

目次

2.4	非臨床試験の概括評価	3
2.4.1	非臨床試験計画概略	3
2.4.2	薬理試験	4
2.4.2.1	効力を裏付ける試験	4
2.4.2.1.1	<i>In vitro</i> 試験	4
2.4.2.1.2	<i>In vivo</i> 試験	4
2.4.2.1.3	代謝物の薬理作用	5
2.4.2.2	副次的薬理試験	5
2.4.2.3	安全性薬理試験	5
2.4.2.4	薬力学的薬物相互作用試験	6
2.4.3	薬物動態試験	7
2.4.3.1	吸収	7
2.4.3.2	分布	7
2.4.3.3	代謝	8
2.4.3.4	排泄	9
2.4.3.5	その他の薬物動態試験	9
2.4.3.6	薬物動態学的薬物相互作用	9
2.4.4	毒性試験	10
2.4.4.1	単回投与毒性試験	10
2.4.4.2	反復投与毒性試験	10
2.4.4.3	遺伝毒性試験	10
2.4.4.4	がん原性試験	11
2.4.4.5	生殖発生毒性試験	11
2.4.4.6	その他の毒性試験	12
2.4.5	総括および結論	12
2.4.6	参考文献	13

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積（全身曝露量）
AUC _{0-24 h}	AUC from the time of dosing up to 24 hours	時間 0 から 24 時間までの AUC
BCP	UR-12790, Desloratadine	デスロラタジン
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
K _i ^{app}	Apparent affinity constant	阻害定数
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PAF	Platelet-activating factor	血小板活性化因子
■	UR-12784, ■	ルパタジンフマル酸塩の不純物
t _{1/2}	Biological half-life, elimination half-life	血中濃度消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
UR-12790	BCP, Desloratadine	デスロラタジン

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ルパタジンの非臨床試験として、主な作用機序である抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用に関連する *in vitro* 試験及び *in vivo* アレルギーモデルを用いた薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施した。

薬理試験では、主に第二世代抗ヒスタミン薬あるいは PAF 受容体拮抗薬との活性の比較を実施した。また、いくつかの代謝物における抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を評価した。安全性評価では、安全性薬理試験や類薬の臨床使用での副作用に関連する試験を実施した。これらの試験では、第一世代及び第二世代抗ヒスタミン薬を対照物質として使用し、特にテルフェナジン及びアステミゾールは QT 間隔延長を評価する際の陽性対照物質として用いた。

薬物動態試験では、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。使用した動物種は、薬理試験及び毒性試験で使用したものと同一種（同系統）であり、ラット及びイヌに反復投与したときの薬物動態パラメーターは、TK 試験の結果を用いた。また、ルパタジンの分解生成物である^{#UR-12784}の経口吸収試験を実施した。

毒性試験では、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、並びに新生児を用いた試験を実施した。さらに、ヒト代謝物である UR-12788 及び UR-12335 並びに分解生成物である^{#UR-12784}についても一部の試験を実施した。最終製剤に含まれる賦形剤は医薬品に広く使用されており、日本薬局方にも収載されているため、安全性評価は実施しなかった。すべての毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準、欧州医薬品委員会、日米 EU 医薬品規制調和国際会議及び経済協力開発機構（OECD）の基準を遵守して実施した。

なお、本概括評価では特に断りのない限り、ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記した。また、すべての薬理試験並びにほとんどの薬物動態試験及び毒性試験では投与量をフマル酸塩表記とし、一部の薬物動態試験及び毒性試験については投与量を遊離塩基表記とした（2.6.2、2.6.4 及び 2.6.6 参照）。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 *In vitro* 試験

