

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ルパフィン錠10 mg
[一般名] ルパタジンフマル酸塩
[申請者名] 帝國製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 19 日

[審議結果]

平成 29 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

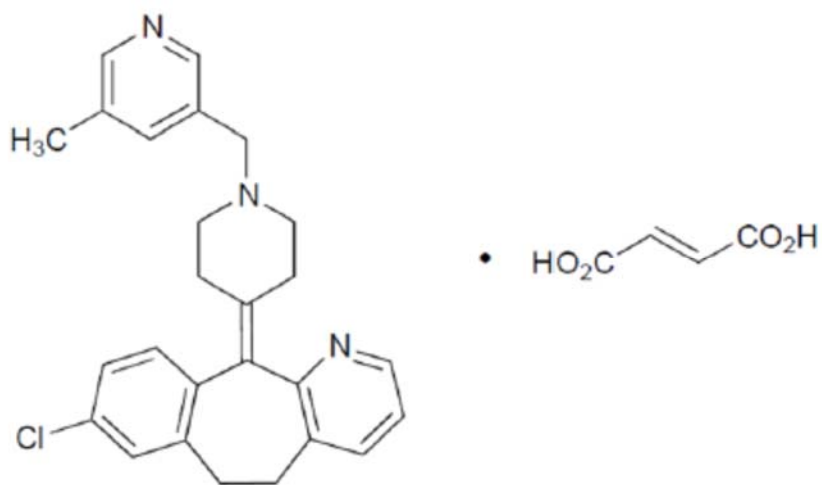
審査報告書

平成 29 年 7 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ルパフィン錠 10 mg
[一 般 名] ルパタジンフマル酸塩
[申 請 者] 帝國製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 19 日
[剤形・含量] 1 錠中にルパタジンフマル酸塩 12.8 mg (ルパタジンとして 10 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : C₂₆H₂₆ClN₃·C₄H₄O₄

分子量 : 532.03

化学名 :

(日 本 名) 8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-{1-[(5-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イリデン}-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン 一フマル酸塩

(英 名) 8-Chloro-6,11-dihydro-11-{1-[(5-methylpyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-ylidene}-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine monofumarate

- [特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、臨床試験における検討例数が限られている高齢者、12歳以上の小児、並びに肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性等について、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

[用法及び用量]

通常、12歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして1回20mgに増量できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年6月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ルパフィン錠 10 mg
[一般名] ルパタジンフマル酸塩
[申請者] 帝國製薬株式会社
[申請年月日] 平成28年10月19日
[剤形・含量] 1錠中にルパタジンフマル酸塩 12.8 mg (ルパタジンとして 10 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

[申請時の用法及び用量] 成人：通常、成人にはルパタジンとして1回 10 mg（ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg）を1日1回経口投与する。
小児：通常、12歳以上の小児にはルパタジンとして1回 10 mg（ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg）を1日1回経口投与する。
なお、症状に応じて1日 20 mg に増量することができる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	42
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	42

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APD ₅₀ , APD ₇₀ , APD ₉₀	Action potential duration of 50%, 70%, 90% repolarization	50%、70%、90%再分極時活動電位持続時間
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
AUC _{0-x}	Area under the concentration - time curve from time zero to x hours.	投与 0 時間から x 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL/F	Oral plasma clearance	経口血漿クリアランス
C _{max}	—	最高血中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HEK 細胞	Human embryonic kidney cell	ヒト胎児由来腎細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₂₅ 、IC ₅₀	25%, 50% inhibitory concentration	25%、50%抑制濃度
ID ₅₀	50% inhibitory dose	50%抑制用量
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ITT	Intent-to-treat	—
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MF	Master file	原薬等登録原簿
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OC	Observed case	欠測値の補完を行わない集計
PAF	Platelet aggregated factor	血小板活性化因子
QTc	Corrected QT	補正 QT
RH	Relative humidity	相対湿度
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
ULN	Upper Limit of normal	基準値上限
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ルパフィン錠 10 mg
本薬	—	ルパタジンフマル酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤の有効成分であるルパタジンフマル酸塩は、スペインの Uriach 社により創製されたヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有するアレルギー用薬である。既承認のロラタジン（販売名：クラリチン錠 10 mg、他）と同様、ルパタジンの代謝物であるデスロラタジンも薬効に寄与すると考えられている。

本剤は、2001 年 7 月にアレルギー性鼻炎を効能・効果としてスペインで承認され、2006 年に蕁麻疹の効能・効果が追加されて以降、2016 年 6 月時点で 80 カ国以上にて承認されている。本邦における本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のルパタジンフマル酸塩は、スペイン Urquima S.A.により MF 登録番号 228MF10183 として MF に登録されている。出発物質から製造中間体である までの製造は、 及び 及び により、それぞれ MF 登録番号 及び として登録された MF が引用されている。

2.1.1 特性

原薬は、白色～微帯赤白色の粉末であり、性状、溶解性、融点、酸解離定数、pH、分配係数、異性体、結晶多形及び吸湿性について検討されている。

原薬の化学構造は、質量スペクトル、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添 1、2 及び 3 のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 [重金属、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)]、乾燥減量、強熱残分、粒子径 () 及び定量法 () が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 5 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + ポリエチレン製ドラム (遮光)	60 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン製ドラムに入れて遮光し室温保存するとき、 月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 12.8 mg (ルパタジンとして 10 mg) を含有する素錠である。製剤には、アルファー化デンプン、結晶セルロース、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■・■・■、■・■・■、■■■■、打錠、包装からなる工程により製造される。重要工程として、■・■・■、■及び■工程が設定され、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (■■■■、HPLC)、純度試験 [■■■■ (HPLC)、■■■■及び個々の類縁物質 (HPLC)]、製剤均一性 [含量均一性試験 (HPLC)]、溶出性 (パドル法、■■■■)、及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP (■■■■) に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目では、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

一部の非臨床薬理試験においては、ルパタジン塩酸塩（本薬塩酸塩）が用いられた。なお、特に記載のない限り、薬理的パラメータは平均値又は推定値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒスタミン H₁ 受容体に対する親和性 (CTD4.2.1.1.1)

モルモット肺膜標品を用い、H₁ 受容体のリガンドである ³H-メピラミンに対する競合阻害試験において、本薬の K_i 値は 256 nmol/L であり、類薬であるテルフェナジン (313 nmol/L) 及びロラタジン (334 nmol/L) と同程度、またメピラミン (1.4 nmol/L) 及びデスロラタジン (35 nmol/L) より大きかった。

3.1.1.2 モルモット摘出回腸におけるヒスタミン誘発収縮に対する作用 (CTD4.2.1.1.3)

モルモット摘出回腸を用い、ヒスタミン誘発収縮に対する作用を検討した結果、本薬、ミゾラスチン及びフェキソフェナジンの IC₅₀ は、それぞれ 44、27 及び 210 nmol/L であった。

3.1.1.3 PAF 受容体に対する親和性 (CTD4.2.1.1.5)

ウサギ血小板、モルモットマクロファージ及びモルモット肺膜標品を用い、血小板活性化因子（以下、「PAF」）受容体のリガンドである ³H-WEB-2086 に対する競合阻害試験において、血小板、マクロファージ及び肺由来膜標品での本薬の K_i 値は、それぞれ 0.55、2.1 及び 7.2 μmol/L であった。

3.1.1.4 PAF 誘発血小板凝集阻害作用 (CTD4.2.1.1.7~4.2.1.1.9)

本薬はウサギ多血小板血漿、イヌ全血及びウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集を阻害し、その IC₅₀ はそれぞれ 2.9、0.29 及び 0.20 μmol/L であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ヒスタミン又は PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用 (CTD4.2.1.1.14)

ラットに本薬を経口投与したとき、ヒスタミン又は PAF 誘発足蹠浮腫は抑制され、ID₃₀ はそれぞれ 1.7 又は 5.6 mg/kg であった。本薬、ロラタジン又はエバスチン 10 mg/kg の経口投与により、ヒスタミン誘発足蹠浮腫はそれぞれ 33、70 又は 32%抑制され、PAF 誘発足蹠浮腫は 37、0 又は 30%抑制された。

3.1.2.2 ヒスタミン又は PAF 誘発血管透過性亢進に対する作用 (CTD4.2.1.1.15)

ラットに本薬又はロラタジンを経口投与したとき、ヒスタミン又は PAF 誘発血管透過性亢進は抑制され、ヒスタミン誘発に対する本薬及びロラタジンの ID₅₀ はそれぞれ 0.012 及び 1.4 mg/kg、PAF 誘発に対する ID₅₀ はそれぞれ 0.53 及び 2.4 mg/kg であった。

3.1.2.3 PAF 誘発致死に対する作用 (CTD4.2.1.1.18)

マウスに本薬を経口又は静脈内投与したとき、PAF 誘発致死は抑制され、ID₅₀ は経口投与では 3.0 mg/kg、静脈内投与で 0.31 mg/kg であった。また、ロラタジンは、30 mg/kg 経口投与及び 3 mg/kg 静脈内投与のいずれでも、PAF 誘発致死を抑制しなかった。

3.1.2.4 イヌにおけるヒスタミン又は PAF 誘発皮膚反応に対する作用 (CTD4.2.1.1.22)

イヌに本薬塩酸塩又はロラタジン 1 mg/kg¹⁾を経口投与したとき、ヒスタミン又は PAF 誘発膨疹は抑制され、投与 4 時間後のヒスタミン誘発膨疹面積の抑制率は、本薬塩酸塩 76%、ロラタジン 73%であり、PAF 誘発膨疹面積の抑制率は、本薬塩酸塩 52%、ロラタジン 10%であった。

3.1.2.5 アレルギー反応に対する作用 (CTD4.2.1.1.23、4.2.1.1.24、4.2.1.1.27)

マウスに本薬、テルフェナジン又はロラタジンを経口投与したとき、ウシ血清アルブミンによる能動感作アナフィラキシー誘発致死は抑制され、ID₅₀はそれぞれ 4.8、4.9 又は 0.78 mg/kg であった。

ラットに本薬又はロラタジンを経口投与したとき、抗卵白アルブミン血清による受動感作皮膚アナフィラキシー誘発色素漏出は抑制され、ID₅₀はそれぞれ 0.97 又は 2.3 mg/kg であった。

マウスに本薬、テルフェナジン、エバスチン又はロラタジンを経口投与したとき、compound 48/80 誘発致死は抑制され、ID₅₀はそれぞれ 2.6、3.6、5.2 又は 5.4 mg/kg であった。

3.1.2.6 代謝物の薬理作用 (CTD4.2.1.1.3、4.2.1.1.29~4.2.1.1.31)

モルモット小脳膜標品、モルモット摘出回腸及びウサギ多血小板血漿を用い、本薬又は代謝物 (4.3.2 の項、図 1 参照) の H₁ 受容体リガンドに対する結合阻害能、抗ヒスタミン作用及び抗 PAF 作用が検討された。また、ラットに本薬又は代謝物 10 mg/kg を経口投与したとき、ヒスタミン又は PAF 誘発足蹠浮腫の抑制率が検討された。結果は表 3 のとおりであった。

表 3 本薬又は代謝物の薬理活性

	³ H-メピラミン競合結合に対する Ki 値 (nmol/L)	モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する IC ₅₀ 値 (nmol/L)	PAF 誘発ウサギ血小板凝集に対する IC ₅₀ 値 (nmol/L)	ヒスタミン又は PAF 誘発足蹠浮腫の抑制率 (%)	
				ヒスタミン	PAF
未変化体	26.2	44	4.6	80	42
UR-12605	274.4	285	39.8	42	1.1
UR-12766	73.2	99	133	51	23
UR-12767	51.9	83	44.5	41	19
UR-12788	52.3	45	38.5	35	7.3
UR-12790 (デスロラタジン)	22	22	63.1	65	31
UR-12335	>1000	>10000	>200	—	—

平均値、—：該当なし

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 モルモット小脳及び肺における H₁ 受容体占有率 (CTD4.2.1.1.4)

モルモットに本薬又は類薬 0.625 mg/kg を経口投与後、摘出された小脳及び肺ホモジネートにおけるヒスタミン H₁ 受容体占有率が検討され、結果は表 4 のとおりであった。

¹⁾ 本薬塩酸塩 1 mg/kg はルパタジンフマル酸塩 0.92 mg/kg に相当する。

表 4 モルモット小脳及び肺 H₁ 受容体に対する占有率

	H ₁ 受容体占有率 (%)	
	小脳	肺
本薬	24	84
ロラタジン	4.5	90
ヒドロキシジン	64	76

平均値

3.2.2 アセチルコリン受容体に対する作用

3.2.2.1 結合阻害試験 (CTD4.2.1.2.1)

ムスカリン性アセチルコチン受容体に対する本薬の阻害作用が標識リガンドを用いた結合阻害試験で検討された。ヒトムスカリン M₁、M₂ 及び M₄ 受容体に対する本薬の K_i 値は、それぞれ 202、179 及び 147 nmol/L であり、M₃ 及び M₅ 受容体に対する結合阻害能は認められなかった。

3.2.2.2 フィゾスチグミン誘発致死に対する作用 (CTD4.2.1.3.21)

マウスに本薬 100 及び 300 mg/kg を経口投与したとき、いずれの用量でもフィゾスチグミン誘発致死に対する影響は認められなかった。

3.2.2.3 アセチルコリン誘発収縮に対する作用 (CTD4.2.1.3.17、4.2.1.3.22)

モルモット摘出回腸において、本薬 20 µg/mL により、アセチルコリン誘発収縮は抑制された。

イヌに本薬 40 mg/kg を単回経口投与したとき、一過性の瞳孔反射消失及び瞳孔縮小、並びに鼻孔及び結膜の分泌物減少が認められた。

3.3 安全性薬理試験 (CTD4.2.1.3.1~4.2.1.3.20)

中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系、胃腸管系及び血液に対する本薬の影響が検討された (表 5)。なお、カニクイザルに本薬 30 mg/kg を単回経口投与したときに認められた鎮静について (CTD4.2.1.3.9)、本剤 20 mg の 70 倍以上²⁾ の高用量を投与したときに認められた所見であることから、本剤の臨床使用に際して安全性上の問題となる可能性は低いと申請者は説明している。

²⁾ ヒトの体重を 61.5 kg として換算した。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法	投与量	投与経路	所見
中枢神経系	マウス	Irwin 変法	1, 10, 100 mg/kg	経口	影響なし
		自発運動	1, 10, 100 mg/kg	経口	100 mg/kg : 自発運動量の低下
		ベンチレンテトラゾール誘発痙攣	1, 10, 100 mg/kg	経口	影響なし
		ヘキソバルビタール誘発性睡眠時間	1, 10, 100 mg/kg	経口	100 mg/kg : 睡眠時間の延長
		エタノール誘発性睡眠時間	1, 10, 100 mg/kg	経口	100 mg/kg : 睡眠時間の延長
	カニクイザル	一般症状・行動	10, 30, 90 mg/kg	経口	30 及び 90 mg/kg : 鎮静
心血管系	ラット	血圧、心拍数、心電図	30 mg/kg	静脈内	一過性の平均血圧低下及び心拍数減少
	モルモット	血圧、心拍数、心電図	30 mg/kg	静脈内	影響なし
	ビーグル犬	血圧、心拍数、心電図	0.2, 2, 20 mg/kg	静脈内	20 mg/kg : 軽度の血圧低下、心拍数増加及び左心室内圧最大立ち上がり速度の増加
	HEK 細胞	hERG 電流	0.01~10 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₂₅ : 0.7 µmol/L、IC ₅₀ : 8.1 µmol/L
	イヌブルキンエ線維標本	活動電位パラメータ	0.1~10 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L : 低頻度 (0.2 Hz) で刺激したとき APD ₅₀ の短縮、低カリウム条件 (2 mmol/L) で検討したとき APD ₉₀ の延長
呼吸系	ビーグル犬	呼吸数、換気量	20 mg/kg	静脈内	呼吸数及び一回換気量の増加
腎・泌尿器系	ラット	尿量及び尿中電解質排泄	1, 10, 100 mg/kg	経口	100 mg/kg : 投与 3 時間後に尿中 Cl ⁻ 及び K ⁺ の減少、投与 24 時間後に尿量及び無機リンの増加
胃腸管系	ラット	炭末法	1, 10, 100 mg/kg	経口	100 mg/kg : 炭末移動距離の減少
血液	マウス	止血までの時間	1, 10, 100 mg/kg	経口	影響なし
	ウサギ	血液学的検査	1, 10, 100 mg/kg	経口	1, 10, 100 mg/kg : 軽度なヘマトクリット値の減少 100 mg/kg : 赤血球ヘモグロビン濃度の上昇、単球割合の増加

