジン [a]													
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	15日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3395	4483
C_{max}（ng/mL）	15日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	495	533
T_{max}（hr）	15日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	2.5

NE = 実施せず
a：投与 1 日の TK 用採血（眼窩静脈叢穿刺）後に死亡が認められたため、同日の採血を中止した。死亡例は入れ替えた。投与 15 日の TK 用血液は頸静脈から採取した。

C Confidential

2.6.7.7.B　　ラットの１ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (2/5)

試験番号：P-6965（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡/切迫屠殺例数		0	0	0	1[a]	0	1[a]	0	3[a]	1[a]、[2]	[8]	0	3[a]、[1]
体重（%）[b]	29日	380.10 g	235.28 g	-4	0[c]	-2	-4[c]	[-9*]	-3[d]	[-17*][d]	[-37*][e]	[-10*]	[-7][f]
摂餌量（%）[b]	22日	26.7 g	19.1 g	-3	-3[c]	+2	-8[c]	-3	-9[f]	[-39*][c]	[-54*][e]	[-7*]	[-28*][f]
	28日	27.2 g	18.9 g	0	-2[c]	+6	-6[c]	-4	-9[d]	[-33*][g]	[-39*][e]	-1	[-20*][f]
一般状態（発現例数）													
糞塊の増大		0	0	0	0	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]	[8]	[10]	[9]
糞塊数の減少		0	1	0	0	0	1	0	[10]	[10]	[10]	[1]	[9]
無便		0	0	0	0	0	0	0	1	1	[2]	0	0
円背位		0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[10]	0	0
蒼白		0	1	0	0	0	0	0	0	[3]	[9]	0	1
粗毛		0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[4]	0	0
削痩		0	1	0	0	0	0	0	1	[8]	[10]	0	1
努力性呼吸		0	0	0	0	1	1	0	0	[2]	[3]	0	[2]
呼吸数増加		0	0	2	0	1	0	2	0	[1]	[1]	0	0
呼吸困難		0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[1]	0	[1]
ラッセル音		0	0	0	0	0	0	0	0	[4]	0	0	0
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05（Dunnett 検定）

a：投与 15 日の TK 用採血後に、3 mg/kg/日群の雌 1 例、30 mg/kg/日群の雌 1 例、60 mg/kg/日群の雌 3 例、120 mg/kg/日群の雄 1 例及び比較対照群の雌 3 例が死亡又は切迫屠殺された。

b：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。

c：n = 9、d：n = 7、e：n = 2、f：n = 6、g：n = 8

C Confidential

2.6.7.7.B　　ラットの１ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (3/5)

試験番号：P-6965（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
血液学的検査（平均値）													
赤血球数（10^6/mm^3）	29日	7.63	7.96	7.68	7.87[a]	[8.55*]	8.42[a]	[8.31*]	[9.64*][b]	7.95[a]	[9.63*][c]	[8.33*]	[10.03*][d]
ヘモグロビン（g/dL）	29日	15.2	15.6	15.5	15.7[a]	[17.1*]	16.4[a]	[16.9*]	[18.4*][b]	15.6[a]	[18.2*][c]	[16.7*]	[18.9*][d]
ヘマトクリット（%）	29日	45.6	46.3	46.2	46.3[a]	[51.1*]	48.4[a]	[50.4*]	[54.8*][b]	46.9[a]	[54.5*][c]	[49.9*]	[56.9*][d]
白血球数（10^3/mm^3）	29日	10.1	12.1	13.8*	10.4[a]	11.7	10.8[a]	12.5*	8.3[b]	[12.7][a,f]	[4.1*][c,f]	10.5	8.5[d]
好中球数（10^3/mm^3）	29日	1.28	2.57	1.49	1.56[a]	1.73	1.28[a]	[2.16*]	1.62[b]	[3.99][a,f]	[2.63][c,f]	1.26	1.54[d]
好酸球数（10^3/mm^3）	29日	0.15	0.15	0.20	0.14[a]	0.16	0.15[a]	0.10	0.10[b]	[0.07*][a]	[0.02*][c]	0.11	0.06[d]
リンパ球数（10^3/mm^3）	29日	8.50	8.41	11.86*	8.58[a]	9.71	9.15[a]	10.10	5.79[b]	8.18[a]	[1.12*][c]	9.07	6.56[d]
血清生化学的検査（平均値）													
AST（IU/L）	29日	90	87	94	97[e]	96	77[e]	95	[134][a]	[174*][a]	[396*][c]	82	104[b]
ALT（IU/L）	29日	38	32	38	44[e]	45	29[e]	43	32[a]	46*[a]	[73*][c]	47	35[b]
ALP（IU/L）	29日	179	130	203	109[e]	[243*]	101[e]	[223*]	80*[a]	[293*][a]	110[c]	[237*]	105[b]
尿素窒素（mg/dL）	29日	13	15	14	14[e]	15*	15[e]	13	16[a]	19*[a]	[43*][c]	14	20*[b]
トリグリセリド（mg/dL）	29日	46	35	34	28[e]	33	39[e]	33	58[a]	47[a]	47[c]	[19*]	61[b]
コレステロール（mg/dL）	29日	51	65	51	62[e]	64*	62[e]	49	[102*][a]	66*[a]	[125][c]	50	[130*][b]
カリウム（mEq/L）	29日	5.8	5.6	6.0	5.7[e]	6.1	5.5[e]	5.5	5.4[a]	6.1[a]	[4.9][c]	6.1	5.3[b]
クロール（mEq/L）	29日	103	103	103	103[e]	103	103[e]	102	103[a]	101[a]	[98*][c]	102	105*[b]

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05（Dunnett 検定）

a：n = 7、b：n = 6、c：n = 2、d：n = 5、e：n = 9

f：雌雄各 1 例で増加が認められた。

C Confidential

2.6.7.7.B　　ラットの１ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (4/5)

試験番号：P-6965（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿検査（平均値）												
4時間尿量（mL）	6.4	4.1	7.1	4.0[b]	7.9[b]	5.1[b]	5.2[b]	5.0[c]	5.9[c]	[2.0*][d]	6.9	6.0[e]
24時間尿量（mL）	20.4	11.2	24.4	13.5[b]	23.2	27.3*[b]	36.1	29.5*[c]	31.5[c]	[7.1][d]	26.6	24.2[e]
酸性尿（pH 6の例数）	0	0	0	0[b]	0[b]	0[b]	0[b]	0[c]	[1][c]	[2][d]	0	[1][e]
尿沈渣中の上皮細胞	-	-	-	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[c]	[増加][c]	-[d]	-	-[e]
器官重量（平均値）[a]												
肝臓（絶対重量）	12.139 g	7.647 g	-3	-8[b]	[+21*]	-5[b]	[+26*]	+12[c]	[+56*][c]	0[d]	[+28*]	[+31*][e]
肝臓（体重比重量）	3.193%	3.248%	+1	-8[b]	[+24*]	-1[b]	[+38*]	[+16*][c]	[+89*][c]	[+58*][d]	[+42*]	[+41*][e]
肺（絶対重量）	2.544 g	1.848 g	+4	+16[b]	+25	[+29*][b]	[+38*]	[+72*][c]	[+34*][c]	+17[d]	[+36*]	[+70*][e]
胸腺（絶対重量）	0.683 g	0.460 g	+4	+7[b]	-14	-4[b]	-17	-4[c]	[-29*][c]	[-60*][d]	-16	-5[e]
脾臓（絶対重量）	0.779 g	0.668 g	-2	-23[b]	-12	-28[b]	[-21*]	-34[c]	-15[c]	[-59*][d]	[-26*]	-26[e]
卵巣（絶対重量）	NA	0.098 g	NA	-7[b]	NA	+9[b]	NA	+5[c]	NA	[-40*][d]	NA	+2[e]
子宮（絶対重量）	NA	0.540 g	NA	-5[b]	NA	+14[b]	NA	+31[c]	NA	[-63][d]	NA	-22[e]
腎臓（絶対重量）	3.019 g	1.823 g	-3	0[b]	0	0[b]	+2	+9[c]	+4[c]	[+21*][d]	-7	+2[e]
腎臓（体重比重量）	0.795%	0.774%	+1	-1[b]	+2	+5[b]	+12*	+13*[c]	+26*[c]	[+91*][d]	+4	+11[e]
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	[腸管拡張][f]		-	-

NA＝ 該当せず、- ＝ 特記すべき所見なし、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05（Dunnett 検定）
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。
b：n = 9、c：n = 7、d：n = 2、e：n = 6
f：早期屠殺例の一部の例で腸管の著明な拡張がみられた。

C Confidential

2.6.7.7.B　　ラットの１ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (5/5)

試験番号：P-6965（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数）												
肺、肺胞組織球症（泡沫化・組織球肥大）	0	0	0	0	0	0	[6]	[10]	[10]	[4]	0	[8]
肺胞蛋白貯留	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0	[2]	0	0
腸間膜リンパ節、組織球空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[6]	[6]	[9]	0	[1]
下顎リンパ節、組織球空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[5]	[5]	[10]	0	0
肝臓、小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	0	1	[9]	0	[9]	[4]	[9]	[9]	[9]	[7]
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	[10]	0	[10]	[4]	[9]	[7]	[10]	[7]
クッパー細胞肥大/空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[6]	0	0
膵臓、腺房細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[4]	0	0
脾臓、リンパ球系細胞減少	0	0	0	0	0	0	0	0	[8]	[9]	[1]	0
組織球空胞化	0	0	0	0	0	[1]	0	[9]	[10]	[10]	0	[9]
胸腺、組織球空胞化	0	0	0	0	0	[3]	0	0	[5]	[8]	0	[1]
リンパ球系細胞減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[7]	0	0
腎臓、尿細管（皮質）空胞化	1	0	0	0	0	0	[2]	0	[9]	[5]	[5]	[4]
尿細管（皮質、髄質外層）拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[2]	0	0
皮質尿細管壊死	0	0	0	0	0	[1]	0	[1]	[1]	[6]	0	[2]
心臓、心筋炎・変性	1	0	0	1	1	0	0	0	[3]	[4]	0	1
骨格筋、筋線維変性	0	0	0	0	0	[1]	0	0	[5]	[10]	0	0
卵巣、空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[1]	NA	[1]
萎縮	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[2]	NA	0
子宮、萎縮	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[4]	NA	0
膣、粘液分泌／粘膜栓を呈する上皮細胞	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[9]	NA	[2]

NA＝ 該当せず、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの3ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (1/18)

動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）　休薬期間：なし　試験番号：P-6973
試験開始週齢：約 5～7 週齢　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.2.4: P6973]
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 及び [redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：91 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：比較対照薬としてロラタジンを用いた。
無毒性量：3 mg/kg/日

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TK：デスロラタジン													
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NE	NE	169	556	9490	17700	29000	39800	39000	46300	23900	39000
C_{max}（ng/mL）	1日	NE	NE	23.7	77.0	611	1000	1590	2140	2010	2320	1250	1950
T_{max}（hr）	1日	NE	NE	2.5	1.0	4.0	8.0	8.0	8.0	12.0	4.0	2.5	8.0
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	9週	NE	NE	1950	1890	26100	42600	34500	69200	NC	NC	37800	64200
C_{max}（ng/mL）	9週	NE	NE	252	200	1150	2140	1650	4770	NC	NC	2990	3370
T_{max}（hr）	9週	NE	NE	8.0	2.5	12.0	12.0	12.0	2.5	NC	NC	4.0	12.0
TK：ロラタジン													
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	4070[a]	5480
C_{max}（ng/mL）	1日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	858	1260
T_{max}（hr）	1日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1.0	1.0
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	9週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3940	5990
C_{max}（ng/mL）	9週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	560	779
T_{max}（hr）	9週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2.5	1.0

NE = 実施せず、NC = 算出せず（ほとんどの動物が死亡したため）
a：投与後 24 時間で測定値が得られなかったため、AUC は 0～12 時間で算出した。

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (2/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡/切迫屠殺例数		0	0	0	0	0	[2]	0	[6]	[9]	[10]	0	[6]
体重（%）[a]	36日	449.74 g	267.06 g	-2	-2	-3	-7	[-10*]	[-12*][b]	[-35*][c]	[-39*][d]	[-11*]	[-11*][e]
	92日	553.45 g	290.51 g	0	-1	-6	[-11*][f]	[-17*]	[-23*][g]	[-51][h]	--	[-16*]	[-21*][g]
摂餌量（%）[a]	8日	25.0 g	18.1 g	-4	0	-5[e]	-6[e]	[-18*][e]	[-25*][e]	[-39*][e]	[-36*]	[-15*][f]	[-31*]
	36日	27.6 g	19.9 g	+1	+1	+3	-2	-4	[-17*][b]	[-39*][c]	[-65*][d]	-7	[-26*][e]
	91日	27.1 g	18.4 g	+1	+7	+3	+1[f]	[-8*]	[-29*][g]	[-41][h]	--	-7	[-26*][g]
一般状態（発現例数）													
糞塊の増大		0	0	0	0	[10]	[10]	[10]	[9]	[10]	[10]	[10]	[10]
糞塊数の減少		0	0	1	0	1	[8]	[10]	[10]	[10]	[10]	[7]	[10]
無便		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	[3]
円背位		0	0	1	0	0	0	1	[6]	[10]	[10]	1	[10]
蒼白		0	0	0	0	0	1	1	[7]	[7]	[10]	1	[7]
削痩		0	0	1	1	0	[5]	1	[10]	[8]	[10]	2	[10]
粗毛		0	0	1	0	0	3	1	[9]	[9]	[10]	1	[9]
嗜眠		0	0	0	0	0	0	1	3	[4]	[9]	3	2
努力性呼吸		0	0	0	0	1	2	2	5	[6]	[9]	0	[5]
ラッセル音		0	0	1	0	1	2	0	3	[4]	[3]	1	0
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-- = 実施せず（全例死亡のため）、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p<0.05（Dunnett 検定）
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。
b：n = 7、c：n = 5、d：n = 3、e：n = 9、f：n = 8、g：n = 4、h：n = 1

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (3/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
血液学的検査（平均値）[a]													
赤血球数（10^6/mm^3）	23日	7.59	7.49[b]	7.70	7.62	8.12	[8.16*]	[8.70*][b]	[8.51*][b]	[8.80*][c]	[8.21*][d]	[8.36*]	[8.88*]
	92日	8.47	7.72	8.78	7.87	8.64	[8.47*][d]	8.47	[8.63*][e]	7.93[f]	--	8.54	[8.75*][e]
ヘモグロビン（g/dL）	23日	15.5	15.2[b]	15.5	15.5	16.5	[16.5*]	[17.5*][b]	[16.9*][b]	[17.3*][c]	[16.3][d]	16.5	[17.4*]
	92日	15.4	14.7	15.5	15.1	15.7	[16.2*][d]	15.3	[16.3*][e]	14.5[f]	--	15.0	15.7[e]
ヘマトクリット（%）	23日	45.9	45.0[b]	46.1	45.7	48.8	[48.7*]	[52.0*][b]	[49.8*][b]	[51.5*][c]	[47.5][d]	48.8	[52.0*]
	92日	47.5	45.9	48.3	46.7	48.3	[50.5*][d]	47.8	[51.2*][e]	45.7[f]	--	47.5	[50.9*][e]
血小板数（10^3/mm^3）	23日	1046	1037[b]	1084	1017	993	902	1098[b]	1018[b]	[1381*][c]	[1569*][d]	1134	1014
	92日	1063	1002	1066	982	915	881[d]	1133	1086[e]	[1378][f]	--	1055	1153[e]
白血球数（10^3/mm^3）	23日	12.0	10.5[b]	10.2	11.2	10.2	10.1	13.0[b]	9.9[b]	[8.1*][c]	[7.9][d]	12.1	9.0
	92日	13.0	8.4	13.5	9.6	12.5	8.4[d]	13.6	9.8[e]	9.2[f]	--	14.0	7.3[e]
リンパ球数（10^3/mm^3）	23日	9.91	9.10[b]	8.31	9.43	8.50	8.59	10.86[b]	7.48[b]	[5.05*][c]	[2.96*][d]	9.46	7.17
	92日	10.47	7.15	10.73	7.84	10.46	7.24[d]	10.87	6.82[e]	[4.45][f]	--	11.11	5.23[e]
好酸球数（10^3/mm^3）	23日	0.16	0.19[b]	0.12	0.19	0.11*	0.20	0.10*[b]	0.13*[b]	[0.05*][c]	[0.04*][d]	[0.09*]	0.16
	92日	0.20	0.13	0.20	0.18	0.17	0.11[d]	0.16	[0.06*][e]	0.12[f]	--	[0.12*]	[0.07][e]

-- = 実施せず（全例死亡のため）、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p<0.05（Dunnett 検定）

a：早期屠殺例では、血小板数の増加、好酸球数及びリンパ球数の減少がみられた。

b：n = 9、c：n = 6、d：n = 8、e：n = 4、f：n = 1

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (4/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
血清生化学的検査（平均値）[a]													
AST（U/L）	23日	96	90	99	81	78	69*	80*	[117][b]	[565*][c]	[315*][c]	77*	96
	92日	85	85	87	87	76	[104][c]	73	[136*][d]	193[e]	--	73	113[d]
ALT（U/L）	23日	39	36	37	38	39	28*	42	29*[b]	[129][c]	[73][c]	42	29*
	92日	36	38	39	52	40	[53][c]	41	44[d]	81[e]	--	45	30[d]
尿素窒素（mg/dL）	23日	17	14	17	16	19	15	19	18*[b]	[44][c]	[43*][c]	20	16*
	92日	14	16	13	16	14	15[c]	14	[29*][d]	[41][e]	--	16	[30*][d]
トリグリセリド（mg/dL）	23日	49	39	48	33	36	41	33	[64*][b]	[17*][c]	[19*][c]	[19*]	[68*]
	92日	65	38	76	42	51	46[c]	[18*]	[66][d]	[2][e]	--	[17*]	[19*][d]
アルブミン（g/dL）	23日	4.5	4.9	4.4	4.9	4.7	5.0	4.9*	4.8[b]	[4.0*][c]	[4.1*][c]	4.8	4.9
	92日	4.4	5.2	4.6	5.5	4.9*	5.4[c]	4.9*	[4.5][d]	4.2[e]	--	5.1*	[4.6][d]
尿検査（平均値）													
24時間尿量（mL）	23日	19.3	13.3[b]	18.5	14.6	17.4	17.3	16.8	[19.5*][b]	15.7[c]	15.9[c]	20.0	[20.7*]
	92日	15.4	15.7	17.4	15.4	[28.8*]	19.0[c]	[23.5*]	18.9[d]	[34.0][e]	--	[25.0*]	[31.3*][d]
浸透圧	23日	618	776[b]	646	787	781	637	780	[454*][b]	657[c]	638[c]	697	[421*]
	92日	1143	738	946	795	[556*]	610[c]	[655*]	[323*][d]	[460][e]	--	[510*]	[417*][d]
酸性尿（pH 6の例数）	22日	0	0[b]	0	0	0	0	0	0	[3][f]	0[c]	0	0
	91日	0	0[b]	0	0	0	0[c]	0	[1][d]	[1][e]	--	0	[2][d]

-- = 実施せず（全例死亡のため）、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p<0.05（Dunnett 検定）
a：早期屠殺例では、AST、ALT、グルコース、リン、ナトリウムあるいはカリウムの増加、クロールあるいは蛋白の減少がみられた。
b：n = 9、c：n = 8、d：n = 4、e：n = 1、f：n = 7

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの 3 ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名 : Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (5/18)

試験番号 : P-6973（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	0	0	4	4
肝酵素の生化学的検査（平均値）												
肝臓の絶対重量（g）	14.6	8.2	14.4	8.1	[20.4*]	7.5	[20.3*]	8.3	NE	NE	[26.1**]	[13.3**]
肝臓の体重比重量（%）	2.7	2.7	2.7	2.9	[3.8*]	2.9	[4.5**]	[3.8**]	NE	NE	[5.7**]	[5.8**]
ミクロソーム蛋白												
（mg/g liver）	25.2	18.6	30.7	18.0	[35.8*]	[23.4*]	32.1	[25.0**]	NE	NE	28.4	[31.4**]
（mg/total liver）	367	153	445	147	[728**]	176	[628**]	208	NE	NE	[745**]	[416**]
チトクロム P450												
（nmol/mg microsomal protein）	0.67	0.34	0.63	0.34	0.72	0.39	0.73	[0.50*]	NE	NE	0.76	[0.66**]
（nmol/g liver）	16.8	6.6	18.9	6.1	[25.6**]	9.3	[23.2*]	[12.4*]	NE	NE	21.6	[20.8**]
（nmol/total liver）	245	55.0	271	50.7	[514**]	72.2	[456**]	103.7	NE	NE	[561**]	[276.8**]
7-Pentoxyresorufin O-dealkylase												
（pmol/min/mg microsomal protein）	15.3	4.7	14.6	5.0	[120.6**]	[15.6**]	36.7	7.8	NE	NE	[50.9**]	5.4
（pmol/min/g liver）	378	91.4	444	91.3	[4358**]	[375**]	1170	192	NE	NE	[1464*]	170
（pmol/min/total liver）	5365	770	6392	760	[89508**]	[2888*]	23175	1597	NE	NE	[38340*]	2294
7-Ethoxyresorufin O-deethylase												
（pmol/min/mg microsomal protein）	59.1	16.8	37.0	14.7	43.7	22.2	[29.0*]	19.2	NE	NE	[30.0*]	18.7
（pmol/min/g liver）	1530	332	1131	268	1565	522	908	477	NE	NE	839	[583*]
（pmol/min/total liver）	22669	2827	16299	2232	33394	4067	18215	3977	NE	NE	22004	[7806**]
ウエスタンブロット検査												
肝ミクロソーム CYP 2B1/2	-	-	NE	NE	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]	NE	NE	[↑][a]	[↑][a]
肝ミクロソーム CYP 3A	-	-	NE	NE	-	[↑]	-	[↑]	NE	NE	-	[↑][a]

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p<0.05、** = p<0.01（Duncan 多重範囲検定）、↑ = 蛋白増加（各群間で質的に同等）が認められた、a : n = 1

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (6/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
器官重量（平均値）[a]												
肝臓（絶対重量）	14.410 g	7.552 g	+3	+4	[+27*]	+4[b]	[+48*]	[+10*][c]	NE	--	[+69*]	[+76*][c]
肝臓（体重比重量）	2.596%	2.603%	+4	+5	[+34*]	+16*[b]	[+78*]	[+44*][c]	NE	--	[+101*]	[+121*][c]
肺（絶対重量）	2.721 g	1.770 g	-11	+10	[+20*]	[+68*][b]	[+44*]	[+130*][c]	NE	--	[+22*]	[+105*][c]
肺（体重比重量）	0.492%	0.613%	-11	+11	[+27*]	[+88*][b]	[+73*]	[+197*][c]	NE	--	[+46*]	[+156*][c]
腎臓（絶対重量）	3.621 g	1.967 g	+1	+2	-4	+1[b]	-3	[+22*][c]	NE	--	-1	[+48][c]
腎臓（体重比重量）	0.654%	0.679%	+1	+3	+2	+13*[b]	+16*	[+59*][c]	NE	--	+18*	[+90][c]
剖検（発現例数）												
小腸、拡張	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[2]	0	0	0
大腸、拡張/糞塊	0	0	0	0	0	0	0	[1]	1, [2]	[7]	[1]	[4]
肝臓、変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0	0
腎臓、変色	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[2]	0	1	[1]
脾臓、小型	0	0	0	0	0	0	0	0	[3]	[5]	0	[1]
淡色化	0	0	0	0	0	0	0	0	[3]	[3]	0	0
胸腺、小型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0	0
精巣、小型	1	NA	0	NA	0	NA	[1]	NA	0	NA	[4]	NA