モルモット小脳及び肺の膜画分を用いてルパタジンのヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を評価した結果、小脳及び肺におけるルパタジンの K_i^{app} はそれぞれ 102 nM 及び 256 nM であり (2.6.2.2.1.1)、別に実施した試験でも小脳での K_i^{app} は 26 nM を示し、ルパタジンの H_1 受容体に対する親和性は第一世代抗ヒスタミン薬であるヒドロキシジン及びジフェンヒドラミン、並びに第二世代抗ヒスタミン薬であるテルフェナジン、ロラタジン及びセチリジンよりも高いことが示された¹⁾ (2.6.2.2.6.1 参照)。また、ルパタジンの H_1 受容体への結合は時間依存的かつ不可逆的又は偽不可逆的であることが示唆された (2.6.2.2.1.2 参照)。 H_1 受容体拮抗作用についてモルモット摘出回腸を用いて検討した結果、ルパタジンの IC_{50} は 44 nM であり、その作用はミゾラスチン (本邦未承認) と同程度でありフェキソフェナジンよりも強かった (2.6.2.2.1.3 参照)。モルモットを用いた H_1 受容体占有率を *ex vivo* 試験で評価した結果、末梢性 (肺) H_1 受容体に結合したが、中枢性 (小脳) H_1 受容体に対する結合はほとんど認められなかったため、ルパタジンは脳への移行が少なく、その鎮静作用はロラタジンと同程度と考えられた (2.6.2.2.1.4 参照)。

ウサギ血小板を用いて PAF 受容体拮抗作用を評価した結果、ルパタジンは PAF 受容体と非競合的に結合し、その K_i^{app} は 551 nM であった (2.6.2.2.2.1 及び 2.6.2.2.2.2 参照)。また、ウサギ多血小板血漿及び洗浄血小板、並びにイヌ全血を用いて PAF 誘発血小板凝集阻害作用を検討した結果、ルパタジンの IC_{50} はそれぞれ 2.9 (別に実施した試験では 4.6)、0.20 及び 0.29 μ M であり、他の第二世代抗ヒスタミン薬であるロラタジン、セチリジン、ミゾラスチン及びフェキソフェナジンよりも強い作用を示した (2.6.2.2.2.3 及び 2.6.2.2.6.3 参照)。

ルパタジンは compound 48/80 及びカルシウムイオノフォア A23187 によるラット肥満細胞からの非免疫的刺激による脱顆粒を抑制し (2.6.2.2.3.1)、抗原感作したイヌの皮膚肥満細胞からの免疫的刺激による脱顆粒も抑制した (2.6.2.2.3.3 及び 2.6.2.2.3.4 参照)。また、PAF 及びロイコトリエン B_4 (LTB_4) により誘発される好中球走化性に対して、他の第二世代抗ヒスタミン薬であるロラタジン、ミゾラスチン、フェキソフェナジン及びセチリジンと比較して強い抑制作用が認められ (2.6.2.2.3.2)、さらにヒト肥満細胞株 (HMC-1) からの腫瘍壊死因子 α (TNF- α) の放出を抑制した^{2),3)} (2.6.2.2.3.4 参照)。

2.4.2.1.2 *In vivo* 試験

いくつかの動物モデルを用いて、ルパタジンの抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を評価した結果、ルパタジンは他の抗ヒスタミン薬であるロラタジン、セチリジン及びエバスチンと比較して、同程度又は強い抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を示した (2.6.2.2.4.1、2.6.2.2.4.2、2.6.2.2.4.3、2.6.2.2.4.4、2.6.2.2.4.5、2.6.2.2.4.6、2.6.2.2.4.7 及び 2.6.2.2.4.8 参照)。これらの結果から、ルパタジンは *in vivo* 条件下において抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用の二つの異なる薬理作用を示すことが立証された。

ルパタジンはマウスにおけるウシ血清アルブミン (BSA) 誘発アナフィラキシーショック (2.6.2.2.5.1)、ラットにおける受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応 (2.6.2.2.5.2) 及びイヌに

における抗原誘発血管透過性亢進 (2.6.2.2.5.6) を抑制した。また、モルモットにおけるアレルギー性結膜炎に対して、ルパタジンは抗アレルギー作用を示し (2.6.2.2.5.3)、モルモットの卵白アルブミン誘発過敏症モデルでは即時型反応 (気管支収縮及び呼吸困難) 及び遅発型反応 (好酸球遊走⁴⁾) の双方を抑制した (2.6.2.2.5.4 参照)。さらに、ルパタジンは肥満細胞の脱顆粒に起因するマウスにおける compound 48/80 誘発致死に対して抑制作用を示した (2.6.2.2.5.5 参照)。これらの結果から、ルパタジンは即時型及び遅延型アレルギー反応の双方を抑制する作用があり、アレルギー反応全般に対して有用であると考えられた。