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬理試験成績より、本薬の抗ヒスタミン作用及び抗 PAF 作用は示されており、ヒスタミン及び PAF が関与すると考えられるアレルギー症状に対する本薬の効果は期待できると判断した。しかしながら、安全性薬理試験において、本薬を 30 mg/kg 投与したサルで鎮静作用が認められており (3.3 の項参照)、本剤投与による精神運動機能の低下や中枢神経抑制が発現する可能性に関する注意喚起が必要と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、マウス、ラット及びイヌにおける経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中の本薬及び代謝物濃度は、 #A 法、LC-MS 法、LC-MS/MS 法又は HPLC-XXXXXXXXXX 検出法によって測定された (定量下限: #A 法 1~7.9 ng/mL、LC-MS 法 3~10 ng/mL、LC-MS/MS 法 1~2 ng/mL、HPLC-XXXXXXXXXX 検出法 2.5~6.4 ng/mL)。また、生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はルパタジンフマル酸塩としての用量を示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#新薬承認情報提供時に置き換え

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD4.2.2.2.1~4, 4.2.2.2.9)

マウス、ラット及びビヌに本薬を単回投与したとき、本薬及び代謝物である UR-12790 (デスロラタジン) の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を単回投与したときの本薬及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ

動物種	投与薬物	投与経路 投与量	例数	本薬				デスロラタジン			
				C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
マウス	本薬	経口 5 mg/kg	雌 4 例	109	40.2	0.1	0.8	83	533.7	0.8	4.2
ラット	[¹⁴ C] 本薬	経口 2 mg/kg	雌 3 例	110 ^{a)}	226.8 ^{b)}	0.5	2.8	93 ^{a)}	252.7 ^{b)}	0.5	3.3
		静脈内 2 mg/kg	雌 3 例	—	943.2 ^{b)}	—	1.8	56 ^{a)}	225.8 ^{b)}	1.5	3.3
	本薬	経口 5 mg/kg	雌 6 例	264	369	0.5	1.5 ^{d)}	/			
		静脈内 5 mg/kg	雌 6 例	3,576 ^{c)}	2,527	—	2.3 ^{d)}				
イヌ	本薬	経口 5 mg/kg	雄 3 例	1,152	2,560	1.0	2.7 ^{d)}				
			雌 3 例	1,285	2,627	1.0	2.2 ^{d)}				
		静脈内 5 mg/kg	雄 3 例	—	4,379	—	2.4 ^{d)}				
			雌 3 例	—	4,798	—	1.7 ^{d)}				

平均値、—：該当なし

a) ng·eq/mL、b) AUC_{0-12h}、ng·eq·h/mL、c) 投与 0.08 時間後の血中濃度、d) β 相の消失半減期

4.1.2 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (CTD4.2.2.2.12, 4.2.2.2.13, 4.2.3.2.3, 4.2.3.2.9)

ラット及びビヌに本薬を反復経口投与したとき、本薬及びデスロラタジンの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を反復経口投与したときの本薬及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/ 日)	測定 時点	例数	本薬			デスロラタジン			
				C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	
ラット	3	1 日目	雄 3 例	74.9	199.8	0.5	6.8	16.6	0.5	
			雌 3 例	81.6	291.3	1	14.3	207.2	1	
		13 週目	雄 3 例	143.1	344.6	0.3	48.3	405.5	2	
			雌 3 例	131.2	250.8	0.5	59.0	366.1	2	
		30	1 日目	雄 3 例	651.5	2,585	1	133.0	1,869	6
				雌 3 例	801.0	3,465	1	182.4	2,286	6
	13 週目		雄 3 例	583.7	2,451	0.5	811.2	11,778	2	
			雌 3 例	1,133	2,999	0.3	549.2	7,744	2	
	120	1 日目	雄 3 例	1,727	13,476	0.5	548.3	8,820	6	
			雌 3 例	2,374	12,887	0.5	365.2	6,328	6	
		13 週目	雄 3 例	1,046	8,847	0.3	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	
			雌 3 例	1,544	8,177	0.5	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	
イヌ		1.25	1 日目	雄 4 例	148	235	0.5~1 ^{b)}	77	646	3 ^{b)}
				雌 4 例	124	224	0.5~1 ^{b)}	67	539	3 ^{b)}
	13 週目		雄 4 例	153	350	1 ^{b)}	82	903	3~6 ^{b)}	
			雌 4 例	136	307	0.5~1 ^{b)}	78	729	1~3 ^{b)}	
	7		1 日目	雄 4 例	1,057	2,020	1 ^{b)}	279	3,522	3 ^{b)}
				雌 4 例	733	1,704	0.5~1 ^{b)}	268	2,880	3~6 ^{b)}
		13 週目	雄 4 例	916	2,872	1 ^{b)}	563	8,391	3~6 ^{b)}	
			雌 4 例	1,021	2,798	0.5~1 ^{b)}	571	7,681	3~6 ^{b)}	
	40	1 日目	雄 4 例	2,389	14,778	1~3 ^{b)}	1,020	17,005	3~8 ^{b)}	
			雌 4 例	2,870	14,930	1~6 ^{b)}	1,063	17,030	6~8 ^{b)}	
		13 週目	雄 4 例	3,560	14,787	1~3 ^{b)}	3,183	64,277	8 ^{b)}	
			雌 4 例	2,620	14,424	1~3 ^{b)}	2,398	46,386	8 ^{b)}	

平均値、—：該当なし、

a) 測定できず、b) 範囲を表示

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットに本薬 ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が検討された。アルビノラットでは、放射能は投与 6 時間の時点で全身に分布し、放射能濃度は消化管、肝臓及び腎臓で高く、脳では血漿中よりも低かった。有色ラットでは、アルビノラットと同様に全身に分布し、メラニン色素を含有する眼で高い放射能濃度が認められ、投与 126 日後でも検出された。

申請者は、毒性試験で眼毒性が認められていないこと (5.2 の項参照)、国内第Ⅲ相試験 (TK-041-0101 及び同-0201 試験) 及び国内長期投与試験 (TK-041-0102 及び同-0202 試験) において眼障害 (SOC) に関連する事象は 5 例 6 件 (眼痛、眼精疲労、霰粒腫、結膜出血、緑内障及び眼そう痒症各 1 件) に認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定されていることから、本薬の眼への蓄積性が臨床使用上で問題となる可能性は低いと説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD5.3.2.1.1)

平衡透析法による本薬の ^3H 標識体の血漿タンパク結合率は、本薬 0.1~2.5 $\mu\text{g/mL}$ において、ラット 97.8~98.6%、イヌ 97.9~98.1% であり、本薬 1~25 ng/mL において、ヒト 98.3~99.1% であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験

4.3.1.1 肝ミクロソームを用いた検討 (CTD4.2.2.4.4)

ラット、イヌ、サル又はヒト肝ミクロソームを本薬 ^{14}C 標識体 100 $\mu\text{mol/L}$ で処置したとき、いずれの動物種においても未変化体、デスロラタジン、UR-12605 及び UR-12680/UR-12338 が検出された。

4.3.1.2 肝細胞を用いた検討 (CTD4.2.2.4.8)

ラット及びイヌの肝細胞を本薬 ^{14}C 標識体 4、12 又は 36 $\mu\text{mol/L}$ で処置したとき、未変化体、デスロラタジン、UR-12680、UR-12338、UR-12605、UR-12333、UR-12783、UR-12766 及び UR-12767 が検出された。

4.3.1.3 代謝に関与する CYP の同定 (CTD5.3.2.2.1、5.3.2.2.2)

遺伝子組換えヒト CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 の各発現系において、本薬の代謝物が検出された。

ヒト肝ミクロソームにおいて、本薬の代謝は、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 活性と相関することが示唆されたものの、本薬の代謝を阻害する作用は、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール 10 $\mu\text{mol/L}$ のみに認められた。

以上より、本薬は一部が CYP2D6、CYP2C9 及び CYP2C19 で代謝される可能性はあるものの、主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD4.2.2.2.8、4.2.2.4.1、4.2.2.4.3、4.2.2.5.1、5.3.3.1.4)

雌雄ラットに本薬 ^{14}C 標識体 2.56 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中での主な代謝物は UR-12338 (投与放射能の 19%)、デスロラタジン (12~15%)、UR-12783 (11~12%) 及び UR-12766 (10~12%)

であった。糞中における主な放射能は、UR-12605 (24~28%)、UR-12333 (11~15%) 及び UR-12783 (5.0~8.0%) に認められた。

雌雄イヌに本薬¹⁴C標識体1.28 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中での主な代謝物はUR-12605 (44%)、UR-12333 (9.0%) 及びUR-12767 (8.9%) であった。糞中における主な放射能は、UR-12333 (25~31%)、UR-12605 (11~13%) 及びUR-12783 (9.5~12%) に認められた。

ヒトに本薬¹⁴C標識体40 mgを単回経口投与したとき、血漿中及び尿中の代謝物として、デスロラタジン、デスロラタジンの水酸化体 (UR-12766、UR-12767及びUR-12788) 及びUR-12788のグルクロン酸抱合体 (UR-12335) が検出された。未変化体は尿中及び糞中放射能の1%未満であった (6.2.1.3の項参照)。

以上の検討から、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

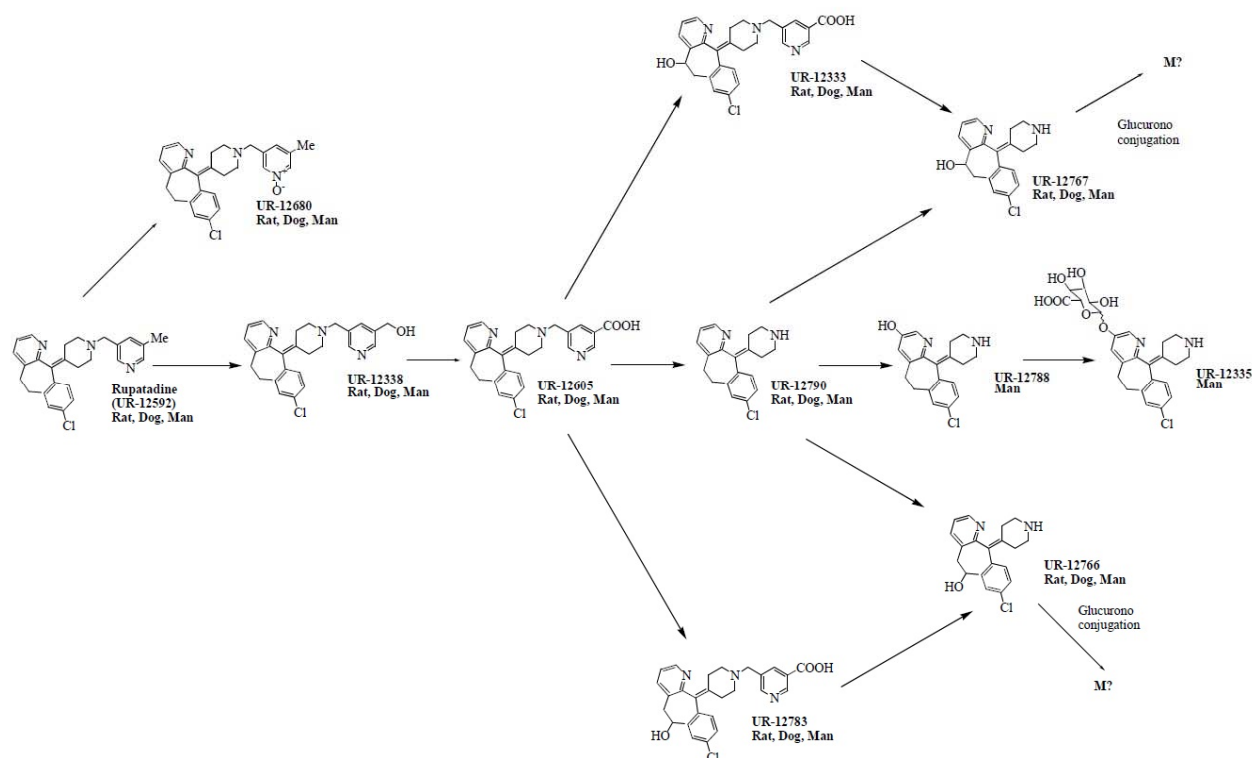


図 1 本薬のラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路 (CTD2.6.4 図 2.6.4.5-1 より引用)

4.4 排泄 (CTD4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、4.2.2.2.7、4.2.2.5.2)

雌性ラットに本薬¹⁴C標識体2 mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与36時間後までに投与放射能の13%及び7.4%が尿中に、73%及び87%が糞中に排泄された。

雌雄イヌに本薬¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与168時間後までの尿中放射能排泄率は、経口投与と静脈内投与のいずれにおいても雄24%及び雌25%であった。糞中放射能排泄率は、経口投与で雄70%及び雌68%、静脈内投与で雄76%及び雌73%であった。

雄性ラットに本薬¹⁴C標識体2 mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与48時間後までに投与放射能の16%及び74%が胆汁中に排泄された。経口投与後3から6時間までに採取された胆汁を別のラットの腸内に投与したとき、投与放射能の23%が胆汁中に排泄され、本薬及び代謝物の腸肝循環が示唆された。

4.5 薬物動態学的薬物間相互作用

4.5.1 代謝酵素の誘導作用 (CTD5.3.2.2.5)

ヒト肝細胞を本薬 0.01~10 µmol/L 存在下でインキュベートしたとき、1 µmol/L 以上で CYP3A4 の mRNA 発現量の上昇が、10 µmol/L で CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 発現量の上昇が認められた。

申請者は、CYP3A4 の誘導作用が認められた濃度 (1 µmol/L) は、第 I 相試験 (DC05/RUP/I ■ 試験) において日本人健康成人に本剤 20 mg を反復投与したときの C_{max} (25.6 nmol/L) の約 39 倍であることから (6.2.1.1 の項参照)、本薬の CYP 誘導作用が臨床使用上で問題となる可能性は低いと説明している。

4.5.2 ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素に対する阻害作用 (CTD5.3.2.2.6)

UGT1A1 及び UGT2B7 遺伝子発現系において、本薬 10 µmol/L 以上で UGT1A1、50 µmol/L で UGT2B7 の酵素活性が阻害され、UGT1A1 及び UGT2B7 に対する K_i 値は、それぞれ 11.8 及び 39.8 µmol/L であった。

申請者は、日本人健康成人に本剤 20 mg を反復投与したときの C_{max} (25.6 nmol/L) を考慮すると (6.2.1.1 の項参照)、本薬によるウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素阻害作用が臨床使用上で問題となる可能性は低いと説明している。

