Mizolastine (MKC-431) の高齢者における薬物動態

熊谷雄治^{*1} 横田慎一^{*1} 井澤志名野^{*1}
渡辺朋恵^{*1} 澤田実花^{*1} 村崎光邦^{*1}
中井恵子^{*2} 神波亜矢子^{*2}

(受付: 1998年2月18日) (特別掲載)

Pharmacokinetics of Mizolastine (MKC-431), a Novel Antiallergic Drug, in the Elderly

Yuji KUMAGAI ^{*1} Shinichi YOKOTA ^{*1} Shinano ISAWA ^{*1}
Tomoe WATANABE ^{*1} Mika SAWADA ^{*1} Mitsukuni MURASAKI ^{*1}
Keiko NAKAI ^{*2} and Ayako KANNAMI ^{*2}

^{*1} Department of Clinical Pharmacology, Kitasato University East Hospital
2-1-1 Asamizodai, Sagami-hara-shi, Kanagawa 228-0828, Japan

^{*2} Pharmacokinetics and Drug Metabolism Laboratory, Mitsubishi Chemical Corporation

Mizolastine is a new peripherally acting histamine H₁ receptor antagonist, which is metabolized by the liver both through conjugation and by cytochrome-P450 (CYP). It is reported that aging affects the pharmacokinetics of some drugs metabolized by the liver. Therefore, we performed a parallel group comparison of the pharmacokinetics of mizolastine in elderly and young subjects. The subjects were 12 apparently healthy male volunteers (6 elderly subjects aged 65 to 67 years and 6 younger subjects aged 20 to 24 years). Each subject was administered a tablet containing 10 mg of mizolastine at 9:00 in the morning following an overnight fast. Blood sampling for the determination of plasma concentration of mizolastine was performed at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after mizolastine administration. Mizolastine was well tolerated by the younger subjects, while symptoms such as sleepiness were noted by the elderly. The plasma concentration of mizolastine was higher in the elderly than in the young ($p=0.010$, a group effect by repeated measured ANOVA). The maximum plasma concentration ($C_{\max}$) was higher in the elderly (283.8 ± 44.0 vs 222.2 ± 30.1 ng/ml: elderly vs young, mean $\pm$ S. D., $p=0.018$ by t-test) and area under the curve for 24 hours ($AUC(0 \rightarrow 24 \text{ hr})$) was also larger in the elderly (2308 ± 472 vs 1527 ± 398 ng $\cdot$ hr/ml, $p=0.011$). Although time to reach $C_{\max}$ was identical in the two groups, the elimination half life ($t_{1/2}$) was longer in the elderly (8.8 ± 1.9 vs 6.4 ± 1.3 hours, $p=0.030$). It is considered that a change in the dosage regimen is not needed in the elderly, as the increase in the plasma concentration among elder subjects was about 50%, however careful observation of the subjective symptoms is desirable

^{*1} 北里大学東病院臨床薬理試験部 〒228-0828 相模原市麻溝台 2-1-1

^{*2} 三菱化学株式会社横浜総合研究所薬物動態研究所

since sleepiness was only found in the elderly.

Key words : mizolastine, pharmacokinetics, healthy subjects, elderly subjects, sleepiness

目 的

Mizolastine (MKC-431) は H_1 受容体に選択的な抗ヒスタミン作用¹⁾およびメディエーター遊離抑制作用²⁾などを有する抗アレルギー薬として、現在開発中の薬剤である (Fig. 1)。本薬は中枢抑制作用が弱く中枢性副作用が少ないことが期待されており³⁾、欧州での臨床試験では1日1回10 mgの投与で慢性蕁麻疹およびアレルギー性鼻炎に対する有効性と、眠気、倦怠感などの副作用の少ないことが確認されている^{4,5)}。

本薬は健常成人男子を対象とした単回経口投与試験において、血漿中には未変化体が主に存在しており、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達し、除去半減期は約8時間であった。また、本薬は主に肝臓にて代謝・排泄され、その主な代謝経路は未変化体の抱合であり、副代謝経路がベンズイミダゾール環の酸化であると推察されている⁶⁾。