2.4.2.1.3 代謝物の薬理作用

モルモット小脳の膜面分を用いて H_1 受容体拮抗作用を評価した結果、UR-12790 はルパタジンと同程度の Ki^{app} を示した一方、UR-12767、UR-12788 及び UR-12766 の H_1 受容体に対する親和性はルパタジンよりも低く、ヒト特有の代謝物である UR-12335 (UR-12788 のグルクロン酸抱合体) に H_1 受容体に対する親和性は認められなかった (2.6.2.2.6.1 参照)。 H_1 受容体拮抗作用についてモルモット摘出回腸を用いて検討した結果、UR-12790 及び UR-12788 はルパタジンとほぼ同程度の抗ヒスタミン作用を示したのに対し、UR-12605、UR-12766 及び UR-12767 の抗ヒスタミン作用はルパタジンよりも弱く、UR-12335、UR-12333 及び UR-12783 に抗ヒスタミン作用は認められなかった (2.6.2.2.6.2 参照)。ウサギ多血小板血漿を用いて PAF 誘発血小板凝集阻害作用を検討した結果、代謝物の PAF 拮抗作用はいずれもルパタジンよりも弱く、ルパタジンの PAF 拮抗作用に代謝物の寄与はほとんどないと考えられた (2.6.2.2.6.3 参照)。ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した結果、UR-12790 はルパタジンと同程度のヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫抑制作用が認められたが、その他の代謝物における抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用はルパタジンよりも弱かった (2.6.2.2.6.4 参照)。

2.4.2.2 副次的薬理試験

ヒト遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary : CHO) 細胞を用いてムスカリン受容体に対する親和性を評価した結果、 M_1 受容体に対するルパタジンの IC_{50} は 239 nM、 K_i は 202 nM、 M_2 受容体に対する IC_{50} は 263 nM、 K_i は 179 nM、及び M_4 受容体に対する IC_{50} は 330 nM、 K_i は 147 nM であり、ルパタジンの親和性はデスロラタジンよりも低かった。なお、 M_3 及び M_5 受容体に対するルパタジンの親和性は認められなかった (2.6.2.3.1 参照)。

2.4.2.3 安全性薬理試験

ルパタジンの中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎／泌尿器系、自律神経系、胃腸管系、血液系に対する影響及び抗コリン作用について評価した。

中枢神経系に対する試験において、ルパタジン 100 mg/kg の経口投与でマウスの自発運動量の軽微な低下及びエタノールによる睡眠時間の延長が認められた (2.6.2.4.1.2 及び 2.6.2.4.1.5 参照)。カニクイザルにおいて、30 及び 90 mg/kg の経口投与で軽微な鎮静作用が認められたが、10 mg/kg の用量では認められなかった (2.6.2.4.1.7 参照)。

心血管系に対する試験において、ルパタジンはヒト胎児由来腎臓細胞（HEK293）の hERG 電流に対して 1 μM 以上の濃度で濃度依存的に hERG テール電流を阻害し、3 μM 以上の濃度で外向き電流を抑制した。テール電流に対する IC_{50} は 8.1 μM であり、これは日本人健康被験者 (2.7.2.2.2.1) におけるルパタジン 20 mg（遊離塩基）反復投与後の C_{max} の約 320 倍であった。また、UR-12788 は 1 μM の濃度で hERG 電流の阻害は認められなかったが、UR-12335 は 10 μM の濃度で hERG テール電流及び外向き電流を抑制した (2.6.2.4.2.1 参照)。イヌ摘出プルキンエ線維を用いて心筋の活動電位に及ぼす影響を検討した結果、ルパタジン及び UR-12335 は電気生理学的パラメーターに影響を与えなかったが、UR-12788 は低刺激頻度条件下で活動電位持続時間をわずかに延長させた (2.6.2.4.2.2 及び 2.6.2.4.2.3 参照)。ラット又はモルモットにルパタジン 30 mg/kg を静脈内投与した結果、ラットでは血圧及び心拍数に変化が認められたが、心電図にはいずれの動物種でも変化は認められなかった (2.6.2.4.2.4 及び 2.6.2.4.2.5 参照)。イヌにルパタジン 20 mg/kg を静脈内投与した結果、血圧低下及び心拍数の増加が認められたが、心電図に変化は認められなかった (2.6.2.4.2.6 参照)。