4.5.3 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD5.3.2.2.7、5.3.2.3.8)

OATP1B1 及び OATP1B3 遺伝子導入 HEK 細胞において、本薬 0.02~16.5 µmol/L は濃度依存的に基質輸送を阻害し、16.5 µmol/L での阻害率は OATP1B1 では 36%、OATP1B3 では 55% であった。

MDR1 及び BCRP 発現哺乳動物細胞から調製された細胞膜標品において、本薬 0.1~15 µmol/L は濃度依存的に基質輸送を阻害し、MDR1 及び BCRP に対する IC_{50} は、それぞれ 1.7 及び 8.9 µmol/L、 K_i 値はそれぞれ 0.4 及び 13.9 µmol/L であった。

申請者は、日本人健康成人に本剤 20 mg を反復投与したときの C_{max} (25.6 nmol/L) を考慮すると (6.2.1.1 の項参照)、本薬によるトランスポーターとの相互作用が臨床使用上で問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (ヒト代謝物の毒性試験) の成績が提出された。本薬の投与量はルパタジンフマル酸塩としての用量を示す。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験の溶媒として 0.2% v/v Tween 80 含有 1% メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験³⁾

5.1.1 マウス単回経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.1)

雄 Swiss マウスに本薬 500 及び 2,000 mg/kg、雌 Swiss マウスに本薬 500 mg/kg が単回経口投与された。2,000 mg/kg 群で 3/3 例の死亡が認められた。死亡例では肺及び心臓にうっ血が認められた。以上より、

³⁾ 溶媒として 1% v/v Tween 80 水溶液が用いられた。

概略の致死量は雄 2,000 mg/kg、雌 500 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 マウス単回腹腔内投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.2)

雄 Swiss マウスに本薬 200 及び 500 mg/kg、雌 Swiss マウスに本薬 50 及び 200 mg/kg が単回腹腔内投与された。雌 200 及び雄 500 mg/kg 群でそれぞれ 3/3 例の死亡が認められた。死亡例では自発運動低下、呼吸数増加、振戦、衰弱及び腸管の変色並びに胃、肺及び心臓にうっ血が認められた。以上より、概略の致死量は雄 500 mg/kg、雌 200 mg/kg と判断された。

5.1.3 ラット単回経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.3)

雌雄 SD ラットに本薬 2,000 mg/kg が単回経口投与され、1/6 例の死亡が認められた。死亡例では自発運動低下、呼吸数増加、振戦並びに肺及び心臓にうっ血が認められた。以上より、概略の致死量は 2,000 mg/kg と判断された。

5.1.4 ラット単回腹腔内投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.4)

雄 SD ラットに本薬 25、50 及び 200 mg/kg、雌 SD ラットに本薬 25 及び 50 mg/kg が単回腹腔内投与された。200 mg/kg 群で 2/3 例の死亡が認められた。死亡例では自発運動低下、呼吸数増加、振戦並びに肺及び心臓にうっ血が認められた。以上より、概略の致死量は雄 200 mg/kg、雌 50 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与試験として、ラット (4 週間、13 週間及び 26 週間) 及びイヌ (14 日間、4 週間、13 週間、26 週間及び 39 週間) を用いた経口投与毒性試験が実施された。

ラット 26 週間及びイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 30 及び 1.25 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24h} (2,130.6 及び 95.2 ng·h/mL) は日本人健康成人に本剤 20 mg を反復経口投与したときの AUC_{0-24h} (35.6 ng·h/mL)⁴⁾と比較し、それぞれ 60 及び 2.7 倍であった (6.2.1.1 の項参照)。

5.2.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、7.5、30 又は 120 mg/kg が 4 週間反復経口投与された。

死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。7.5 mg/kg 以上の群で体重増加量減少及び血清中グルコース上昇、30 mg/kg 以上の群で白血球数増加及び血清中尿素窒素上昇、120 mg/kg 群で摂餌量減少、尿量増加、尿比重低下、尿中亜硝酸塩陽性、血清中カリウム上昇、肝臓重量増加及び脾臓重量減少が認められた。

7.5 mg/kg で認められた体重増加量減少は軽度であり病理組織学的変化等が認められなかったこと、血清中グルコース上昇は当該試験実施施設の背景値内であったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 7.5 mg/kg/日と判断された。

⁴⁾ 日本人健康成人を対象に本剤 20 mg が反復経口投与された臨床試験 (DC05/RUP/L ■ 試験)

5.2.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.2、4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、3、30 又は 120 mg/kg が 13 週間経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。30 mg/kg 以上の雌で摂餌量増加、白血球数増加、尿量増加及び尿比重低下、120 mg/kg の雌雄で体重減少、肝臓、肺、精巣、卵巣、腎臓及び甲状腺の重量増加並びに脾臓の重量減少が認められた。

以上より、無毒性量は雄 30 mg/kg/日、雌 3 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、3、30 又は 120 mg/kg が 26 週間経口投与された。120 mg/kg 群で 6/40 例に本薬投与と関連する可能性のある死亡又は切迫屠殺例が認められた。死亡例では努力性呼吸、泡沫状肺泡マクロファージが認められた。30 mg/kg 以上の群で尿比重低下、尿量増加及び肝臓小葉中心性肝細胞肥大、120 mg/kg 群では体重増加量減少、尿量増加、白血球数増加、リンパ球数減少、血清中尿素窒素及びクレアチニン上昇、尿中大卵円形非結晶形小球及び尿中亜硝酸塩陽性、下垂体、心臓、肺、肝臓、精巣、卵巣、副腎及び腎臓重量増加、胸腺萎縮、肺の硬さ異常及び変色、気管内白色泡状物質、肝臓小葉像明瞭化、腎臓変色、副腎腫大、精巣及び精巣上体の小型化又は弛緩性、卵巣腫大、副腎皮質肥大、脾臓辺縁部でのマクロファージの集積、肺泡沫状マクロファージ、肺胞内での好酸性物質の蓄積、腎臓皮質尿細管内の泡沫状空胞化、肝臓小葉中心性細胞空胞化、心臓の空胞化又は線維化を伴う心筋変性、膵臓ランゲルハンス島空胞化、上皮小体細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、精巣精細管萎縮、卵巣黄体嚢胞及び黄体細胞肥大並びに子宮上皮肥大及び空胞化が認められた。

申請者は、肝臓小葉中心性肥大及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大について、以下の理由から、毒性学的意義の低い変化であると説明している。

- 本薬は肝代謝され (4.3.1.2 の項参照)、代謝物であるデスロラタジンでは肝代謝酵素誘導が認められること (Biochem Pharmacol 1992; 43: 2169-80、平成 28 年 6 月 27 日付けデザレックス錠 5 mg 審査報告書) を踏まえると、本薬も肝代謝酵素を誘導することが推察され、肝臓小葉中心性肥大は肝酵素誘導による適応性反応を示唆する所見であると考えられること (In Handbook of toxicologic pathology; 1991; 279-314)。なお、非臨床毒性試験の血液生化学的検査において肝機能パラメータに著変は認められず、病理組織学的検査でも肝障害を示唆する形態異常は認められなかった。
- 本薬では肝代謝酵素の誘導が推察されており、肝細胞肥大と甲状腺濾胞肥大の発現が認められた個体が概ね一致していたことから、甲状腺濾胞上皮細胞肥大は本薬の肝代謝酵素誘導による二次的変化であると考えられること (Toxicol Pathol 1997; 25; 39-48)。

また、申請者は、30 mg/kg で認められた尿比重低下及び尿量増加は本薬の苦味による飲水量増加に伴う所見であり、腎障害を示唆する病理組織学的所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと説明している。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 イヌ最大耐量及び用量設定試験 (CTD4.2.3.2.5)

雌雄ビーグル犬に本薬 10、20、30、40 又は 50 mg/kg (カプセル剤) が 3 日間間隔で漸増経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。鼻及び口の乾燥、口腔粘膜の紅斑並びに ALP 及びコレステロールの上昇が認められた。以上より、最大耐量は 50 mg/kg 超と判断された。

雌雄ビーグル犬に本薬 2.5 又は 40 mg/kg (カプセル剤) が 14 日間経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。2.5 mg/kg 以上の群で鼻及び口粘膜の乾燥並びに AST 及び ALP の上昇が、40 mg/kg 群で体重減少が認められた。以上より、無毒性量は 2.5 mg/kg 未満と判断された。

5.2.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.6、4.2.3.2.7)

雌雄ビーグル犬に本薬 0、1.25、7 又は 40 mg/kg (カプセル剤) が 4 週間経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。7 mg/kg 以上の群で鼻の乾燥、体重増加量減少及び甲状腺重量増加、40 mg/kg 群で口腔粘膜乾燥、肺重量増加及び心臓重量減少が認められた。

以上より、無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.8、4.2.3.2.9)

雌雄ビーグル犬に本薬 0、1.25、7 又は 40 mg/kg (カプセル剤) が 13 週間経口投与された。本薬投与と関連する死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。7 mg/kg 以上の群で活動性亢進、攻撃性、不安行動、過剰浅速呼吸及び舌舐めずりが、40 mg/kg 群で鼻を鳴らす、搔き及びケージバーを嚙る、摂餌量減少、摂水量減少、体重増加量減少、ALP 及び ALT 上昇、肝臓重量増加並びに胸腺の退縮及び小型化が認められた。

以上より、無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断された。

5.2.7 イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.10)

雌雄ビーグル犬に本薬 0、1、5 又は 20 mg/kg (カプセル剤) が 26 週間経口投与された。本薬投与と関連する死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。5 mg/kg 以上の群で振戦、呼吸促迫、過剰浅速呼吸、搔き及びケージバーを嚙る、鼻及び口腔の熱感、過剰流涎、異常発声並びに活動性亢進が認められた。

以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

なお、申請者は、5 mg/kg 以上の群で認められた異常発声等の行動異常について、以下の理由から、ヒトにおいて安全性上の懸念となる可能性は低いと説明している。

- 本薬は、ラットにおいて脳への分布が認められており (4.2.1 の項参照)、イヌでも脳へ移行する可能性は否定できない。しかし、行動異常の所見は散発的に発現していること、反復投与による本薬の血漿中曝露量の蓄積性は認められていないこと、本薬投与開始 7 日目以降に所見が認められていることから、これら行動異常と本薬の脳への移行性及び C_{max} 依存的な中枢神経系への影響との関連は低いと考えられること。なお、当該所見が認められた全身曝露量と等倍の本薬の全身曝露が認められているイヌ 39 週間反復投与毒性試験では同様の所見は認められていない。
- 異常行動が認められなかった用量における C_{max} (98.0 ng/mL) は、日本人健康成人に本剤 20 mg を反復投与したときの C_{max} (10.6 ng/mL) の 9.2 倍であること (6.2.1.1 の項参照)。
- 本剤の海外製造販売後安全性データとして傾眠等の発現が報告されているものの、いずれも類薬で報告されている事象であること。

5.2.8 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.11)

雌雄ビーグル犬に本薬 0、1.25、7 又は 40 mg/kg (カプセル剤) が 39 週間経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。7 mg/kg 以上の群で体重増加量減少及び、ALP 上昇、40 mg/kg 群で摂餌量減少及び肝臓重量増加が認められ、無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (CTD4.2.3.3.1.3)、マウスリンフォーマ TK 試験 (CTD4.2.3.3.1.4) 及びマウスを用いた小核試験 (CTD4.2.3.3.2.1) が実施され、いずれの試験結果も陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

5.4 がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットを用いた混餌投与によるがん原性試験が実施され、本薬投与に関連した腫瘍発生率の増加は認められなかった。無発がん量はマウス雌雄でそれぞれ 60 及び 40 mg/kg、ラットで 40 mg/kg と判断された。無発がん量における血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) はマウス雌雄でそれぞれ 116 及び 89.5 ng・h/mL、ラットで 1,342.8 ng・h/mL であり (マウス及びラット 28 日間混餌投与毒性試験 [CTD4.2.3.4.1.2、4.2.3.4.1.5] において、雌雄 NMRI マウスに本薬 0、6、25 又は 100 mg/kg、雌雄 Wistar ラットに本薬 0、2.5、10 又は 40 mg/kg が 28 日間混餌投与され、本薬の AUC_{0-24h} 及び C_{max} が測定された。)、日本人健康成人に本剤 20 mg を反復経口投与したときの AUC_{0-24h} (35.6 ng・h/mL) と比較し、マウス雌雄でそれぞれ 3.3 及び 2.5 倍、ラットで 37.7 倍であった。

5.4.1 マウス 13 週間混餌投与用量設定試験 (CTD4.2.3.4.1.1)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0、10、100 又は 300 mg/kg が 13 週間混餌投与された。

本薬投与と関連する死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。10 mg/kg 以上の群で肺重量の増加、100 mg/kg 以上の群で体重増加量減少、300 mg/kg 群で脱毛、摂餌量減少、下垂体及び肝臓重量増加が認められた。

以上より、がん原性試験の高用量は 100 mg/kg を超えない用量に設定した。

5.4.2 マウス 78 週間がん原性試験 (CTD4.2.3.4.1.3)

雌雄 NMRI マウスに本薬 0、6、25 又は 100 mg/kg が 78 週間混餌投与された。100 mg/kg 群で死亡率が増加したため、雄では投与 34 から 55 週までは 60 mg/kg、投与 56 週目からは 40 mg/kg、雌では 56 週目から 60 mg/kg に減量された。

本薬投与に関連した腫瘍発生率の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、100 mg/kg 群で舌の過角化、前胃に過角化を伴う上皮及び基底細胞の過形成、卵巣黄体の過形成及び肥大並びに脾臓リンパ様萎縮が認められた。

5.4.3 ラット 13 週間混餌投与用量設定試験 (CTD4.2.3.4.1.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0、10、75 又は 150/30 mg/kg が 13 週間混餌投与された。150/30 mg/kg 群は、体重増加量の著しい減少のため投与 8 週以降は 150 mg/kg から 30 mg/kg に減量された。75 mg/kg 以上の群で体重増加量減少及び甲状腺重量増加が認められた。

以上より、30 mg/kg を超えない用量が、がん原性試験の高用量として適切と判断された。

5.4.4 ラット 104 週間がん原性試験 (CTD4.2.3.4.1.5)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0、2.5、10 又は 40 mg/kg が 104 週間混餌投与された。

腫瘍性病変として 40 mg/kg 群で甲状腺濾胞細胞腺腫発生頻度増加が認められたが、申請者は、代謝酵素誘導を示唆する所見である肝臓小葉中心性肝細胞肥大が認められたこと (5.2.3 の項参照) 等から、本所見は本薬の肝代謝による二次的変化 (Toxicol Pathol 1997; 25; 39-48) であり、本薬投与によるがん原性の懸念はないと説明している。非腫瘍性病変として 40 mg/kg 群で肺胞組織球増加、肝臓小葉中心性肝細胞肥大及びそれに伴う主に大滴性の脂肪蓄積、肝細胞空胞化並びに甲状腺濾胞細胞過形成が認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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並びに新生児を用いた毒性試験が実施された。

胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット: 5 mg/kg、ウサギ: 100 mg/kg) 投与時の AUC_{0-24h} (326.8^5) 及び $728.3 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) 及び C_{max} (90 及び 233.1 ng/mL) は、日本人健康成人に本剤 20 mg を反復投与したときの AUC_{0-24h} ($35.6 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) 及び C_{max} (10.6 ng/mL) と比較し、 AUC_{0-24h} はラット 9.2 倍、ウサギ 20.5 倍、 C_{max} はラット 8.5 倍、ウサギ 22.0 倍であった (6.2.1.1 の項参照)。