本薬の適応疾患であるアレルギー性疾患は広汎な年齢層に存在するため、使用の対象者にはかなりの例の高齢者が含まれると予測されるが、高齢者では肝代謝型薬物を投与した場合、若年者と比較して血中濃度が増大することがある⁷⁾。一般に酸化代謝は、加齢とともに代謝能が低下するが、抱合反応に関しては加齢の影響は比較的少ないと考えられている^{8~11)}。本薬のように抱合、酸化代謝の双方で代謝される薬物についても高齢者においては血漿中濃度が上昇する可能性があり、その場合には上昇がどの程度であるか知ることが重要なことである。本邦においてはこれまでに病態時の薬物動態について検討されているが¹²⁾、高齢者における薬物動態を若年者のそれと比較検討した成績は報告されていない。そこで今回、mizolastine の高齢者における薬物動態を若年者のそれと比較検討したので報告する。

Fig. 1 Mizolastine (MKC-431) の化学構造式

対象と方法

1. 対 象

6名の健常高齢者男子 (65~67歳, 高齢者群) および6名の健常非高齢者男子 (20~24歳, 若年者群) 計12名を対象とした。各被験者の背景因子をTable 1に示す。体重に両群間で差を認めなかった (62.3 ± 3.6 vs 62.5 ± 5.8 kg, 高齢者群 vs 若年者群)。高齢者の定義は厚生省の「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に基づき65歳以上とした。試験参加前に問診、理学的診察、胸部X線診断、心電図検査および臨床検査を行い試験参加に支障がないことを確認した。いずれの被験者も試験開始1週間前に他の薬剤を服用しなかった。試験開始前に本試験の目的、意義、方法、予想される危険性などを十分に説明したうえで、文書による試験参加の同意を取得した。

なお本試験は北里大学東病院臨床試験審査委員会の承認を受けた後、「医薬品の臨床検査実施に関する基準 (GCP)」を遵守し、平成8年8月から12月にかけて北里大学東病院臨床薬理試験部において実施した。

2. 試験方法

Mizolastine は10 mg 錠の1錠空腹時1回経口

Table 1 被験者背景

Subject		年齢 (years)	体重 (kg)	身長 (cm)	血清クレアチニン (mg/dl)	血清アルブミン (g/dl)
高齢者群	a	65	66.4	172.1	0.9	4.2
	b	66	60.2	159.0	1.0	4.4
	c	67	62.6	153.2	0.7	4.2
	d	65	62.8	161.2	1.1	4.1
	e	66	65.4	164.3	1.1	4.4
	f	65	56.6	160.3	0.9	4.4
	mean	65.7	62.3	161.7	0.95	4.28
	S. D.	0.8	3.6	6.3	0.15	0.13
若年者群	a	21	63.0	174.8	1.0	4.1
	b	20	67.0	169.7	0.6	4.2
	c	21	57.2	172.7	0.9	4.2
	d	24	70.6	181.9	0.9	3.9
	e	23	55.2	167.0	0.8	4.3
	f	23	61.8	167.1	0.8	4.2
	mean	22.0	62.5	172.2	0.83	4.15
	S. D.	1.5	5.8	5.7	0.14	0.14
t 検定 (p 値)		<0.001	0.967	0.024	0.272	0.010

投与を午前9時に行った。被験者は投与後4時間まではベッド上で安静座位を保つものとした。また、期間中はカフェイン、アルコールおよびグレープフルーツの摂取は禁止し、喫煙は禁止した。投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 および 24 時間に採血を行い、血漿中未変化体濃度を測定した。被験者の安全確保のために、体温、血圧、脈拍数、呼吸数を投与前、投与後1, 2, 4, 8, 12, 24 および 168 時間に測定し、医師の診察を投与前、投与後2, 4, 8, 24 および 168 時間に行った。類薬で心電図QT時間の延長および不整脈の発生が報告されていることから¹³⁾、心電図検査を投与前、投与後2, 24 および 168 時間に行い、RR 時間、PR 時間、QRS 時間、QT 時間を測定し、さらに Bazett¹⁴⁾の式から QTc を算出した。臨床検査を投与前日、投与直前、投与後24 および 168 時間に行った。血漿中未変化体濃度の測定は、三菱化学㈱横浜総合研究所薬物動態研究所において、神波らの方法¹⁵⁾に従い高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。なお、検出限界値は2 ng/ml であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は