呼吸器系に対して、ルパタジンは 20 mg/kg の静脈内投与でイヌの呼吸数及び一回換気量を増加させた (2.6.2.4.3.1 参照)。腎／泌尿器系に対して、ルパタジンは 100 mg/kg の経口投与で Cl^- 及び K^+ 排泄を減少させた (2.6.2.4.4.1 参照)。自律神経系に対して、ルパタジンはモルモット摘出回腸標本のアセチルコリン収縮を 20 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で抑制した (2.6.2.4.5.1 参照)。胃腸管系に対して、ルパタジンは 100 mg/kg の経口投与でラットの消化管炭末輸送能を低下させた (2.6.2.4.6.1 参照)。マウスを用いたフィゾスチグミン誘発致死試験において、ルパタジンは経口投与で中枢性抗コリン作用を示さなかった (2.6.2.4.8.1 参照)。イヌを用いた試験において末梢性抗コリン作用に関連するパラメーター（瞳孔反射、散瞳及び結膜・鼻粘膜の乾燥）を評価した結果、40 mg/kg の経口投与で抗コリン作用が認められた (2.6.2.4.8.2 参照)。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

覚醒モルモットを用いてルパタジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの QT 間隔及び心拍数に対する影響を検討した結果、ルパタジン 120 mg/kg [当社が予定している最大推奨用量 20 mg（遊離塩基）の約 290 倍] とケトコナゾール 60 mg/kg との併用投与ではケトコナゾールによる QTc 延長作用を減弱させた (2.6.2.5.1 参照)。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

雌マウスにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与すると、ルパタジンの血漿中濃度は投与後 0.08 時間で C_{\max} (109 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$ は 0.8 時間であった (2.6.4.3.1 参照)。

雌ラットにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与したときのルパタジンの血漿中濃度は、投与後 0.5 時間で C_{\max} (264 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$ は 1.46 時間であった (2.6.4.3.2.2 参照)。この用量におけるバイオアベイラビリティ (F) は 14.6% であり、静脈内投与時におけるルパタジンの CL は 1979 mL/h/kg と総放射能の CL 552 mL/h/kg (2.6.4.3.2.1) に比べ大きく、 $t_{1/2\beta}$ は 2.3 時間であった。最終相における見かけの分布容積 (V_d) は、ルパタジン 6512 mL/kg、総放射能 7073 mL/kg と大きく、組織分布試験におけるルパタジン及びその代謝物が広範囲に分布している結果と一致した。雌雄ラットにルパタジンフマル酸塩を 3、30 及び 120 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの初回及び反復投与時の血漿中ルパタジン濃度を 13 週間反復投与毒性試験の TK 試験で評価した (2.6.4.3.2.3 参照)。ラットにおける曝露量 (C_{\max} 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$) は、最終投与時の高用量 (120 mg/kg/day) を除き、ほぼ用量に依存して増加した。雌雄間で顕著な差異は見られず、反復投与による蓄積性も見られなかった。最終投与時の高用量では投与量公比以下の増加であり、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。

雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与したときのルパタジンの血漿中濃度は、投与後 1 時間で C_{\max} (1219 ng/mL) に達し、 $t_{1/2\beta}$ は 2.5 時間であった (2.6.4.3.3.2 参照)。F は 52% であり、ラットの場合に比べ高かった。静脈内投与時の CL は 1058 mL/h/kg と大きく、 $t_{1/2\beta}$ は 2.1 時間であった。 V_d は 3269 mL/kg であり、ラットの場合に比べ小さかった。雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 1.25、7 及び 40 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、初回及び反復投与時の TK を評価した (2.6.4.3.3.4 参照)。イヌにおける曝露量はほぼ投与量に依存して増加し、反復投与による影響は見られず、顕著な性差及び蓄積性は見られなかった。