-- = 実施せず（全例死亡のため）、NE = 比較せず（9 例死亡のため）、NA = 該当せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、
* = $p<0.05$（Dunnett 検定）
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。
b：n=8、c：n=4

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (7/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）													
眼、毛様体マクロファージ空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[6]	[8]	0	0
眼窩周囲筋線維空胞化		0	0	0	0	0	[1]	[6]	[10]	[10]	[10]	[5]	[10]
							±	±	±	±~+	±~+	±	±
網膜色素上皮空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	[5]	[5]	[5]	0	[3]
筋線維単核細胞浸潤	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0	0	0
ハーダー腺、色素沈着	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	[6]	[1]	0	[2]
上皮空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[1]	[4]	[4]	0	[3]
									±	±	±		±~+
萎縮		1	0	0	0	0	1	0	[3]	[5]	[6]	0	[7]
		±					±		±	±	±~+		±
単細胞壊死		0	0	0	0	0	0	0	[3]	0	[6]	0	[5]
									±		±~+		±~+
脳、脈絡叢空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[9]	[10]	[10]	0	[9]
									±~++	±~+	±~++		±~++
下垂体、前葉空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	[1]	[10]	[9]	[10]	[2]	[10]
気管、上皮空胞化		0	0	0	0	0	[3]	[8]	[7]	[10]	[10]	[5]	[10]
							±	±~+	+~++	±~++	+~++	±	+~++
マクロファージ空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[2]	[1]	[8]	0	[4]
									+	±	±~+		±~++
肺、上皮空胞化		0	0	0	0	0	[4]	[7]	[7]	[8]	[10]	[4]	[10]
							±	±	±~+	±~+	±~+	±~+	±~+

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (8/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）													
肺、肺胞マクロファージ空胞化		0	0	0	0	0	[7]	[10]	[10]	[10]	[10]	[8]	[10]
							±~+	±~+	+~++	±~++	±~+	±~+	±~++
肺胞蛋白様物質		0	0	0	0	0	0	[3]	[8]	[10]	[10]	0	[10]
								±	±~++	±~++	±~+		±~++
食道、単核細胞浸潤、散在性		0	0	0	0	0	0	0	[5]	[6]	[5]	[1]	[7]
									±	±	±	±	±~+
筋線維及び間質組織空胞化		0	0	0	0	0	[1]	[3]	[9]	[7]	[10]	[1]	[10]
							±	±	±~+	±~+	±~+	±	+
筋線維変性	ごく軽度	0	0	0	0	0	1	1	1	[2]	1	0	[2]
筋層線維化、散在性	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0	0	[4]
胃、筋線維空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[6]	[9]	[10]	0	[7]
									±~+	±~+	±~+		±~+
上皮空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	[4]	[2]	0	0
小腸、筋線維空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[4]	[3]	[7]	0	[4]
									±~+	±	±~+		±
十二指腸ブルンナー腺空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	[5]	[7]	[7]	0	[5]
固有層マクロファージ空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[2]	[6]	[10]	0	[3]
									±	±	±~+		±
リンパ節マクロファージ空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[3]	0	0	0

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの 3 ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (9/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）													
大腸、筋線維空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[2] +	[8] ±	[8] ±~+	0	[2] +
リンパ節マクロファージ空胞化		0	0	0	0	0	0	0	0	[2] ±~+	[1] ±	0	0
内腔拡張		0	0	0	0	0	0	0	0	[1] +	[1] +++	[1] ±	[3] +++
単核細胞浸潤	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]
好中球の細胞浸潤	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[2]
上皮過形成	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]
びらん	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]
甲状腺、上皮及び C 細胞空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[7] ±~+	[10] ±~++	[8] ±~++	0	[9] ±~++
上皮小体 [a]		(n=5)	(n=7)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=9)	(n=7)	(n=7)	(n=9)	(n=7)	(n=8)	(n=9)
主細胞空胞化		0	0	NE	NE	NE	0	0	[6] ±~+	[9] ±	[7] ±	0	[9] ±~+
副腎、皮質細胞空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[2] ±	[7] ±	[10] ±~+	0	[6] ±~+

NE = 検査せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度、+++ = 高度
a：上皮小体では、全例で検査していないため、( ) 内に検査動物数を示した。

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (10/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）												
顎下腺、萎縮	0	0	0	0	0	0	0	[8] ±~+	[6] ±~+	[7] ±~++	0	[5] ±~++
腺房空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[5] ±	[3] ±	[7] ±~++	0	[1] ±
導管上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[9] ±~+	[10] ±~+++	[10] +~++	0	[10] ±~++
舌下腺、萎縮	0	0	0	0	0	0	0	[5] ±	[8] ±	[10] ±~+	0	[10] ±~+
腺房空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[8] ±	[9] ±~+	[10] ±~+	0	[10] ±~+
導管上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[9] ±~++	[10] ±~+++	[10] +~++	0	[10] ++
耳下腺、萎縮	0	0	0	0	0	0	0	[1] ++	[10] ±~+++	[10] ±~+++	0	[5] ±~+++
腺房空胞化（ごく軽度を除く）	0	0	0	0	0	0	0	[2] +	[9] +~++	[10] +~++	0	[7] +
導管上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[7] ±~++	[10] ±~++	[10] ±~+	0	[10] ±~+

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度、+++ = 高度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (11/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）												
肝臓、小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	[6] ±~+	[9] ±~+	[10] ±~++	[10] ±~+	[2] ±~+	[10] ±~+
胆管上皮空胞化	0	0	0	0	0	[3] ±~+	[7] ±~+	[10] ±~+++	[10] +~+++	[10] ++~+++	[6] ±~+	[10] +~+++
クッパー細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[1] ±	[10] ±~++	[9] ±~+	0	[9] ±~+
小葉中心帯肝細胞空胞化	0	0	0	0	[6] ±~+	1 ±	[8] ±~+	0	[2] ±	0	[9] ±~++	0
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	[10] +~++	[8] ±~+	[10] +~++	[8] ±~++	[9] ±~+	[10] ±~+	[10] ++	[10] ±~++
単核細胞浸潤減少　　程度特定せず	0	0	0	0	0	0	[1]	[4]	[10]	[8]	[2]	[7]
膵臓、腺房細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[2] +	[8] +	[5] +~++	0	[3] +
導管上皮空胞化	0	0	0	0	0	[1] ±	[6] ±	[5] ±~+++	[10] +~+++	[10] +~+++	0	[9] +~+++

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度、+++ = 高度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (12/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）												
胸腺、マクロファージ空胞化	0	0	0	0	[2] ±	[2] ±	[3] ±	[9] ±~+	[10] ±~+	[10] +~++	0	[8] ±~++
リンパ系組織萎縮	0	0	0	0	0	0	0	[2] ±~++	[7] ±~+++	[10] ±~+++	0	[4] ++~+++
リンパ系組織壊死	0	0	0	0	0	[1] ±	0	[1] ±	[3] ±~+	[5] ±~++	0	0
リンパ節、マクロファージ空胞化	0	0	0	0	[1] ±	0	[5] ±	[10] ±~+	[10] +~++	[10] +~++	[2] ±	[10] ±~++
リンパ系組織萎縮	0	0	0	0	0	0	0	[3] ±~+	[9] ±~++	[10] ±~++	0	[7] ±~++
脾臓、マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[10] ±~+	[10] +~+++	[10] ++~+++	[1] ±	[10] +~++
リンパ系組織萎縮	0	0	0	0	0	0	0	[4] ±~+	[10] ±~+++	[10] ±~+++	0	[9] ±~+++
髄外造血	2 ±	0	0	0	0	0	[3] ±	[3] +	0	0	[3] ±	[1] ±

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度、+++ = 高度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (13/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）													
腎臓、上皮空胞化		0	0	0	0	0	[3]	[10]	[10]	[10]	[10]	[9]	[10]
							±	±~+	±~++	±~++	±~++	±~+	+~++
尿細管細胞壊死	ごく軽度	2	0	0	0	0	1	[6]	[6]	[9]	[6]	[5]	[7]
尿細管細胞拡張		1	0	0	0	0	0	0	[2]	[3]	[2]	[1]	[2]
		±							±~+	±~++	±	±	+
円柱		2	0	0	0	3	2	[8]	1	1	1	[8]	0
		±~+				±	±	±~+	±	±	±	±	
膀胱、上皮空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[5]	[10]	[9]	[2]	[8]
									±~++	±~++	±~++	±	±~++
筋線維空胞化		0	0	0	0	0	[2]	0	[4]	[10]	[9]	0	[5]
							±		±	±~+	±~+		±~+
心臓、筋線維及び間質組織空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[3]	[8]	[10]	0	[6]
									±	±~+	±~+		±~+
筋線維空胞化、心底部		0	2	0	2	0	[6]	[1]	[8]	[6]	[3]	[4]	[9]
			±		±		±	±	±~+	±	±	±	±~+
筋線維変性	ごく軽度	1	1	0	1	0	1	0	0	[3]	0	0	0
間質組織線維化		1	1	0	0	0	0	1	[2]	[5]	[3]	[4]	[7]
		±	±					±	±	±~+	±~+	±~+	±~+
単核細胞浸潤、散在性		0	0	0	0	0	0	0	[2]	[6]	[7]	[2]	[9]
									±~+	±~+	±~+	±	±~+

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (14/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）													
舌、筋線維及び間質組織空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[9]	[10]	[10]	0	[9]
									±~+	±~+	±~+		±~+
筋線維変性	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0	0	0
間質組織線維化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[3]	0	0
単核細胞浸潤		0	0	0	0	0	0	0	[1]	[9]	[9]	0	[2]
									±	±~+	±~++		±
骨格筋、筋線維及び間質組織空胞化		0	0	0	0	0	0	[1]	[5]	[10]	[10]	0	[5]
								±	±~+	±~+	±~++		±~+
筋線維変性		0	0	0	1	0	1	0	[3]	[7]	[8]	0	[3]
					±		±		±	±~+	±~+		±~+++
間質組織線維化	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[4]	0	[1]
間質組織単核細胞浸潤		0	0	0	0	0	0	0	[5]	[9]	[10]	0	[4]
									±	±~+	±~++		±~++
骨（付着筋）、筋線維空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[9]	[10]	[10]	0	[9]
									±~+	±~++	+		±~+
筋線維変性		0	0	0	0	0	0	0	[5]	[9]	[9]	0	[8]
									±	±	±~++		±
筋線維及び間質組織線維化		0	0	0	0	0	0	0	[4]	[6]	[9]	0	[9]
									±~+	±~+	±~+		±~+

[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：±＝ ごく軽度、＋＝ 軽度、＋＋＝ 中等度、＋＋＋＝ 高度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (15/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）													
骨（付着筋）、筋線維単核細胞浸潤		0	0	0	0	0	0	0	[7] ±~+	[10] ±~+	[10] ±~++	0	[9] ±~+
皮膚、毛包上皮空胞化		0	0	0	0	0	0	[1] ±	[8] ±~+	[10] ±~++	[10] ±~++	0	[6] ±~+
筋線維空胞化		0	0	0	0	0	0	[2] ±	[9] ±~+	[10] ±~++	[10] +~++	0	[9] ±~++
筋線維単核細胞浸潤	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[3]	[7]	0	[4]
筋線維変性	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0	0	0	0
毛包上皮壊死		0	0	0	0	0	0	0	[1] ±	[2] ±~+	[1] ±	0	0
脂肪組織萎縮		0	0	0	0	0	0	0	0	[10] ±~+++	[10] ++~+++	0	[7] ±~+++
乳腺、上皮空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[9] ±~+	0	[10] ±~+	0	[9] ±~+
萎縮		0	0	0	0	0	0	0	0	[6] ±~++	0	0	0
骨髄、マクロファージ空胞化		0	0	0	0	0	0	0	[3] ±~+	[9] ±~++	[10] ±~++	0	[7] ±~++
脂肪組織萎縮		0	0	0	0	0	0	0	0	[7] +~++	[8] ++	0	[3] ++

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度、+++ = 高度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (16/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		30		60		120		120	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）													
精巣、内腔細胞残屑		1 ±	NA	0	NA	[1] ±	NA	[7] ±~+	NA	1 ±	NA	[9] ±~+	NA
セルトリ細胞空胞化		8 ±~++	NA	6 ±	NA	5 ±	NA	5, [1] ±, +	NA	1 ±	NA	[10] ±~++	NA
精子低形成		2 ±~++	NA	4 ±	NA	1, [1] ±, ±	NA	[4] ±~+++	NA	[1] ±	NA	[7] ±~+++	NA
精巣上体、上皮空胞化		1 ±	NA	0	NA	[6] ±	NA	[10] ±~++	NA	[10] +~++	NA	[10] ±~++	NA
内腔細胞残屑		1 ±	NA	0	NA	[5] ±~+	NA	[9] ±~+	NA	[9] ±~+	NA	[9] +~++	NA
精子減少		1 ++	NA	0	NA	[1] +	NA	[1] ++	NA	[3] ±~+	NA	[5] +~+++	NA
前立腺、上皮空胞化		0	NA	0	NA	0	NA	[1] ±	NA	[9] ±~++	NA	[1] +	NA
成熟遅延	ごく軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[7]	NA	0	NA
精嚢、上皮空胞化		1 ±	NA	0	NA	0	NA	[7] ±~+	NA	[10] ++~+++	NA	[5] ±~+	NA
成熟遅延	ごく軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[2]	NA	0	NA

NA＝ 該当せず、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：±＝ ごく軽度、＋＝ 軽度、++＝ 中等度、+++＝ 高度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (17/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）												
卵巣、黄体空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[9] ±~++	NA	[10] ±~++	NA	[10] +~+++
他の生殖索－間質組織空胞化	NA	0	NA	0	NA	[1] +	NA	[9] ±	NA	[10] ±	NA	[10] ±
卵巣網空胞化	NA	0	NA	0	NA	[1] +	NA	[2] ±	NA	[4] +~+++	NA	[2] +~++
顆粒膜細胞壊死	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[7] ±~+	NA	[4] ±~+
子宮、上皮空胞化	NA	0	NA	0	NA	[2] ±	NA	[10] ±~++	NA	[10] +~++	NA	[10] ±~++
子宮内膜マクロファージ空胞化	NA	0	NA	0	NA	[2] ±	NA	[9] ±~+	NA	[10] ±~++	NA	[9] ±~++
子宮筋層空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[5] ±~+	NA	[10] ±~+	NA	[6] ±~+
成熟遅延	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[4] ±~++	NA	[9] ±~+++	NA	[8] ++

NA＝ 該当せず、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：±＝ ごく軽度、＋＝ 軽度、++＝ 中等度、+++＝ 高度

C Confidential

2.6.7.7.C　　ラットの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats. (18/18)

試験番号：P-6973（続き）

被験物質	デスロラタジン										ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		30		60		120		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）												
膣、マクロファージ空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[4] ±~+	NA	[10] +~++	NA	[8] +~++
筋線維空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[5] ±~+	NA	[8] ±~+	NA	[10] ±~+
筋線維単核細胞浸潤　ごく軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[1]	NA	[2]	NA	[4]
膣上皮空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[2] ±~+	NA	[9] ±~+	NA	[8] ±~+
尿道上皮空胞化　ごく軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[1]	NA	0

NA＝ 該当せず、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：±＝ ごく軽度、＋＝ 軽度、++＝ 中等度

C Confidential

2.6.7.7.D　　サルの2週間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Two-week oral (gavage) range-finding toxicity study of SCH 34117 and SCH 29851 with toxicokinetics in cynomolgus monkeys. (1/3)

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：P-6527
試験開始年齢：幼若～若齢　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.2.5: P6527]
初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：14～16 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：比較対照薬としてロラタジンを用いた。
無毒性量：6.5 mg/kg/日

被験物質		デスロラタジン											ロラタジン		
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		1.6			3.2			6.5			8		
性		雄	雌	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算
動物数		2	2	2	2	4	2	2	4	2	2	4	2	2	4
TK：デスロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	ND	ND	1670	614	1142	2502	869	1566	3187	3250	3172	1108	687	898
C_{max}（ng/mL）	1日	ND	ND	118	64.3	79.0	324	62.4	149	256	260	227	120	60.0	84.1
T_{max}（hr）	1日	ND	ND	4	1.5	4	4	8	4	2.5	8	2.5	2.5	4	2.5
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	14日	ND	ND	2030	395	1213	1874	961	1417	5697	4532	5112	1434	905	1169
C_{max}（ng/mL）	14日	ND	ND	174	33.1	103	126	91.3	97.7	398	353	342	153	94.0	114
T_{max}（hr）	14日	ND	ND	2.5	2.5	2.5	8	2.5	8	2.5	8	8	1.5	4	4
TK：ロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	153	114	133
C_{max}（ng/mL）	1日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	76.7	32.3	46.1
T_{max}（hr）	1日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.5	2.5	1.5
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	14日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	41.0	69.4	55.1
C_{max}（ng/mL）	14日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	16.6	23.8	18.6
T_{max}（hr）	14日	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.67	1.5	1.5

ND = 定量下限（0.50 ng/mL）未満

C Confidential

2.6.7.7.D　　サルの 2 週間経口投与毒性比較試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名：Two-week oral (gavage) range-finding toxicity study of SCH 34117 and SCH 29851 with toxicokinetics in cynomolgus monkeys. (2/3)

試験番号：P-6527（続き）

被験物質	デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		1.6		3.2		6.5		8	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
死亡例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生理学的検査[a]及び心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝酵素の生化学的検査（平均値）										
肝臓の絶対重量（g）	77.7	55.8	81.1	64.9	69.6	56.1	78.5	57.7	77.0	59.6
肝臓の体重比重量（%）	2.0	2.0	2.2	2.4	2.0	2.1	2.1	2.1	2.2	2.3
ミクロソーム蛋白										
（mg/g liver）	22.6	21.8	20.8	21.4	22.5	22.6	21.2	[24.7*]	24.0	24.1
（mg/total liver）	1748	1227	1683	1380	1573	1267	1658	1428	1854	1440
チトクロム P450										
（nmol/mg microsomal protein）	1.01	1.09	0.91	0.95	1.10	1.02	1.09	1.16	1.00	0.85
（nmol/g liver）	22.8	23.7	18.9	20.3	25.2	23.0	23.1	28.6	24.1	20.6
（nmol/total liver）	1774	1325	1535	1300	1775	1291	1809	1614	1860	1249

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05（Duncan 多重範囲検定）
a：生理学的検査として、体温、呼吸数、心拍数、血圧を測定した。

C Confidential

2.6.7.7.D　　サルの 2 週間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Two-week oral (gavage) range-finding toxicity study of SCH 34117 and SCH 29851 with toxicokinetics in cynomolgus monkeys. (3/3)

試験番号：P-6527（続き）

被験物質	デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		1.6		3.2		6.5		8	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
肝酵素の生化学的検査（平均値）（続き）										
Benzphetamine N-demethylase										
（nmol/min/mg microsomal protein）	4.5	3.6	3.9	4.4	4.5	4.2	5.4	4.2	5.1	3.8
（nmol/min/g liver）	100.4	77.2	81.1	93.0	101.2	94.8	113.8	102.8	121.3	91.1
（nmol/min/total liver）	7782	4326	6558	6044	7094	5303	8860	5711	9287	5484
7-Ethoxycoumarin O-deethylase										
（nmol/min/mg microsomal protein）	4.1	3.2	3.4	3.3	3.4	3.5	3.6	3.4	3.4	2.9
（nmol/min/g liver）	91.6	68.9	71.0	70.8	76.1	77.3	76.3	83.4	82.7	70.1
（nmol/min/total liver）	7004	3868	5693	4556	5327	4361	5945	4693	6357	4185
7-Pentoxyresorufin O-dealkylase										
（pmol/min/mg microsomal protein）	1.1	2.5	0.9	3.2	1.3	3.4	[1.9*]	[4.5*]	[2.0*]	[4.1*]
（pmol/min/g liver）	24.0	54.2	19.0	68.6	30.1	76.2	38.8	[111.0**]	[48.6**]	[99.5*]
（pmol/min/total liver）	1868	3061	1520	4409	2115	4312	3084	6711	[3745*]	5987
7-Ethoxyresorufin O-deethylase										
（pmol/min/mg microsomal protein）	469	304	569	433	540	602	[905*]	[1220**]	[1038**]	[926**]
（pmol/min/g liver）	10589	6676	11880	9335	12312	13578	[19071*]	[30070**]	[24852**]	[22408**]
（pmol/min/total liver）	817513	381497	952842	583903	872001	767253	[1487198*]	[1684924**]	[1905173**]	[1360644**]
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05、** = p≤0.01（Duncan 多重範囲検定）

C Confidential

2.6.7.7.E　　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (1/2)

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：P-6974
試験開始年齢：約 2 歳　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.2.6: P6974]
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 及び[redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：28 日間　投与形態（媒体）: 懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：比較対照薬としてロラタジンを用いた。
無毒性量：12 mg/kg/日

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン		
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3			6			12			12		
性		雄	雌	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算
動物数		0	0	2	2	4	2	2	4	2	2	4	2	2	4
TK：デスロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NA	NA	1935	1737	1836	1736	3410	2572	5934	8728	7330	1650	2628	2218
C_{max}（ng/mL）	1日	NA	NA	170	208	189	252	347	232	480	870	607	185	234	210
T_{max}（hr）	1日	NA	NA	2.5	2.5	2.5	2.5	4.0	2.5	2.5	4.0	4.0	2.5	2.5	2.5
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	15日	NA	NA	4059	2248	3153	3459	5562	4506	10662	10119	10388	4654	7490	6217
C_{max}（ng/mL）	15日	NA	NA	367	268	252	470	548	369	739	923	768	393	524	458
T_{max}（hr）	15日	NA	NA	1.5	2.5	2.5	2.5	4.0	1.5	2.5	4.0	4.0	2.5	2.5	2.5
TK：ロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	296	322	308
C_{max}（ng/mL）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	83.3	94.9	79.7
T_{max}（hr）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2.5	1.5	2.5
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	15日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	144	136	143
C_{max}（ng/mL）	15日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	40.1	38.2	39.1
T_{max}（hr）	15日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2.5	2.5	2.5

NA＝ 該当せず、NE＝ 実施せず

C Confidential

2.6.7.7.E　　サルの１ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (2/2)

試験番号：P-6974（続き）

被験物質	デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		6		12		12	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
死亡例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生理学的検査[a]及び心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし

a：生理学的検査として、体温、呼吸数及び心拍数を測定した。

C Confidential

2.6.7.7.F　　サルの1ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (1/3)

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：P-6975
試験開始年齢：約 1～5 歳　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.2.7: P6975]
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 及び [redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：28 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：比較対照薬としてロラタジンを用いた。デスロラタジン 36 及び 72 mg/kg/日群では、嘔吐が高頻度で認められたため、2 又は 3 日間投与した後に投与を中止し、投与 15 日に剖検せずに試験から除外した。
無毒性量：12 mg/kg/日