実測値から求めた。消失相の半減期 ($t_{1/2}$) は血漿中未変化体濃度を対数変換して得られた末端相の直線部分から最小二乗法により消失速度定数 (λ_z) を求め、 $0.693/\lambda_z$ で算出した。血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC (0 → 24 hr)) は台形法により算出した。統計解析には群間繰返し測定の分散分析、t 検定および対応のある t 検定を用い、得られた成績は平均±標準偏差 (mean±S. D.) で示した。

結 果

Mizolastine 投与後、若年者群においては自覚症状の発現を認めなかったが、高齢者群においては眠気が5件、倦怠感が1件、熱感が1件、頭部のじんじん感が1件認められた。眠気はいずれも軽度のもので投与後1～3.5 時間に出現し、その持続は2～8 時間であった。血圧、脈拍および体温に臨床的に意味のある変動はなかった。心電図上のRR 時間、PR 時間、QRS 時間、QT 時間、QTc に投与前後で有意な変動はなく、また個々の例でも臨床的に意味のある変動はなかった。PR 時間、

Fig. 2 Mizolastine 10 mg 単回経口投与後の心電図
PR 時間, QRS 時間, QTc の変化
—高齢者 (n=6, -●-) と若年者 (n=6, -□-) の比較—
mean±S. D.

QRS 時間, QTc の変動を Fig. 2 に示す。また臨床的に問題となる血液学的検査および血液生化学検査の異常は認めなかった。Mizolastine の血漿中未変化体濃度の時間的推移および薬物動態値をそれぞれ Table 2, Table 3 に示す。血漿中未変化体濃度は高齢者群が若年者群に比して高値で推移し、投与後 24 時間に至るまでの推移は有意に高値であった ($p=0.010$, 群間繰返し測定分散分析, Fig. 3)。薬物動態値に関しては $t_{\max}$ が高齢者群で 1.6 ± 0.9 時間, 若年者群で 1.8 ± 1.2 時間と有意な差を認めなかった。 $C_{\max}$ は高齢者群で 283.8 ± 44.0 ng/ml, 若年者群で 222.2 ± 30.1 ng/ml と, 高齢者群で有意に高値であり ($p=0.018$, t 検定), $t_{1/2}$ は高齢者群で 8.8 ± 1.9 時間, 若年者群で 6.4 ± 1.3 時間と高齢者群で有意に延長していた ($p=0.030$, t 検定)。投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC(0 → 24 hr)) は高齢者群で 2308 ± 472 ng·hr/ml, 若年者群で 1527 ± 398 ng·hr/ml と高齢者群で有意に増大していた ($p=0.011$, t 検定)。

Table 2 Mizolastine 10 mg 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度

Subject		投与後時間 (hour)									
		0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
高齢者群	a	N. D.	209.9	204.5	204.4	180.5	204.7	123.1	87.3	34.3	15.9
	b	N. D.	144.4	254.4	203.8	180.3	143.7	121.5	77.6	38.7	18.6
	c	N. D.	81.1	266.1	305.0	318.4	266.7	215.2	148.7	86.7	26.1
	d	N. D.	203.0	279.4	324.0	287.0	244.5	166.7	116.7	65.6	24.6
	e	N. D.	123.8	202.2	289.6	261.1	223.3	152.5	112.0	61.4	22.1
	f	N. D.	50.9	306.2	237.9	190.0	210.9	187.0	139.5	47.6	14.4
	mean	—	135.5	252.1	260.8	236.2	215.6	161.0	113.6	55.7	20.3
	S. D.	—	63.9	41.5	52.4	60.5	42.0	36.6	27.9	19.5	4.7
若年者群	a	N. D.	52.8	165.0	181.1	202.0	219.2	116.8	76.2	28.2	5.0
	b	N. D.	144.9	179.3	155.3	141.0	113.7	60.8	33.0	16.8	6.6
	c	N. D.	86.1	217.8	165.9	140.7	118.9	74.1	46.5	20.9	5.3
	b	N. D.	2.0	69.0	207.5	191.6	151.0	109.7	69.7	26.4	6.7
	e	N. D.	137.4	241.8	219.0	179.0	223.6	158.7	118.1	37.6	9.9
	f	N. D.	82.8	181.0	267.6	266.1	243.5	141.5	83.0	37.0	9.6
	mean	—	84.3	175.7	199.4	186.7	178.3	110.3	71.1	27.8	7.2
	S. D.	—	53.4	59.5	41.2	46.5	57.3	37.7	29.8	8.4	2.1