2.4.3.2 分布

雌雄白色ラットに [^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの投与後 6 時間における放射能は、消化管を除き肝臓及び腎臓に高い濃度で分布した (2.6.4.4.1 参照)。検討したその他の組織・臓器中放射能濃度は、眼、脳 (雄)、精巣及び骨 (雄) を除き、血液中放射能濃度に比べ高かった。放射能の臓器・組織からの消失は、血漿中からの消失と同等若しくはより速く、特に放射能の残留性を示す臓器・組織は見られなかった。

雄有色ラットに [^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの組織分布では、メラニン色素を含有する眼で高濃度の放射能が認められ、長期にわたり残留した (2.6.4.4.2 参照)。メラニンとの結合は多くの塩基性薬物に共通する事象であり⁵⁾、必ずしも眼毒性を惹起するとは限らないとの報告がある⁶⁾こと、また、アルビノげっ歯類の光に対する眼の感受性は高く、有色非げっ歯類と合わせて実施する毒性試験から潜在的な眼毒性の安全性評価は可能とされている⁶⁾。ルパタジンフマル酸塩はアルビノげっ歯類における試験 (2.6.6.3.1.3) 及び有色非げっ歯類における試験 (2.6.6.3.2.5) 等において眼毒性が認められていないことから、同分布は毒性に関する

る問題を提起するものではないと考えられた。眼以外の組織・臓器における放射能の消失パターンは白色ラットの場合に類似した。

ルパタジンのラット、イヌ及びヒト血漿タンパクへの *in vitro* における結合率は、検討した濃度範囲で 97.8~99.1%であり、種差及び濃度依存性は見られなかった (2.6.4.4.3 参照)。

ルパタジンの胎盤通過性に関して直接的な検討は行っていないが、毒性試験 (2.6.6.6.3) において中用量下、ラットにおいて母動物を含め毒性所見が認められていること (ウサギに関しては胚・胎児とも所見は認められていない) から母動物の血漿中ルパタジンやその代謝物の一部が胎盤を通過する可能性は否定できないと考えられた。

2.4.3.3 代謝

雌雄ラットに¹⁴C]-ルパタジンフマル酸塩 (ルパタジンとして 2 mg/kg) を経口投与したときの血漿中放射能は主に代謝物として存在した (2.6.4.5.2.1 参照)。代謝物は主に UR-12338、UR-12783、BCP 及び UR-12766 として存在し、総放射能の AUC に占めるそれぞれの代謝物の割合は 10%以上であった。未変化体ルパタジンが占める割合は 3~4%であった。放射能の主排泄経路である糞では、放射能は主に代謝物 (UR-12605、UR-12333、UR-12783 など) として存在し、未変化体の排泄率は低かった (1.6%以下)。このことから、吸収されたルパタジンの多くは体内で代謝されたのち、排泄されることが明らかとなった。

雄イヌに¹⁴C]-ルパタジンフマル酸塩 (ルパタジンとして 1 mg/kg) を経口投与したときの血漿中放射能は主に代謝物として存在した (2.6.4.5.2.2 参照)。代謝物は主に UR-12605、UR-12333、UR-12767 として存在し、総放射能の AUC に占めるそれぞれの代謝物の割合は 8.9%以上であった。未変化体ルパタジンが占める割合は 4.5%であり、ラットの場合と同様に低かった。主排泄経路である糞では、放射能は主に代謝物 (UR-12333、UR-12605、UR-12783 など) として存在し、未変化体の排泄率は低かった (1%未満)。

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、代謝物として BCP、UR-12605、UR-12680 及び UR-12338 が生成し、種差は見られなかった (2.6.4.5.3.1 参照)。代謝活性及び代謝物の生成量割合は、サルで差がやや見られ、ラット及びイヌはヒトに近似していた。

ラット及びイヌ肝細胞、並びにヒト肝がん由来細胞 (HepG2) を用いた *in vitro* 試験におけるラットとイヌの肝細胞では代謝物として UR-12680 (*in vitro* でのみ検出)、UR-12338、UR-12605、BCP、UR-12333、UR-12783、UR-12766 (イヌのみ) 及び UR-12767 が認められた (2.6.4.5.3.2 参照)。ラット及びイヌ肝細胞での代謝プロファイルは、*in vitro* で報告されているヒトの代謝経路と定性的に類似することが示された。