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン		
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		12			36			72			72		
性		雄	雌	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算
動物数		0	0	2	2	4	2	2	4	2	2	4	2	2	4
TK：デスロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NA	NA	8556	7314	7930	10312	18183	14248	9373	15404	12386	14343	10469	12407
C_{max}（ng/mL）	1日	NA	NA	600	671	617	925	1180	948	871	1357	1114	710	621	648
T_{max}（hr）	1日	NA	NA	2.5	4.0	4.0	4.0	2.5	2.5	1.5	1.5	1.5	12.0	4.0	4.0
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	15日	NA	NA	19386	12625	16002	NE	NE	NE	NE	NE	NE	43709	36118	39918
C_{max}（ng/mL）	15日	NA	NA	1180	891	1029	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2417	1943	2163
T_{max}（hr）	15日	NA	NA	4.0	1.5	4.0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	12.0	4.0	12.0
TK：ロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3881	3429	3652
C_{max}（ng/mL）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	982	773	877
T_{max}（hr）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1.5	1.5	1.5
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	15日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	783	679	731
C_{max}（ng/mL）	15日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	140	121	130
T_{max}（hr）	15日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1.5	1.5	1.5

NA＝ 該当せず、NE ＝ 実施せず

C Confidential

2.6.7.7.F　　サルの１ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (2/3)

試験番号：P-6975（続き）

被験物質		デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		12		36		72		72	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
死亡例数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	2日	-	-	-	-	-	[減少][a]	-	[減少][a]	-	-
	3日	-	-	-	-	[減少][a]	-	-	-	-	-
一般状態											
嘔吐（発現例数）		2	1	1	1	1, [3]	[2]	[4]	[4]	2	1
嘔吐（発現頻度、%）		-	-	-	-	[75]	[50]	[100]	[100]	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生理学的検査[b]及び心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査（平均値）											
AST（U/L）	29日	42	39	40	41	NE	NE	NE	NE	[66]	53
ALT（U/L）	29日	54	55	52	60	NE	NE	NE	NE	[152]	[97]
ALP（U/L）	29日	1038	962	901	721	NE	NE	NE	NE	[595]	[613]
γ-GTP（U/L）	29日	249	157	191	135	NE	NE	NE	NE	153	[101]
コレステロール（mg/dL）	29日	111	131	113	139	NE	NE	NE	NE	[97]	[57]
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：午前中の摂餌量が減少した。

b：生理学的検査として体温、呼吸数及び心拍数を測定した。

C Confidential

2.6.7.7.F　　サルの１ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (3/3)

試験番号：P-6975（続き）

被験物質	デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		12		36		72		72	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
器官重量（平均値）[a]										
肝臓（絶対重量）	53.95 g	53.94 g	+4	+5	NE	NE	NE	NE	[+22]	[+25]
肝臓（体重比重量）	2.12%	2.24%	+5	+10	NE	NE	NE	NE	[+28]	[+30]
胸腺（絶対重量）	4.79 g	5.39 g	-7	-16	NE	NE	NE	NE	[-41]	[-39]
胸腺（体重比重量）	0.19%	0.22%	-5	-9	NE	NE	NE	NE	[-42]	[-36]
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査（発現例数）										
肺、肺胞組織球症	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	[4]	[4]
胸腺、萎縮	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	[2]	[2]
組織球空胞化	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	[1]	0

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。

C Confidential

2.6.7.7.G　　サルの3ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (1/6)

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：P-6976
試験開始年齢：不明（野生由来）　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.2.8: P6976]
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 及び [redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：91 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：比較対照薬としてロラタジンを用いた。5 週間の投与で毒性所見が認められなかったため、投与 36 日にデスロラタジン 18 mg/kg/日群及びロラタジン 22 mg/kg/日群の投与量をそれぞれ 24 及び 72 mg/kg/日に増量した。
無毒性量：6 mg/kg/日

被験物質		デスロラタジン										ロラタジン		
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6			12			18/24			22/72		
性		雄	雌	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算	雄	雌	雌雄合算
動物数		0	0	2	2	4	2	2	4	2	2	4	2	2	4
TK：デスロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NA	NA	4778	5102	4937	8374	11277	9821	17831	25019	21422	4779	6227	5494
C_{max}（ng/mL）	1日	NA	NA	457	543	500	600	938	769	1160	1631	1209	306	387	311
T_{max}（hr）	1日	NA	NA	2	2	2	4	4	4	8	4	8	4	2	4
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	9週	NA	NA	12251	11011	11623	19871	23393	21631	55733	52974	54346	56696	74073	65379
C_{max}（ng/mL）	9週	NA	NA	867	785	770	1220	1628	1424	2858	2534	2696	3280	3979	2894
T_{max}（hr）	9週	NA	NA	4	2	4	4	4	4	8	8	8	12	24	12
TK：ロラタジン															
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1047	1194	1121
C_{max}（ng/mL）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	321	375	348
T_{max}（hr）	1日	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	1	1
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	9週	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	826	681	753
C_{max}（ng/mL）	9週	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	105	111	104
T_{max}（hr）	9週	NA	NA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	4	1	1

NA＝ 該当せず、NE ＝ 実施せず

C Confidential

2.6.7.7.G　　サルの 3 ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (2/6)

試験番号：P-6976（続き）

被験物質	デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		6		12		18/24		22/72	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
死亡/切迫屠殺例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（発現例数）										
糞塊数の減少	0	0	0	0	0	0	[4][a]	[2][a]	[1][a]	[3][a]
無便	0	0	0	0	0	1	[4][a]	[3][a]	[2][a]	[2][a]
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	[1]	0	[1]	[2]
円背位	0	0	0	0	0	0	[1]	0	[1]	[1]
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[1]
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生理学的検査[b]及び心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査（平均値）										
ALP（U/L）　92日	1071	382	914	444	808	417	[416]	291	[504]	331
コレステロール（mg/dL）　92日	118	104	136	104	122	105	[93]	113	[89]	[82]
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝酵素生化学的検査（平均値）										
肝臓の絶対重量（g）	65.9	72.5	61.6	67.5	65.3	69.4	70.8	81.3	[79.1*]	[97.9]
ミクロソーム蛋白（mg/g liver）	22.0	21.5	22.4	25.3	24.7	24.1	26.9	[32.7**]	26.1	[32.7**]
（mg/total liver）	1450	1521	1375	1715	1606	1647	1909	[2680*]	[2069*]	[3173**]

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05、** = p≤0.01（Duncan 多重範囲検定）
a：投与量を増量した後に、糞塊数の減少及び無便が観察された。
b：生理学的検査として体温、呼吸数及び心拍数を測定した。

C Confidential

2.6.7.7.G　　サルの 3 ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (3/6)

試験番号：P-6976（続き）

被験物質		デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		18/24		22/72	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝酵素生化学的検査（平均値）（続き）											
チトクロム P450											
（nmol/mg microsomal protein）		1.08	0.88	1.22	1.18	1.08	1.21	[1.48*]	1.26	[1.85**]	[1.51**]
（nmol/g liver）		23.7	19.1	27.5	[30.0*]	26.2	[29.4*]	[39.5**]	[41.3**]	[48.1**]	[47.4**]
（nmol/total liver）		1566	1323	1681	2091	1709	2007	[2825**]	[3421**]	[3797**]	[4654**]
7-Ethoxyresorufin O-deethylase											
（pmol/min/mg microsomal protein）		235.3	182.8	390.1	[531.2**]	[454.1*]	[493.0**]	289.9	[354.1*]	[492.6**]	[364.7*]
（pmol/min/g liver）		5123	4034	8805	[13475**]	[11107**]	[11851**]	7598	[11576**]	[12707**]	[11307**]
（pmol/min/total liver）		336959	262533	539144	[915165**]	[721966*]	[816072**]	535516	[908659**]	[1004631**]	[1117195**]
Benzphetamine N-demethylase											
（nmol/min/mg microsomal protein）		5.7	5.7	6.7	7.8	6.7	8.2	6.1	8.1	[10.0**]	6.7
（nmol/min/g liver）		124	125	151	199	164	196	163	[261**]	[259**]	211
（nmol/min/total liver）		8260	8601	9250	14044	10574	13596	11532	[20782**]	[20510**]	[20600**]
ウエスタンブロット検査											
肝ミクロソーム	CYP 1A	-	-	NE	NE	-	-	-	-	-	-
	CYP 2B1/2	-	-	NE	NE	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]
	CYP 2E1	-	-	NE	NE	-	-	-	-	-	-
	CYP 3A	-	-	NE	NE	-	-	-	[↑]	-	-
	CYP 4A	-	-	NE	NE	-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05、** = p≤0.01（Duncan 多重範囲検定）、↑= 蛋白増加

C Confidential

2.6.7.7.G　　サルの３ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (4/6)

試験番号：P-6976（続き）

被験物質		デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		18/24		22/72	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
器官重量（平均値）[a]											
肝臓（絶対重量）		65.88 g	72.50 g	-7	-7	-1	-4	+8	+12	[+20]	[+35]
肝臓（体重比重量）		2.11%	2.33%	0	-8	+6	-3	+23	+9	[+34]	[+38]
剖検（発現例数）											
胃、拡張		0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]
小腸、拡張		0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]
大腸、拡張		0	0	0	1	0	0	[2]	[1]	[2]	[2]
体脂肪の減少		0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0
病理組織学的検査（発現例数、程度）											
気管、上皮空胞化		0	0	0	0	0	0	[2]	[1]	[1]	[3]
								+	+	±	±~+
肺、上皮空胞化		0	0	0	0	[1]	[1]	[4]	[3]	[2]	[4]
						±	±	±~++	±	±~+	±~+
肺胞マクロファージ空胞化		0	1	0	0	0	0	[4]	[3]	[3]	[1]
			±					±~+	±	±~+	±
胃、筋線維空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	[1]	[3]	[1]	[1]
小腸、筋線維空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[2]
固有層マクロファージ空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	[1]	0	0	0
大腸、筋線維空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	[1]	[1]	0	0

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度：± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度

a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。

C Confidential

2.6.7.7.G　　サルの 3 ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名 : Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (5/6)

試験番号 : P-6976（続き）

被験物質		デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		18/24		22/72	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）											
唾液腺、腺房空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0
導管上皮空胞化		0	0	0	0	0	[2]	[4]	[4]	[4]	[4]
							±	±~++	+~++	±~++	±~++
肝臓、胆管上皮空胞化	軽度	0	0	0	0	0	0	[1]	[1]	[1]	[1]
膵臓、腺房細胞空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[1]
導管上皮空胞化		NE	0	0 [a]	0 [a]	0	0	0 [a]	[1] [b]	[1] [a]	[1] [b]
（導管が認められた組織標本のみ検査）									+	+	±
胸腺、マクロファージ空胞化	ごく軽度	0	0	0	NE	0	NE	[1]	0	[1]	0
リンパ系組織萎縮		1	1	0	NE	0	NE	2	2	1	[4]
		±	++					+~++	±~++	++	±~++
リンパ節、マクロファージ空胞化	ごく軽度	0	0	0	NE	0	NE	[1]	0	[2]	[1]
リンパ系組織萎縮		0	0	0	NE	0	NE	[2]	0	0	[1]
								+~++			+
脾臓、マクロファージ空胞化	ごく軽度	0	0	0	NE	0	NE	[1]	0	0	[2]
リンパ系組織萎縮		0	1	1	NE	0	NE	[2]	0	[2]	[2]
			±	±				±~+		±~+	+

NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度 : ± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度
a : n = 3、b : n = 2

C Confidential

2.6.7.7.G　　サルの 3 ヵ月間経口投与毒性比較試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名 : Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys. (6/6)

試験番号 : P-6976（続き）

被験物質		デスロラタジン								ロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		18/24		22/72	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
病理組織学的検査（発現例数、程度）（続き）											
骨格筋、空胞化		0	0	0	NE	0	NE	[1]	0	[1]	[2]
								±		±	±~+
間質組織単核細胞浸潤	軽度	0	0	0	NE	0	NE	0	0	0	[1]
変性	ごく軽度	0	0	1	NE	0	NE	0	0	0	[1]
骨（付着筋）、筋線維空胞化		0	0	0	0	0	0	[1]	0	[1]	[2]
								±		±	±~+
皮膚、筋線維空胞化		0	0	0	NE	0	0[a]	0	0	[1]	[3]
										±	±~+
脂肪組織萎縮	高度	0	0	0	NE	0	0[a]	[1]	0	[1]	[1]
間質組織単核細胞浸潤	ごく軽度	0	0	0	NE	0	0[a]	0	0	0	[1]
乳腺、筋線維空胞化		0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[2]
										+	±
筋線維単核細胞浸潤	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]
骨髄、マクロファージ空胞化	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	[1]	[1]	[1]	[1]
脂肪組織萎縮		0	0	0	0	0	0	[1]	0	0	[1]
								+			++

NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、程度 : ± = ごく軽度、+ = 軽度、++ = 中等度、+++ = 高度

a : n = 1

C Confidential

2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.A　細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117. (1/5)

試験の種類：復帰突然変異誘発性の試験 菌株：ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100、TA102）及び大腸菌（WP2*uvrA*） 代謝活性化系：Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9 溶媒：50%エタノール 処理：約 48 時間	独立して実施した試験数：2 プレート数：各用量 3 枚 分析細胞数/培養：5×10^8 以上	試験番号：P-6609 CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.3.1.1: P6609] GLP 適用：適 処理開始年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
細胞毒性：あり（背景の菌の生育阻害あるいは復帰変異コロニー数の減少） 遺伝毒性：なし 備考：遺伝毒性陽性判定基準；(1) 復帰変異コロニー数が溶媒対照群の 2 倍（TA97a、TA98、TA100、TA102、WP2*uvrA*）又は 3 倍（TA1535）以上に増加し、かつ (2) 用量依存的な復帰変異コロニー数の増加を認める。		

C Confidential

2.6.7.8.A　　細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117. (2/5)

試験番号：P-6609（続き）

P-6609：試験1、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：50%エタノール	0	8（0）	86（0）	29（0）	101（0）	236（0）	26（0）
デスロラタジン	3.91	NE	91（0）	NE	NE	NE	NE
	7.81	NE	90（0）	NE	NE	NE	NE
	15.6	NE	92（0）	NE	88（0）	258（0）	NE
	31.3	12（0）	82（0）	NE	97（0）	266（0）	NE
	62.5	10（0）	33（0）	35（0）	82（0）	213（0）	NE
	94	NE	NE	NE	NE	NE	29（0）
	125	10（0）	NE	29（0）	73（0）	144（0）	NE
	188	NE	NE	NE	NE	NE	35（0）
	250	10（0）	NE	38（0）	24（0）	29（1）	NE
	375	NE	NE	NE	NE	NE	29（0）
	500	8（2）mc	NE	15（2）mc	NE	NE	NE
	750	NE	NE	NE	NE	NE	22（0）
	1000	NE	NE	0（2）mc	NE	NE	NE
	1500	NE	NE	NE	NE	NE	3（2）mc
陽性対照：							
アジ化ナトリウム	5	959（0）	NE	NE	1517（0）	NE	NE
2-ニトロフルオレン	5	NE	NE	667（0）	NE	NE	NE
9-アミノアクリジン	75	NE	1174（0）	NE	NE	NE	NE
ENNG	2	NE	NE	NE	NE	NE	424（0）
クメンハイドロペルオキシド	50	NE	NE	NE	NE	794（0）	NE

NE = 試験せず、mc = 小コロニー、ENNG = *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度

C Confidential

2.6.7.8.A　　細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117. (3/5)

試験番号：P-6609（続き）

P-6609：試験 1、代謝活性化系存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：50%エタノール	0	11（0）	118（0）	29（0）	111（0）	333（0）	38（0）
デスロラタジン	3.91	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	7.81	NE	110（0）	NE	NE	NE	NE
	15.6	NE	128（0）	NE	NE	NE	NE
	31.3	NE	123（0）	37（0）	108（0）	323（0）	NE
	62.5	NE	58（0）	34（0）	90（0）	298（0）	NE
	94	11（0）	NE	NE	NE	NE	43（0）
	125	NE	0（0）	40（0）	94（0）	224（0）	NE
	188	11（0）	NE	NE	NE	NE	46（0）
	250	NE	NE	37（0）	54（0）	68（1）	NE
	375	13（0）	NE	NE	NE	NE	39（0）
	500	NE	NE	10（0）	8（2）mc	32（2）mc	NE
	750	9（0）	NE	NE	NE	NE	24（0）
	1000	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	1500	2（2）mc	NE	NE	NE	NE	12（1）
陽性対照：							
2-アミノアントラセン	2.5	137（0）	843（0）	660（0）	1410（0）	NE	NE
	5	NE	NE	NE	NE	969（0）	NE
	20	NE	NE	NE	NE	NE	505（0）

NE = 試験せず、mc = 小コロニー、背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度

C Confidential

2.6.7.8.A　　細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117. (4/5)

試験番号：P-6609（続き）

P-6609：試験 2、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：50%エタノール	0	13（0）	86（0）	29（0）	105（0）	236（0）	34（0）
デスロラタジン	3.91	NE	86（0）	NE	NE	NE	NE
	7.81	NE	79（0）	NE	NE	244（0）	NE
	15.6	NE	88（0）	NE	106（0）	234（0）	NE
	31.3	NE	80（0）	27（0）	95（0）	242（0）	NE
	62.5	8（0）	15（0）	31（0）	90（0）	229（0）	NE
	94	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	125	12（0）	NE	28（0）	86（0）	150（0）	NE
	188	NE	NE	NE	NE	NE	31（0）
	250	9（0）	NE	31（0）	22（1）	NE	NE
	375	NE	NE	NE	NE	NE	42（0）
	500	3（2）mc	NE	19（2）mc	NE	NE	NE
	750	NE	NE	NE	NE	NE	26（0）
	1000	0（2）mc	NE	NE	NE	NE	17（0）
	1500	NE	NE	NE	NE	NE	7（2）mc
陽性対照：							
アジ化ナトリウム	5	1008（0）	NE	NE	1454（0）	NE	NE
2-ニトロフルオレン	5	NE	NE	624（0）	NE	NE	NE
9-アミノアクリジン	75	NE	922（0）	NE	NE	NE	NE
ENNG	2	NE	NE	NE	NE	NE	443（0）
クメンハイドロペルオキシド	50	NE	NE	NE	NE	881（0）	NE

NE = 試験せず、mc = 小コロニー、ENNG = *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度

C Confidential

2.6.7.8.A　　細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117. (5/5)

試験番号：P-6609（続き）

P-6609：試験 2、代謝活性化系存在下

被験物質	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：50%エタノール	0	12（0）	115（0）	30（0）	99（0）	319（0）	38（0）
デスロラタジン	3.91	NE	111（0）	NE	NE	NE	NE
	7.81	NE	126（0）	NE	NE	NE	NE
	15.6	NE	121（0）	NE	95（0）	323（0）	NE
	31.3	NE	100（0）	29（0）	94（0）	317（0）	NE
	62.5	NE	33（0）	30（0）	98（0）	307（0）	NE
	94	13（0）	NE	NE	NE	NE	46（0）
	125	NE	NE	35（0）	78（0）	199（0）	NE
	188	11（0）	NE	NE	NE	NE	37（0）
	250	NE	NE	40（0）	56（0）	71（1）	NE
	375	16（0）	NE	NE	NE	NE	28（0）
	500	NE	NE	14（2）mc	NE	NE	NE
	750	7（1）	NE	NE	NE	NE	26（0）
	1000	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	1500	0（2）mc	NE	NE	NE	NE	9（2）mc
陽性対照：							
2-アミノアントラセン	2.5	99（1）	966（0）	793（0）	1677（0）	NE	NE
	5	NE	NE	NE	NE	1084（0）	NE
	20	NE	NE	NE	NE	NE	452（0）

NE = 試験せず、mc = 小コロニー、背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度

C Confidential

2.6.7.8.B　　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes. (1/7)

試験の種類：染色体異常誘発性の試験	独立して実施した試験数：2	試験番号：P-6692
系統：ヒト末梢血リンパ球	プレート数：各用量 2 枚	CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.3.1.2: P6692]
代謝活性化系：Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9	分析細胞数/培養：100	GLP 適用：適
溶媒：50%エタノール		処理開始年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
処理：		
代謝活性化系非存在下；3 時間処理/24 時間培養、24 時間処理/27 時間培養、48 時間処理/51 時間培養		
代謝活性化系存在下；3 時間処理/24 時間培養、3 時間処理/48 時間培養		

細胞毒性：あり（用量依存的な分裂指数の減少）
遺伝毒性：なし
備考：
健康男性 1 名（ドナー1）及び健康女性 1 名（ドナー2）から末梢血リンパ球を得た。
高用量は、最大適用可能量（5 mg/mL 又は 10 mM）、培養液への溶解限界、又は約 50%の細胞毒性を示す用量とした。
遺伝毒性陽性判定基準； 1 つ以上の用量で溶媒対照群に比べて統計学的に有意な染色体異常の増加がみられ、用量依存性が認められた際に、陽性と判定した。

C Confidential

2.6.7.8.B　　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes. (2/7)

試験番号：P-6692（続き）

P-6692：代謝活性化系非存在下、ドナー1（男性）、24 時間処理、27 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	2.9	0.0	1.0	1.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	2.9	0.0	0.0	0.0
デスロラタジン	2.50	2.8	0.0	0.0	0.0
	5.00	2.1	0.0	0.0	0.5
	10.0	1.4	0.0	0.5	0.5
	15.0	1.2	0.0	1.5	2.0
陽性対照：マイトマイシン C	0.300	0.7	0.0	42.0*	44.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

P-6692：代謝活性化系非存在下、ドナー1（男性）、48 時間処理、51 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	2.9	0.0	0.0	0.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	2.7	0.0	0.0	0.0
デスロラタジン	5.00	3.0	0.0	0.5	1.5
	10.0	2.3	0.0	0.0	0.5
	20.0	2.4	0.0	0.0	0.5
	25.0	1.1	1.0	1.0	1.0
陽性対照：マイトマイシン C	0.150	1.0	0.0	54.0*	56.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.8.B　　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes. (3/7)

試験番号：P-6692（続き）

P-6692：代謝活性化系存在下、ドナー1（男性）、3 時間処理、24 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	6.6	0.0	0.0	0.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	7.5	0.0	0.0	1.0
デスロラタジン	31.3	5.7	0.0	0.0	0.0
	62.5	3.9	0.0	0.0	0.0
	125	3.7	0.0	0.5	1.5
陽性対照：シクロフォスファミド	30.0	0.7	0.0	48.0*	52.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

P-6692：代謝活性化系存在下、ドナー1（男性）、3 時間処理、48 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	4.5	0.0	0.0	0.5
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	4.3	0.5	0.5	0.5
デスロラタジン	75.0	4.6	1.0	1.0	1.5
	90.0	4.5	0.0	1.0	1.5
	110	3.8	0.0	0.5	0.5
	125	2.9	0.5	0.0	0.5
陽性対照：シクロフォスファミド	50.0	0.7	0.5	46.0*	46.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.8.B　　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes. (4/7)

試験番号：P-6692（続き）

P-6692：代謝活性化系非存在下、ドナー1（男性）、3 時間処理、24 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	2.5	0.0	0.0	0.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	2.1	0.0	0.5	1.0
デスロラタジン	25.0	2.0	0.5	1.0	1.0
	50.0	2.1	0.0	0.5	0.5
	75.0	0.9	0.0	1.0	1.5
	90.0	1.0	0.0	0.5	0.5
陽性対照：マイトマイシン C	1.50	0.7	0.0	38.0*	48.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.8.B　　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes. (5/7)

試験番号：P-6692（続き）

P-6692：代謝活性化系非存在下、ドナー2（女性）、24 時間処理、27 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	2.0	0.5	0.5	0.5
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	2.2	0.0	0.5	0.5
デスロラタジン	1.25	2.6	0.0	0.0	0.0
	2.50	2.5	0.0	0.0	0.0
	5.00	1.5	0.0	1.0	1.0
	10.0	1.2	0.0	1.0	1.0
陽性対照：マイトマイシン C	0.200	0.8	0.5	56.0*	56.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