N. D.: <2 ng/ml

(ng/ml)

考 察

新規抗アレルギー薬 mizolastine の高齢者における薬物動態を若年者のそれと平行 2 群間比較試験で検討した。高齢者において $t_{\max}$ に延長は認められなかったが、血漿中未変化体濃度は投与後早い時期から上昇しており、この上昇は投与後 24 時間まで認められた。 $C_{\max}$ では高齢者において若年者より約 30% の増大を認め、AUC で約 50% の増大を認めた。除去半減期にも延長が認められた。高齢者においては種々の生理学的変化が生ずることが知られている⁹⁾。薬物動態に關与する変化については、まず吸収に關して、消化管運動の低下、吸収に關与する小腸粘膜の面積の減少などが知られており¹⁰⁾、これらは薬物の吸収の低下につながると考えられている。分布に關しては血漿蛋白の減少、脂肪組織の増加、細胞外液量の減少などが知られている¹⁷⁾。代謝についても高齢者においては肝血流量の低下、肝の薬物代謝酵素であるチトクローム-P450 の活性の低下および量の減少等が報告されている¹⁸⁾。また腎排泄も高齢者では低下

Fig. 3 Mizolastine 10 mg 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度の推移
—高齢者 (n=6, ●) と若年者 (n=6, □) の比較—
mean $\pm$ S. D., $p=0.010$ (群間繰返し測定分散分析)

Table 3 Mizolastine 10 mg 経口投与後の血漿中未変化体薬物動態値

Subject		$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (0→24 hr) (ng•hr/ml)
高齢者群	a	209.9	0.5	10.8	1828
	b	254.4	1.0	11.4	1760
	c	318.4	3.0	6.9	2990
	d	324.0	2.0	8.5	2645
	e	289.6	2.0	8.1	2364
	f	306.2	1.0	7.0	2259
	mean	283.8	1.6	8.8	2308
S. D.	44.0	0.9	1.9	472	
若年者群	a	219.2	4.0	4.8	1580
	b	179.3	1.0	8.9	1068
	c	217.8	1.0	6.1	1178
	d	207.5	2.0	6.1	1358
	e	241.8	1.0	6.2	2015
	f	267.6	2.0	6.2	1962
	mean	222.2	1.8	6.4	1527
S. D.	30.1	1.2	1.3	398	
t 検定 (p 値)		0.018	0.689	0.030	0.011

することが知られている¹⁹⁾。本試験で観察された高齢者における血漿中未変化体濃度の上昇は、投与後の早い時期からみられたが、 t_{max} には高齢者および若年者で有意な差はなく、吸収速度の差によるものではないと考えられる。また、前述のように加齢に伴う生理的变化は薬物の吸収を低下の方向に変化させるため、吸収の増大によるものとも考えがたい。むしろ、 $t_{1/2}$ が延長していることから薬物の消失過程の変化によるものと推察される。本薬は腎排泄型ではなく肝代謝型の薬剤であることから、排泄において加齢による腎機能低下の影響は受けにくいと思われる。また、一般的に肝代謝への加齢の影響は、酸化代謝において大きく、抱合では小さいことが知られている²⁰⁾。久永ら²¹⁾は mizolastine をラットに経口投与したとき、主排泄経路である胆汁中には未変化体の抱合体が主に存在し、また水酸化体およびその抱合体も認められることを報告している。また、Gilletら²²⁾は、mizolastine のヒト肝細胞による代謝において、未変化体の約 65% がグルクロン酸抱合体となることを報告している。これらの結果から mizolastine の主代謝経路は肝での抱合であり、酸化代謝が副経路と考えられている。このことより、主に酸化代謝を受ける薬物の一部では高齢者における血中濃度が 2 倍以上となる^{7,23,24)}のに対して、本薬では血漿中未変化体濃度の上昇の程度が比較的小さかったものと考えられた。なお、mizolastine の海外における高齢者を対象とした薬物動態試験では、高齢者の薬物動態パラメータが非高齢者のパラメータの信頼区間の範囲内にあり、高齢者における薬物動態の変化はないと報告されている²⁵⁾。しかし、この報告は高齢女性 15 名 (66~77 歳) を対象とした試験で得られた薬物動態パラメータと、他の数試験で得られた非高齢者 245 名 (18~40 歳) の薬物動態パラメータを文献的に比較したものであり、同一試験内にコントロール群として若年者群 (20~24 歳) を設けた本試験とは検討方法が異なること、対象の性別が異なることから両報告を単純に比較することはできない。他の抗アレルギー薬で報告されている心電図 QTc の延長¹³⁾は本試験では認められなかった