5.5.1 ラットを用いた生殖発生毒性予備試験 (CTD4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットを用いて以下の 2 試験が実施された。

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、50、100 又は 200 mg/kg が妊娠 0~6 日に経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。50 mg/kg 以上の群で緩徐呼吸を伴う自発運動低下、部分閉眼、糞便量減少、淡色便、摂餌量及び摂水量の減少が認められた。

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、5、25、75 又は 120 mg/kg が妊娠 6 日から分娩後 6 日まで経口投与された。5 及び 120 mg/kg 群においてそれぞれ 1/6 例の死亡又は切迫屠殺例が認められた。75 mg/kg 以上の群で流涎、体重増加量減少、摂餌量減少、生存産児 4 日生存率の低下が、120 mg/kg 群で白色便、淡色便、攻撃性行動、平均生存産児数減少及び平均新生児体重減少が認められた。

以上より、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚・胎児発生に関する試験における本薬の投与量は 5、25 又は 120 mg/kg に設定した。

5.5.2 ウサギを用いた生殖発生毒性予備試験 (CTD4.2.3.5.2.1)

New Zealand White ウサギを用いて以下の 3 試験が実施された。

雌 New Zealand White ウサギに本薬 0 (溶媒) 4、8、16、32、64 又は 128 mg/kg が 3 日間投与後 2 日間休薬の投与スケジュールで漸増経口投与された。また、128 mg/kg 投与後 1 週間の休薬期間をおき 128、200 又は 250 mg/kg が 3 日間投与後 3 日間休薬の投与スケジュールで漸増経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。128 mg/kg 以上の群で自発運動低下、縮瞳を伴う部分閉眼、糞便量減少及び軟便が、200 mg/kg 以上の群で体重増加量減少が認められた。

雌 New Zealand White ウサギに本薬 175 mg/kg が 4 日間経口投与され、9 日間の休薬後に 100 mg/kg が 7 日間経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。100 mg/kg 以上で自発運動低下、縮瞳

⁵ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験において AUC_{0-24h} は得られてないことから、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.2、4.2.3.2.3) の薬物動態パラメータより推測された。

を伴う部分閉眼、体重増加量減少並びに摂餌量及び摂水量の減少が、175 mg/kg で糞便量減少が認められた。

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0 (溶媒)、5、25、50 又は 100 mg/kg が妊娠 6 から 18 日まで経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。25 mg/kg 以上の群で摂水量減少が、100 mg/kg 群では無便及び糞便量の減少が認められた。

以上より、ウサギの生殖発生毒性試験では 5、25 または 100 mg/kg が投与量として設定された。

5.5.3 ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.1.2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、5、25 又は 120 mg/kg が雄には交配 61 日前から交配後 14 日まで、雌には交配 14 日前から妊娠 17 日まで経口投与された。本試験では胚毒性及び胎児発生に関する評価も併せて実施された。25 及び 120 mg/kg 群でそれぞれ 2 及び 1/25 例が切迫屠殺された。死亡例では削瘦、立毛、努力性呼吸、不整呼吸、蒼白、冷触感及び自発運動低下が認められた。

雄に対する影響として、120 mg/kg 群で流涎、頬周囲の被毛汚れ、体重増加量減少、精子濃度の減少及び精子運動機能低下、雌に対する影響として、25 mg/kg 以上の群で交尾までに要する期間の延長を伴う発情周期異常、120 mg/kg 群で摂水量減少、黄体数及び着床数減少並びに平均胎盤重量増加が、胎児に対する影響として、25 mg/kg 以上の群で発育遅延が、120 mg/kg 群で着床後死亡率の増加、平均生存児数減少及び胎児体重減少が認められた。胎児の外表、骨格及び内臓に異常は認められなかった。

以上より、無毒性量は一般毒性及び受胎能に対して雌雄それぞれ 5 及び 25 mg/kg、胚・胎児発生に対して 5 mg/kg/日と判断された。

5.5.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.3)

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0 (溶媒)、5、25 又は 100 mg/kg が妊娠 6 日から 18 日まで経口投与された。本薬投与と関連する可能性のある切迫屠殺が 100 mg/kg 群で 1/20 例認められた。

母動物では、100 mg/kg 群で縮腫、自発運動低下及び糞便量減少が認められた。胎児の外表、骨格及び内臓に異常は認められなかった。

以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対してそれぞれ 25 及び 100 mg/kg/日と判断された。

5.5.5 ラットを用いた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 (CTD4.2.3.5.3.2)

妊娠 OFA(SD)IOPS-Caw ラットに本薬 0 (溶媒)、5、25 又は 120 mg/kg が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された。本薬投与と関連する可能性のある死亡又は切迫屠殺例が 120 mg/kg 群で 11/25 例認められた。死亡例では立毛、円背位、不整呼吸、呼吸数減少、蒼白、被毛の汚れ及び自発運動低下が認められた。また、本薬の抗 PAF 作用により周産期の生理活動が影響を受けた可能性があるとして申請者は説明している (Reprod Domest Anim 2008; 43(6); 647-55)。

母動物では、25 mg/kg 群で体重増加量減少、120 mg/kg 群で体重減少、摂餌量減少、脱水、平均分娩期間の延長及び哺育不良又は放棄、F₁ 出生児では、25 mg/kg 以上の群で耳介展開までの時間遅延、120 mg/kg 群で出生児体重減少、正向反射及び驚愕反応潜時の延長が認められた。

以上より、母動物の一般毒性及び F₁ 出生児の発達に対する無毒性量はともに 5 mg/kg/日と判断された。

5.5.6 新生児を用いた試験 (CTD4.2.3.5.4.1)

雌雄 SD ラットに、表 8 に示すルパタジンフマル酸塩と本剤の不純物である #不純物A との混合物が生後 22 日から 50 日まで経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。

表 8 投与された混合物の組成

	ルパタジン (遊離塩基) (mg/kg)	#不純物A (mg/kg)
対照	0 (溶媒)	0 (溶媒)
混合物 A	4.5	0.225
混合物 B	30	1.5
混合物 C	30	0 (溶媒)

混合物 B 及び C の投与群で活動性低下、部分閉眼、膣スメア像による発情間期の持続、乳腺組織での腺房増殖、卵巣での黄体の持続及び閉鎖卵胞増加が認められた。混合物 B 及び C の投与群で認められた毒性所見に差異はなかったことから、#不純物A による影響は認められないと申請者は説明している。

以上より、ルパタジン (遊離塩基) の無毒性量は 4.5 mg/kg/日、#不純物A の無毒性量は 1.5 mg/kg/日と判断された。

5.5.7 新生児を用いた確認試験 (CTD4.2.3.5.4.2)

雌 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、3.2、5.76 又は 38.4 mg/kg が生後 22 から 50 日まで経口投与され (4 週間の休薬による回復性評価を含む)、性成熟及び性ホルモン血漿中濃度等が評価された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。

5.76 mg/kg 以上の群で黄体数の低下、38.4 mg/kg 群で性周期延長、性周期数及び卵巣重量の低下、プロゲステロン濃度上昇、持続性の発情間期を示す個体数増加並びに乳腺小葉過形成が認められた。

5.76 mg/kg 群で認められた黄体数の低下は、膣スメア像により性周期異常が認められなかったこと及び回復性が認められたことから毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 5.76 mg/kg/日と判断された。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬の光毒性試験は実施されていない。なお、本薬の光吸収スペクトルにおいて波長 290~700 nm で吸収極大がないことから、本薬が光毒性を有する可能性は低いと考えられた。

5.6.2 ヒト代謝物の毒性試験

ヒトにおける主要代謝物である UR-12335 及び UR-12788 について、以下の検討を行った。

5.6.2.1 代謝物の一般毒性 (CTD4.2.3.7.5.5)、がん原性及び生殖発生毒性について

ラットに UR-12788 2,000 mg/kg を経口投与したとき、UR-12335 への代謝が確認されたことから、雌雄 SD ラットに UR-12788 0 (溶媒)、3、30 及び 120 mg/kg を 28 日間反復経口投与した毒性試験により UR-12335 の一般毒性が評価された。特記すべき毒性所見は認められず、無毒性量は 120 mg/kg と判断された。さらに、UR-12335 は抗ヒスタミン作用や抗 PAF 作用を示さない代謝物であり (3.1.2.6 の項参照)、毒性学的に懸念のない代謝物と考えられた (「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のた

めの非臨床安全性試験の実施についてのガイドンス」に関する質疑応答集 (Q&A) について」平成 24 年 8 月 16 日付け事務連絡)。

5.6.2.2 代謝物の遺伝毒性について (CTD4.2.3.7.5.6, 4.2.3.7.5.7)

UR-12788 及び UR-12335 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、いずれも遺伝毒性を示さないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討により、本剤の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

5.R.1 生殖器への影響について

機構は、ラットの 13 及び 26 週間反復投与毒性試験 (5.2.2 及び 5.2.3 の項参照) 及びラット新生児毒性試験 (5.5.6 及び 5.5.7 の項参照) において雌雄性生殖器に本薬投与による影響が認められたことから、当該所見のヒトへの外挿性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床薬理試験で本薬の抗 PAF 作用が確認されているが (3.1 の項参照)、PAF は種々の動物において精子形成、受胎、着床及び胚発生に重要な役割を担っていることが報告されており (J Med Primatol 2005; 34: 20-4、Adv Exp Med Biol 1996; 416: 277-90 等)、本薬投与により、ラットと同様の所見がヒトでも発現する可能性はある。しかしながら、日本人健康成人に本剤 20 mg を反復経口投与したときの AUC (35.6 ng・h/mL) と比較し、ラット新生児を用いた毒性試験で雌性生殖器に所見が認められなかった用量での AUC (81.3 ng・h/mL) は 2.3 倍 (5.5.6 及び 5.5.7 の項参照)、ラット反復投与毒性試験で雄性生殖器に対する無毒性量における AUC (1,916.4 ng・h/mL) は 53.8 倍 (5.2.2 及び 5.2.3 の項参照) であり、それぞれの所見では回復性が認められたことから、本剤の臨床使用において、抗 PAF 作用に起因する雌雄性生殖器への影響が発現する可能性は低いと考える。

機構は、黄体数の低下、性周期延長、卵巣重量の低下等の雌性生殖器への影響が、成熟動物より幼若動物では低曝露量から認められていること (幼若動物 : 978 ng・h/mL、成熟動物 : 2,344.8 ng・h/mL)、及び本薬が性成熟前の女兒に投与される可能性があることを踏まえ、当該所見について情報提供する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外製造販売後安全性データにおいて、本薬投与による雌雄性生殖器に関連した重篤な有害事象は報告されていない。また、ラットの新生児を用いた試験で月経周期の遅延等の影響が認められたが、休薬後に回復する変化であることから (5.5.7 の項参照)、小児における安全性は担保されていると考える。しかしながら、雌ラットでは PAF 受容体拮抗薬投与により排卵が抑制されることが報告されており (Exp Med Biol 1996; 416: 121-7)、成熟動物と比較して幼若動物では PAF 分解酵素である PAF アセチルヒドロラーゼの発現が 2 倍程度高いことが報告されていること (Endocrinology 1992; 130: 708-16) 等も踏まえ、添付文書において雌性生殖器への影響について情報提供を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 妊婦への投与について

機構は、ラットを用いた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において妊娠後期の動物に本薬投与による切迫屠殺例等が認められていることから、妊娠後期の女性に本薬が投与されることによる安全性上の懸念について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

妊娠後期の動物で本薬の影響が認められた用量（120 mg/kg/日）における AUC（6,394.7 ng・h/mL）は日本人健康成人に本剤 20 mg を反復経口投与したときの AUC（35.6 ng・h/mL）と比較し、約 180 倍の高値であり、安全域は十分であると考ええる。また、国内外の臨床試験及び海外製造販売後、妊娠中に本剤の服用が判明した 11 症例について、周産期に係る有害事象の報告は認められなかったことから、妊娠末後期の女性が本剤を服用することに特段の懸念はないと考える。しかしながら、妊娠後期の女性での投与経験は少なく、ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験で胎児に発育遅延等が認められていることから（5.5.3 の項参照）、添付文書において妊娠中の使用を避けるよう注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、心室再分極への影響を検討した海外臨床薬理試験（CTD5.3.5.4.1）、参考資料として、海外で実施された食事の影響試験（CTD5.3.3.4.1）及び海外在住の日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1）の成績等が提出された。

ヒトの血漿中の本薬及び代謝物濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：0.1 ng/mL）で測定された。また、生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はルパタジンとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 食事の影響（CTD5.3.3.4.1：UR/FC-01/I-02 試験〔19 年 月～ 月〕）

健康成人（24 例）を対象とした 2 期クロスオーバー試験（海外試験）において、空腹時又は高脂肪食（総エネルギー 720 kcal、総エネルギーに対する脂質の割合 47%）摂取後に本剤 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。空腹時と比較して高脂肪食摂取後では本薬の AUC_{0-t} は 1.31 倍に増加し、t_{max} は約 1 時間延長した。

申請者は、国内長期投与試験（TK-041-0102 試験及び同-0202 試験）において、食前投与から食後投与へと用法を変更した患者で安全性に差異は認められなかったことから、食事が及ぼす本剤の薬物動態への影響が安全性上の問題を生じる可能性は低く、本剤の用法・用量に食事に関する規定を設定する必要はないと考える旨を説明している。

表 9 本剤 20 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
ルパタジン	空腹時	4.6 ± 2.6	16.6 ± 10.6	0.9 ± 0.4
	高脂肪食後	4.3 ± 2.6	20.4 ± 10.5	1.8 ± 1.0
	空腹時に対する比 [90%信頼区間]	0.97 [0.73, 1.27]	1.31 [1.00, 1.72]	—
デスロラタジン	空腹時	3.6 ± 1.5	50.5 ± 25.0	1.8 ± 0.7
	高脂肪食後	3.2 ± 1.2	47.7 ± 22.6	3.0 ± 1.2
	空腹時に対する比 [90%信頼区間]	0.90 [0.74, 1.08]	0.96 [0.75, 1.24]	—

平均値±標準偏差、—：該当なし

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : DC05/RUP/I 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

海外在住の日本人健康成人に対して、本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの本薬及びデスロラタジンの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、当該用量範囲において、C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した。

表 10 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中本薬及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ

投与用量 (例数)	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ルパタジンの薬物動態パラメータ					
10 mg (7 例)	1 日目	4.6 ± 1.5	15.4 ± 6.5	0.7 [0.7, 2.0]	4.8 ± 2.1
	5 日目	5.0 ± 2.1	18.6 ± 6.2	1.0 [0.7, 1.5]	6.6 ± 2.3
20 mg (7 例)	1 日目	6.9 ± 3.6	27.8 ± 14.2	1.0 [0.7, 1.5]	7.1 ± 2.0
	5 日目	10.6 ± 5.9	35.6 ± 15.6	0.7 [0.7, 1.5]	10.6 ± 4.7
40 mg (7 例)	1 日目	18.1 ± 9.9	60.3 ± 21.5	1.5 [0.7, 1.5]	7.9 ± 1.3
	5 日目	18.2 ± 10.8	75.5 ± 35.2	1.0 [0.7, 2.0]	12.8 ± 2.1
デスロラタジンの薬物動態パラメータ					
10 mg (7 例)	1 日目	2.0 ± 0.7	29.6 ± 10.0	1.5 [1.0, 4.0]	—
	5 日目	2.6 ± 0.6	32.7 ± 10.4	3.0 [0.7, 4.0]	20.7 ± 3.8
20 mg (7 例)	1 日目	3.0 ± 0.7	49.5 ± 11.0	1.5 [1.0, 4.0]	—
	5 日目	5.0 ± 1.4	57.8 ± 17.0	1.5 [0.7, 3.0]	24.8 ± 4.7
40 mg (7 例)	1 日目	9.9 ± 9.9	117.1 ± 35.4	1.0 [1.0, 2.0]	—
	5 日目	11.7 ± 3.6	132.3 ± 34.5	1.5 [1.0, 4.0]	24.5 ± 3.6