P-6692：代謝活性化系非存在下、ドナー2（女性）、48 時間処理、51 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	3.3	0.0	0.5	1.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	3.9	0.5	0.0	0.0
デスロラタジン	1.25	3.6	1.5	0.0	1.0
	2.50	3.5	0.0	0.0	0.5
	5.00	2.8	0.0	0.0	0.0
	10.0	1.5	0.0	0.0	0.0
陽性対照：マイトマイシン C	0.050	2.3	1.5	28.0*	28.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.8.B　　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes. (6/7)

試験番号：P-6692（続き）

P-6692：代謝活性化系存在下、ドナー2（女性）、3 時間処理、24 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	4.0	0.5	0.0	0.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	3.8	0.5	0.0	0.0
デスロラタジン	25.0	2.2	0.0	0.0	0.0
	50.0	2.7	0.0	0.0	0.0
	75.0	2.2	0.0	0.5	1.0
	100	1.8	0.5	0.5	0.5
陽性対照：シクロフォスファミド	30.0	0.5	0.0	40.0*	46.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

P-6692：代謝活性化系存在下、ドナー2（女性）、3 時間処理、48 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を持つ細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	3.8	0.0	0.0	0.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 μL/mL	4.7	0.5	0.0	0.5
デスロラタジン	70.0	3.6	0.0	1.5	1.5
	90.0	4.0	0.0	0.0	0.0
	110	4.7	0.0	0.0	0.0
	130	2.3	0.0	0.0	0.0
陽性対照：シクロフォスファミド	100	0.2	0.0	96.2*	96.2

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.8.B　　ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes. (7/7)

試験番号：P-6692（続き）

P-6692：代謝活性化系非存在下、ドナー2（女性）、3 時間処理、24 時間培養

被験物質	用量（µg/mL）	分裂指数（%）	倍数性細胞（%）	構造異常を有する細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	3.6	0.0	1.5	2.0
陰性対照：50%エタノール	10.0 µL/mL	3.7	0.0	0.0	0.0
デスロラタジン	6.25	2.8	0.0	0.5	0.5
	12.5	3.6	0.0	0.5	1.0
	25.0	3.3	0.0	0.0	0.5
	50.0	1.8	0.5	0.0	0.0
陽性対照：マイトマイシン C	1.00	1.1	0.0	44.0*	46.0

NA = 該当せず、* = p<0.05（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.A　マウスの小核試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 34117. (1/2)

試験の種類：小核誘発性の試験	処理計画：1 日 1 回 2 日間	試験番号：P-6912
系統：マウス/Crl:CD-1（ICR）	計測時間：最終投与後 24 及び 48 時間	CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.3.2.1: P6912]
週齢：6～8 週齢	投与方法：腹腔内投与	GLP 適用：適
評価した細胞：多染性赤血球	投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）	投与開始年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
分析細胞数/動物：多染性赤血球 2000 個		

投与量の設定：用量設定試験の結果（40 mg/kg/日を 2 日間投与したところ、雌雄で一般状態の変化及び多染性赤血球／正染性赤血球比の低下が認められ、40 mg/kg/日群の雌 1 例を一般状態の重篤な変化のため切迫屠殺した。）に基づき設定した。
毒性/細胞毒性：あり［25 及び 50 mg/kg/日群で一般状態の変化（粗毛、下腹部被毛の汚れ、自発運動の低下、糞便減少、流涎）、
50 mg/kg/日群で死亡（雄 1 例）、多染性赤血球／正染性赤血球比の明らかな低下］
遺伝毒性：なし
曝露証明：50 mg/kg/日群での明らかな毒性
備考：各群雌雄各 12 例に投与し、最終投与の 24 及び 48 時間後に、各群雌雄各 5 例を屠殺して検査した。

C Confidential

2.6.7.9.A　　マウスの小核試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 34117. (2/2)

試験番号：P-6912（続き）

被験物質	投与量（mg/kg/日）	計測時間（投与後の時間）	性・動物数	小核を有する多染性赤血球（‰）	多染性赤血球／正染性赤血球比 [a]
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	24	雄 5	1.70	1.23 ± 0.066
デスロラタジン	12.5	24	雄 5	1.00	0.88 ± 0.063*
	25	24	雄 5	0.80	0.79 ± 0.056**
	50	24	雄 5	1.00	0.65 ± 0.049**
陽性対照：シクロフォスファミド	50	24	雄 5	33.90***	0.57 ± 0.059**
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	24	雌 5	1.90	1.01 ± 0.093
デスロラタジン	12.5	24	雌 5	0.80	0.93 ± 0.092
	25	24	雌 5	1.20	0.93 ± 0.050
	50	24	雌 5	1.30	0.63 ± 0.058**
陽性対照：シクロフォスファミド	50	24	雌 5	37.60***	0.49 ± 0.041**
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	48	雄 5	1.50	1.17 ± 0.056
デスロラタジン	12.5	48	雄 5	1.70	1.08 ± 0.066
	25	48	雄 5	1.20	0.97 ± 0.015
	50	48	雄 5	1.00	0.71 ± 0.078**
陽性対照：シクロフォスファミド	30	48	雄 5	15.90***	0.61 ± 0.065**
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	48	雌 5	0.90	1.19 ± 0.099
デスロラタジン	12.5	48	雌 5	1.20	1.06 ± 0.031
	25	48	雌 5	1.00	0.95 ± 0.061
	50	48	雌 5	0.90	0.79 ± 0.087*
陽性対照：シクロフォスファミド	30	48	雌 5	14.10***	0.56 ± 0.080**

* = p<0.05、** = p<0.01（Dunnett 検定）、*** = p<0.001（Fisher 正確確率検定）

a：平均値±標準誤差で示した。

C Confidential

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.A　　マウスの3ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (1/8)

動物種/系統：マウス/Crl:CD-1（ICR）　投与期間：90～92 日間　試験番号：SN[redacted]253
試験開始週齢：6 週齢　投与方法：経口投与（混餌）　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.4.1.1: SN[redacted]253]
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与形態：混餌　GLP 適用：適
陰性対照群の処理：デスロラタジンを含まない餌
特記事項：なし
無毒性量：24 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（陰性対照）		24		48		96		192	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡/切迫屠殺例数		0	0	0	0	0	0	0	1	[2]	0
体重（%）[a]	90 日	35.8 g	28.0 g	+1	+2	-4	+5	-5	+6[b]	[-24][c]	[-15]
体重増加量（%）[a]	0～90日	7.1 g	6.2 g	+10	+11	[-14]	+21	[-28]	+23[b]	[-121][c]	[-61]
摂餌量（%）[a]	91日	5.0 g[d]	5.2 g[d]	+4[d]	-2[d]	+4[d]	-4[d]	+4[c]	+2[e]	[-18][d]	[-19][c]
一般状態（発現例数）											
糞便の変化（糞塊の増大あるいは糞塊数の減少）		0	0	0	0	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]
脱水		0	0	0	1	0	0	0	0	[3]	[2]
円背位		0	0	0	0	0	0	0	0	[2]	[3]
自発運動の低下		0	1	0	0	0	0	0	[1]	[2][f]	[1]
振戦		0	1	0	0	0	0	0	[1][f]	[1][f]	1
下腹部の被毛の汚れ		0	-	1	-	0	-	0	-	[1][f]	-
無便		0	-	0	-	0	-	0	-	[1][f]	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：陰性対照群は平均値、投薬群は陰性対照群との差を%で示した。
b：n = 9、c：n = 8、d：n = 6、e：n = 7
f：死亡又は切迫屠殺例でみられた変化

C Confidential

2.6.7.10.A　　マウスの３ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (2/8)

試験番号：SN[redacted]253（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		24		48		96		192	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
一般状態（発現例数）（続き）										
皮膚の冷感	0	0	0	0	0	0	0	[1][a]	[1][a]	0
衰弱	-	0	-	0	-	0	-	[1][a]	-	0
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
薬物摂取量（平均値、mg/kg）	NA	NA	24.031	24.258	47.949	48.440	96.012	96.734	190.216	192.460
血液学的検査（n=5、平均値）										
赤血球数（10^6/mm^3）	8.94	9.01	9.31	9.02	8.84[b]	9.01	8.89	8.92[c]	9.49	[9.32][c]
ヘモグロビン（g/dL）	13.98	15.00	14.32	14.34	13.85[b]	14.28	13.64	[14.00][c]	13.88	[13.57][c]
ヘマトクリット（%）	38.04	39.88	38.82	38.62	37.60[b]	38.50	37.24	[37.63][c]	38.28	[37.43][c]
平均赤血球容積（fL）	42.56	44.24	41.70	42.82	42.63[b]	42.80	[41.94]	[42.30][c]	[40.36]	[40.07][c]
平均赤血球ヘモグロビン量（pg）	15.64	16.60	15.38	15.90	15.70[b]	15.88	[15.36]	[15.73][c]	[14.64]	[14.50][c]
白血球数（10^3/mm^3）	2.64	1.99	2.33	1.62	[0.95][b]	1.60	[1.58]	2.14[c]	[1.21]	[1.90][c]
リンパ球数（10^3/mm^3）	1.79	1.17	1.43	1.24	[0.49][b]	1.23	[0.88]	1.27[c]	[0.44]	[0.84][c]
血清生化学的検査（n=5、平均値）										
AST（IU/L）	82.0	78.5[b]	74.5[b]	80.0[b]	86.8	90.5[b]	[129.7][c]	[124.0][c]	[371.3][c]	[205.8][b]
ALT（IU/L）	23.2	22.3[b]	20.8[b]	21.8[b]	26.6	24.5[b]	[56.0][c]	[44.3][c]	[170.7][c]	[97.8]
ALP（IU/L）	48.0	80.0[c]	82.3[b]	86.8[b]	72.2	111.8[b]	[181.5][d]	[103.0][c]	[182.0][d]	[140.0][b]
尿素窒素（mg/dL）	33.8	21.5[b]	33.0[b]	21.3[b]	37.4	[24.3][b]	34.0[c]	[28.0][c]	[47.3][c]	[32.5][b]
グルコース（mg/dL）	136.8	122.8[b]	123.3[b]	108.3[b]	133.4	126.4	102.7[c]	142.7[c]	[92.3][c]	[135.0]
トリグリセリド（mg/dL）	47.0	21.3[b]	36.0[b]	18.7[c]	29.4	21.0[b]	20.0[d]	[13.0][d]	[11.0][e]	[11.0][e]
コレステロール（mg/dL）	76.0	53.3[b]	66.3[b]	44.3[b]	71.2	51.8[b]	75.5[d]	[31.7][c]	[34.5][d]	[25.3][b]
リン（mg/dL）	7.46	6.87[c]	6.75[b]	7.58[b]	7.10[b]	8.75[b]	7.85[d]	8.67[c]	9.30[d]	[10.63][b]

NA＝ 該当せず、-＝ 特記すべき所見なし、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：死亡又は切迫屠殺例でみられた変化、b：n＝4、c：n＝3、d：n＝2、e：n＝1

C Confidential

2.6.7.10.A　　マウスの 3 ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (3/8)

試験番号：SN[redacted]253（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		24		48		96		192	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝酵素の生化学的検査（平均値）	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
肝臓の絶対重量（g）	2.46	1.96	2.61	2.08	2.63	2.14	[2.89**]	[2.65**]	[3.20**]	[2.66**]
肝臓の体重比重量（%）	4.05	4.09	4.21	4.32	4.52*	4.42	[5.11**]	[5.43**]	[6.85**]	[6.70**]
ミクロソーム蛋白										
（mg/g liver）	15.0	11.9	14.6	13.5	15.6	14.7	[20.5*]	14.2	19.6	[18.7**]
（mg/total liver）	36.8	23.4	38.3	27.9	41.0	31.4	[59.2**]	[37.4**]	[62.1**]	[49.4**]
チトクロム P450										
（nmol/mg microsomal protein）	0.26	0.19	0.26	[0.24**]	0.26	[0.25**]	0.26	[0.26**]	0.18	[0.23*]
（nmol/g liver）	4.0	2.2	3.8	3.2	4.1	[3.7*]	5.4	[3.7*]	3.5	[4.3**]
（nmol/total liver）	9.7	4.3	10.1	6.6	10.7	[7.9*]	15.4	[9.8**]	11.5	[11.3**]
7-Ethoxyresorufin O-deethylase										
（pmol/min/mg microsomal protein）	16.7	66.0	[46.7]	[104.3*]	[41.7]	[125.2**]	[68.8]	[171.7**]	[182.4**]	[219.5**]
（pmol/min/g liver）	262	788	[681]	1423	[657]	1840	[1411]	[2458**]	[3663**]	[4147**]
（pmol/min/total liver）	635	1549	[1785]	2943	[1734]	3937	[4077]	[6480**]	[11525**]	[10885**]
7-Pentoxyresorufin O-dealkylase										
（pmol/min/mg microsomal protein）	49.2	106.8	[154.3**]	[219.5**]	[178.6**]	[298.7**]	[135.2**]	[187.6**]	43.7	71.3
（pmol/min/g liver）	759	1263	[2264**]	[2957**]	[2795**]	[4298**]	[2779**]	[2677**]	860	1351
（pmol/min/total liver）	1842	2467	[5946**]	[6125**]	[7328**]	[9168**]	[8057**]	[7018**]	2749	3533

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05、** = p≤0.01（Dunnett 検定）

C Confidential

2.6.7.10.A　　マウスの 3 ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (4/8)

試験番号：SN[redacted]253（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		24		48		96		192	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝酵素の生化学的検査（続き）										
ウエスタンブロット検査	(n=4)	(n=3)	(n=2)	(n=2)	(n=2)	(n=2)	(n=2)	(n=2)	(n=2)	(n=2)
CYP2B1/2	-	-	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]	[↑]
CYP1A2	-	-	[↑]	-	[↑]	-	[↑]	-	[↑]	-
CYP4A	-	-	-	-	-	-	[↑]	-	[↑]	-
CYP1A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CYP3A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CYP2E1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精子検査（平均値）										
精巣、精子数（$\times 10^7$）	1.43	NA	NE	NA	NE	NA	1.22	NA	NE	NA
精子細胞（$\times 10^8$/g 実質組織）	1.38	NA	NE	NA	NE	NA	1.20	NA	NE	NA
精巣上体、精子数（$\times 10^7$）	1.28	NA	NE	NA	NE	NA	1.34	NA	NE	NA
精子細胞（$\times 10^8$/g 精巣上体尾部）	2.44	NA	NE	NA	NE	NA	2.49	NA	NE	NA

NA = 該当せず、NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
↑ = 酵素誘導（各群間で質的に同等）が認められた。

C Confidential

2.6.7.10.A　　マウスの３ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (5/8)

試験番号：SN[redacted]253（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		24		48		96		192	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
器官重量（平均値）[a]										
肝臓（絶対重量）	1.24 g	0.97 g	+6	+7	+6	+13	[+15]	[+36]	[+29]	[+40]
肝臓（体重比重量）	4.013%	4.043%	+5	+6	+12	+11	[+26]	[+34]	[+71]	[+69]
肺（絶対重量）	0.19 g	0.18 g	+5	0	-5	+6	+5	+11	[+11]	[+11]
肺（体重比重量）	0.628%	0.752%	+5	+1	0	+1	+14	+8	[+46]	[+36]
胸腺（絶対重量）	0.029 g	0.034 g	-7	-29	-7	+3	-17	-18	[-41]	[-47]
胸腺（体重比重量）	0.093%	0.142%	-7	-30	-2	+1	-10	-21	[-22]	[-36]
子宮（絶対重量）	NA	0.21 g	NA	-14	NA	-19	NA	[-33]	NA	[-48]
子宮（体重比重量）	NA	0.894%	NA	-14	NA	-21	NA	[-38]	NA	[-39]
剖検（発現例数）										
腎臓、変色、蒼白あるいは黄褐色（斑紋状又はびまん性）	0	0	0	0	0	0	[1]	0	[3]	[4]
大腸、拡張	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[3]	[3]
胃、内容物、黒色	0	-	0	-	0	-	0	-	[1]	-
子宮、小型	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[3]

NA＝ 該当せず、- ＝ 特記すべき所見なし、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：陰性対照群は平均値、投薬群は陰性対照群との差を%で示した。

C Confidential

2.6.7.10.A　　マウスの３ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (6/8)

試験番号：SN[redacted]253（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		24		48		96		192	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数）										
肝臓、小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	0	0	[6]	0	[9]	0	[10]	[10]
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	[6]	0	[9]	0	[10]	[10]
小葉中心性クッパー細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[9]	[8]
腎臓、尿細管上皮壊死	0	0	0	0	0	0	[2]	0	[6]	[4]
上皮空胞化	0	0	0	0	[5]	[1]	[10]	[10]	[10]	[10]
心臓、筋線維空胞化	0	0	0	0	[1]	0	[6]	[5]	[10]	[10]
筋線維壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	[2]	[1]
肺、肺胞マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[10]	[10]
肺胞マクロファージ集簇	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[10]	[10]
細気管支上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	[10]	[9]	[10]	[10]
好酸性結晶	0	0	0	0	0	0	0	0	[5]	[8]
唾液腺、導管上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[6]	[10]
腺房空胞化、増加	-	0	-	0	-	0	-	0	-	[2]
胸腺、リンパ系組織壊死	-	0	-	0	-	0	-	0	-	[1]
マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[6]	[5]
リンパ球系細胞減少	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[5]	[3]
舌、筋線維空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[10]	[10]

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.10.A　　マウスの 3 ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名 : Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (7/8)

試験番号 : SN[redacted]253（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		24		48		96		192	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数）（続き）										
脾臓、リンパ系組織壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	[2]	[7]
マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[8]	[9]
リンパ球系細胞減少	0	0	0	0	0	0	[3]	0	[10]	[8]
子宮、萎縮	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[5]
子宮内膜上皮空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[10]
子宮内膜マクロファージ空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[9]
脳、脈絡叢空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[10]	[10]
骨髄、マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[9]	[9]
精巣上体、上皮空胞化	0	NA	0	NA	0	NA	[8]	NA	[10]	NA
上皮単細胞壊死	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[4]	NA
細胞残屑、増加	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[5]	NA
精嚢、上皮空胞化	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[10]	NA
眼、網膜色素上皮空胞化	0	0	0	0	[2]	[3]	[10]	[10]	[7]	[8]
胆嚢、上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[2]	[3]
リンパ節、腸間膜、マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	[6]	0	[10]	[10]
下顎、マクロファージ空胞化	-	0	-	0	-	0	-	0	-	[3]
下顎、リンパ系組織壊死	-	0	-	0	-	0	-	0	-	[1]
食道、筋線維空胞化	0	0	0	0	0	0	[4]	[1]	[10]	[10]

NA = 該当せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.10.A　　マウスの 3 ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質 : デスロラタジン

報告書の題名 : Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice. (8/8)

試験番号 : SN[redacted]253（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		24		48		96		192	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数）（続き）										
卵巣、生殖索空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[10]
黄体空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[9]
顆粒膜細胞空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[9]
膵臓、外分泌腺上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[10]	[10]
上皮小体、主細胞空胞化	0	-	0	-	0	-	0	-	[2]	-
下垂体、前葉空胞化	0	0	0	0	0	0	[6]	[7]	[10]	[10]
骨格筋、筋線維空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[10]	[10]
筋線維壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	[2]
皮膚、毛包上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	[4]	[4]	[7]	[10]
ハーダー腺、色素沈着	0	0	0	0	[2]	[2]	[5]	[9]	[7]	[10]
胃、胃底部上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	[3]	[7]	[7]
上皮単細胞壊死	0	-	0	-	0	-	0	-	[1]	-
小腸、粘膜上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	[3]	[6]	[6]	[9]
固有層マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	[2]	0	[9]	[9]
リンパ節マクロファージ空胞化	-	0	-	0	-	0	-	0	-	[1]
甲状腺、上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	[1]	0	[6]	[9]
膀胱、上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	[6]	0	[10]	[10]
膣、頸部上皮空胞化	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	[10]
乳腺、上皮空胞化	-	0	-	0	-	0	-	0	-	[4]

NA = 該当せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.10.B　　マウスの2年間経口投与がん原性試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：24-month oral (diet) carcinogenicity study of SCH 34117 (desloratadine) in mice. (1/6)

動物種/系統：マウス/Crl:CD-1（ICR）　投与期間：24 ヵ月 [a]　試験番号：SN[redacted]255
試験開始週齢：6 週齢　投与方法：経口投与（混餌）　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.4.1.2: SN[redacted]255]
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与形態：混餌　GLP 適用：適
陰性対照群の処理：デスロラタジンを含まない餌
高用量の設定根拠：マウスの 3 ヵ月間経口投与用量設定試験では高投与量群で体重増加量の減少及びリン脂質症が認められたことから、雄及び雌ではそれぞれ 48 及び 96 mg/kg/日が最大耐量と考えられた。
特記事項：なし

投与量（mg/kg/日）		0（陰性対照 1）		0（陰性対照 2）		4	10	16	32	48	96
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（TK 動物）[b]		0	0	0	0	18	18	18	18	18	18
TK：デスロラタジン											
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）[c]	4 週	NE	NE	NE	NE	1969	4152	9606	14522	25440	49680
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）[c]	24 週	NE	NE	NE	NE	1640	3966	9258	16702	26920	51400

NE = 実施せず
a：48 及び 96 mg/kg/日群では、死亡率が 50%に達したために、それぞれ少なくとも 56 及び 61 週間投与した後に投与を中止した。投与終了後に陰性対照群と同じ餌を与え、投与 100 週に剖検した。その他の投薬群では少なくとも 101 週間投与した。
b：血漿中デスロラタジン及び 3-ヒドロキシ-デスロラタジン濃度測定のみに使用した。
c：暗期開始後 0、4 及び 12 時間に測定した血漿中薬物濃度を用いて、台形法により $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を算出した。なお、血漿中 3-ヒドロキシ-デスロラタジン濃度はいずれも定量下限未満であった。

C Confidential

2.6.7.10.B　　マウスの 2 年間経口投与がん原性試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：24-month oral (diet) carcinogenicity study of SCH 34117 (desloratadine) in mice. (2/6)

試験番号：SN[redacted]255（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照 1）		0（陰性対照 2）		4	10	16	32	48	96
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数										
試験開始時動物数	50	50	50	52[a]	50	50	50	50	50	50
死亡/切迫屠殺例数[b]	26	19	27	26[a]	33（0）	27（0）	39（12）	27（9）	38（25）	38（26）
最終剖検時生存例数	24	31	23	26	17	23	11	23	12	12
生存率（%）	48	62	46	50[a]	34	46	22	46	24	24
体重増加量（g）（%）[c]										
26 週	10.2	7.8	10.6	8.1	+4	[+8]	+1	[+16]	[-14]	[+25]
52 週	11.7	10.3	11.9	9.7	+5	[+14]	+1	[+16]	[-9]	[+10]
100 週	10.5	11.4	11.2	11.3	+7	[+11]	+15	[+6]	+1	[+11]
摂餌量（g/animal/日）（%）[c]										
26 週	5.2	5.2	5.1	5.3	-1	-5	-1	-7	[-7]	[-7]
52 週	4.8	5.1	4.8	5.0	+2	-3	+2	-3	-4	[-11]
100 週	4.9	5.1	5.0	4.8	+3	+1	+5	+3	[-7]	-3
摂餌量（g/kg/日）（%）[c]										
26 週	135.4	182.6	134.0	184.2	-4	-7	-2	-8	-2	[-13]
52 週	120.7	163.0	122.0	165.9	0	-7	+2	-6	-2	[-15]
100 週	128.1	160.6	128.4	151.7	+1	-3	+1	+2	[-7]	[-8]