ラット及びイヌを用いて実施した *in vivo* 及び *in vitro* 代謝試験から、ルパタジンの主代謝経路はピリジン環のメチル基の水酸化 (UR-12338) から始まり、カルボン酸へと酸化 (UR-12605) された後、三環構造の様々な位置での水酸化及び三級アミンの脱アルキル化 (同時又は順次) により、代謝物 UR-12783、UR-12333、BCP、UR-12766 及び UR-12767 が生成するものと推定された (2.6.4.5.1 参照)。

2.4.3.4 排泄

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -ルパタジンフマル酸塩を経口投与したときの放射能の排泄率は、投与後 36 時間までの尿で投与放射能の 13.1%、糞で 72.9%であった (2.6.4.6.1 参照)。静脈内投与の場合は、それぞれ 7.4%及び 87.2%であった。静脈内投与で糞中排泄率が高かったことから、投与放射能は主に胆汁を介して排泄されることが示唆された。ラットにおける腸肝循環の試験から、胆汁排泄された放射能の一部は消化管で再吸収され、再度胆汁中へ排泄されるという腸肝循環が認められた。

イヌに $[^{14}\text{C}]$ -ルパタジンフマル酸塩を経口投与したときの投与後 168 時間までの放射能の排泄率は、尿で投与放射能の 24.1% (雄) ~24.6% (雌)、糞で 68.2% (雌) ~69.6% (雄) であった (2.6.4.6.2 参照)。静脈内投与時の場合は、尿で 24.1% (雄) ~24.6% (雌)、糞で 73.1% (雌) ~75.6% (雄) であり、尿中への放射能の排泄割合はラットに比べイヌで高い傾向を示した。これはイヌにおける極性代謝物の尿中排泄率が高いことに起因した。また、放射能の排泄は、ラットで投与量の約 90%が投与後 24 時間以内に、イヌで投与量の約 80%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、いずれの動物種においても排泄は速やかであった。

2.4.3.5 その他の薬物動態試験

イヌに #UR-12784 カプセルとして用量 3 mg/kg (使用した #UR-12784 の純度は 85.5%、有機物純度 98%、残りは無機不純物であったことから、#UR-12784 2.6 mg/kg に相当) を投与したとき、血漿中に定量可能な濃度の #UR-12784 及び UR-12605 は見られなかった (2.6.4.8.1 参照)。動物 4 例中 1 例の一部の試料のみでルパタジン濃度が定量可能であり、その C_{\max} (14.9 ng/mL) は、等用量のルパタジンフマル酸塩を経口投与したときに見られた C_{\max} の 43 分の 1 であった。また、BCP の C_{\max} (14.2 ng/mL) は等用量のルパタジンフマル酸塩を経口投与したときに見られた C_{\max} の 19 分の 1 であった。これらの結果から、経口投与後の #UR-12784 の吸収は無視し得ると考えられた。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

薬物間相互作用の検討として、ルパタジンの UDP-グルクロン酸転移酵素に対する阻害活性、ヒト肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素に対する阻害活性、ヒト肝細胞における薬物代謝酵素の誘導、P-糖タンパク、乳癌耐性タンパク及び有機アニオン輸送ポリペプチドに対する阻害活性並びに健常人ボランティアにおけるルパタジンとミダゾラムの併用投与における薬物動態の検討を行った。結果は臨床の項 (2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.5) にまとめて記載した。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ルパタジンをマウス又はラットに経口あるいは腹腔内に単回投与したところ、一般状態の変化として自発運動低下、呼吸数増加、振戦及び衰弱が見られ、一部の動物が循環・呼吸困難により死亡した(2.6.6.2.1 及び 2.6.6.2.2 参照)。経口投与時の概略の致死量は、マウスでは雄で 2000 mg/kg、雌で 500 mg/kg 超であり、ラットでは雄で 2000 mg/kg 超、雌で 2000 mg/kg であった。腹腔内投与時の概略の致死量は、マウスでは雄で 500 mg/kg、雌で 200 mg/kg であり、ラットでは雄で 200 mg/kg、雌で 50 mg/kg 超であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラット 13 週間反復経口投与試験 (0、3、30 及び 120 mg/kg/day) では、30 mg/kg/day 以上の群の雌で白血球数及び尿量の増加、120 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量の増加、雄で体重増加量の減少が認められた(2.6.6.3.1.2 参照)。これらのことから NOAEL は雄で 30 mg/kg/day、雌で 3 mg/kg/day と判断した。