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、—：該当なし

a) 初回投与は AUC_{0-∞}、5 日目投与は AUC_{0-t}

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD5.3.5.4.1 : IC012RUP/1 試験 [20 年 月 月])

外国人健康成人に対して、本剤 10 又は 100 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中本薬及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ

投与用量 (例数)	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vz/F (L)	CL/F ^{a)} (L/h)
ルパタジンの薬物動態パラメータ						
10 mg (45 例)	1 日目	4.0 ± 2.1	11.3 ± 6.0	6.1 ± 3.4	7,567 ± 3,182	1,036 ± 543
	5 日目	4.5 ± 2.1	14.6 ± 7.0	9.2 ± 5.5	9,799 ± 4,954	865 ± 489
100 mg (41 例)	1 日目	68.4 ± 34.3	214.5 ± 81.4	9.9 ± 3.5	6,967 ± 3,737	499 ± 261
	5 日目	81.1 ± 41.3	296.4 ± 129.6	13.8 ± 2.3	7,904 ± 3,492	401 ± 183
デスロラタジンの薬物動態パラメータ						
10 mg (45 例)	1 日目	1.8 ± 0.5	17.0 ± 6.3	9.3 ± 2.2	—	—
	5 日目	2.5 ± 1.0	28.2 ± 16.3	21.5 ± 6.3	—	—
100 mg (41 例)	1 日目	23.1 ± 7.6	198.9 ± 67.5	11.0 ± 5.1	—	—
	5 日目	35.5 ± 13.3	399.7 ± 186.8	21.4 ± 12.2	—	—

平均値 ± 標準偏差、—: 該当なし

a) 初回投与は CL/F、5 日目は CL_{ss}/F

6.2.1.3 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1.4 : URC023/993407 試験 [19 年 月 月 ~ 20 年 月 月])

健康成人 (6 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本薬の ¹⁴C 標識体 40 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 24 時間後までに、投与放射能の 20.0% が尿中、7.9% が糞中に排泄され、投与 7 日後までに投与放射能の 95.6% (尿 34.6% 及び糞 60.9%) が排出された。尿中及び血漿中の代謝物として、デスロラタジン、UR-12766、UR-12767、UR-12788 及び UR-12335 が検出され、尿中及び糞中の未変化体は投与放射能の 1% 未満であった。未変化体、デスロラタジン、UR-12788 及び UR-12335 の C_{max} [平均値] はそれぞれ 23.3、6.7、2.9 及び 66.1 ng/mL、AUC_{0-∞} [平均値] はそれぞれ 103.5、85.2、63.9 及び 1,553 ng·h/mL であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 高齢者 (CTD5.3.3.3.1 : UR/FC 1/I-01 試験 [19 年 月 月 ~ 月 月])

健康成人 (24 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 10 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの薬物動態が検討された。年齢別の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、18~35 歳の集団と比較して、64~72 歳の集団におけるクリアランスは 51% 低下し、AUC_{0-24h} 及び C_{max} はそれぞれ 69% 及び 60% 増加し、t_{1/2} の延長が認められた。

表 12 健康成人に本剤 10 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

年齢 (歳)	例数	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F ^{a)} (L/h)
64~72	12	1 日目	2.5 ± 1.0	9.8 ± 3.1	6.2 ± 3.3	1,080 ± 534
		7 日目	3.2 ± 1.0	14.2 ± 5.6	8.7 ± 6.2	798 ± 285
18~35	12	1 日目	1.5 ± 0.7	6.4 ± 3.6	4.0 ± 1.6	1,459 ± 618
		7 日目	2.0 ± 1.2	8.4 ± 4.8	5.9 ± 1.9	1,556 ± 755

平均値 ± 標準偏差

a) 初回投与は CL/F、7 日目は CL_{ss}/F

6.2.3 薬物動態学的相互作用 (CTD5.3.3.4.2 : IC03RUP/I 試験 [20 年 月 月]、CTD5.3.3.4.3 : UR/FC /I-04 試験 [19 年 月 月]、CTD5.3.3.4.4 : IC08RUP/I 試験 [20 年 月 月]、CTD5.3.3.4.5 : UR/FC /I-03 試験 [19 年 月 月]、CTD5.3.3.4.6 : IC09RUP/I 試験 [20 年 月 月]、CTD5.3.3.4.7 : DC01/RUP/I 試験 [20 年 月 月])

本剤と他の薬剤を併用した時の薬物相互作用の検討として、6 試験が実施された。血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、ケトコナゾール、エリスロマイシン及びグレープフルーツジュースとの併用によって、本薬の C_{max} 及び AUC の増加が認められた。また、本剤との併用によって、ミダゾラムの AUC は増加した (表 14 参照)。

申請者は、CYP3A4 を阻害する薬物と本剤の併用について添付文書で注意喚起する旨を説明している。

表 13 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の用法・用量	例数	投与方法	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
							C _{max}	AUC _{0-∞}
グレープフルーツジュース	10 mg 単回	24	本剤単独	2.9 ± 1.7	10.0 ± 6.0	1.0 [0.5, 1.5]	2.82	3.85
		24	併用	7.4 ± 2.1	35.1 ± 11.4	1.0 [0.5, 3.0]	[2.40, 3.32]	[3.36, 4.41]
エリスロマイシン 500 mg 1 日 3 回 7 日間	20 mg 1 日 1 回 7 日間	24	本剤単独	11.1 ± 5.0	37.9 ± 16.1 ^{a)}	0.7 [0.3, 2.0]	2.3	2.9 ^{a)}
		24	併用	24.4 ± 8.6	110.5 ± 42.2 ^{a)}	0.7 [0.3, 2.0]	[1.87, 2.94]	[2.42, 3.63]
アジスロマイシン 500 mg 単回 + 250 mg 1 日 1 回 4 日間	10 mg 1 日 1 回 6 日間	24	本剤単独	3.5 ± 1.7	10.8 ± 5.1 ^{b)}	1.0 [0.5, 1.5]	1.11	1.03 ^{b)}
		24	併用	4.1 ± 2.8	11.7 ± 6.8 ^{b)}	0.8 [0.5, 1.5]	[0.91, 1.36]	[0.91, 1.17]
ケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回 7 日間	20 mg 1 日 1 回 7 日間	24	本剤単独	6.0 ± 2.4	23.2 ± 9.6 ^{a)}	1.0 [0.3, 4.0]	8.2	10.87 ^{a)}
		24	併用	53.0 ± 29.6	269.7 ± 146.6 ^{a)}	1.0 [0.7, 2.0]	[6.46, 10.57]	[8.78, 13.88]
フルオキセチン 20 mg 1 日 3 回 1 日間 + 60 mg 1 日 1 回 7 日間	10 mg 1 日 1 回 8 日間	24	本剤単独	4.7 ± 2.5	16.2 ± 6.9 ^{b)}	1.0 [0.5, 3.0]	1.28	1.20
		24	併用	5.8 ± 2.4	19.6 ± 9.6 ^{b)}	1.0 [0.5, 1.0]	[1.08, 1.52]	[1.06, 1.36]

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) AUC_{0-24h}、b) AUC_{0-t}

表 14 ミダゾラムの薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の用法・用量	例数	投与方法	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
							C _{max}	AUC _{0-∞}
ミダゾラム 7.5 mg 1 日 1 回 2 日間 (Day1 及び 12)	10 mg 1 日 1 回 5 日間	18	ミダゾラム単独	42.4 ± 18.8	108.0 ± 39.8	0.5 [0.5, 1.0]	1.20	1.37
		18	併用	51.7 ± 22.9	146.6 ± 51.2	0.5 [0.5, 4.0]	[0.99, 1.45]	[1.25, 1.50]

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2.4 薬力学試験

6.2.4.1 抗ヒスタミン作用 (CTD5.3.4.1.1 : RD477/20680 試験 [19 年 月 月] ~ [19 年 月 月])

健康成人 (19 例) を対象とした臨床薬理試験 (海外試験) において、本剤 1.6、3.9、7.8、15.6、31.2、62.4 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの PAF 及びヒスタミン誘発性発赤に対する作用が検討された。本剤 10 mg 以上で PAF 誘発性発赤は抑制され、本剤のいずれの用量でもヒスタミン誘発性発赤が抑制された。

6.2.4.2 精神運動機能への影響 (CTD5.3.4.1.3 : UR/FC /I-01 試験 [19 年 月 月] ~ [19 年 月 月])

健康成人 (21 例) を対象とした無作為化二重盲検 6 期クロスオーバー試験 (海外試験) において、本剤 10、20、40 若しくは 80 mg、ヒドロキシジン塩酸塩 25 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの精神運動機能検査 (視覚刺激に対する反応潜時、1 秒間当たりのタッピング回数、多数の長方形に対して

正しく中央に点を打つことができた数、常時点灯から点滅灯又は点滅灯から常時点灯の変化に対する反応潜時等) に対する影響が検討され、本剤 20、40 及び 80 mg 並びにヒドロキシジンでプラセボと比べ精神運動機能の低下が認められた。

6.2.4.3 アルコール併用時の精神運動機能等への影響 (CTD5.3.4.1.4 : UR/FC/ /I-01 試験 [19 年 月 ~ 月])

健康成人 (20 例) を対象とした無作為化二重盲検 6 期クロスオーバー試験 (海外試験) において、エタノール 0.8 g/kg の併用下で、本剤 10 mg、20 mg、セチリジン 10 mg、ヒドロキシジン 25 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの精神運動機能検査及び心的状態の主観的評価 (酩酊感、眠気、怒り等) に対する影響が検討された。精神運動機能について、本剤 10 mg 投与期で抑制傾向が認められ、本剤 20 mg、ヒドロキシジン及びセチリジン投与期ではプラセボ投与期と比べて低下が認められた。心的状態の主観的評価について、本剤 10 mg 及び 20 mg 投与期ではプラセボ投与期との間に差は認められなかった。

6.2.4.4 認知機能への影響 (CTD5.3.3.1.1 : DC05/RUP/ / 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

健康成人 (27 例) を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (海外試験) において、本剤 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの認知機能検査 (急速視覚情報処理、持続処理課題、反応時間、空間作動記憶等) に対する影響が検討され、本剤 20 及び 40 mg で視覚に関する認知能の低下及び反応潜時の延長傾向が認められた。

6.2.4.5 自動車運転に及ぼす影響 (CTD5.3.5.4.4 : DM02RUP/IV/ 試験 [20 年 月 ~ 月])

健康成人 (22 例) を対象とした無作為化二重盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験 (海外試験) において、本剤 10 mg、ヒドロキシジン 50 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの自動車運転能力に対する影響が検討された⁶⁾。高速道路運転テストにおける走行位置の側線からのずれの標準偏差は、本剤、プラセボ及びヒドロキシジン投与期でそれぞれ 18.6、18.8 及び 23.4 cm であり、プラセボ投与期とヒドロキシジン投与期との対比較で差が認められたものの、プラセボ投与期と本剤投与期との対比較では差は認められなかった。

6.2.4.6 心室再分極への影響 (CTD5.3.5.4.1 : IC012RUP/ / 試験 [20 年 月 ~ 月])

健康成人 (168 例) を対象とした臨床薬理試験 (海外試験) において、本剤 10 mg、100 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの心電図への影響が検討された。投与 5 日目における Fridericia 法により補正された QTc 間隔のベースラインからの変化量について、本剤 10 及び 100 mg とプラセボとの群間差は表 15 のとおりであった。最も大きな群間差 (平均値 [90% 信頼区間]) を認めたのは、本剤 10 mg で 6.1 [2.5, 9.7] ms、100 mg で 6.8 [3.5, 10.2] ms であり、本剤 100 mg では 90% 信頼区間の上限が 10 ms を上回ったが、当該所見は投与後 16 時間の一時点のみで認められた。

⁶⁾ 側線に沿って時速 95 km で運転したときの、側線からのずれが評価された。

表 15 Fridericia 法により補正された QTc のベースラインからの変化量に関するプラセボ群との差 (投与 5 日目)

投与後時間 (h)	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	14	16	20	23
10 mg 群	-2.3 [-6.3, 1.8]	1.4 [-2.6, 5.3]	1.0 [-2.7, 4.7]	3.1 [0.0, 6.2]	-0.4 [-3.6, 2.9]	4.2 [0.6, 7.7]	-1.0 [-4.5, 2.5]	-0.3 [-4.1, 3.6]	0.6 [-2.9, 4.1]	-1.8 [-4.6, 1.1]	6.1 [2.5, 9.7]	0.9 [-2.6, 4.4]	1.9 [-1.9, 5.6]
100 mg 群	-2.9 [-6.1, 0.4]	-2.0 [-5.9, 1.9]	-2.2 [-5.9, 1.5]	-4.4 [-8.3, -0.4]	-2.9 [-7.1, 1.4]	1.4 [-2.4, 5.1]	-3.0 [-7.2, 1.2]	-1.2 [-5.0, 2.7]	-1.0 [-4.1, 2.0]	-0.8 [-3.9, 2.2]	6.8 [3.5, 10.2]	-0.1 [-3.2, 3.1]	4.8 [1.7, 8.0]
モキシフロキサシン群	5.0 [1.3, 8.7]	6.8 [3.5, 10.2]	9.2 [5.8, 12.7]	6.4 [3.0, 9.7]	1.3 [-1.9, 4.5]	6.9 [3.3, 10.6]	1.8 [-1.8, 5.3]	-2.0 [-5.3, 1.2]	3.8 [0.2, 7.4]	-0.6 [-4.7, 3.4]	8.0 [4.0, 12.0]	5.2 [2.2, 8.2]	7.8 [4.6, 11.0]

平均値 [90%信頼区間]

6.R. 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する注意喚起について

申請者は、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する注意喚起について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていないが、本薬は主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害を有する患者では本薬の曝露量が増加することが推察される。実際、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール併用時に本剤 20 mg を反復投与したときの AUC (269.7 ng・h/mL) は、本剤 100 mg を反復投与した時の AUC (296.4 ng・h/mL) と同程度にまで増加することが確認されている (6.2.1.2 及び 6.2.3 の項参照)。なお、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (TK-041-0101 及び同-0201 試験) を併合した軽度又は中等度の肝機能検査値異常を有する患者における有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、正常肝機能検査値患者との間に明確な差は認められなかった。

表 16 肝機能検査値別の有害事象の発現状況 (TK-041-0101 及び同-0201 試験併合データ)

	10 mg 群			20 mg 群			プラセボ群		
	正常	軽度	中等度	正常	軽度	中等度	正常	軽度	中等度
例数	360	25	4	376	13	3	365	29	2
有害事象	58 (16.1)	3 (12.0)	0	58 (15.4)	2 (15.4)	1 (33.3)	26 (7.1)	1 (3.4)	1 (50.0)

例数 (%)

正常 : ALT、AST、総ビリルビンが基準値上限 (ULN) 以下

軽度 : ALT 又は AST が ULN 超、ULN の 3 倍以下、又は総ビリルビンが ULN 超、ULN の 1.5 倍以下

中等度 : ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超、ULN の 3 倍以下

腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていないが、本薬は代謝物として尿中排泄されることから、腎機能障害を有する患者では排泄遅延により本薬の曝露量が増加することが推察される (6.2.1.3 の項参照)。なお、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (TK-041-0101 及び同-0201 試験) を併合した軽度の腎機能障害を有する患者における有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、正常腎機能患者との間に明確な差は認められなかった。