が、本試験では例数が少ないために結論することはできず、これについては他の試験の結果を参照すべきであろう。試験中に認められた自覚症状として、高齢者において 6 例中 5 例に眠気が報告されたのに対し、若年者では 1 例も報告されなかった。この原因として二つの要因が考えられる。すなわち高齢者において眠気の感受性が増大していること、あるいは血漿中濃度が増大していることの二つである。一般に高齢者において抗ヒスタミン薬の眠気に対する感受性は増大しているとされている²⁶⁾。また本試験では高齢者における C_{max} 、AUC は増大しており、この血漿中未変化体濃度の増大が眠気の出現に関与したことは否定できない。海外で高齢女性を対象に行われた mizolastine 10 mg 投与時の眠気、記憶、作業能力を検討した研究²⁵⁾では、全く影響を認めなかったとされている。今回の結果との相違については感受性の人種差の可能性も否定できないが、プラセボコントロールではない本研究からはこの眠気については明らかな結論を導くべきではない。少なくとも高齢者では眠気の発現に注意を払うべきと考える。

以上まとめると、年齢幅が 65~67 歳と狭い範囲の健常高齢者における検討ではあるが、高齢者において血漿中濃度は C_{max} で約 30%、AUC で約 50% 程度上昇し、除去半減期にも延長を認めた。臨床検査、生理学的考査に変動を認めなかったが、高齢者群において若年者群で認められなかった眠気の出現を認めた。血漿中未変化体濃度の上昇の程度は約 50% であり、高齢者における積極的な用量の変更は必要ないものの、高齢者への投与の際には眠気をはじめとした自覚症状の注意深い観察が望ましいと考えられた。

文 献

- 1) Benavides, J., Schoemaker, H., Dana, C., et al.: In vivo and in vitro interaction of the novel selective histamine H_1 receptor antagonist mizolastine with H_1 receptors in the rodent. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **45**: 551-558 (1995).
- 2) Levrier, J., Duval, D., Prouteau, M., et al.: Anti-anaphylactic activity of the novel selective histamine H_1 receptor antagonist mizolastine in the