ラット 26 週間反復経口投与試験 (0、3、30 及び 120 mg/kg/day) では、120 mg/kg/day 群で雄 1 例及び雌 5 例が死亡し、体重増加量の重度の減少及び雌雄の器官に毒性学的な変化が認められた(2.6.6.3.1.3 参照)。3 及び 30 mg/kg/day 群に毒性学的意義のある変化が認められていないことから、NOAEL は 30 mg/kg/day と判断した。

イヌ 13 週間反復経口投与試験 (0、1.25、7 及び 40 mg/kg/day) では、7 mg/kg/day 群の雄及び 40 mg/kg/day 群の雌雄で活動性亢進、攻撃性及び不安行動が観察され、用量に伴い重症度が増加した(2.6.6.3.2.3 参照)。また、7 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の減少、腎皮質／髄質の癒痕化、腎臓重量の増加及び血中尿素窒素 (BUN) の増加並びに肝臓重量の増加が、40 mg/kg/day 群でアルカリホスファターゼ (ALP) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加が見られたことから、NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。

イヌ 26 週間反復経口投与試験 (0、1、5 及び 20 mg/kg/day) では、5 及び 20 mg/kg/day 群の雌雄で排尿回数の増加及び活動性亢進及び異常発声、雌で振戦、呼吸促迫、過剰浅速呼吸、掻き及びケージバーを齧る行動が見られたことから、NOAEL は 1 mg/kg/day と判断した(2.6.6.3.2.4 参照)。

イヌ 39 週間反復経口投与試験 (0、1.25、7 及び 40 mg/kg/day) では、7 及び 40 mg/kg/day 群で体重増加量の減少及び ALP の増加が、40 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の増加が認められたことから、NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した(2.6.6.3.2.5 参照)。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

ルパタジンは *in vitro* における細菌を用いる復帰突然変異試験(2.6.6.4.1.1 及び 2.6.6.4.1.2)、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験(2.6.6.4.1.3) 及びマウスリンフォーマ TK 試験(2.6.6.4.1.4)、並びに *in vivo* におけるマウス小核試験(2.6.6.4.2.1) のいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

2.4.4.4 がん原性試験

ルパタジンはマウス (2.6.6.5.3.1) に 78 週間混餌投与 (0、6、25 及び 100/60/40 mg/kg/day) 及びラット (2.6.6.5.3.2) に 104 週間混餌投与 (0、2.5、10 及び 40 mg/kg/day) したがん原性試験において、がん原性は認められなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、雄に交配前 61 日から交配期間を通し剖検の前日まで、雌に交配前 14 日から交配期間を通し妊娠 17 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、親動物の毒性及び受胎への影響が雄の 120 mg/kg/day 群で、雌の 25 mg/kg/day 以上の群で認められた (2.6.6.6.2 及び 2.6.6.6.3.1 参照)。また、胎児の発育遅延が 25 mg/kg/day 以上の群で見られた。一般毒性及び受胎能に対する NOAEL は雄では 25 mg/kg/day、雌では 5 mg/kg/day と判断した。胎児に対する NOAEL は 5 mg/kg/day と判断した。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、妊娠 6～18 日にルパタジン 0、5、25 及び 100 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、100 mg/kg/day 群で母体毒性が観察されたが、胚・胎児毒性は認められなかった。5 及び 25 mg/kg/day 群では、母体毒性及び胚・胎児毒性のいずれも認められなかった。母動物に対する NOAEL は 25 mg/kg/day、胚・胎児に対する NOAEL は 100 mg/kg/day と判断した (2.6.6.6.3.2 参照)。