表 17 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (TK-041-0101 及び同-0201 試験併合データ)

	10mg 群		20 mg 群		プラセボ群	
	正常	軽度	正常	軽度	正常	軽度
例数	302	87	315	77	313	83
有害事象	51 (16.9)	10 (11.5)	49 (15.6)	12 (15.6)	23 (7.3)	5 (6.0)

例数 (%)

正常 : 糸球体ろ過量 : >80 mL/min/1.73 m²

軽度 : 糸球体ろ過量 : 50-80 mL/min/1.73 m²

以上より、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者では曝露量の増加が懸念されるため、慎重投与に設定し注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承し、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、季節性アレルギー性鼻炎患者及び慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TK-041-0101：CTD5.3.5.1.1ar 及び TK-041-0201：CTD5.3.5.1.1u-sp）、通年性アレルギー性鼻炎患者及び皮膚疾患に伴うそう痒症患者を対象とした国内長期投与試験（TK-041-0102：CTD5.3.5.2.1 及び TK-041-0202：CTD5.3.5.2.2）が提出された（表 18）。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	症例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	TK-041-0101	Ⅲ	季節性アレルギー性鼻炎患者	900 ①298 ②300 ③302	①本剤 10 mg、②20 mg、③プラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与する。	有効性 安全性
		TK-041-0201	Ⅲ	慢性蕁麻疹患者	277 ①91 ②92 ③94	①本剤 10 mg、②20 mg、③プラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与する。	有効性 安全性
		TK-041-0102	長期投与	通年性アレルギー性鼻炎患者	72	本剤 10 mg を 1 日 1 回 12 週間以上（最長 52 週間）経口投与する。効果不十分の場合、1 回 20 mg に増量できる。	有効性 安全性
		TK-041-0202	長期投与	慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒症を有する患者	206	本剤 10 mg を 1 日 1 回 12 週間以上（最長 52 週間）経口投与する。効果不十分の場合、1 回 20 mg に増量できる。	有効性 安全性

7.1 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1ar：TK-041-0101 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

12 歳以上のスギ花粉症患者⁷⁾（目標例数 900 例〔各群 300 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 900 例（10 mg 群 298 例、20 mg 群 300 例、プラセボ群 302 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 10 mg 群 0.7%（2/298 例）、20 mg 群 0.7%（2/300 例）、プラセボ群 1.0%（3/302 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（10 mg 群 0.7%〔2/298 例〕、20 mg 群 0.3%〔1/300 例〕、プラセボ群 0.7%〔2/302 例〕）等であった。

有効性について、主要評価項目として、くしゃみ、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感スコアの合計である総鼻症状スコアが設定された（表 19 参照）。主要評価項目である投与 2 週間における総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は表 20 のとおりであった。本剤 10 mg 群及び本剤 20 mg 群とプラセボ群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 10 mg 及び 20 mg の優越性が検証された。

⁷⁾ ①過去 2 シーズン以上のスギ花粉飛散時期にスギ花粉症の症状を示し、②特異的 IgE 抗体定量検査でスコア 2 以上、③治療開始前 3 日間に 4 鼻症状（鼻汁・くしゃみ発作・鼻閉・鼻内そう痒感）を有し、④3 日間の総鼻症状スコアの平均が 6 点以上、を満たす患者。

表 19 4 鼻症状スコアの基準

スコア	4	3	2	1	0
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	なし
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	なし
鼻閉	1日中完全につま まっている	鼻閉が非常に強く、かな りの時間口呼吸がある	鼻閉が強く、口呼 吸が時々ある	口呼吸はないが、 鼻閉がある	なし
鼻内そう痒感	1日中鼻がむずむ ずし、鼻をかむ	鼻がむずむずし、たびた び鼻をかむ	1と3の間	鼻がむずむずする が、気にならない	なし

表 20 投与2週後までの総鼻症状スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	9.57 ± 2.37 (298)	9.76 ± 2.39 (300)	9.56 ± 2.45 (302)
投与2週後 ^{b)}	7.69 ± 2.71 (296)	7.47 ± 2.69 (298)	8.79 ± 2.66 (301)
ベースラインからの変化量	-1.86 ± 2.62 (296)	-2.29 ± 2.79 (298)	-0.78 ± 2.46 (301)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)} 片側 p 値 ^{d)}	-1.09 [-1.47, -0.71] p<0.001	-1.42 [-1.79, -1.04] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 治療期開始前3日間の平均値

b) 治療期8～13日後の6日間の平均値

c) 投与群、年齢区分 (12～17歳/18～64歳) 及びベースライン値を説明変数としたANCOVAモデル

d) 10mg 群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた場合に20mg 群とプラセボ群の比較を行う閉手順により多重性を調整、有意水準は片側 2.5%

有害事象は、10 mg 群 14.1% (42/298 例)、20 mg 群 15.0% (45/300 例)、プラセボ群 6.6% (20/302 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象は傾眠 (10 mg 群 7.0% [21/298 例]、20 mg 群 7.3% [22/300 例]、プラセボ群 0.7% [2/302 例]) であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、認められなかった。

副作用は、10 mg 群 11.1% (33/298 例)、20 mg 群 11.7% (35/300 例)、プラセボ群 4.3% (13/302 例) に認められ、2%以上に認められた事象は傾眠 (10 mg 群 7.0% [21/298 例]、20 mg 群 7.3% [22/300 例]、プラセボ群 0.7% [2/302 例]) であった。

7.2 慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1u-sp : TK-041-0201 試験 [20 年 月 ~20 年 月])

12歳以上の慢性蕁麻疹患者⁸⁾ (目標例数 270 例 [各群 90 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与することと設定された。

年齢区分を割付因子として無作為化された 277 例 (10 mg 群 91 例、20 mg 群 92 例、プラセボ群 94 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験担当医師の緊急入院による中止例 (20 mg 群 1 例) を除く 276 例が FAS 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、10 mg 群 4.4% (4/91 例)、20 mg 群 4.3% (4/92 例)、プラセボ群 8.5% (8/94 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (10 mg 群 1.1% [1/91 例]、プラセボ群 5.3% [5/94 例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目として、日中の痒みスコアと夜間の痒みスコアを合計した総そう痒スコアが設定された (表 21 参照)。主要評価項目である投与 2 週後における総そう痒スコアのベースラインからの変化量は表 22 のとおりであった。プラセボ群と 10 mg 群及び 20 mg 群との各対比較

⁸⁾ 1 ヶ月以上前から原因不明の紅斑及び膨疹を繰り返し、治療期前 3 日間のいずれの日も総そう痒スコアが 2 点以上かつ膨疹スコアが 1 点以上の患者。

において、いずれも統計学的な有意な差が認められ、プラセボに対する 10 mg 及び 20 mg の優越性が検証された。

表 21 日中の痒みスコア及び夜間の痒みスコアの基準

スコア	4	3	2	1	0
日中の痒み	いてもたってもいられない痒み	かなり痒く、人前でも掻く	時々軽く掻く程度であまり気にならない	時々むずむずするが、掻かなくても我慢できる	ほとんど又はまったく痒みを感じない
夜間の痒み	痒くてほとんど眠れない	痒くて目が覚める	多少痒みはあるが、掻けば収まる。痒みで目が覚めることはない。	就寝時にわずかに痒いが、意識して掻くほどではなく、よく眠れる。	ほとんど又はまったく痒みを感じない

表 22 投与 2 週後の総そう痒みスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	5.06 ± 1.12 (91)	4.70 ± 1.20 (91)	4.69 ± 1.26 (94)
投与 2 週後 ^{b)}	1.72 ± 1.54 (91)	1.40 ± 1.52 (90)	3.51 ± 1.82 (93)
ベースラインからの変化量	-3.34 ± 1.63 (91)	-3.30 ± 1.79 (90)	-1.16 ± 1.66 (93)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)} 片側 p 値 ^{d)}	-1.96 [-2.41, -1.50] p<0.001	-2.12 [-2.58, -1.67] p<0.001	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 治療期開始前3日間の平均値

b) 治療期7～13日後の7日間の平均値 (治療期2週目に1つも有効性の評価項目の値がない場合、治験薬投与後の全ての評価値 [本登録日の2日後以降に得られた全ての評価値] の平均値を治療期2週目の値として補完した。)

c) 投与群、年齢区分及びベースライン値を説明変数としたANCOVAモデル

d) 10mg群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた場合に20mg群とプラセボ群の比較を行う閉手順により多重性を調整、有意水準は片側2.5%

有害事象は、10 mg 群 20.9% (19/91 例)、20 mg 群 17.4% (16/92 例)、プラセボ群 8.5% (8/94 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象は傾眠 (10 mg 群 11.0% [10/91 例]、20 mg 群 9.8% [9/92 例])、血中 CPK 増加 (10 mg 群 2.2% [2/91 例])、鼻咽頭炎 (10 mg 群 1.1% [1/91 例]、20 mg 群 3.3% [3/92 例]、プラセボ群 3.2% [3/94 例]) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、10 mg 群 2.2% (2/91 例、傾眠、月経困難症)、20 mg 群 2.2% (2/92 例、傾眠/浮動性めまい、鼻咽頭炎) に認められた。

副作用は、10 mg 群 13.2% (12/91 例)、20 mg 群 9.8% (9/92 例)、プラセボ群 2.1% (2/94 例) に認められ、最も多く認められた事象は傾眠 (10 mg 群 10 例、20 mg 群 9 例) であった。

7.3 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD5.3.5.2.1 : TK-041-0102 試験 [20 年 月～20 年 月])

12 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者⁹⁾ (目標例数 72 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg を 1 日 1 回 12 週間以上 (最長 52 週間¹⁰⁾) 経口投与することと設定された。なお、本剤投与開始から 2 週後以降、増量基準¹¹⁾を満たした場合には 20 mg 1 日 1 回への増量が可能と設定された。

治験薬を投与された 72 例が FAS 及び安全性解析集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、23.6% (17/72 例) に認められ、主な中止理由は医学的理由以外 (転院、転居等、12.5% [9/72 例]) であった。20 mg へ増量した症例は 50.0% (36/72 例) であり、1.4% (1/72 例) は増量後に 10 mg に減量した。

⁹⁾ 特異的 IgE 抗体が陽性であり、4 鼻症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) を有する患者

¹⁰⁾ 投与 12 週以降、来院前 6 日間の総鼻症状スコア及び総眼症状スコアの平均が 1 以下の場合、本剤投与は終了可能とされた。

¹¹⁾ 判断時点前 6 日間の総鼻症状スコアの平均がベースライン値より 1 点以上改善しておらず、治験担当医師が増量を必要と判断した場合。

有効性について、主要評価項目である投与2週後における総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は表23のとおりであり、評価期間を通じた総鼻症状スコアの推移は表24のとおりであった。

表23 投与2週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤群
例数	72
ベースライン ^{a)}	8.86 ± 2.02
投与2週後 ^{b)}	8.21 ± 2.31
ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-0.64 ± 1.53 [-1.00, -0.28]

平均値 ± 標準偏差

a) 治療期開始日前3日間の平均値

b) 治療期2週後前7日間の平均値又は治療期2週後前に中止した症例の中止日前7日間の平均値

表24 総鼻症状スコアのベースラインからの変化量 (FAS, OC)

	ベースライン	2週後	4週後	12週後	26週後	52週後
例数	72	72	72	69	64	54
総鼻症状スコア	8.86 ± 2.02	8.21 ± 2.31	7.92 ± 2.54	6.79 ± 2.46	6.27 ± 2.39	5.59 ± 2.45
ベースラインからの変化量		-0.64 ± 1.53	-0.94 ± 1.81	-2.06 ± 1.89	-2.68 ± 2.23	-3.47 ± 2.32

平均値 ± 標準偏差

有害事象は、66.7% (48/72 例) に認められた。2%以上の発現が認められた有害事象は鼻咽頭炎 40.3% (29/72 例)、傾眠 12.5% (9/72 例)、胃腸炎 4.2% (3/72 例)、血中 CPK 増加 4.2% (3/72 例)、下痢 2.8% (2/72 例)、背部痛 2.8% (2/72 例)、湿疹 2.8% (2/72 例) であった。死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、12.5% (9/72 例) に認められ、最も多く認められた事象は傾眠 (7 例) であった。

7.4 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした国内長期投与試験 (CTD5.3.5.2.2 : TK-041-0202 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

12 歳以上の慢性蕁麻疹患者及び皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒を有する患者¹²⁾ (目標例数 180 例 [湿疹・皮膚炎 110 例、皮膚そう痒症 55 例、慢性蕁麻疹 15 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg を 1 日 1 回 12 週間以上 (最長 52 週間¹³⁾) 経口投与することと設定された。なお、投与 2 週後以降、増量基準¹⁴⁾を満たした場合は 20 mg 1 日 1 回への増量が可能と設定された。

治験薬が投与された 206 例 (湿疹・皮膚炎 132 例、皮膚そう痒症 58 例、慢性蕁麻疹 16 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 31.9% (66/207 例 [湿疹・皮膚炎 46 例、皮膚そう痒症 18 例、慢性蕁麻疹 2 例]) に認められ、主な中止理由は組入れ基準への抵触 (8.2% [17/207 例])、同意撤回 (6.3% [13/207 例]) 等であった。20 mg へ増量した症例は 63.1% (130/206 例) であり、6.3% (13/206 例) は増量後に 10 mg に減量した。

有効性について、主要評価項目である投与2週後における総そう痒スコアのベースラインからの変化量は表25のとおりであり、評価期間を通じた総そう痒スコアの推移は表26のとおりであった。

¹²⁾ 湿疹・皮膚炎 (急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎等)、皮膚そう痒症 (全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症等) 又は慢性蕁麻疹と診断され、治療期前3日間のいずれの日も総そう痒スコアが2点以上の患者。

¹³⁾ 投与12週以降、来院前7日間の総そう痒スコアの平均が1以下の場合、本剤投与は終了可能とされた。

¹⁴⁾ 判断時点前7日間の総そう痒スコアの平均が3点を超え、4点以上の日が7日間のうち3日以上あり、治験担当が増量を必要と判断した場合。

表 25 投与2週後までの総そう痒スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	湿疹・皮膚炎	皮膚そう痒症	慢性蕁麻疹
例数	132	58	15
ベースライン ^{a)}	4.48 ± 0.98	4.57 ± 0.96	5.08 ± 1.27
投与2週後 ^{b)}	3.41 ± 1.43	3.39 ± 1.43	2.23 ± 1.55
ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-1.07 ± 1.23 [-1.29, -0.86]	-1.18 ± 1.67 [-1.62, -0.75]	-2.97 ± 2.11 [-4.14, -1.81]

平均値 ± 標準偏差

a) 治療期開始前3日間の平均値

b) 治療期2週前7日間の平均値又は治療期2週後前に中止した症例の中止日前7日間の平均値

表 26 各疾患の総そう痒スコアの経時推移 (FAS)

	湿疹・皮膚炎	皮膚そう痒症	慢性蕁麻疹	全体
ベースライン	4.48 ± 0.98 (132)	4.57 ± 0.96 (58)	5.08 ± 1.27 (16)	4.55 ± 1.00 (206)
投与2週後	3.41 ± 1.43 (132)	3.39 ± 1.43 (58)	2.23 ± 1.55 (15)	3.32 ± 1.47 (205)
投与4週後	3.14 ± 1.40 (127)	3.11 ± 1.29 (56)	2.45 ± 1.71 (14)	3.08 ± 1.40 (197)
投与8週後	2.75 ± 1.45 (120)	2.40 ± 1.56 (54)	2.15 ± 1.65 (14)	2.61 ± 1.50 (188)
投与12週後	2.57 ± 1.28 (113)	2.33 ± 1.61 (54)	2.05 ± 1.46 (14)	2.46 ± 1.40 (181)
投与26週後	2.26 ± 1.38 (96)	2.11 ± 1.40 (43)	1.41 ± 1.12 (14)	2.14 ± 1.38 (153)
投与52週後	1.86 ± 1.42 (79)	2.10 ± 1.55 (36)	1.26 ± 1.19 (14)	1.86 ± 1.45 (129)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