- rodent. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **45** : 559-568 (1995).
- 3) Danjou, Ph., Dunmore, C., Curson, V. H., et al. : A double blind placebo controlled study of the psychometric effects of the SL 85. 0324, a new H₁ antagonist drug compared to terfenadine and triprolidine in healthy subjects. *Eur. J. Pharmacol.*, **183** : 534 (1990).
  - 4) Brostoff, J., Fitzharris, P., Dunmore, C., et al. : Efficacy of mizolastine, a new antihistamine, compared with placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy*, **51** : 320-325 (1996).
  - 5) Stern, M. A., Dunmore, C. J. and Theron, M. : A double-blind comparative study of mizolastine (SL 85. 0324) 10 mg and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in adult patients. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, **47** (Suppl. 12) : 177 (1992).
  - 6) 角尾道夫, 百村伸一 : ミゾラスチン (MKC-431) の臨床第 I 相試験—健康者を対象とした単回投与試験—. *臨床医薬* **14** : 1127-1144 (1998).
  - 7) Castleden, C. M. and George, C. F. : The effect of aging on the hepatic clearance of propranolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **7** : 49-54 (1979).
  - 8) Hrdina, P. D., Rovei, V., Henry, J. F., et al. : Comparison of single-dose pharmacokinetics of imipramine and maprotiline in the elderly. *Psychopharmacology*, **70** : 29-34 (1980).
  - 9) Greenblatt, D. J., Sellers, E. M., Shader, R. I., et al. : Drug disposition in old age. *N. Engl. J. Med.*, **306** : 1081-1088 (1982).
  - 10) Dawling, S. and Crome, P. : Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. *Clin. Pharmacokinet.*, **17** : 236-263 (1989).
  - 11) Bottcher, J., Bassmann, H. and Schuppel, R. : Quantification of norantipyrine sulphate and norantipyrine glucuronide as major metabolites of antipyrine in man and rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, **36** : 391-398 (1984).
  - 12) 中島光好, 古橋三義 : ミゾラスチン (MKC-431) の血液透析患者における薬物動態試験. *臨床医薬* **14** : 1175-1189 (1998).
  - 13) Honig, P. K., Wortham, D. C., Hull, R., et al. : Itraconazole affects single-dose terfenadine pharmacokinetics and cardiac repolarization pharmacodynamics. *J. Clin. Pharmacol.*, **33** : 1201-1206 (1993).
  - 14) Bazett, H. C. : An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*, **7** : 353-370 (1920).
  - 15) 神波亜矢子, 中井恵子 : ヒト血漿中 MKC-431 定量法のバリデーション. 三菱化学株式会社社内資料.
  - 16) Warren, P. M., Pepperman, M. A. and Montgomery, R. D. : Age changes in small-intestinal mucosa. *Lancet*, **2** : 849-850 (1978).
  - 17) Novak, L. P. : Aging, total body potassium, fat-free mass, and cell mass in males and females between ages 18 and 85 years. *J. Gerontol.*, **27** : 438-443 (1972).
  - 18) Woodhouse, K. and Wynne, H. A. : Age-related changes in hepatic function. Implication for drug therapy. *Drugs Aging*, **2** (3) : 243-255 (1992).
  - 19) Bianchetti, G. and Morselli, P. L. : Pharmacokinetics in the elderly : general problems and trends. *Eur. Bull. Drug Res.*, **1** : 73-76 (1992).
  - 20) 安原 一, 内田英二 : 薬理作用・薬物動態の個体差. 日本臨床薬理学会(編) : 臨床薬理学, 医学書院, 東京, pp.176-187 (1996).
  - 21) 久永紀子, 山邊浩一, 新 路子ほか : ラットにおける 2- [[1- [1- [(4-fluorophenyl) methyl] -1*H*-benzimidazol-2-yl] piperidin-4-yl] methylamino] pyrimidin-4 (1*H*)-one (Mizolastine) の体内動態に関する研究(第1報) : 単回投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄—. *薬理と治療* **26** : (1998) (印刷中).
  - 22) Gillet, G., Dormeque, L., Pichard, L., et al. : Studies on the metabolic fate of mizolastine : metabolic interactions of mizolastine with known potent inhibitors in the in vitro (rat, dog and human) and in vivo (rat and dog). サンテラボ社社内資料.
  - 23) Hooper, W. D. and Qing, M. S. : The influence of age and gender on the stereoselective metabolism and pharmacokinetics of mephobarbital in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **48** (6) : 633-640 (1990).
  - 24) Greenblatt, D. J., Harmatz, J. S., Shapiro, L., et al. : Sensitivity to triazolam in the elderly. *N. Engl. J. Med.*, **324** (24) : 1691-1698 (1991).
  - 25) Patat, A., Gram, L. F., Dubruc, C., et al. : Effects of mizolastine, a new antihistamine, on psychomotor performance and memory in elderly subjects. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **9** : 101-108 (1994).
  - 26) 放生雅章, 工藤宏一郎 : 各種病態と抗アレルギー薬の選択と適正使用 高齢者に対する適正使用. *治療薬*, **2** (4) : 81-83 (1997).