ラット及びウサギにおいて、いずれの投与群においても催奇形性作用は認められなかった (2.6.6.6.3.1 及び 2.6.6.6.3.2 参照)。

ラットを用いた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は、妊娠ラットに妊娠 6 日から授乳期間を通して分娩後 20 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、25 及び 120 mg/kg/day 群で母体毒性及び出生児に毒性を認めたが、5 mg/kg/day 群では母体毒性又は同腹児に影響は認められなかった (2.6.6.6.4 参照)。

新生児を用いた試験 (ルパタジンは遊離塩基として表記) では、#UR-12784 の影響を評価した。幼若ラットに 0、4.5 + 0.225 (ルパタジン + ^{#UR-1}₂₇₈₄)、30 + 1.5 (ルパタジン + ^{#UR-1}₂₇₈₄) 及び 30 (ルパタジン単独) mg/kg/day の用量で生後 22～50 日齢まで経口投与したところ、ルパタジン投与群と #UR-12784 を 5% 含有するルパタジン投与群の間で、毒性プロファイルに大きな違いは認められなかったが、30 mg/kg/day の雌に生殖器への影響が認められた (2.6.6.6.5 参照)。確認試験において雌の生殖器系への影響は血漿中プロゲステロン濃度の増加に伴う反応と考えられ、この反応は休薬により回復性が示された (2.6.6.6.6 参照)。#UR-12784 の NOAEL は 1.5 mg/kg/day、ルパタジンの NOAEL は 4.5 mg/kg/day と判断した。

2.4.4.6 その他の毒性試験

ヒト代謝物である UR-12788 及び UR-12335 について安全性を評価した (2.6.6.8.5 参照)。

UR-12788 をマウス及びラットに単回経口投与及び静脈内投与したときの毒性は低く、概略の致死量は経口投与で 2000 mg/kg、静脈内投与で 50 mg/kg であった。UR-12788 (0、3、30 及び 120 mg/kg/day) を 28 日間反復投与した毒性試験において、特記すべき毒性所見は認められず、NOAEL は 120 mg/kg/day と判断した。UR-12788 及び UR-12335 は細菌を用いる復帰突然変異試験で変異原性を示さなかった。

2.4.5 総括および結論

薬理試験では、ルパタジンが抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を有し、既存の抗ヒスタミン薬よりも優れた抗アレルギー作用及び抗炎症作用を示した。また、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎／泌尿器系、自律神経系、胃腸管系及び血液系において臨床上問題となるような影響を示さなかったことから、アレルギー疾患の治療薬としての高い有用性が期待される。

薬物動態試験では、ルパタジンの経口投与において反復投与による蓄積性は見られず、主に肝臓において代謝され、排泄経路として主に胆汁を介した糞中排泄であることが明らかとなった。非臨床薬物動態試験成績からは、適応患者集団を対象としてルパタジンを使用する上で、特に懸念を示唆する成績は見られなかった。

毒性試験では、胎盤通過性に関する評価に関しては、間接的ではあるが胚・胎児発生に関する試験結果から母動物の血漿中ルパタジンやその代謝物の一部が胎盤を通過することが否定できないと考えられるものの、各試験での毒性結果及び TK 評価によりルパタジンの安全域は広いことが示され、臨床上の安全性において問題となる可能性は低いと考えられた。

以上の非臨床試験成績から、ルパタジンは広い安全域を有しており、薬理学的特性においてアレルギー疾患治療薬として高い潜在能力を持つと考えられた。

2.4.6 参考文献

- 1) Merlos M, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280(1):114-121.
- 2) Merlos M, et al. Inhibitory effect of rupatadine on TNF α release from human monocytes and mast cell line HMC-1. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;S62.
- 3) Queralt M, et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- α release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. *Inflamm Res.* 2000;49(7):355-360.
- 4) Dahl R, et al. Eosinophils. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. *Asthma: basic mechanisms and clinical management.* Academic Press; 1988. p. 115-129.
- 5) Ings RM. The melanin binding of drugs and its implications. *Drug Metab Rev.* 1984;15:1183-1212.
- 6) Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 1998;28:124-132.