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：投与 12 日に動物に施した識別マークの不備に関連した一般状態の変化のために安楽死させた 2 例を含む。これらの動物は入れ替えた。

b：死亡及び切迫屠殺例の総数とともにカッコ内にデスロラタジンの抗コリン作用に関連した大腸の糞塊、膨満、拡張あるいは内容物の変性のために死亡又は切迫屠殺された例数を示した。

c：陰性対照群は平均値、投薬群は陰性対照群（陰性対照 1 及び 2 群の平均値）との差を%で示した。

C Confidential

2.6.7.10.B　　マウスの 2 年間経口投与がん原性試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：24-month oral (diet) carcinogenicity study of SCH 34117 (desloratadine) in mice. (3/6)

試験番号：SN[redacted]255（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照 1）		0（陰性対照 2）		4	10	16	32	48	96
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	50	50	50	52[a]	50	50	50	50	50	50
一般状態（発現例数）										
腹部膨満	9[b]	12[b]	10[b]	11[b]	[10]	[9]	[15]	[9]	[11][c]	[9][c]
腹部の硬化	3	1	7	0	[3]	[1]	[5]	[5]	[14][c]	[15][c]
糞便の変化（糞塊数の減少、無便又は糞塊の増大）	1	1	2	1	[1]	[4]	[7]	[3]	[20][c]	[30][c]
肛門括約筋の緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	0	[4][c]	0
脱水	5	5	7	7	[2]	[5]	[11]	[4]	[9][c]	[15][c]
触知可能な腫瘤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
薬物摂取量（平均値、mg/kg）	NA	NA	NA	NA	4.0	10.0	16.1	32.2	48.1	96.4
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検（発現例数）										
大腸、糞塊	0	0	0	0[d]	0	0	[1]	0	[8]	[8]
膨満	1	0	0	3[d]	0	3	[11]	[10]	1[e], [15]	1[e], [17]
拡張	-	0	-	0[d]	-	0	-	[1]	-	[2]
内容物の変性（硬い）	0	-	0	-	0	-	0	-	[2]	-

NA＝ 該当せず、-＝ 特記すべき所見なし、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：投与 12 日に動物に施した識別マークの不備に関連した一般状態の変化のために安楽死させた 2 例を含む。これらの動物は入れ替えた。

b：投薬群とは異なり、陰性対照群の動物で認められた腹部膨満は概して投与期間の終盤に認められ、加齢に関連した変化であった。

c：腸管における抗コリン作用に関連する一般状態の変化は他の投薬群より早期にみられ、投与中止後、その発現頻度は減少した。

d：n = 52

e：軟便に関連する膨満は被験物質の投与に関連した変化ではない。

C Confidential

2.6.7.10.B　　マウスの 2 年間経口投与がん原性試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：24-month oral (diet) carcinogenicity study of SCH 34117 (desloratadine) in mice. (4/6)

試験番号：SN[redacted]255（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照 1）		0（陰性対照 2）		4	10	16	32	48	96
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	50	50	50	52[a]	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査、腫瘍性病変（発現例数）										
副腎										
皮質腺腫（良性）	0	1[b]	0	0[c]	0[b]	0	0	0	0[b]	0
被膜下細胞腺腫（良性）	0	2[b]	1	0[c]	0[b]	0	0	0	0[b]	0
骨										
骨肉腫（悪性）	0[b]	0[b]	1[b]	0[c]	0	1[b]	0	0	0	0
脳										
髄膜腫（悪性）	1	1	0	0[c]	0	0[b]	0	0	0	0
腎臓										
尿細管腺腫（良性）	2	0	0	0[c]	0	0	0	0	0[b]	0
肝臓										
肝細胞腺腫（良性）	8	0	8	2[c]	7	1	7	0	2[b]	0
肝細胞癌（悪性）	1	2	3	0[c]	3	0	1	0	0[b]	0
血管肉腫（悪性）	2	0	0	0[c]	0	0	3	1	2[b]	0
肺										
細気管支･肺胞腺腫（良性）	10	7	15	9[c]	5	5	4	3	3	4
細気管支･肺胞癌（悪性）	3	2	1	0[c]	3	5	5	3	2	1
扁平上皮癌（悪性）	0	0	0	0[c]	0	0	0	0	0	1
リンパ節										
血管肉腫（悪性）	0	0	0	1[c]	0	0	0	0	0[b]	0

a：投与 12 日に動物に施した識別マークの不備に関連した一般状態の変化のために安楽死させた 2 例を含む。これらの動物は入れ替えた。
b：n = 49、c：n = 52

C Confidential

2.6.7.10.B　　マウスの 2 年間経口投与がん原性試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：24-month oral (diet) carcinogenicity study of SCH 34117 (desloratadine) in mice. (5/6)

試験番号：SN[redacted]255（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照 1）		0(陰性対照 2)		4	10	16	32	48	96
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	50	50	50	52[a]	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査、腫瘍性病変（発現例数）（続き）										
乳腺										
腺表皮癌（悪性）	0[b]	2[c]	0[b]	0[d]	0[e]	0[c]	0[b]	0[f]	0[g]	0[h]
腺癌（悪性）	0[b]	1[c]	0[b]	2[d]	0[e]	2[c]	0[b]	1[f]	0[g]	3[h]
線維肉腫（悪性）	0[b]	0[c]	0[b]	0[d]	0[e]	0[c]	0[b]	1[f]	0[g]	0[h]
卵巣										
顆粒膜細胞腫（良性）	NA	0[d]	NA	0[i]	NA	0	NA	0	NA	1
黄体腫（良性）	NA	0[d]	NA	1[i]	NA	0	NA	0	NA	0
平滑筋腫（良性）、卵巣間膜	NA	1[d]	NA	0[i]	NA	0	NA	0	NA	0
膵臓										
膵島細胞腺腫（良性）	0	0	0	0[i]	0[d]	0	0	1	0[d]	1
下垂体										
腺腫（良性）	0[d]	2[c]	0	3	0	2[h]	0[d]	2[h]	0[d]	0
皮膚										
基底細胞癌（悪性）	0	0[d]	1	0[i]	1[d]	0	0	0[d]	0	0
基底扁平細胞癌（悪性）	0	1[d]	0	0[i]	0[d]	0	0	0[d]	0	0
線維肉腫（悪性）	1	0[d]	0	0[i]	0[d]	1	0	1[d]	0	0
脾臓										
血管腫（良性）	0	0	0[d]	0[j]	1[d]	0	0	0	0[d]	0
血管肉腫（悪性）	0	0	1[d]	1[j]	1[d]	1	0	0	0[d]	0

NA＝ 該当せず

a：投与 12 日に動物に施した識別マークの不備に関連した一般状態の変化のために安楽死させた 2 例を含む。これらの動物は入れ替えた。

b：n = 5、c：n = 46、d：n = 49、e：n = 3、f：n = 47、g：n = 18、h：n = 48、i：n = 52、j：n = 51

C Confidential

2.6.7.10.B　　マウスの 2 年間経口投与がん原性試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：24-month oral (diet) carcinogenicity study of SCH 34117 (desloratadine) in mice. (6/6)

試験番号：SN[redacted]255（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照 1）		0(陰性対照 2)		4	10	16	32	48	96
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	50	50	50	52[a]	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査、腫瘍性病変（発現例数）（続き）										
精巣										
血管腫（良性）	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
間細胞腺腫（良性）	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA
膀胱										
間葉腫（良性）	0[b]	0[b]	0	0[c]	0	0[b]	0[b]	1	0[b]	0[d]
子宮										
腺癌（悪性）	NA	1	NA	0[e]	NA	0	NA	0	NA	0
子宮内膜間質ポリープ（良性）	NA	3	NA	4[e]	NA	1	NA	0	NA	0
血管肉腫（悪性）	NA	0	NA	0[e]	NA	1	NA	1	NA	0
平滑筋腫（良性）	NA	3	NA	3[e]	NA	1	NA	0	NA	1
間質性肉腫（悪性）	NA	0	NA	1[e]	NA	0	NA	0	NA	0
原発臓器不明										
顆粒球性白血病（悪性）	0	1	1	0[e]	1	0	0	0	0	0
組織球性肉腫（悪性）	1	1	0	2[e]	0	2	0	1	0	0
リンパ腫（悪性）	0	7	2	6[e]	2	9	5	7	2	2
骨肉腫（悪性）	0	0	0	0[e]	0	0	0	1	0	0
シュワン細胞腫（悪性）	0	0	0	0[e]	0	0	1	0	0	0
病理組織学的検査、非腫瘍性病変（発現例数）										
大腸、内腔の拡張	0[b]	0[b]	0[b]	3[e]	1	3[b]	[12][b]	[11]	1[f], [25][b]	1[f], [26]
脾臓、リンパ系組織萎縮	1	1	2[b]	2[c]	3[b]	2	2	4	[9][b]	[22]

NA＝ 該当せず、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：投与 12 日に動物に施した識別マークの不備に関連した一般状態の変化のために安楽死させた 2 例を含む。これらの動物は入れ替えた。
b：n = 49、c：n = 51、d：n = 48、e：n = 52
f：軟便に関連する大腸内腔の拡張は被験物質の投与に関連した変化ではない。

C Confidential

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：デスロラタジン

動物種/系統	投与方法（投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性・動物数/群	特記すべき所見	試験番号/記載箇所
ラット/Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	雄：交配開始21日前～交配期間終了 雌：交配開始14日前～妊娠7日	0、6、24、48	雌雄各8	死亡：48 mg/kg/日雌1例 6 mg/kg/日：変化なし 24 mg/kg/日以上：糞便量減少、糞塊増大 48 mg/kg/日：無便、交配前及び妊娠期間中の体重増加量減少、交尾率低下（雌雄受胎率に変化なし）、交尾確認までの期間延長、黄体数及び着床数の減少、吸収胚数増加、一腹当たりの胎児数減少	P-6821 [資料4.2.3.5.1.1:P6821]
ラット/Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	妊娠6～15日	0、3、12、24、48	雌6	3及び12 mg/kg/日：変化なし 24 mg/kg/日以上：母動物の体重増加量減少 48 mg/kg/日：胎児体重減少（胎児の外表検査で形態異常及び変異なし）	P-6718 [資料4.2.3.5.2.1:P6718]
ウサギ/New Zealand White	経口投与（懸濁液）	非妊娠動物：2～7日間 妊娠動物：妊娠7～19日	50、100、150、225、300 0、25、50、100	雌1 雌4	<u>非妊娠動物：</u> 死亡：150、225及び300 mg/kg/日 50 mg/kg/日以上：体重減少 100 mg/kg/日以上：摂餌量減少 150及び225 mg/kg/日：糞塊数減少、小型糞塊 <u>妊娠動物：</u> 死亡・屠殺：100 mg/kg/日4例 25 mg/kg/日：変化なし 50 mg/kg/日以上：糞塊数減少、変形した糞塊、軟便、摂餌量減少（胎児の外表検査で形態異常及び変異なし） 100 mg/kg/日：流産、無便、小型の糞塊、体重減少、腸内内容物なし（胎児検査できず）	P-6719 [資料4.2.3.5.2.3:P6719]
ラット/Crl:CD（SD）	経口投与（懸濁液）	妊娠6日～授乳7日	0、3、9、18	雌5	3 mg/kg/日以上：糞塊の増大 18 mg/kg/日：母動物の体重増加量減少、出生児の体重減少	P-6817 [資料4.2.3.5.3.1:P6817]

C Confidential

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12.A　　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral (gavage) fertility study of SCH 34117 in rats. (1/3)

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠	交尾成立日：交尾確認日を妊娠 0 日とした	試験番号：P-6891
	帝王切開日：妊娠 14 日	CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.5.1.2: P6891]
動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）	投与方法：経口投与	GLP 適用：適
試験開始週齢：雄；10 週齢、雌；12 週齢	投与容量：5 mL/kg	
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）	
投与期間：雄；交配開始 28 日前～交配期間終了（43～49 日間）、雌；交配開始 14 日前～妊娠 7 日		
特記事項：なし		
無毒性量：雌雄生殖能；12 mg/kg/日、雌一般毒性；12 mg/kg/日、雄一般毒性；24 mg/kg/日（抗コリン作用に関連する糞便の変化を除く）		

性		雌				雄			
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	6	12	24	0（媒体）	6	12	24
動物数		25	25	25	25	25	25	25	25
死亡例数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	交配前投与期間 [b]	238.6 g	-1	-3	[-6]	-	-	-	-
	妊娠6日	289 g	-4[c]	-4	[-8][c]	NA	NA	NA	NA
体重増加量（%）[a]	妊娠0～6日	33 g	-6[c]	-24	[-42][c]	NA	NA	NA	NA
摂餌量（%）[a]	交配前投与期間 [d]	63 g	+3	-3	[-19]	-	-	-	-
	妊娠0～6日	88 g[c]	-1[c]	-8	[-17][c]	NA	NA	NA	NA

NA＝ 該当せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。
b：雌は交配前投与 3 日
c：n = 24
d：雌は交配前投与 1 週

C Confidential

2.6.7.12.A　　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral (gavage) fertility study of SCH 34117 in rats. (2/3)

試験番号：P-6891（続き）

性	雌				雄			
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	6	12	24	0（媒体）	6	12	24
動物数	25	25	25	25	25	25	25	25
一般状態	-	[糞便の変化]	[糞便の変化]	[糞便の変化]	-	[糞便の変化]	[糞便の変化]	[糞便の変化]
糞便の変化（発現例数）								
糞塊の増大	0	7	13	17	0	11	15	24
糞塊数の減少	1	2	4	11	1	1	2	7
小型の糞塊	0	0	2	2	0	0	0	0
無便	0	0	0	2	0	0	0	0
軟便	0	1	1	2	0	2	1	1

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.12.A　　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral (gavage) fertility study of SCH 34117 in rats. (3/3)

試験番号：P-6891（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	6	12	24
雌動物				
動物数	25	25	25	25
性周期	-	-	-	-
交尾率（%）	100	96	100	96
受胎率（%）	92	92	84	92
妊娠動物数	23	22	21	22
交尾確認までの平均日数	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
平均黄体数	15.4	14.2	15.0	13.0
平均着床数	15.1	13.9	13.9	[11.2]
平均着床前死亡率（%）	1.3	2.2	9.6	[17.2]
平均生存胚数	14.1	13.0	12.9	[10.5]
平均吸収胚数	1.0	1.0	1.0	0.6
平均死亡胚数	0.0	0.0	0.0	0.0
平均着床後死亡率（%）	8.1	7.5	7.5	7.3
雄動物				
動物数	25	25	25	25
交尾率（%）	100	96	96	96
受胎率（%）	92	92	83	92
剖検	-	-	-	-
器官重量（精巣、精巣上体）	-	-	-	-
病理組織学的検査（精巣、精巣上体）	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.12.B　　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Fertility study of SCH 34117 administered by oral gavage in male rats. (1/6)

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠
交尾成立日：交尾確認日を妊娠 0 日とした
帝王切開日：妊娠 14 日
試験番号：SN[redacted]552
CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.5.1.3: SN[redacted]552]
動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）
投与方法：経口投与
GLP 適用：適
試験開始週齢：雄；11 週齢、雌；12 週齢
投与容量：5 mL/kg
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
投与期間：交配開始 70 日前～交配期間終了後約 25 日（合計 106～108 日間）
特記事項：雌には被験物質を投与しなかった。0 及び 40 mg/kg/日の用量では、休薬群（各群雄 15 匹）を設け、70 日間投与後の休薬 8 及び 16 週に交配した。
無毒性量：一般毒性；12 mg/kg/日、精巣毒性；3 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	3	12	40
動物数（雄）		25	25	25	25
死亡/切迫屠殺例数		0	1[a]	0	0
体重（%）[b]	70日[c]	583 g	-2	-4	[-12]
摂餌量（%）[b]	66～70日[c]	29 g	-7	-3	[-10]
一般状態		-	-	-	-
器官重量[b]					
前立腺（絶対重量）		0.64 g	+14	-13	[-33**]
精巣、右（絶対重量）		1.80 g	-1	[-11]	[-38**]
精巣、左（絶対重量）		1.79 g	-3	[-15]	[-42**]
精巣上体、右（絶対重量）		0.78 g	-3	[-10*]	[-19**]
精巣上体、左（絶対重量）		0.76 g	-1	[-14**]	[-21**]
精巣上体尾部、右（絶対重量）		0.3767 g	-2	[-16**]	[-23**]
精巣上体尾部、左（絶対重量）		0.3566 g	+1	[-21**]	[-27**]

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p<0.05、** = p<0.01（Dunnett 検定）
a：被験物質の投与に関連しないと考えられた死亡
b：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。
c：交配前投与の最終測定値

C Confidential

2.6.7.12.B　　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Fertility study of SCH 34117 administered by oral gavage in male rats. (2/6)

試験番号：SN[redacted]552（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	3	12	40
動物数（雄）	25	24	25	25
剖検（発現例数）				
精巣、右、小型	0	0	[4]	[14]
精巣、右、柔らかい	0	0	[5]	[14]
精巣、左、小型	0	[1]	[6]	[16]
精巣、左、柔らかい	0	[1]	[7]	[17]
精巣上体、右あるいは左、小型	0	0	[2]	0
病理組織学的検査（発現例数）				
前立腺	-	-	-	-
精巣、右、精細管変性	0	[2]	[13]	[21]
多核巨細胞形成	0	[1]	[2]	[5]
精子形成上皮小滴	0	[1]	0	[4]
精子細胞停滞	0	[2]	[9]	[4]
精細管萎縮、限局性	0	[1]	[2]	[4]
精細管萎縮、びまん性	0	0	[4]	[15]
精子形成上皮変化	0	0	[1]	[7]
精巣上体、右、上皮細胞質空胞化	0	0	0	[16]
細胞残屑	0	[2]	[13]	[20]
精子減少	0	0	[5]	[19]
上皮過形成、限局性	0	0	0	[7]
下垂体[a]、ラトケ嚢、マクロファージ空胞化	2	6	1	[11]

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：休薬後の検査で下垂体重量の増加がみられたため、病理組織学的検査を実施した。

C Confidential

2.6.7.12.B　　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Fertility study of SCH 34117 administered by oral gavage in male rats. (3/6)

試験番号：SN[redacted]552（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	3	12	40
雄動物				
動物数	25	24	25	25
精子検査				
精子細胞数、精巣、左（×10^6/g 組織）	77.6	[78.4][a]	[60.8]	[20.3]
精子数、精巣上体、左（×10^6/g 組織）	446.3	[462.4][a]	[271.0]	[134.7]
精子形成率、精巣、左（×10^6/g 組織/日）	12.7	[12.8][a]	[10.0]	[3.3]
運動精子率（%）	84.0	[75.8][a]	[58.5]	[25.4]
交尾率（%）	100.0	100.0	96.0	96.0
受胎率（%）	100.0	95.8	[76.0]	[37.5]
交尾確認までの平均日数	2.5	2.5	2.3	3.0
雌動物				
妊娠動物数	25	23	[18]	[9]
平均黄体数	18.0	18.3	17.1	16.3
平均着床数	16.2	14.4	[13.4]	[9.1]
平均着床前死亡率（%）	10.2	22.1	22.6	[48.8**]
平均生存胚数	15.4	13.9	[12.4]	[7.9]
平均吸収胚数	0.8	0.5	1.1	1.2
平均死亡胚数	0.0	0.0	0.0	0.0
平均着床後死亡率（%）	6.7	3.2	7.2	27.9[b]

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、** = $p<0.01$（Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney U 検定）

a：2 例で変化が認められた。

b：妊娠母動物数が少ないこと、母動物 2 例で着床数が少なく（1 又は 2）、これらの母動物の着床後死亡率が 100%と高かったことから、高い平均着床後死亡率となった。高い着床後死亡率は対照群の母動物（71.4%）でもみられている。

C Confidential

2.6.7.12.B　　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Fertility study of SCH 34117 administered by oral gavage in male rats. (4/6)

試験番号：SN[redacted]552（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	3	12	40
休薬後検査				
動物数（雄）	15	0	0	15
死亡/切迫屠殺例数	1	NE	NE	0
体重	-	NE	NE	-
摂餌量	-	NE	NE	-
一般状態	-	NE	NE	-
器官重量[a]				
前立腺（絶対重量）	0.77 g	NE	NE	[-17*]
精巣、右（絶対重量）	1.90 g	NE	NE	[-36**]
精巣、左（絶対重量）	1.89 g	NE	NE	[-45**]
精巣上体、右（絶対重量）	0.80 g	NE	NE	[-24**]
精巣上体、左（絶対重量）	0.84 g	NE	NE	[-29**]
精巣上体尾部、右（絶対重量）	0.3812 g	NE	NE	[-25**]
精巣上体尾部、左（絶対重量）	0.4022 g	NE	NE	[-31**]
下垂体（絶対重量）	0.0160 g	NE	NE	[17**]
剖検（発現例数）				
精巣、右、小型	0	NE	NE	[8]
精巣、右、柔らかい	0	NE	NE	[7]
精巣、左、小型	0	NE	NE	[10]
精巣、左、柔らかい	0	NE	NE	[10]
精巣上体、右、小型	0	NE	NE	[1]
精巣上体、左、小型	0	NE	NE	[1]

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p<0.05、** = p<0.01（Dunnett 検定）
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。

C Confidential

2.6.7.12.B　　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Fertility study of SCH 34117 administered by oral gavage in male rats. (5/6)

試験番号：SN[redacted]552（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	3	12	40
動物数（雄）		14	0	0	15
病理組織学的検査（発現例数）					
前立腺		-	NE	NE	-
精巣、右、精細管変性		0	NE	NE	[10]
精子細胞停滞		0	NE	NE	[1]
精細管萎縮、限局性		0	NE	NE	[3]
精細管萎縮、びまん性		0	NE	NE	[7]
精子形成上皮変化		0	NE	NE	[2]
精巣上体、右、上皮細胞質空胞化		0	NE	NE	[5]
細胞残屑		0	NE	NE	[5]
精子減少		0	NE	NE	[9]
上皮過形成、限局性		0	NE	NE	[7]
下垂体、ラトケ嚢、マクロファージ空胞化		2	NE	NE	3
精子検査					
精子細胞数、精巣、左（$\times 10^6$/g 組織）		93.0	NE	NE	[31.3]
精子数、精巣上体、左（$\times 10^6$/g 組織）		354.5	NE	NE	[155.4]
精子形成率、精巣、左（$\times 10^6$/g 組織/日）		15.3	NE	NE	[5.1]
運動精子率（%）		84.3	NE	NE	[75.6]
交尾率（%）	休薬8週	100.0	NE	NE	93.3
	休薬16週	100.0	NE	NE	86.7
受胎率（%）	休薬8週	93.3	NE	NE	[57.1]
	休薬16週	100.0	NE	NE	[53.8]
交尾確認までの平均日数	休薬8週	2.4	NE	NE	2.1
	休薬16週	2.8	NE	NE	2.2

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.12.B　　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Fertility study of SCH 34117 administered by oral gavage in male rats. (6/6)