有害事象は、湿疹・皮膚炎 77.3% (102/132 例)、皮膚そう痒症 82.8% (48/58 例)、慢性蕁麻疹 75.0% (12/16 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、湿疹・皮膚炎で1例(肛門膿瘍)、皮膚そう痒症で1例(薬疹)に認められ、中止に至ったが、因果関係は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、15例(肝機能検査値上昇、傾眠及び喘息各2例、肝機能異常、過敏症、季節性アレルギー、帯状疱疹、頭痛、妊娠、不規則月経、薬疹及び蕁麻疹各1例)に認められた。

副作用は、18.0% (37/206 例) に認められた。

表 27 いずれかの疾患群で2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	湿疹・皮膚炎 (132例)	皮膚そう痒症 (58例)	慢性蕁麻疹 (16例)	全体 (206例)
鼻咽頭炎	41 (31.1)	19 (32.8)	7 (43.8)	67 (32.5)
傾眠	18 (13.6)	11 (19.0)	0	29 (14.1)
湿疹	12 (9.1)	3 (5.2)	1 (6.3)	16 (7.8)
血中CPK増加	9 (6.8)	1 (1.7)	0	10 (4.9)
口腔ヘルペス	6 (4.5)	2 (3.4)	0	8 (3.9)
毛包炎	6 (4.5)	1 (1.7)	0	7 (3.4)
節足動物刺傷	5 (3.8)	8 (13.8)	0	13 (6.3)
インフルエンザ	5 (3.8)	5 (8.6)	0	10 (4.9)
ざ瘡	5 (3.8)	2 (3.4)	0	7 (3.4)
接触性皮膚炎	5 (3.8)	2 (3.4)	0	7 (3.4)
頭痛	4 (3.0)	3 (5.2)	1 (6.3)	8 (3.9)
口渇	4 (3.0)	1 (1.7)	0	5 (2.4)
皮膚乳頭腫	3 (2.3)	2 (3.4)	0	5 (2.4)
背部痛	3 (2.3)	1 (1.7)	1 (6.3)	5 (2.4)
皮膚嚢腫	3 (2.3)	1 (1.7)	0	4 (1.9)
肝機能検査値上昇	3 (2.3)	0	0	3 (1.5)
喘息	3 (2.3)	0	0	3 (1.5)
膿疱性ざ瘡	2 (1.5)	2 (3.4)	0	4 (1.9)
挫傷	2 (1.5)	0	2 (12.5)	4 (1.9)
気管支炎	1 (0.8)	2 (3.4)	0	3 (1.5)
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (3.4)	0	3 (1.5)
筋肉痛	0	3 (5.2)	0	3 (1.5)
胃腸炎	0	3 (5.2)	0	3 (1.5)
齲歯	0	2 (3.4)	1 (6.3)	3 (1.5)
皮膚炎	0	2 (3.4)	1 (6.3)	3 (1.5)
感覚鈍麻	0	2 (3.4)	0	2 (1.0)
頸部痛	0	1 (1.7)	1 (6.3)	2 (1.0)
爪囲炎	0	1 (1.7)	1 (6.3)	2 (1.0)
倦怠感	0	1 (1.7)	1 (6.3)	2 (1.0)
口唇乾燥	0	0	1 (6.3)	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	0	1 (6.3)	1 (0.5)
月経困難症	0	0	1 (6.3)	1 (0.5)
異常感	0	0	1 (6.3)	1 (0.5)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 アレルギー性鼻炎に対する有効性

申請者は、アレルギー性鼻炎に対する有効性について、以下のように説明している。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TK-041-0101 試験）において、主要評価項目である投与2週後の総鼻症状スコアの変化量について、プラセボに対する本剤10 mg及び20 mgの優越性が検証されている。また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内長期投与試験（TK-041-0102 試験）では、有効性評価期間を通じて、ベースライン値と比較して総鼻症状スコアの改善傾向が認められ（表 24 参照）、本剤10 mgで十分な症状改善が認められず20 mgへ増量した患者では、増量後、総鼻症状スコアの改善傾向が認められている（表 28 参照）。なお、本邦において、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験は実施されていないものの、海外第Ⅲ相試験（UR/FC■/III-03 及びIC06RUP/3/■ 試験）では本剤10 mg及び20 mgの有効性が確認されている（表 29 及び表 30 参照）。

以上より、本剤10 mg及び20 mg投与によるアレルギー性鼻炎に対する有効性は期待できると考えた。

表 28 本剤 20mg へ増量した患者における総鼻症状スコアの変化 (TK-041-0102 試験、36 例)

	総鼻症状スコア
ベースライン	8.82 ± 2.11
増量前 1 週間のベースラインからの変化量	0.12 ± 0.83
増量後 2 週目のベースラインからの変化量	-1.35 ± 2.36

平均値 ± 標準偏差

表 29 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績 (UR/FC/III-03 試験、ITT 集団)

投与群	例数	各被験者における 4 週間のうち、各症状スコアが 1 以下であった日の割合 ^{a)}
本剤 10 mg 群	65	40.0% ± 34.4
本剤 20 mg 群	68	49.6% ± 38.7
プラセボ群	70	24.4% ± 31.3

平均値 ± 標準偏差

表 30 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績 (IC06RUP/3/III 試験、ITT 集団)

投与群	例数	ベースラインにおける TSS	投与 12 週後の TSS ^{a)}	変化量	検定 ^{b)}
本剤 10 mg 群	183	8.72 ± 2.90	4.55 ± 2.90	-4.17 ± 3.23	p=0.008
プラセボ群	185	8.96 ± 3.25	5.48 ± 3.65	-3.48 ± 3.62	

平均値 ± 標準偏差

a) 過去 12 時間における 6 症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼の痒み、眼の赤み) の重症度を 0~3 でスコア化し、合計した値

b) 施設及び投与群を説明変数とした ANCOVA モデル、有意水準両側 5%

機構は、以下のように考える。

季節性アレルギー性鼻炎について、国内第Ⅲ相試験 (TK-041-0101 試験) において、プラセボに対する本剤 10 mg 及び 20 mg の優越性が検証されている。また、通年性アレルギー性鼻炎について、①当該患者を対象とした国内長期投与試験 (TK-041-0102 試験) で評価期間を通して症状の改善傾向が認められていること、②海外第Ⅲ相試験でプラセボに対する本剤 10 mg 及び 20 mg の有効性が確認されていること、③季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態に大きな違いはなく、抗ヒスタミン薬は季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎のいずれに対しても使用されていること (鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版) を考慮すると、通年性アレルギー性鼻炎に対しても本剤 10 mg 又は 20 mg を投与した際の有効性は期待できると考えられる。以上より、季節性及び通年性のいずれのアレルギー性鼻炎に対しても本剤 10 mg 及び 20 mg の 1 日 1 回投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.2 蕁麻疹及び皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒に対する有効性

申請者は、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性について、以下のように説明している。

慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (TK-041-0201 試験) において、主要評価項目である患者評価による総そう痒スコアの変化量について、プラセボに対する本剤 10 mg 及び 20 mg の優越性が検証された。

慢性蕁麻疹及び皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒を有する患者を対象とした国内長期投与試験 (TK-041-0202 試験) では、表 26 のとおり、いずれの疾患群でも有効性評価期間を通じて症状の改善傾向が認められた。また、本剤 10 mg で十分な症状の改善が認められず 20 mg へ増量した患者では、増量後、総そう痒スコアの改善傾向が認められた (表 31 参照)。

以上より、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する本剤 10 mg 及び 20 mg 投与による有効性は期待できると考えた。

表 31 本剤 20mg へ増量した患者における総そう痒スコアの変化 (TK-041-0202 試験、130 例)

	総そう痒スコア
ベースライン	4.77 ± 0.89
増量前 1 週間のベースラインからの変化量	-0.45 ± 0.92
増量後 2 週目のベースラインからの変化量	-1.39 ± 1.39

平均値 ± 標準偏差

機構は、以下のように考える。

慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (TK-041-0201 試験) において、プラセボに対する本剤 10 mg 及び 20 mg の優越性が検証されたこと、慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内長期投与試験 (TK-041-0202 試験) において、いずれの疾患群でも有効性評価期間を通して総そう痒スコアの改善傾向が認められたこと等を踏まえると、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する本剤 10 mg 及び 20 mg の 1 日 1 回投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、アレルギー性鼻炎又は慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (TK-041-0101 及び同-0201 試験) の安全性データを併合した「国内 2 試験併合データ」及びアレルギー性鼻炎又は慢性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 17 試験¹⁵⁾ の安全性データを併合した「海外 17 試験併合データ」に基づき、以下のように説明している。国内 2 試験併合データにおける 10 mg 群、20 mg 群及びプラセボ群の平均投与期間 (範囲) はそれぞれ 12.9 日 (2~17 日)、12.9 日 (1~16 日) 及び 12.8 日 (1~15 日) であり、海外 17 試験併合データにおける 10 mg 群、20 mg 群及びプラセボ群の投与期間は、77.9 日 (1~980 日)、21.4 日 (1~54 日) 及び 33.8 日 (1~106 日) であった。

国内 2 試験併合データ及び海外 17 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は、表 32 のとおりであった。国内外臨床試験において、死亡は認められなかった。国内 2 試験併合データでは、重篤な有害事象は認められなかった。海外 17 試験併合データでは、重篤な有害事象として ALT 増加 6 例 (10 mg 群 1 例、20 mg 群 5 例)、AST 増加 4 例 (20 mg 群 4 例)、不正性器出血 2 例 (20 mg 群 2 例) 等が認められた。このうち ALT 増加 3 例及び AST 増加 2 例は投与終了後に認められた軽度の増加であり、本剤投与との因果関係は不明とされている。

表 32 本剤投与時の安全性の概要 (国内 2 試験併合データ、海外 17 試験併合データ)

	国内 2 試験併合データ			海外 17 試験併合データ		
	10 mg 群 (389 例)	20 mg 群 (392 例)	プラセボ群 (396 例)	10 mg 群 (1,771 例)	20 mg 群 (885 例)	プラセボ群 (1,151 例)
全有害事象	61 (15.7)	61 (15.6)	28 (7.1)	977 (55.2)	503 (56.8)	558(48.5)
重篤な有害事象	0	0	0	8 (0.5)	10 (1.1)	14 (1.2)
死亡	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (0.5)	2 (0.5)	0	35 (2.0)	25 (2.8)	20 (1.7)
副作用	45 (11.6)	44 (11.2)	15 (3.8)	418 (23.6)	316 (35.7)	189 (16.4)

例数 (%)

国内 2 試験併合データ及び海外 17 試験併合データにおいて、いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象は、表 33 及び表 34 のとおりであり、最も発現率の高かった有害事象は、国内 2 試験併合データでは傾眠、海外 17 試験併合データでは頭痛、傾眠であった。

¹⁵⁾ RD477/21212 試験、RD477/22115 試験、IC05RUP/4 試験、UR/FC 試験/III-01 試験、UR/FC 試験/III-03 試験、UR/FC 試験/III-04 試験、IC04RUP/II 試験、UR/FC 試験/III-04 試験、RD 477/21416 試験、IC06RUP/3 試験、UR/FC 試験/III-01 試験、UR/FC 試験/III-02 試験、UR/FC 試験/III-03 試験、IC02RUP/II 試験、IC010RUP/3 試験、IC011RUP/4 試験、IC01RUP/IV 試験

表 33 いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象（国内2試験併合データ）

	10 mg 群 (389 例)	20 mg 群 (392 例)	プラセボ群 (396 例)
傾眠	31 (8.0)	31 (7.9)	2 (0.5)

例数 (%)

表 34 いずれかの本剤群で2%以上に認められた有害事象（海外17試験併合データ）

	10 mg 群 (1,771 例)	20 mg 群 (885 例)	プラセボ群 (1,151 例)	セチリジン 10 mg 群 (360 例)	エバスチン 10 mg 群 (160 例)	ロラタジン 10 mg 群 (298 例)	デスロラタ ジン 5 mg 群 (118 例)
頭痛	438 (24.7)	174 (19.7)	276 (24.0)	107 (29.7)	45 (28.1)	69 (23.2)	31 (26.3)
傾眠	213 (12.0)	183 (20.7)	50 (4.3)	50 (13.9)	20 (12.5)	19 (6.4)	9 (7.6)
疲労	106 (6.0)	94 (10.6)	38 (3.3)	9 (2.5)	4 (2.5)	10 (3.4)	2 (1.7)
咳嗽	63 (3.6)	30 (3.4)	32 (2.8)	7 (1.9)	8 (5.0)	15 (5.0)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	57 (3.2)	15 (1.7)	44 (3.8)	20 (5.6)	3 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.9)
背部痛	52 (2.9)	22 (2.5)	31 (2.7)	9 (2.5)	7 (4.4)	12 (4.0)	2 (1.7)
無力症	42 (2.4)	33 (3.7)	11 (1.0)	10 (2.8)	2 (1.3)	7 (2.4)	2 (1.7)
上腹部痛	41 (2.3)	15 (1.7)	26 (2.3)	11 (3.1)	6 (3.8)	6 (2.0)	1 (0.9)
下痢	41 (2.3)	9 (1.0)	12 (1.0)	8 (2.2)	3 (1.9)	5 (1.7)	4 (3.4)
月経困難症	40 (2.3)	10 (1.1)	24 (2.1)	12 (3.3)	5 (3.1)	2 (0.7)	1 (0.9)
喉頭痛	40 (2.3)	7 (0.8)	20 (1.7)	7 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.3)	2 (1.7)
口内乾燥	31 (1.8)	20 (2.3)	6 (0.5)	13 (3.6)	2 (1.3)	6 (2.0)	0

例数 (%)

傾眠の発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高く、特に海外17試験併合データでは、本剤20mg群における傾眠の発現率(20.7%)は、本剤10mg群と比べても高く、類薬と比較しても高い傾向が認められた。

長期投与時の安全性について、アレルギー性鼻炎又は蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内長期投与試験(TK-041-0102及び同-0202試験)において認められた主な有害事象は鼻咽頭炎、傾眠等であり、国内2試験併合データ及び海外17試験併合データと同様であった。

さらに、臨床試験における本剤の安全性に関して、他の抗ヒスタミン薬の安全性プロファイル等を踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

7.R.2.1 精神・神経系有害事象

国内2試験併合データ及び海外17試験併合データにおいて、神経系障害(SOC)に関連する有害事象の発現状況は表35及び表36のとおりであり、プラセボ群と比べて本剤投与群で傾眠が高率に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。また、海外製造販売後の自発報告として、傾眠79件、頭痛43件、浮動性めまい30件が認められている(2016年12月データカットオフ、本剤10mg換算での推定累積曝露量は■■■■人・年)。

精神障害(SOC)に関連する有害事象は、国内2試験併合データでは認められず、海外17試験併合データでは不安、不眠症等が認められた(表36)。

表 35 国内臨床試験の本剤群で2例以上に認められた精神・神経系有害事象（国内2試験併合データ）

	10 mg 群 (389 例)	20 mg 群 (392 例)	プラセボ群 (396 例)
神経系障害 (SOC)			
傾眠	31 (8.0)	31 (7.9)	2 (0.5)