試験番号：SN[redacted]552（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	3	12	40
雌動物	休薬8週	15	0	0	15
	休薬16週	14	0	0	15
妊娠動物数	休薬8週	14	NE	NE	[8]
	休薬16週	13	NE	NE	[7]
平均黄体数	休薬8週	17.5	NE	NE	17.9
	休薬16週	18.3	NE	NE	18.6
平均着床数	休薬8週	15.6	NE	NE	16.5
	休薬16週	16.2	NE	NE	17.0
平均着床前死亡率（%）	休薬8週	10.7	NE	NE	7.5
	休薬16週	10.6	NE	NE	8.0
平均生存胚数	休薬8週	15.4	NE	NE	15.4
	休薬16週	15.2	NE	NE	16.0
平均吸収胚数	休薬8週	0.2	NE	NE	1.1
	休薬16週	1.0	NE	NE	1.0
平均死亡胚数	休薬8週	0	NE	NE	0
	休薬16週	0	NE	NE	0
平均着床後死亡率（%）	休薬8週	1.6	NE	NE	6.6
	休薬16週	6.0	NE	NE	6.0

NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.A　　ラットの胚・胎児発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral (gavage) embryo-fetal developmental toxicity and toxicokinetic study of SCH 34117 in rats. (1/2)

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠
交尾成立日：交尾確認日を妊娠 0 日とした
帝王切開日：妊娠 21 日
試験番号：P-6922
CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.5.2.2: P6922]
動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）
投与方法：経口投与
GLP 適用：適
試験開始週齢：約 11 週齢
投与容量：5 mL/kg
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
投与期間：妊娠 6～15 日
特記事項：妊娠 15 日に TK を検討した（サテライト動物、最大 3 例/測定点）。
無毒性量：母動物一般毒性及び胚・胎児発生；6 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	6	24	48
TK：デスロラタジン					
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	妊娠 15 日	NE	7875	31606	49238
C_{max}（ng/mL）	妊娠 15 日	NE	487	1569	2468
T_{max}（hr）	妊娠 15 日	NE	8	4	8
交尾確認動物数		25	25	25	25
妊娠動物数		24	24	23	25
死亡例数		0	0	1[a]	0
体重（%）[b]	妊娠9日	273.17 g	-4	[-6**][c]	[-12**]
体重増加量（%）[b]	妊娠6～15日	39.71 g	-12	[-56**][c]	[-92**]
摂餌量（%）[b]	妊娠6～10日	20.58 g	-3	[-33**][c]	[-54**]
	妊娠10～15日	20.71 g	+5	[-14**][c]	[-27**]

NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、** = p≤0.01（Dunnett 検定）
a：被験物質の投与に関連しないと考えられた死亡
b：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。
c：n = 22

C Confidential

2.6.7.13.A　　ラットの胚・胎児発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral (gavage) embryo-fetal developmental toxicity and toxicokinetic study of SCH 34117 in rats. (2/2)　　試験番号：P-6922（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	6	24	48
母動物				
妊娠動物数	24	24	23	25
一般状態	-	-	[糞便の変化]	[糞便の変化]
糞便の変化（発現例数）				
糞塊の増大	0	0	3	6
糞塊数の減少	0	0	12	24
小型の糞塊	0	0	2	0
無便	0	0	1	4
軟便	0	0	1	0
剖検	-	-	-	-
平均黄体数	15.54	15.21	15.86	15.28
平均着床数	14.71	14.83	14.91	14.52
平均着床前死亡率（%）	NE	NE	NE	NE
胎児				
評価母体数	24	24	22	25
平均生存胎児数	13.83	14.38	13.95	13.40
平均吸収胚数	0.88	0.46	0.95	1.12
胎児生存率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
平均着床後死亡率（%）	NE	NE	NE	NE
胎児の性比［雌/（雌+雄）］（%）	51.8	51.6	56.7	52.8
平均生存胎児体重（g）	5.40	5.38	[4.98**]	[4.84**]
胎児の異常（外表検査、内臓検査、骨格検査）				
奇形	-	-	-	-
変異（未骨化／不完全骨化）	-	-	[発現頻度の増加]	[発現頻度の増加]

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、** = p≤0.01（Dunnett 検定）

C Confidential

2.6.7.13.B　　ウサギの胚・胎児発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral embryo-fetal development study of SCH 34117 in rabbits. (1/2)

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠
交尾成立日：交尾確認日を妊娠 0 日とした
帝王切開日：妊娠 30 日
試験番号：P-6802
CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.5.2.4: P6802]
動物種/系統：ウサギ（New Zealand White）
投与方法：経口投与
GLP 適用：適
試験開始月齢：約 5～6 ヵ月齢
投与容量：2 mL/kg
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
投与期間：妊娠 7～19 日
特記事項：妊娠 19 日に TK を実施した（サテライト動物、各投薬群各 3 例）。
無毒性量：母動物一般毒性及び胚・胎児発生；30 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	15	30	60
TK：デスロラタジン					
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	妊娠 19 日	NE	1660	4087	12987
C_{max}（ng/mL）	妊娠 19 日	NE	230	456	1166
T_{max}（hr）	妊娠 19 日	NE	1	1	3
交尾確認動物数		20	20	20	20
妊娠動物数		16	17	18	16
死亡/切迫屠殺例数		0	0	0	2[a]
体重増加量（%）[b]	妊娠 10～16 日	0.1589 kg	+2	-9	[-125**][c]
	妊娠7～19日	0.1731 kg	+51	+26	[-100**][c]
摂餌量	妊娠7～19日	-	-	-	[軽度の減少]

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、** = p≤0.01（Dunnett t 検定）
a：1 例は投与ミスによる死亡と考えられ、他の 1 例は流産したため屠殺した。
b：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。
c：n = 15

C Confidential

2.6.7.13.B　　ウサギの胚・胎児発生に関する試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral embryo-fetal development study of SCH 34117 in rabbits. (2/2)

試験番号：P-6802（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（媒体）	15	30	60
母動物				
妊娠動物数	16	17	18	16
一般状態	-	[糞便の変化]	[糞便の変化]	[糞便の変化]
糞便の変化（発現例数）				
糞塊の増大	0	10	13	12
糞塊数の減少	0	1	2	15
小型の糞塊	0	1	2	8
無便	0	0	0	2
軟便	0	1	3	3
下痢	0	0	1	0
剖検	-	-	-	-
平均黄体数	9.31	8.81	8.89	9.14
平均着床数	9.00	8.44	8.50	8.50
平均着床前死亡率（%）	NE	NE	NE	NE
胎児				
評価母体数	16	17	18	16
平均生存胎児数	8.75	8.25	8.17	7.50
平均吸収胚数	0.25	0.19	0.33	[1.00*]
胎児生存率（%）	99.3	99.2	100.0	99.0
平均着床後死亡率（%）	NE	NE	NE	NE
胎児の性比［雌/（雌+雄）］（%）	44.3	40.9	44.2	36.2
平均生存胎児体重（g）	46.35	48.70	46.26	43.63
胎児の異常（外表検査、内臓検査、骨格検査）				
奇形・変異	-	-	-	-

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：ラットの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

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral perinatal and postnatal development study of SCH 34117 in rats. (1/4)

試験計画 ICH 4.1.2 に準拠	交尾成立日：交尾確認日を妊娠 0 日とした	試験番号：SN[redacted]117
	投与方法：経口投与	CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.5.3.2: SN[redacted]117]
動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）	投与容量：5 mL/kg	GLP 適用：適
試験開始週齢：12 週齢	投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）	
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	同腹児数の調整：授乳 4 日に雌雄各 4 例/腹に調整	

投与期間：妊娠 6 日～授乳 21 日
特記事項：F_1 母動物及び F_2 出生児は授乳 4 日に剖検した。
無毒性量：母動物一般毒性；9 mg/kg/日、母動物生殖能及び出生児発生；3 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	3	9	18
F_0 雌					
交配動物数		25	25	25	25
妊娠動物数		25	25	25	23
死亡例数		0	0	0	0
体重増加量（%）[a]	妊娠 6～9 日	14 g	-29	-64	[-129**]
摂餌量（%）[a]	妊娠 6～12 日	23.16 g	+6	-6	[-14**]
	授乳 1～4 日	35.96 g	-8	-6	[-10*]
一般状態		-	-	[糞便の変化]	[糞便の変化]
糞便の変化（発現例数）					
糞塊数の減少（妊娠期間）		0	0	0	6
糞塊の増大（授乳期間）		0	1	1	4
軟便（授乳期間）		1	1	4	5
平均妊娠期間（日）		21.7	21.7	21.5	21.7
異常分娩		-	-	-	-
生存児を有する母動物数	授乳 0 日	25	25	25	23
剖検	授乳 21 日	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、* = p≤0.05、** = p≤0.01（Dunnett t 検定）
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。

C Confidential

2.6.7.14　ラットの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

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral perinatal and postnatal development study of SCH 34117 in rats. (2/4)

試験番号：SN[redacted]117（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	3	9	18
F_1 出生児　－　離乳前					
評価母体数		25	25	25	23
生存児を有する母動物数	授乳 0 日	25	25	25	23
	授乳 21 日	25	25	25	22
平均着床数		15.1	14.0	14.8	14.4
平均生存出生児数	授乳0日	14.4	13.2	13.8	13.7
平均死亡出生児率（%）		0.3	0.0	0.9	0.0
生後1～4日生存率（%）		99.7	98.2	97.7	[92.9]
生後5～21日生存率（%）		99.5	99.0	98.5	98.3
出生児性比［雄/（雌+雄）］（%）		46	56	53	51
平均生存出生児体重（%）[a]	授乳0日	6.5 g	+5	[-6]	[-8]
	授乳21日	53.1 g	-4	[-8]	[-8]
一般状態		-	-	-	-
剖検（外表及び内臓形態観察を含む）		-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。

C Confidential

2.6.7.14　ラットの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

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral perinatal and postnatal development study of SCH 34117 in rats. (3/4)

試験番号：SN[redacted]117（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	3	9	18
F_1 出生児 － 離乳後					
評価動物数（雌/雄）		25/25	25/25	25/25	22/22
死亡例数		0	0	0	0
一般状態		-	-	-	-
体重、雄（%）[a]	離乳後8週 [b]	481.28 g	-4	[-8**]	[-8**]
雌（%）[a]	離乳後8週 [b]	267.60 g	0	+1	-1
眼瞼開裂		-	-	-	-
切歯萌出		-	-	-	-
腟開口		-	-	-	-
包皮の分離		-	-	-	-
聴覚性驚愕反応		-	-	-	-
受動的回避学習		-	-	-	-
オープンフィールド試験		-	-	-	-
正向反射	授乳5日	71.4	69.0	[53.3***]	[41.1***]
	授乳 10 日	100.0	100.0	100.0	98.9
性周期		-	-	-	-
剖検		-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化、** = p≤0.01、*** = p≤0.001（Dunnett t 検定）
a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した（統計学的有意差は実測値に基づく）。
b：交配前の最終測定値

C Confidential

2.6.7.14　ラットの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

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Oral perinatal and postnatal development study of SCH 34117 in rats. (4/4)

試験番号：SN[redacted]117（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）	3	9	18
F_1 出生児 – 生殖機能					
交配動物数（雌/雄）		25/25	25/25	25/25	22/22
交尾確認動物数（雌）		25	25	25	22
妊娠動物数		25	23	21	19
受胎率（%）		100	92	84	86
体重（妊娠期間）		-	-	-	-
平均妊娠期間（日）		22.0	21.7	21.8	21.8
生存児を有する母動物数	授乳 0 日	25	23	21	18
異常分娩		1[a]	0	0	1[b]
F_2 出生児					
平均生存出生児数		12.9	14.6	14.8	14.1
生後1～4日生存率（%）		97.5	99.1	97.8	92.9
出生児性比［雄/（雌+雄）］（%）		52	53	54	51
平均生存出生児体重（%）[c]	授乳 0 日	6.7 g	-4	-4	-3
剖検		-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし

a：対照群の 1 例は 4 児を分娩し、子宮内に 13 例の正常児が確認された。

b：18 mg/kg/日群の 1 例は分娩できなかったため、妊娠 24 日に安楽死させたところ、子宮内に成長した死亡胎児 1 児及び早期吸収胚 2 例が確認された。

c：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。

C Confidential

2.6.7.15　幼若動物を用いた試験

被験物質：デスロラタジン

実施せず。

C Confidential

2.6.7.16　局所刺激性試験

被験物質：デスロラタジン

実施せず。

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.A　毒性発現の機序に関する試験

2.6.7.17.A.1　サルの嘔吐に関する7日間投与試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：Seven-day oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：SN[redacted]488
試験開始年齢：成熟動物（野生由来）　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.3.1: SN[redacted]488]
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：7 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：無毒性量を検討せず
結論：カニクイザルに反復経口投与したところ、検討した投与量範囲では嘔吐に対して速やかに耐性を形成した。

投与量（mg/kg/日）		24		28		32	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		3	3	3	3	3	3
死亡例数		0	0	0	0	0	0
体重		-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	[減少]	-	[減少]	-	[減少]
一般状態							
嘔吐（発現例数）	1日	1	0	1	1	3	0
	2日	0	2	2	1	3	2
	3日	0	1	2	2	1	2
	4日	1	1	1	1	2	2
	5日	0	1	0	0	1	1
	6日	0	0	0	0	1	0
	7日	0	0	1	0	1	0
嘔吐（累積発現頻度、%）		10	24	33	24	57	33
生理学的検査 [a]		-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：生理学的検査として、体温、呼吸数及び心拍数を測定した。

C Confidential

2.6.7.17.A.2　サルの心血管系への影響に関する7日間投与試験

被験物質：デスロラタジン

報告書の題名：One-week oral (gavage) cardiovascular study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：SN[redacted]558
試験開始年齢：約 3～5 歳　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.3.2: SN[redacted]558]
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 及び[redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：7 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：初回及び最終投与後約 4 時間に、無麻酔拘束下で心電図、心拍数及び血圧を検査した。これらの検査の直後に血漿中薬物濃度測定用試料を採取した。
無影響量：心血管系；12 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		4		12	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4
TK：デスロラタジン							
$C_{4\ hr}$（ng/mL）	0日（初回）	NE	NE	50.3	153	456	199
	6日	NE	NE	84.1	193	1041	267
死亡例数		0	0	0	0	0	0
体重		-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-
一般状態							
嘔吐（発現例数）		0	0	0	0	0	[1]
心電図検査		-	-	-	-	-	-
心拍数・血圧検査		-	-	-	-	-	-

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

C Confidential

2.6.7.17.B　代謝物の毒性試験

2.6.7.17.B.1　代謝物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 45581. (1/6)

試験の種類：復帰突然変異誘発性の試験 菌株：ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100、TA102）及び大腸菌（WP2*uvrA*） 代謝活性化系：Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9 溶媒：DMSO 処理：約 48 時間	独立して実施した試験数：2 プレート数：各用量 3 枚 分析細胞数/培養：5×10^8 以上（ネズミチフス菌）、約 15×10^8 以上（大腸菌）	試験番号：SN[redacted]298 CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.5.1: SN[redacted]298] GLP 適用：適 処理開始年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
細胞毒性：あり（背景の菌の生育阻害あるいは復帰変異コロニー数の減少） 遺伝毒性：なし 備考： 被験物質の 3-OH-DL（デスロラタジンの 3 位水酸化体、SCH 45581）はデスロラタジンの代謝物である。 遺伝毒性陽性判定基準；（1）復帰変異コロニー数が溶媒対照群の 2 倍（TA97a、TA98、TA100、TA102、WP2*uvrA*）又は 3 倍（TA1535）以上に増加し、かつ（2）用量依存的な復帰変異コロニー数の増加を認める。 試験 2（代謝活性化系非存在下）において、TA97a では溶媒対照群の復帰変異コロニー数が背景値の範囲外であり、TA1535 及び TA102 では検討した全用量で細胞毒性がみられた。これらの菌株については、試験 3 で確認した。		

C Confidential

2.6.7.17.B.1　代謝物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 45581. (2/6)

試験番号：SN[redacted]298（続き）

SN[redacted]298：試験 1、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	8（0）	79（0）	17（0）	100（0）	187（0）	25（0）
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	12	NE	79（0）	NE	NE	NE	NE
	23	NE	48（0）	NE	93（0）	186（0）	NE
	47	NE	17（0）	19（0）	96（0）	145（0）	NE
	94	12（0）	2（0）	22（0）	70（0）	81（1）	28（0）
	188	11（0）	2（2）mc	N（2）mc[a]	15（1）	N（2）mc	21（0）
	375	N（2）mc	NE	N（2）mc	N（2）mc	0（3）	24（0）
	750	0（3）	NE	N（2）mc	NE	NE	25（0）
	1500	0（3）	NE	NE	NE	NE	N（2）mc
陽性対照：							
アジ化ナトリウム	5	1145（0）	NE	NE	1573（0）	NE	NE
2-ニトロフルオレン	5	NE	NE	603（0）	NE	NE	NE
9-アミノアクリジン	75	NE	1205（0）	NE	NE	NE	NE
ENNG	2	NE	NE	NE	NE	NE	236（0）
クメンハイドロペルオキシド	200	NE	NE	NE	NE	1068（0）	NE

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー、ENNG = *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度、（3）= 完全
a：小コロニーのため、3枚中2枚のプレートで復帰変異コロニー数を計数できなかった。残り1枚の復帰変異コロニー数は17で生育阻害は軽度であった。

C Confidential

2.6.7.17.B.1　代謝物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 45581. (3/6)

試験番号：SN[redacted]298（続き）

SN[redacted]298：試験 1、代謝活性化系存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	11（0）	121（0）	24（0）	97（0）	238（0）	29（0）
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	12	NE	95（0）[a]	NE	NE	NE	NE
	23	NE	99（0）	NE	107（0）	258（0）	NE
	47	NE	59（0）	27（0）	93（0）	256（0）	NE
	94	13（0）	8（0）	27（0）	89（0）	234（0）	31（0）
	188	9（0）	1（0）	33（0）	74（0）	164（0）	26（0）
	375	10（0）	NE	12（0）	24（1）	62（1）[d]	34（0）
	750	5（1）[b]	NE	N（2）mc[c]	NE	NE	29（0）
	1500	0（3）	NE	NE	NE	NE	16（0）
陽性対照：							
2-アミノアントラセン	2.5	230（0）	1016（0）	971（0）	1790（0）	NE	NE
	5	NE	NE	NE	NE	973（0）	NE
	20	NE	NE	NE	NE	NE	780（0）

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（3）= 完全
a：2枚のプレートを復帰変異コロニー及び背景の菌の評価に用いた。
b：3枚中2枚のプレートでは背景の菌の生育阻害は軽度で、残りの1枚では高度であった。
c：小コロニーのため、3枚中2枚のプレートで復帰変異コロニー数を計数できなかった。残り1枚の復帰変異コロニー数は7で、生育阻害は高度であった。
d：3枚中2枚のプレートでは背景の菌の生育阻害は軽度で、残りの1枚では生育阻害は認められなかった。

C Confidential

2.6.7.17.B.1　代謝物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 45581. (4/6)

試験番号：SN[redacted]298（続き）

SN[redacted]298：試験 2、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	12（0）	2（0）	18（0）	112（0）	105（0）	31（0）
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	4	NE	0（0）	NE	NE	NE	NE
	8	NE	1（0）	NE	NE	NE	NE
	16	NE	2（0）	NE	103（0）	25（1）[a]	NE
	31	NE	2（0）	19（0）	89（0）	15（1）	NE
	63	10（1）	2（1）	21（0）	46（0）	N（2）mc	NE
	125	N（2）mc	NE	8（0）	2（2）mc	N（2）mc	29（0）
	250	N（2）mc	NE	N（2）mc	N（2）mc	0（3）	35（0）
	500	0（3）	NE	N（2）mc	NE	NE	21（0）
	1000	0（3）	NE	NE	NE	NE	12（0）[b]
	2000	NE	NE	NE	NE	NE	1（3）[c]
陽性対照：							
アジ化ナトリウム	5	1202（0）	NE	NE	631（0）	NE	NE
2-ニトロフルオレン	5	NE	NE	369（0）	NE	NE	NE
9-アミノアクリジン	75	NE	5（0）	NE	NE	NE	NE
ENNG	2	NE	NE	NE	NE	NE	879（0）[d]
クメンハイドロペルオキシド	200	NE	NE	NE	NE	1269（1）	NE

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー、ENNG = *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度、（3）= 完全
a：3枚中2枚のプレートでは背景の菌の生育阻害は軽度で、残りの1枚では生育阻害は認められなかった。
b：3枚中1枚のプレートでは背景の菌の生育阻害は軽度で、残りの2枚では生育阻害は認められなかった。
c：1枚のプレートでは生育阻害は高度で、小コロニーが認められた。
d：n = 2

C Confidential

2.6.7.17.B.1　代謝物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 45581. (5/6)

試験番号：SN[redacted]298（続き）

SN[redacted]298：試験 2、代謝活性化系存在下

被験物質	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	11（0）	120（0）	25（0）	131（0）	273（0）	45（0）
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	8	NE	108（0）	NE	NE	NE	NE
	16	NE	112（0）	NE	NE	NE	NE
	31	NE	72（0）	19（0）	131（0）	305（0）	NE
	63	14（0）	24（0）	28（0）	132（0）	280（0）	NE
	125	13（0）	2（0）	31（0）	113（0）	258（0）	44（0）
	250	11（0）	NE	24（0）	84（0）	174（0）	44（0）
	500	8（0）	NE	11（2）mc	24（1）	85（0）	41（0）
	1000	N（2）mc	NE	NE	NE	NE	29（0）
	2000	NE	NE	NE	NE	NE	13（1）
陽性対照： 2-アミノアントラセン	2.5	267（0）[a]	1098（0）	1163（0）	2048（0）	NE	NE
	5	NE	NE	NE	NE	1418（0）	NE
	20	NE	NE	NE	NE	NE	642（0）[a]

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度
a：n = 2

C Confidential

2.6.7.17.B.1　代謝物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 45581. (6/6)

試験番号：SN[redacted]298（続き）

SN[redacted]298：試験 3、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値		
		ネズミチフス菌		
		TA1535	TA97a	TA102
陰性対照：DMSO	0	15（0）	98（0）	212（0）
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	4	NE	80（0）	205（0）
	8	NE	72（0）	193（0）
	16	15（0）	82（0）	197（0）
	31	15（0）	56（0）	192（0）
	63	13（0）	28（0）	161（0）
	125	11（0）	4（1）	89（1）[a]
	250	12（1）	NE	NE
	500	N（2）mc	NE	NE
陽性対照：				
アジ化ナトリウム	5	986（0）	NE	NE
9-アミノアクリジン	75	NE	1123（0）	NE
クメンハイドロペルオキシド	200	NE	NE	1059（0）

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度
a：1枚のプレートでは生育阻害は高度で、小コロニーが認められた。

C Confidential

2.6.7.17.B.2　代謝物の毒性試験：マウスの小核試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 45581. (1/2)

試験の種類：小核誘発性の試験	処理計画：1 日 1 回 2 日間	試験番号：SN[redacted]539
系統：マウス/Crl:CD-1（ICR）	計測時間：最終投与後 24 及び 48 時間	CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.5.2: SN[redacted]539]
週齢：約 6 週齢	投与方法：腹腔内投与	GLP 適用：適
評価した細胞：多染性赤血球	投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）	投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
分析細胞数/動物：多染性赤血球約 2000 個		

投与量の設定：用量設定試験の結果（雄では 50 mg/kg/日以上、雌では 100 mg/kg/日以上の投与で死亡がみられ、50 mg/kg/日群の雌雄で多染性赤血球／正染性赤血球比の低下がみられた。）に基づき設定した。
毒性/細胞毒性：あり（40 mg/kg/日群で一般状態の変化（粗毛）及び多染性赤血球／正染性赤血球比の低下）
遺伝毒性：なし
曝露証明：40 mg/kg/日群での明らかな毒性
備考：被験物質の 3-OH-DL（デスロラタジンの 3 位水酸化体、SCH 45581）はデスロラタジンの代謝物である。各群雌雄各 6 例に投与し、雌雄各 5 例を屠殺して検査した。

C Confidential

2.6.7.17.B.2　代謝物の毒性試験：マウスの小核試験

被験物質：3-OH-DL

報告書の題名：Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 45581. (2/2)

試験番号：SN[redacted]539（続き）

被験物質	投与量（mg/kg/日）	計測時間（投与後の時間）	性・動物数	小核を有する多染性赤血球（‰）	多染性赤血球／正染性赤血球比
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	24	雄 5	1.80	1.04
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	10	24	雄 5	1.50	0.95
	20	24	雄 5	1.10	0.91
	40	24	雄 5	0.80	0.70*
陽性対照：シクロフォスファミド	50	24	雄 5	28.40***	0.36***
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	24	雌 5	2.20	1.08
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	10	24	雌 5	0.70**	0.96
	20	24	雌 5	1.10	0.93
	40	24	雌 5	1.00*	0.82
陽性対照：シクロフォスファミド	50	24	雌 5	23.90***	0.48***
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	48	雄 5	2.20	1.13
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	10	48	雄 5	1.40	1.26
	20	48	雄 5	1.00*	1.00
	40	48	雄 5	1.30	0.72***
陽性対照：シクロフォスファミド	30	48	雄 5	17.00***	0.36***
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	48	雌 5	2.50	1.05
3-ヒドロキシ-デスロラタジン	10	48	雌 5	1.10*	1.04
	20	48	雌 5	1.20*	0.92
	40	48	雌 5	1.40	0.81
陽性対照：シクロフォスファミド	30	48	雌 5	14.70***	0.44***

* = p≤0.05、** = p≤0.01、*** = p≤0.001（Fisher 正確確率検定、Dunnett 検定）

C Confidential

2.6.7.17.C　不純物の毒性試験

2.6.7.17.C.1　不純物の毒性試験：ラットの1ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：One-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with impurities and degradants in rats. (1/2)

動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）　休薬期間：なし　試験番号：SN[redacted]234
試験開始週齢：6 週齢　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.1: SN[redacted]234]
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：28～31 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：被験物質には、不純物の添加により DS1（[redacted]%）、DS2（[redacted]%）、　不純物 A*　（[redacted]%）及び開発する過程で懸念されたその他の不純物（[redacted]%）を含むデスロラタジンを用いた。また、比較対照として、不純物を添加していないデスロラタジンを用いた。
無毒性量：3 mg/kg/日（肝臓の変化に基づいた判断）

被験物質		不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		10		30		30	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（サテライト動物）[a]		0	0	18	18	18	18	18	18	18	18
TK：デスロラタジン											
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	27日	NE	NE	213	548	2260	3230	8900	12700	10500	17300
C_{max}（ng/mL）	27日	NE	NE	27.2	72.0	188	239	552	658	653	891
T_{max}（hr）	27日	NE	NE	1	2.5	4	4	2.5	4	2.5	2.5
動物数（毒性動物）		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡/切迫屠殺例数		0	1[b]	0	0	0	0	0	0	2[b]	0
体重増加量	28日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	28日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態		-	-	-	-	-	-	[糞塊の増大]	[糞塊の増大]	[糞塊の増大]	[糞塊の増大]

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：TK 測定のみに使用した。
b：被験物質の投与に関連しないと考えられた死亡

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.17.C.1　不純物の毒性試験：ラットの１ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：One-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with impurities and degradants in rats. (2/2)

試験番号：SN[redacted]234（続き）

被験物質	不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		10		30		30	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（平均値）[a]										
肝臓（絶対重量）	9.98 g	6.19 g[b]	+9	+2	+6	+3	[+19]	+7	[+16][c]	+6
肝臓（体重比重量）	2.949%	2.884%[b]	+7	+7	+8	+10	[+24]	+15	[+21][c]	+16
剖検（発現例数）										
肝臓、肥大	0	-	0	-	0	-	[5]	-	[2]	-
病理組織学的検査（発現例数）[d]										
肝臓、小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	[1]	0	[10]	0	[6]	[2]

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。

b：n = 9、c：n = 8

d：媒体対照群、高用量群及び比較対照群の全例並びに早期屠殺例では採取した全臓器・組織を検査した。すべての肉眼的変化並びに低及び中間用量群の肝臓及び肺についても検査した。

C Confidential

2.6.7.17.C.2　不純物の毒性試験：ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants in rats. (1/4)

動物種/系統：ラット/Crl:CD（SD）　休薬期間：なし　試験番号：SN[redacted]074
試験開始週齢：6 週齢　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.2: SN[redacted]074]
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：91～92 日間　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：被験物質には、不純物の添加により　不純物 A*　（[redacted]%）及び開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物（[redacted]%～[redacted]%）を含むデスロラタジンを用いた。また、比較対照として、不純物を添加していないデスロラタジンを用いた。
無毒性量：3 mg/kg/日

被験物質		不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		10		30		30	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（サテライト動物）		0	0	12	12	12	12	12	12	12	12
TK：デスロラタジン											
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	56日	NE	NE	706	1580	3390	5510	16600	19700	14100	25300
C_{max}（ng/mL）	56日	NE	NE	59.3	154	268	436	1160	1080	940	1290
T_{max}（hr）	56日	NE	NE	2.5	2.5	4.0	4.0	4.0	2.5	4.0	2.5
動物数（毒性動物）		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡/切迫屠殺例数		0	0	0	0	1[a]	0	1[a]	0	0	2[a]
体重（%）[b]	91日	526.4 g	284.1 g	-1	+3	[-7][c]	-1	[-12][c]	-2	[-13]	[-7][d]
体重増加量（%）[b]	91日	339.0 g	129.6 g	-4	+6	[-11][c]	0	[-19][c]	-4	[-20]	[-13][d]
摂餌量（%）[b]	91日	24.1 g	18.3 g	+2	+1	+2[d]	-1	[-11][c]	-8	[-7]	-8[d]
一般状態（発現例数）											
流涎[e]		0	0	0	0	0	1	1	0	5	0

NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：被験物質の投与に関連しないと考えられた死亡
b：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。
c：n = 9、d：n = 8
e：発現頻度は低く、投与前に認められたことから、毒性学的又は薬理学的に意義のある変化とは考えられなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.17.C.2　不純物の毒性試験：ラットの３ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants in rats. (2/4)

試験番号：SN[redacted]074（続き）

被験物質		不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		3		10		30		30	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査											
空胞化したリンパ球（発現例数）	86日	4	1[a]	3	0[a]	1[a]	0	5[b]	[10]	5	[4][b]
空胞化したリンパ球数（白血球100個あたりの数）	86日	2.5	1.0[a]	1.7	NE	3.0[a]	NE	2.6[b]	[9.1]	3.2	[8.3][b]
血清生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（平均値）[c]											
肝臓（絶対重量）		11.77 g	6.67 g	+9	+10	[+8][a]	+5	[+24][a]	[+10]	[+25]	[+9][b]
肝臓（体重比重量）		2.36%	2.50%	+10	+8	[+17][a]	+7	[+41][a]	[+16]	[+44]	[+21][b]
肺（絶対重量）		1.69 g	1.21 g	-3	+3	-4[a]	0	-1[a]	[+29]	0	[+14][b]
肺（体重比重量）		0.34%	0.45%	0	+2	+6[a]	+2	+12[a]	[+36]	+18	[+29][b]
剖検（発現例数）											
肝臓、大型		0	0	1	0	0	0	[2]	0	[2]	0
小葉の明瞭化		0	0	0	0	0	0	0	0	[2]	0
肺、赤色化、びまん性		0	0	0	0	0	0	0	[2]	0	[1]

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：n = 9、b：n = 8

c：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。

C Confidential

2.6.7.17.C.2　不純物の毒性試験：ラットの３ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants in rats. (3/4)

試験番号：SN[redacted]074（続き）

被験物質	不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		10		30		30	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数）[a]										
眼、眼窩周囲筋線維空胞化	0	0	NE	0	0[b]	[1]	0	[4]	0	[3]
気管、上皮空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	[2]	0	0
肺、上皮空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	[2]	0	[1]
肺胞マクロファージ空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	[8]	0	[6]
食道、筋線維空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	[2]	0	[1]
胃、上皮空胞化	0	0	NE	0[b]	0[b]	0	0	[3]	0	[1]
肝臓、小葉中心帯肝細胞空胞化	0	0	0	NE	[4]	0	[8]	0	[10]	0
胆管上皮空胞化	0	0	0	NE	0	0	0	[10]	0	[8]
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	NE	[3]	0	[10]	[5]	[10]	[8]
膵臓、導管上皮空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	[2]	0	[4]
リンパ節、マクロファージ空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	[1]	0	0
脾臓、マクロファージ空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	0	0	[1]
腎臓、上皮空胞化	0	0	0[b]	0[b]	0[b]	0	0	[1]	0	0
心臓、間質細胞空胞化	0	0	NE	NE	0[b]	0	0	0	0	[1]
乳腺、上皮空胞化	0	0[c]	NE	NE	0[b]	0[d]	0[d]	0	0[e]	[1][c]

NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：媒体対照群、高用量群及び比較対照群の全例並びに早期屠殺例では採取した全臓器・組織を検査した。すべての肉眼的変化も検査した。被験物質の投与に関連した変化の認められた臓器・組織については、雌雄ごとに無影響量が求められるまで可能な限り低及び中間用量群を検査した。

b：n = 1、c：n = 9、d：n = 8、e：n = 6

C Confidential

2.6.7.17.C.2　不純物の毒性試験：ラットの３ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants in rats. (4/4)

試験番号：SN[redacted]074（続き）

被験物質	不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		3		10		30		30	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査（発現例数）[a]（続き）										
精巣上体、上皮空胞化	0	NA	NE	NA	0	NA	[4]	NA	[5]	NA
精嚢、上皮空胞化	0	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	[1]	NA
卵巣、黄体空胞化	NA	0	NA	NE	NA	0	NA	[1]	NA	[1]
子宮、上皮空胞化	NA	0	NA	0[b]	NA	0	NA	0	NA	[1]
子宮内膜マクロファージ空胞化	NA	0	NA	0[b]	NA	0	NA	[1]	NA	[1]

NA＝ 該当せず、NE＝ 実施せず、[ ]＝ 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：媒体対照群、高用量群及び比較対照群の全例並びに早期屠殺例では採取した全臓器・組織を検査した。すべての肉眼的変化も検査した。被験物質の投与に関連した変化の認められた臓器・組織については、雌雄ごとに無影響量が求められるまで可能な限り低及び中間用量群を検査した。

b：n＝2

C Confidential

2.6.7.17.C.3　不純物の毒性試験：サルの1ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：One-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with impurities and degradants in cynomolgus monkeys. (1/3)

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：SN[redacted]235
試験開始年齢：幼若/若齢成獣/成獣　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.3: SN[redacted]235]
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：29～31 日　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：被験物質には、不純物の添加により DS1（[redacted]%）、DS2（[redacted]%）、　不純物 A*　（[redacted]%）及び開発する過程で懸念されたその他の不純物（[redacted]%）を含むデスロラタジンを用いた。また、比較対照として、不純物を添加していないデスロラタジンを用いた。
無毒性量：6 mg/kg/日

被験物質		不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		24		24	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
TK：デスロラタジン											
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	27日	NE	NE	4210	6370	10500	15000	20300	27100	37900	25700
C_{max}（ng/mL）	27日	NE	NE	274	383	632	808	1080	1320	1980	1280
T_{max}（hr）	27日	NE	NE	6.63	5.25	4.25	6.00	6.00	6.00	7.00	6.63
死亡例数		0	0	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
体重（%）[b]	28日	3.8 kg	3.0 kg	-3	-13	-3	[-7]	[-11]	[-10]	[-3]	-7
摂餌量、減少（発現例数）[c]		0	0	0	0	0	[1]	[2]	[4]	[2]	0

NE = 実施せず、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：投与過誤による死亡
b：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。
c：一過性で軽度～中等度の摂餌量の減少がみられた。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.6.7.17.C.3　不純物の毒性試験：サルの１ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：One-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with impurities and degradants in cynomolgus monkeys.(2/3)　試験番号：SN[redacted]235（続き）

被験物質		不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		24		24	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
一般状態（発現例数）											
嘔吐、泡状、透明		0	-	0	-	0	-	[1]	-	0	-
嘔吐、泡状、白色		0	0	0	0	[1]	[1]	[3]	[2]	[2]	[3]
嘔吐、薬物様、白色		0	0	0	0	0	0	0	[2]	0	[1]
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生理学的検査[a]及び心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査（平均値）											
ALT（IU/L）	21日	32.8	57.3	30.8	29.5	30.5	31.0	[71.8]	46.8	[74.8]	32.3
コレステロール（mg/dL）	21日	128.5	133.3	150.5	119.8	141.0	119.3	[97.0]	[126.8][d]	143.5	[112.8][e]
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（平均値）[b]											
唾液腺（絶対重量）		3.538 g	2.813 g	+1	+15	+2	-7	-2	+5	-5[c]	[+39]
唾液腺（体重比重量）		0.0986%	0.0966%	0	+33	+5	-1	+4	+13	-13[c]	[+47]
剖検		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化
a：生理学的検査として、体温、呼吸数、心拍数及び血圧を測定した。
b：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。
c：n = 3
d：1 例で投与前の最低値から 28%の減少がみられた。
e：1 例で投与前の最低値から 21%の減少がみられた。

C Confidential

2.6.7.17.C.3　不純物の毒性試験：サルの 1 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：One-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with impurities and degradants in cynomolgus monkeys. (3/3)　試験番号：SN[redacted]235（続き）

被験物質	不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		6		12		24		24	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
病理組織学的検査（発現例数）[a]										
肺、肺胞マクロファージ空胞化	0	0	0	0	0	0	[2]	[1]	[2]	0
気管支上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	[2]	[2]	[2]	0
気管、上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	[1]	0
唾液腺、下顎、導管上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	[2]	[3]	[3]	[2]
皮膚、脂肪組織萎縮[b]	0	0	0	0	0	0	[3]	[1]	[1]	0
骨髄、大腿骨、脂肪組織萎縮[b]	0	0	0	0	0	0	[2]	[1]	0	0

[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：媒体対照群、高用量群及び比較対照群の全例並びに早期屠殺例 1 例では採取した全臓器・組織を検査した。すべての肉眼的変化も検査した。骨髄、皮膚、肺、唾液腺及び気管については低及び中間用量群も検査した。

b：ストレス又は状態悪化の二次的変化と考えられた。

C Confidential

2.6.7.17.C.4　不純物の毒性試験：サルの3ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants in cynomolgus monkeys. (1/3)

動物種/系統：サル（カニクイザル）　休薬期間：なし　試験番号：SN[redacted]208
試験開始年齢：幼若～若齢成獣　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.4: SN[redacted]208]
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：91～93 日　投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）
特記事項：被験物質には、不純物の添加により　不純物 A*　（[redacted]%）及び開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物（[redacted]%～[redacted]%）を含むデスロラタジンを用いた。また、比較対照として、不純物を添加していないデスロラタジンを用いた。
無毒性量：6 mg/kg/日

被験物質		不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		24		24	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		0	0	4	4	4	4	4	4	4	4
TK：デスロラタジン											
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（ng･hr/mL）	56日	NE	NE	4825	5290	6741	12999	16702	18707	18492	36784
C_{max}（ng/mL）	56日	NE	NE	281	294	418	743	921	1004	929	1695
T_{max}（hr）	56日	NE	NE	4.0	4.0	3.38	3.38	2.75	3.38	4.0	3.17

NE = 実施せず

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.17.C.4　不純物の毒性試験：サルの 3 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants in cynomolgus monkeys. (2/3)　試験番号：SN[redacted]208（続き）

被験物質	不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		6		12		24		24	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
死亡例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（発現例数）										
嘔吐	0	0	0	0	[1]	[3]	[3]	[1]	[2]	[1]
嘔吐、逆流様 [a]	0	0	3	2	0	0	0	1	3	3
糞便の変化（軟便/下痢）	0	-	0	-	0	-	[1]	-	[1]	-
腹部膨満	0	-	0	-	0	-	[1]	-	0	-
自発運動の低下	0	-	0	-	0	-	[1]	-	0	-
流涎 [b]	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生理学的検査 [c] 及び心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：比較対照群を含むデスロラタジン投与群の一部で投与時に逆流様の嘔吐が認められた。本所見は投与手技に関連したものであり、デスロラタジン（及び不純物）に関連したものではないと考えられた。

b：発現頻度は低く、投与前に認められたことから、毒性学的又は薬理学的に意義のある変化とは考えられなかった。

c：生理学的検査として、体温、心拍数及び血圧を測定した。

C Confidential

2.6.7.17.C.4　不純物の毒性試験：サルの３ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants in cynomolgus monkeys. (3/3)　試験番号：SN[redacted]208（続き）

被験物質		不純物を添加したデスロラタジン								デスロラタジン	
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		6		12		24		24	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
血液学的検査											
空胞化したリンパ球（発現例数）	12週	0	0	2	0	0	2	[2]	[3]	[3]	[4]
空胞化したリンパ球数（白血球100個あたりの数）	12週	NE	NE	1.5	NE	NE	2.0	[3.0]	[2.0]	[5.7]	[4.8]
血清生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（平均値）[a]											
胸腺（絶対重量）		2.560 g	1.732 g	-14	+28	-19	-9	[-69]	-5	[-49]	[-50]
胸腺（体重比重量）		0.0669%	0.0653%	-16	+30	-19	-8	[-65]	+1	[-50]	[-49]
肺（絶対重量）		17.59 g	11.51 g	-4	+11	-3	+8	+1	+2	[+14]	[+23]
肺（体重比重量）		0.460%	0.443%	-10	+11	-6	+5	+10	+5	[+18]	[+25]
剖検（発現例数）											
大腸、膨満、ガス、分節性		0	0	0	0	0	0	[1]	[3]	[1]	[1]
病理組織学的検査（発現例数）[b]											
肺、肺胞マクロファージ集簇、多巣性		0	0	0	0	0	0	[2]	[2]	[3]	[4]
胸腺、萎縮		0	1	0	0	1	0	[2]	0	[3]	[3]

NE = 実施せず、- = 特記すべき所見なし、[ ] = 発現頻度あるいは程度から判断した被験物質の投与に関連した変化

a：媒体対照群は平均値、投薬群は媒体対照群との差を%で示した。

b：媒体対照群、高用量群及び比較対照群の全例では採取した全臓器・組織を検査した。すべての肉眼的変化も検査した。胸腺及び肺については、低及び中間用量群も検査した。

C Confidential

2.6.7.17.C.5　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117 with impurities and degradants. (1/6)

試験の種類：復帰突然変異誘発性の試験 菌株：ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100、TA102）及び大腸菌（WP2*uvrA*） 代謝活性化系：Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9 溶媒：DMSO 処理：40～56 時間	独立して実施した試験数：2 プレート数：各用量 3 枚 分析細胞数/培養：5×10^8 以上（ネズミチフス菌）、約 15×10^8 以上（大腸菌）	試験番号：SN[redacted]287 CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.5: SN[redacted]287] GLP 適用：適 処理開始年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

細胞毒性：あり（背景の菌の生育阻害あるいは復帰変異コロニー数の減少）
遺伝毒性：なし
備考：
被験物質には、不純物の添加により DS1 ([redacted]%)、DS2 ([redacted]%)、　不純物 A*　([redacted]%) 及び開発する過程で懸念されたその他の不純物 ([redacted]%) を含むデスロラタジンを用いた。
遺伝毒性陽性判定基準；(1) 復帰変異コロニー数が溶媒対照群の 2 倍（TA97a、TA98、TA100、TA102、WP2*uvrA*）又は 3 倍（TA1535）以上に増加し、かつ (2) 用量依存的な復帰変異コロニー数の増加を認める。
試験 1 において、TA97a（代謝活性化系非存在下及び存在下）及び TA100（代謝活性化系存在下）では細胞毒性がみられなかった。これらの菌株については、試験 3 で確認した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.17.C.5　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117 with impurities and degradants. (2/6)

試験番号：SN[redacted]287（続き）

SN[redacted]287：試験 1、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	9（0）	115（0）	15（0）	111（0）	301（0）	38（0）
デスロラタジン	5.9	NE	116（0）	NE	NE	NE	NE
	11.7	NE	115（0）	NE	NE	320（0）	NE
	23.4	NE	111（0）	NE	107（0）	323（0）	NE
	46.9	10（0）	124（0）	19（0）	113（0）	305（0）	NE
	93.8	8（0）	92（0）	15（0）	96（0）	229（0）	33（0）
	187.5	12（0）	NE	17（0）	73（0）	119（1）	38（0）
	375	11（1）	NE	14（1）	5（2）mc	NE	33（0）
	750	N（2）mc	NE	N（2）mc	NE	NE	21（0）
	1500	NE	NE	NE	NE	NE	N（2）mc
陽性対照：							
2-ニトロフルオレン	5	NE	NE	514（0）	NE	NE	NE
アジ化ナトリウム	5	823（0）	NE	NE	1125（0）	NE	NE
9-アミノアクリジン	75	NE	1135（0）	NE	NE	NE	NE
ENNG	2	NE	NE	NE	NE	NE	226（0）
クメンハイドロペルオキシド	200	NE	NE	NE	NE	1097（0）	NE

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー、ENNG = *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度

C Confidential

2.6.7.17.C.5　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117 with impurities and degradants. (3/6)

試験番号：SN[redacted]287（続き）

SN[redacted]287：試験 1、代謝活性化系存在下

被験物質	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	12（0）	157（0）	22（0）	110（0）	419（0）	38（0）
デスロラタジン	5.9	NE	152（0）	NE	NE	NE	NE
	11.7	NE	159（0）	NE	NE	431（0）	NE
	23.4	NE	146（0）	NE	101（0）	448（0）	NE
	46.9	NE	159（0）	26（0）	130（0）	371（0）	NE
	93.8	12（0）	141（0）	29（0）	121（0）	425（0）	36（0）
	187.5	13（0）	NE	31（0）	126（0）	261（0）	42（0）
	375	12（0）	NE	25（0）	86（0）	NE	40（0）
	750	8（0）	NE	9（2）mc	NE	NE	24（0）
	1500	0（3）	NE	NE	NE	NE	9（0）
陽性対照： 2-アミノアントラセン	2.5	162（0）	1342（0）	1115（0）	1866（0）	NE	NE
	5	NE	NE	NE	NE	1110（0）	NE
	20	NE	NE	NE	NE	NE	736（0）

NE = 試験せず、mc = 小コロニー、背景の菌の生育阻害（0）= なし、（2）= 高度、（3）= 完全

C Confidential

2.6.7.17.C.5　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117 with impurities and degradants. (4/6)

試験番号：SN[redacted]287（続き）

SN[redacted]287：試験 2、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	14（0）	134（0）	20（0）	122（0）	334（0）	28（0）
デスロラタジン	11.7	NE	NE	NE	NE	312（0）	NE
	23.4	NE	NE	NE	122（0）	298（0）	NE
	46.9	11（0）	117（0）	19（0）	118（0）	300（0）	NE
	93.8	9（0）	92（0）	21（0）	117（0）	304（0）	31（0）
	187.5	11（0）	13（0）	24（0）	106（0）	130（1）	33（0）
	375	9（1）	1（2）	20（0）	27（2）	NE	37（0）
	750	N（2）mc	N（2）mc	N（2）mc	NE	NE	20（0）
	1500	NE	NE	NE	NE	NE	5（2）
陽性対照：							
2-ニトロフルオレン	5	NE	NE	542（0）	NE	NE	NE
アジ化ナトリウム	5	1158（0）	NE	NE	1319（0）	NE	NE
9-アミノアクリジン	75	NE	1104（0）	NE	NE	NE	NE
ENNG	2	NE	NE	NE	NE	NE	270（0）
クメンハイドロペルオキシド	200	NE	NE	NE	NE	1023（0）	NE

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー、ENNG = *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度

C Confidential

2.6.7.17.C.5　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117 with impurities and degradants. (5/6)

試験番号：SN[redacted]287（続き）

SN[redacted]287：試験 2、代謝活性化系存在下

被験物質	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	12（0）	165（0）	32（0）	115（0）[a]	459（0）	32（0）
デスロラタジン	11.7	NE	NE	NE	NE	456（0）	NE
	23.4	NE	NE	NE	NE	413（0）	NE
	46.9	NE	169（0）	28（0）	NE	406（0）	NE
	93.8	13（0）	161（0）	31（0）	117（0）	343（0）	39（0）
	187.5	11（0）	53（0）	27（0）	133（0）	287（0）	38（0）
	375	7（0）	2（0）	22（0）	88（0）	NE	36（0）
	750	7（0）	N（2）mc	N（2）mc	5（2）	NE	21（0）
	1500	0（3）	NE	NE	0（3）	NE	7（1）
陽性対照： 2-アミノアントラセン	2.5	173（0）	1517（0）	891（0）	1875（0）	NE	NE
	5	NE	NE	NE	NE	1421（0）	NE
	20	NE	NE	NE	NE	NE	858（0）

NE = 試験せず、N = 小コロニーのため復帰変異コロニー数を計数できなかった、mc = 小コロニー
背景の菌の生育阻害（0）= なし、（1）= 軽度、（2）= 高度、（3）= 完全
a：n = 2

C Confidential

2.6.7.17.C.5　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Bacterial mutagenicity study of SCH 34117 with impurities and degradants. (6/6)

試験番号：SN[redacted]287（続き）

SN[redacted]287：試験 3

代謝活性化系	被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値	
			ネズミチフス菌 TA97a	
非存在下	陰性対照：DMSO	0	125（0）	
	デスロラタジン	11.7	120（0）	
		23.4	115（0）	
		46.9	112（0）	
		93.8	75（0）	
		187.5	7（0）	
	陽性対照：9-アミノアクリジン	75	1218（0）	
			ネズミチフス菌 TA97a	ネズミチフス菌 TA100
存在下	陰性対照：DMSO	0	162（0）	124（0）
	デスロラタジン	11.7	145（0）	NE
		23.4	158（0）	NE
		46.9	151（0）	108（0）
		93.8	143（0）	122（0）
		187.5	48（0）	130（0）
		375	NE	113（0）
		750	NE	7（2）mc
	陽性対照：2-アミノアントラセン	2.5	1545（0）	2032（0）

NE = 試験せず、mc = 小コロニー、背景の菌の生育阻害（0）= なし、(2）= 高度

C Confidential

2.6.7.17.C.6　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Salmonella-Escherichia/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay of SCH 34117 with degradants. (1/6)

試験の種類：復帰突然変異誘発性の試験 菌株：ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98、TA100、TA102）及び大腸菌（WP2*uvrA*） 代謝活性化系：Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9 溶媒：DMSO 処理：52 ± 4 時間	独立して実施した試験数：2 プレート数：各用量 3 枚 分析細胞数/培養：0.5×10^9以上	試験番号：SN[redacted]134 CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.6: SN[redacted]134] GLP 適用：適 処理年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
細胞毒性：あり（背景の菌の生育阻害あるいは復帰変異コロニー数の減少） 遺伝毒性：なし 備考： 被験物質には、不純物の添加により　　不純物 A*　　（[redacted]%）及び開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物（[redacted]%～[redacted]%）を含むデスロラタジンを用いた。 遺伝毒性陽性判定基準；(1) 復帰変異コロニー数が溶媒対照群の 2 倍（TA97a、TA98、TA100、TA102、WP2*uvrA*）又は 3 倍（TA1535）以上に増加し、かつ（2）用量依存的な復帰変異コロニー数の増加を認める。 試験 1（代謝活性化系非存在下及び存在下）において、TA97a では細胞毒性がみられなかった。また、TA102 ではテトラサイクリンに対する耐性が確認できなかった。これらの菌株については、試験 3 で確認した。		

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.17.C.6　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Salmonella-Escherichia/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay of SCH 34117 with degradants. (2/6)

試験番号：SN[redacted]134（続き）

SN[redacted]134：試験 1、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量(μg/plate)	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	8（1）	80（1）	17（1）	93（1）	221（1）	14（1）
デスロラタジン	1.95	NE	85（1）	NE	NE	NE	NE
	3.90	NE	93（1）	NE	NE	216（1）	NE
	7.80	NE	97（1）	NE	88（1）	216（1）	NE
	15.6	8（1）	86（1）	13（1）	89（1）	221（1）	NE
	31.3	11（1）	86（1）	15（1）	92（1）	218（1）	NE
	47.0	NE	NE	NE	NE	NE	10（1）
	62.5	14（1）	104（1）	15（1）	80（1）	173（1）	NE
	94.0	NE	NE	NE	NE	NE	17（1）
	125	10（1）	121（1）	15（1）	73（1）	148（1）	NE
	188	NE	NE	NE	NE	NE	18（1）
	250	9（1）	NE	20（1）	44（1）	53（2）	NE
	375	NE	NE	NE	NE	NE	14（2）
	500	9（1）	NE	6（1）	3（1）	NE	NE
	750	NE	NE	NE	NE	NE	6（2）
	1000	0（4）	NE	0（4）	NE	NE	NE
	1500	NE	NE	NE	NE	NE	0（4）
	3000	NE	NE	NE	NE	NE	0（4）
陽性対照 [a]	1.0又は2.0	507（1）	3304（1）	190（1）	482（1）	1367（1）	197（1）

NE = 試験せず、背景の菌の生育阻害（1）= なし、（2）= 軽度、（4）= 高度

a：TA1535（アジ化ナトリウム：2.0 μg/plate）、TA97a（ICR-191：2.0 μg/plate）、TA98（2-ニトロフルオレン：1.0 μg/plate）、TA100（アジ化ナトリウム：2.0 μg/plate）、TA102（マイトマイシン C：1.0 μg/plate）、WP2*uvrA*（4-ニトロキノリン-N-オキシド：1.0 μg/plate）

C Confidential

2.6.7.17.C.6　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Salmonella-Escherichia/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay of SCH 34117 with degradants. (3/6)

試験番号：SN[redacted]134（続き）

SN[redacted]134：試験 1、代謝活性化系存在下

被験物質	用量(μg/plate)	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	9（1）	165（1）	42（1）	108（1）	319（1）	17（1）
デスロラタジン	1.95	NE	176（1）	NE	NE	NE	NE
	3.90	NE	159（1）	NE	NE	NE	NE
	7.80	NE	166（1）	NE	110（1）	330（1）	NE
	15.6	NE	155（1）	32（1）	133（1）	307（1）	NE
	31.3	NE	155（1）	28（1）	112（1）	249（1）	NE
	47.0	14（1）	NE	NE	NE	NE	23（1）
	62.5	NE	175（1）	34（1）	120（1）	295（1）	NE
	94.0	13（1）	NE	NE	NE	NE	25（1）
	125	NE	189（1）	36（1）	104（1）	272（1）	NE
	188	15（1）	NE	NE	NE	NE	19（1）
	250	NE	NE	41（1）	98（1）	146（2）	NE
	375	16（1）	NE	NE	NE	NE	18（1）
	500	NE	NE	26（1）	22（1）	11（2）	NE
	750	10（1）	NE	NE	NE	NE	13（1）
	1000	NE	NE	2（3）	NE	NE	NE
	1500	0（3）	NE	NE	NE	NE	8（3）
	3000	0（4）	NE	NE	NE	NE	0（4）
陽性対照 [a]	2.5、15又は25	128（1）	1575（1）	433（1）	868（1）	2030（1）	462（1）

NE = 試験せず、背景の菌の生育阻害（1）= なし、（2）= 軽度、（3）= 中等度、（4）= 高度

a：TA1535（2-アミノアントラセン：2.5 μg/plate）、TA97a（2-アミノアントラセン：2.5 μg/plate）、TA98（ベンツ[a]ピレン：2.5 μg/plate）、TA100（2-アミノアントラセン：2.5 μg/plate）、TA102（2-アミノアントラセン：15 μg/plate）、WP2*uvrA*（2-アミノアントラセン：25 μg/plate）

C Confidential

2.6.7.17.C.6　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Salmonella-Escherichia/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay of SCH 34117 with degradants. (4/6)

試験番号：SN[redacted]134（続き）

SN[redacted]134：試験 2、代謝活性化系非存在下

被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	14（1）	97（1）	20（1）	96（1）	177（1）	15（1）
デスロラタジン	3.90	NE	NE	NE	NE	212（1）	NE
	7.80	NE	NE	NE	91（1）	195（1）	NE
	15.6	13（1）	83（1）	19（1）	99（1）	168（1）	NE
	31.3	12（1）	90（1）	23（1）	103（1）	214（1）	NE
	47.0	NE	NE	NE	NE	NE	12（1）
	62.5	10（1）	105（1）	18（1）	96（1）	194（1）	NE
	94.0	NE	NE	NE	NE	NE	17（1）
	125	11（1）	118（1）	25（1）	79（1）	115（1）	NE
	188	NE	NE	NE	NE	NE	10（1）
	250	15（1）	111（1）	15（2）	53（1）	34（2）	NE
	375	NE	NE	NE	NE	NE	16（1）
	500	14（1）	37（1）	9（2）	8（1）	NE	NE
	750	NE	NE	NE	NE	NE	9（2）
	1000	2（3）	1（3）	0（4）	NE	NE	NE
	1500	NE	NE	NE	NE	NE	0（4）
	3000	NE	NE	NE	NE	NE	0（5）
陽性対照 [a]	1.0又は2.0	584（1）	2940（1）	148（1）	498（1）	1356（1）	184（1）

NE = 試験せず、背景の菌の生育阻害（1）= なし、（2）= 軽度、（3）= 中等度、（4）= 高度、（5）= 完全

a：TA1535（アジ化ナトリウム：2.0 μg/plate）、TA97a（ICR-191：2.0 μg/plate）、TA98（2-ニトロフルオレン：1.0 μg/plate）、TA100（アジ化ナトリウム：2.0 μg/plate）、TA102（マイトマイシン C：1.0 μg/plate）、WP2*uvrA*（4-ニトロキノリン-N-オキシド：1.0 μg/plate）

C Confidential

2.6.7.17.C.6　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Salmonella-Escherichia/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay of SCH 34117 with degradants. (5/6)

試験番号：SN[redacted]134（続き）

SN[redacted]134：試験 2、代謝活性化系存在下

被験物質	用量(μg/plate)	復帰変異コロニー数の平均値					
		ネズミチフス菌					大腸菌
		TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
陰性対照：DMSO	0	13（1）	146（1）	27（1）	121（1）	298（1）	21（1）
デスロラタジン	7.80	NE	NE	NE	110（1）	303（1）	NE
	15.6	NE	153（1）	29（1）	117（1）	313（1）	NE
	31.3	NE	141（1）	23（1）	107（1）	323（1）	NE
	47.0	8（1）	NE	NE	NE	NE	21（1）
	62.5	NE	156（1）	24（1）	112（1）	260（1）	NE
	94.0	14（1）	NE	NE	NE	NE	20（1）
	125	NE	156（1）	37（1）	114（1）	210（1）	NE
	188	17（1）	NE	NE	NE	NE	18（1）
	250	NE	162（1）	46（1）	110（1）	140（1）	NE
	375	15（1）	NE	NE	NE	NE	11（1）
	500	NE	96（2）	14（1）	31（1）	24（2）	NE
	750	10（1）	NE	NE	NE	NE	11（1）
	1000	NE	3（2）	3（3）	NE	NE	NE
	1500	3（2）	NE	NE	NE	NE	2（3）
	3000	0（5）	NE	NE	NE	NE	0（5）
陽性対照 [a]	2.5、15又は25	162（1）	1312（1）	436（1）	1166（1）	2635（1）	303（1）

NE = 試験せず、背景の菌の生育阻害（1）= なし、（2）= 軽度、（3）= 中等度、（5）= 完全

a：TA1535（2-アミノアントラセン：2.5 μg/plate）、TA97a（2-アミノアントラセン：2.5 μg/plate）、TA98（ベンツ[a]ピレン：2.5 μg/plate）、TA100（2-アミノアントラセン：2.5 μg/plate）、TA102（2-アミノアントラセン：15 μg/plate）、WP2*uvrA*（2-アミノアントラセン：25 μg/plate）

C Confidential

2.6.7.17.C.6　不純物の毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Salmonella-Escherichia/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay of SCH 34117 with degradants. (6/6)

試験番号：SN[redacted]134（続き）

SN[redacted]134：試験 3

代謝活性化系	被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数の平均値	
			ネズミチフス菌 TA97a	ネズミチフス菌 TA102
非存在下	陰性対照：DMSO	0	107（1）	204（1）
	デスロラタジン	3.90	NE	199（1）
		7.80	NE	202（1）
		15.6	118（1）	243（1）
		31.3	113（1）	201（1）
		62.5	123（1）	172（1）
		125	120（1）	84（1）
		250	139（1）	20（2）
		500	54（1）	NE
		1000	1（2）	NE
	陽性対照 [a]	1.0又は2.0	2707（1）	1139（1）
存在下	陰性対照：DMSO	0	195（1）	301（1）
	デスロラタジン	7.80	NE	274（1）
		15.6	171（1）	292（1）
		31.3	170（1）	268（1）
		62.5	161（1）	291（1）
		125	193（1）	238（1）
		250	169（1）	93（1）
		500	154（1）	17（1）
		1000	2（2）	NE
	陽性対照 [b]	2.5又は15	1099（1）	2033（1）

NE = 試験せず、背景の菌の生育阻害（1）= なし、（2）= 軽度

a：TA97a（ICR-191：2.0 μg/plate）、TA102（マイトマイシン C：1.0 μg/plate）、b：TA97a（2-アミノアントラセン：2.5 μg/plate）、TA102（2-アミノアントラセン：15 μg/plate）

C Confidential

2.6.7.17.C.7　不純物の毒性試験：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 with impurities and degradants in human peripheral blood lymphocytes. (1/3)

試験の種類：染色体異常誘発性の試験	独立して実施した試験数：2	試験番号：SN[redacted]241
系統：ヒト末梢血リンパ球	プレート数：各用量 2 枚	CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.7: SN[redacted]241]
代謝活性化系：Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9	分析細胞数/培養：100	GLP 適用：適
溶媒：50%エタノール		処理開始年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
処理： 代謝活性化系非存在下；4 時間処理/22 時間培養、19 時間処理/22 時間培養 代謝活性化系存在下；4 時間処理/22 時間培養		

細胞毒性：あり（用量依存的な分裂指数の減少）
遺伝毒性：なし
備考：
被験物質には、不純物の添加により DS1 ([redacted]%)、DS2 ([redacted]%)、　不純物 A*　([redacted]%) 及び開発する過程で懸念されたその他の不純物 ([redacted]%) を含むデスロラタジンを用いた。
ドナーは健康女性 1 名とした。
遺伝毒性陽性判定基準；高用量は、最大適用可能量（5 mg/mL 又は 10 mM）、培養液への溶解限界、又は約 50%の細胞毒性を示す用量とした。1 つ以上の用量で溶媒対照群に比べて統計学的に有意な染色体異常の増加がみられ、用量依存性が認められた際に、陽性と判定した。
代謝活性化系存在下の試験 1 及び試験 1A では、細胞毒性を基に検査に用いる最高用量を選択できなかったため、試験 1B を実施して結果を採用した。代謝活性化系非存在下及び存在下の試験 2 では溶媒対照の分裂指数が基準を満たさなかったため、試験 2A を実施して結果を採用した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.17.C.7　不純物の毒性試験：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 with impurities and degradants in human peripheral blood lymphocytes. (2/3)

試験番号：SN[redacted]241（続き）

SN[redacted]241：試験 1、代謝活性化系非存在下、4 時間処理、22 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	細胞毒性（分裂指数減少、%）	倍数性細胞（%）	構造異常を有する細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	NC	0.0	1.0	1.5
陰性対照：50%エタノール	10 μL/mL	0	0.0	0.0	1.0
デスロラタジン	4.70	28	0.0	0.0	0.5
	9.40	36	0.0	0.5	1.5
	18.8	36	1.0	0.0	0.5
	37.5	45	2.5	0.0	0.5
陽性対照：マイトマイシン C	2.00	85	0.0	32.0**	34.0

NA = 該当せず、NC = 算出せず、** = p≤0.01（Fisher 正確確率検定）

SN[redacted]241：試験 1B、代謝活性化系存在下、4 時間処理、22 時間培養

被験物質	用量（μg/mL）	細胞毒性（分裂指数減少、%）	倍数性細胞（%）	構造異常を有する細胞（%）	
				ギャップを含まない	ギャップを含む
無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	NC	0.0	1.0	1.0
陰性対照：50%エタノール	10 μL/mL	0	0.0	0.0	0.0
デスロラタジン	30.0	23	1.5	1.5	1.5
	45.0	8	2.5	0.0	1.5
	60.0	15	1.0	0.0	0.0
	70.0	19	0.5	1.0	1.0
陽性対照：シクロフォスファミド	30.0	85	0.0	44.0**	44.0

NA = 該当せず、NC = 算出せず、** = p≤0.01（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.17.C.7　不純物の毒性試験：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Chromosome aberration study of SCH 34117 with impurities and degradants in human peripheral blood lymphocytes. (3/3)

試験番号：SN[redacted]241（続き）

SN[redacted]241：試験 2A、19 時間処理、22 時間培養（代謝活性化系非存在下）、4 時間処理、22 時間培養（代謝活性化系存在下）

代謝活性化系	被験物質	用量（μg/mL）	細胞毒性（分裂指数減少、%）	倍数性細胞（%）	構造異常を有する細胞（%）	
					ギャップを含まない	ギャップを含む
非存在下	無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	NC	0.0	0.0	0.0
	陰性対照：50%エタノール	10 μL/mL	0	0.0	0.0	0.0
	デスロラタジン	10.0	0	0.0	0.0	0.0
		15.0	21	0.0	0.0	0.5
		20.0	11	0.0	0.5	0.5
		25.0	47	0.0	1.0	1.5
	陽性対照：マイトマイシン C	1.50	74	0.7	48.0**	48.0
存在下	無処理対照：RPMI 1640培養液	NA	NC	1.0	0.5	1.5
	陰性対照：50%エタノール	10 μL/mL	0	0.0	0.0	0.0
	デスロラタジン	15.0	17	1.0	0.0	0.0
		30.0	0	1.0	1.5	1.5
		45.0	0	1.5	0.0	0.0
		60.0	56	2.0	0.0	0.0
	陽性対照：シクロフォスファミド	30.0	67	0.0	25.3**	33.3

NA = 該当せず、NC = 算出せず、** = p≤0.01（Fisher 正確確率検定）

C Confidential

2.6.7.17.C.8　不純物の毒性試験：マウスの小核試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 34117 with degradants. (1/2)

試験の種類：小核誘発性の試験	処理計画：1 日 1 回 2 日間	試験番号：SN[redacted]135
系統：マウス/Crl:CD-1（ICR）	計測時間：最終投与後 24 及び 48 時間	CTD における記載箇所：[資料 4.2.3.7.6.8: SN[redacted]135]
週齢：8 週齢	投与方法：腹腔内投与	GLP 適用：適
評価した細胞：多染性赤血球	投与形態（媒体）：懸濁液（0.4%MC 水溶液）	投与開始年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
分析細胞数/動物：多染性赤血球 2000 個		

投与量の設定：デスロラタジンのマウス小核試験の成績[2.6.7.9A 項]に基づき設定した。
毒性/細胞毒性：あり［25 及び 50 mg/kg/日群で一般状態の変化（自発運動の低下、半眼、粗毛、円背位、努力性呼吸）、50 mg/kg/日群で死亡（雌雄）、多染性赤血球／正染性赤血球比の低下］
遺伝毒性：なし
曝露証明：50 mg/kg/日群での明らかな毒性
備考：被験物質には、不純物の添加により　　不純物 A*　　（[redacted]%）及び開発する過程で懸念されたその他の複数の不純物（0.4%～1.3%）を含むデスロラタジンを用いた。各群雌雄各 6 例（50 mg/kg/日群は雌雄各 8 例）に投与し、雌雄各 5 例を屠殺して検査した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.6.7.17.C.8　不純物の毒性試験：マウスの小核試験

被験物質：不純物添加デスロラタジン

報告書の題名：Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 34117 with degradants. (2/2)　　試験番号：SN[redacted]135（続き）

被験物質	投与量（mg/kg/日）	計測時間（投与後の時間）	性・動物数	小核を有する多染性赤血球（%）[a]	多染性赤血球／正染性赤血球比[a]
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	24	雄 5	0.08 ± 0.01	0.77 ± 0.03
デスロラタジン	12.5	24	雄 5	0.05 ± 0.00	0.78 ± 0.05
	25.0	24	雄 5	0.05 ± 0.02	0.71 ± 0.06
	50.0	24	雄 5	0.06 ± 0.02	0.58 ± 0.03*
陽性対照：シクロフォスファミド	50.0	24	雄 5	2.59 ± 0.41**	0.45 ± 0.09*
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	24	雌 5	0.07 ± 0.02	0.95 ± 0.03
デスロラタジン	12.5	24	雌 5	0.10 ± 0.02	0.89 ± 0.06
	25.0	24	雌 5	0.06 ± 0.02	0.82 ± 0.07
	50.0	24	雌 5	0.05 ± 0.02	0.70 ± 0.05*
陽性対照：シクロフォスファミド	50.0	24	雌 5	2.45 ± 0.23**	0.64 ± 0.08*
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	48	雄 5	0.08 ± 0.01	0.79 ± 0.08
デスロラタジン	12.5	48	雄 5	0.04 ± 0.02	0.74 ± 0.06
	25.0	48	雄 5	0.05 ± 0.02	0.63 ± 0.05
	50.0	48	雄 5	0.05 ± 0.02	0.54 ± 0.09
陽性対照：シクロフォスファミド	40.0	48	雄 5	1.14 ± 0.18**	0.32 ± 0.07*
陰性対照：0.4%MC 水溶液	0	48	雌 5	0.06 ± 0.02	0.78 ± 0.04
デスロラタジン	12.5	48	雌 5	0.05 ± 0.02	0.88 ± 0.05
	25.0	48	雌 5	0.02 ± 0.01	0.69 ± 0.10
	50.0	48	雌 5	0.12 ± 0.04	0.50 ± 0.05*
陽性対照：シクロフォスファミド	40.0	48	雌 5	0.31 ± 0.03**	0.57 ± 0.05*

* = p≤0.05、** = p≤0.01（Dunnett 検定）
a：平均値±標準誤差で示した。

C Confidential