例数 (%)

表 36 海外臨床試験の本剤群で2例以上に認められた精神・神経系有害事象（海外17試験併合データ）

	10 mg 群 (1,771 例)	20 mg 群 (885 例)	プラセボ群 (1,151 例)	セチリジン 10 mg 群 (360 例)	エバスチン 10 mg 群 (160 例)	ロラタジン 10 mg 群 (298 例)	デスロラタジン 5 mg 群 (118 例)
神経系障害 (SOC)							
頭痛	438 (24.7)	174 (19.7)	276 (24.0)	107 (29.7)	45 (28.1)	69 (23.2)	31 (26.3)
傾眠	213 (12.0)	183 (20.7)	50 (4.3)	50 (13.9)	20 (12.5)	19 (6.4)	9 (7.6)
浮動性めまい	35 (2.0)	17 (1.9)	23 (2.0)	5 (1.4)	7 (4.4)	5 (1.7)	1 (0.9)
片頭痛	8 (0.5)	9 (1.0)	6 (0.5)	0	4 (2.5)	0	1 (0.9)
錯感覚	7 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.9)
味覚異常	3 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
鎮静	3 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	0
不眠症	3 (0.2)	0	0	0	0	0	0
注意力障害	2 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0
失神	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0	1 (0.9)
過眠症	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
神経痛	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
座骨神経痛	2 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
振戦	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
不器用	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0
精神障害 (SOC)							
不安	13 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (1.4)	0	1 (0.3)	1 (0.9)
不眠症	10 (0.6)	3 (0.3)	6 (0.5)	4 (1.1)	0	2 (0.7)	2 (1.7)
神経過敏	7 (0.4)	0	1 (0.1)	3 (0.8)	1 (0.6)	0	0
易刺激性	6 (0.3)	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0	2 (0.7)	0
うつ病	5 (0.3)	0	4 (0.4)	0	0	1 (0.3)	0
ストレス	3 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0	0
異常な夢	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
神経性過食症	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
注意力障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0

例数 (%)

精神運動機能や中枢神経系への影響を評価した海外臨床試験では、本剤 20 mg 投与により、精神運動機能の低下、視覚に関する認知能の低下、反応潜時の延長等が認められている（6.2.4.2 及び 6.2.4.4 の項参照）。また、自動車運転能力への影響を評価した海外臨床試験では、本剤 20 mg 投与時の影響は評価されていないものの、本剤 10 mg 投与による影響は認められなかった（6.2.4.5 の項参照）。

以上より、精神・神経系有害事象について、プラセボ群と比べて本剤群では傾眠の発現が高率に認められており、海外臨床薬理試験の成績より、本剤投与による精神運動機能の低下や中枢神経抑制が発現する可能性を否定できないことから、本剤投与中の患者には自動車運転等の危険を伴う機械の操作に注意させることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

海外 17 試験併合データより、本剤 20 mg 群における傾眠の発現率は既承認の抗ヒスタミン薬と比較して高い傾向が認められる。また、海外臨床薬理試験の成績より、本剤投与による精神運動機能の低下が示唆されており、特に、本剤 20 mg 投与による自動車運転能力への影響は評価されていないことを踏まえると、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように、注意喚起することが適切である。

7.R.2.2 肝機能障害

国内 2 試験併合データでは、肝胆道系障害 (SOC) の有害事象は認められなかった。肝機能関連の臨床検査 (SOC) の有害事象は、10 mg 群 0.8% (3/389 例)、20 mg 群 1.5% (6/392 例)、プラセボ群 1.0%

(4/396 例) に認められた。ALT、AST、尿中ウロビリノーゲン、 γ -GTP、ALP 及び肝機能異常について、評価時点で臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現状況は表 37 のとおりであり、10 mg 群とプラセボ群で同程度であった。AST 増加及び ALT 増加はプラセボ群と比較して 20 mg 群で多く確認されたものの、いずれも軽症で処置なく回復したことが確認された。

表 37 肝機能関連の臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現状況 (国内 2 試験併合データ)

	10 mg 群 (389 例)	20 mg 群 (392 例)	プラセボ群 (396 例)
臨床検査 (SOC)			
AST 増加	1 (0.3)	5 (1.3)	1 (0.3)
ALT 増加	1 (0.3)	4 (1.0)	2 (0.5)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0	0
血中 ALP 増加	0	1 (0.3)	0
γ -GTP 増加	0	0	1 (0.3)

例数 (%)

海外 17 試験併合データでは、肝胆道系障害 (SOC) の有害事象は、胆道ジスキネジアが 10 mg 群 0.1% (1/1,771 例)、肝機能異常が 10 mg 群 0.1% (1/1,771 例)、20 mg 群 0.3% (3/885 例)、プラセボ群 0.1% (1/1,151 例) で認められたものの、本剤群で認められた事象の重症度は軽症～中等症であった。肝機能関連の臨床検査 (SOC) の有害事象の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 肝機能関連の臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現状況 (海外 17 試験併合データ)

	10 mg 群 (1,771 例)	20 mg 群 (885 例)	プラセボ群 (1,151 例)
臨床検査 (SOC)			
ALT 増加	7 (0.4)	7 (0.8)	3 (0.3)
AST 増加	5 (0.3)	6 (0.7)	2 (0.2)
肝機能検査異常	5 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.2)
γ -GTP 増加	3 (0.2)	2 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
血中 ALP 増加	1 (0.1)	0	0

例数 (%)

以上より、肝機能障害の発現傾向及び臨床検査値の変動は、10 mg 群、20 mg 群及びプラセボ群で同程度であり、国内外試験において重篤な肝機能異常は認められず、多くの事象は軽症～中等症であったことから、临床上問題となるリスクは示されていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、承認申請時の添付文書案ではその他の副作用の項に AST 上昇、ALT 上昇及び ALP 上昇が記載されており、現時点では、更なる注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.2.3 QT 延長を含む心血管系有害事象

国内 2 試験併合データでは、心臓障害 (SOC) 及び血管障害 (SOC) に関連する有害事象は認められなかった。また、心血管系に関連する臨床検査値及びバイタルサインの異常も報告されなかった。

海外 17 試験併合データで認められた心臓障害 (SOC)、血管障害 (SOC) 及びトルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ) に関連する有害事象は表 39 のとおりであった。本剤 10 mg 群では心電図 QT 延長 4 例及び失神 2 例が、20 mg 群では失神 1 例が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。その他の事象の発現状況について、本剤投与群とプラセボ群との間に明確な差は認められなかった。

表 39 いずれかの本剤群で2例以上に認められたQT延長を含む心血管系有害事象の発現状況（海外17試験併合データ）

	10 mg 群 (1,771 例)	20 mg 群 (885 例)	プラセボ群 (1,151 例)	セチリジン 10 mg 群 (360 例)	エバスチン 10 mg 群 (160 例)	ロラタジン 10 mg 群 (298 例)	デスロラタ ジン 5 mg 群 (118 例)
心臓障害 (SOC)							
頻脈	3 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0	0	0
動悸	2 (0.1)	0	6 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	1 (0.9)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.4)	0	0	0	1 (0.9)
血管障害 (SOC)							
高血圧	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0	0	0
血腫	2 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0	0	0
静脈瘤	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
末梢静脈疾患	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
トルサード ド ポアント/QT延長 (SMQ)							
心電図 QT 延長	4 (0.2)	0	1 (0.1)	3 (0.8)	0	0	0
失神	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.9)

例数 (%)

海外製造販売後に自発報告された心臓障害 (SOC) の関連事象は 54 件であり、このうち 20 件が重篤であった。2 件以上報告された重篤な副作用は、頻脈 4 件、心房細動 2 件、動悸 2 件、上室性頻脈 2 件及び心室性頻脈 2 件であった。トルサード ド ポアントは 1 件報告されており、併用薬（セルトラリン塩酸塩）による影響が考えられたが、本剤投与との因果関係は否定されていない（2016 年 12 月データカットオフ、本剤 10 mg 換算での推定累積曝露量は ██████████ 人・年）。

以上、海外市販後の安全性データにおいて心臓障害の関連事象の報告が集積しているものの、国内外の臨床試験では本剤投与により QT 延長を含む心血管系有害事象の発現リスクが上昇する傾向は認められていないことから、現時点で特段の対応を講ずる必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外臨床薬理試験において本剤 100 mg 投与時に QTc 間隔への影響が認められたものの、当該所見は投与後 16 時間の一時点のみであり、臨床的に意義のある QT 延長リスクは示唆されていないと判断する（6.2.4.6 の項参照）。一方、海外 17 試験併合データにおいて心電図 QT 延長、失神等の心血管系関連事象が認められており、海外製造販売後の安全性データでも関連事象の報告が集積していることから、QT 延長を含む心血管系関連事象は重要な潜在的リスクと設定し、本剤投与が心血管系に及ぼす影響について製造販売後も引続き情報収集する必要がある。

7.R.2.4 年齢別の安全性

申請者は、12 歳以上の小児及び高齢者における安全性について、以下のように説明している。

国内 2 試験併合データにおける年齢別の安全性の概要は表 40 のとおりであった。小児（12～17 歳）の集団で認められた主な有害事象は、血中 CPK 増加（10 mg 群 2 例、20 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。また、海外 17 試験併合データにおける年齢別の安全性の概要は、表 41 のとおりであった。小児及び高齢者（65 歳以上）の評価例数が限られているため厳密な比較は困難であるものの、小児及び高齢者の集団で重篤な有害事象等の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。

表 40 年齢別の安全性の概要（国内 2 試験併合データ）

	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
12～17 歳	39 例	43 例	41 例
有害事象	6 (15.4)	6 (14.0)	7 (17.1)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0
副作用	2 (5.1)	1 (2.3)	6 (14.6)
18～64 歳	350 例	349 例	355 例
有害事象	55 (15.7)	55 (15.8)	21 (5.9)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (0.6)	2 (0.6)	0
副作用	43 (12.3)	43 (12.3)	9 (2.5)

例数 (%)

表 41 年齢別の安全性の概要（海外 17 試験併合データ）

	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
12～17 歳	115 例	27 例	74 例
有害事象	62 (53.9)	10 (37.0)	36 (48.6)
重篤な有害事象	2 (1.7)	0	1 (1.4)
中止に至った有害事象	0	0	1 (1.4)
副作用	18 (15.7)	5 (18.5)	5 (6.8)
18～64 歳	1,636 例	847 例	1,069 例
有害事象	904 (55.3)	486 (57.4)	518 (48.5)
重篤な有害事象	6 (0.4)	10 (1.2)	13 (1.2)
中止に至った有害事象	35 (2.1)	24 (2.8)	19 (1.8)
副作用	397 (24.3)	306 (36.1)	183 (17.1)
65 歳以上	20 例	11 例	8 例
有害事象	11 (55.0)	7 (63.6)	4 (50.0)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	1 (9.1)	0
副作用	3 (15.0)	5 (45.5)	1 (12.5)

例数 (%)

皮膚疾患に伴うそう痒症患者を対象とした国内長期投与試験（TK-041-0202 試験）において、小児（12 歳以上 18 歳未満）に本剤 10 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度は図 2 のとおりであり、18 歳以上の患者と異なる傾向は認められなかった。

海外臨床薬理試験において高齢者（64～72 歳）に本剤 10mg を経口反復投与したときの AUC_{0-24h} は、非高齢者（18～35 歳）と比較して 69%の高値であり、全身クリアランスの低下が認められたものの、安全性上、特段の問題は認められなかった（6.2.2.1 の項参照）。

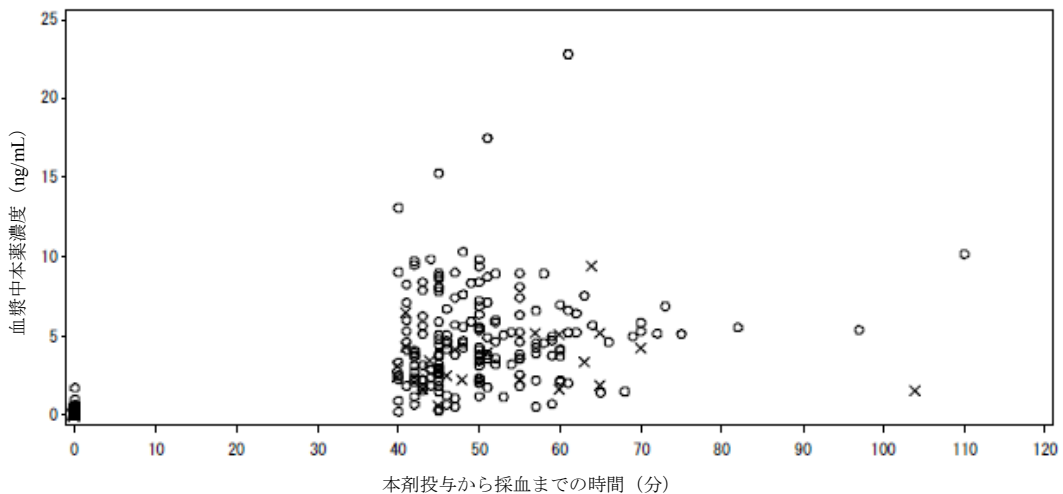


図 2 本剤投与から採血までの時間と血漿中本薬濃度との関係（○：18 歳以上、×：12 歳以上 18 歳未満）

以上より、12歳以上の小児及び高齢者を含め、本剤の安全性に特段の問題はないと考える。ただし、高齢者では一般に生理機能が低下していることから、注意して投与する旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

国内2試験併合データ及び海外17試験併合データより、12歳以上の小児及び高齢者で重篤な有害事象等の発現リスクが上昇する傾向は認められていない。しかし、国内臨床試験において、高齢者での検討はなされておらず、小児の検討例数も限られていることから、小児及び高齢者の安全性について、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内臨床試験において、本剤10mg及び20mgの1日1回の用法・用量で、アレルギー性鼻炎の鼻症状、眼症状の改善、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒の各症状の改善が認められている(7.R.1の項参照)。また、通年性アレルギー性鼻炎患者及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外臨床試験において、既承認の抗ヒスタミン薬(セチリジン、ロラタジン)と比較して、本剤の有効性が明らかに劣る結果は得られていない(表29、表30及び表42参照)。

一方、海外臨床試験の併合解析において、既承認の抗ヒスタミン薬と比較して本剤投与群では傾眠の発現率が高い傾向が認められているものの、本剤特有の安全性上の懸念は認められていない(7.R.2参照)。

以上より、本剤は、既承認の抗ヒスタミン薬と同様、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する治療選択肢の一つと考える。

表 42 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外臨床試験の有効性の成績

試験名	投与期間	投与群	例数	DTSSmean ^{a)}
UR/FC■/III-03	2週間	本剤10mg群	124	0.7±0.4
		本剤20mg群	121	0.8±0.5
		セチリジン10mg群	117	0.7±0.4
UR/FC■/III-04	2週間	本剤10mg	112	0.9±0.6
		本剤20mg	111	0.9±0.5
		ロラタジン10mg	116	0.9±0.5
UR/FC■/III-04	2週間	本剤10mg	107	0.6±0.5
		本剤20mg	112	0.5±0.4
		ロラタジン10mg	112	0.6±0.4

平均値±標準偏差

a) 7症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼の痒み、流涙及び咽頭そう痒感)の重症度を0~3でスコア化して平均値(DTSS)を算出し、各評価日のDTSSを平均した値

機構は、以下のように考える。

本剤はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する治療の選択肢の一つとみなすことが妥当と判断する。また、海外臨床試験において本剤20mg群の傾眠の発現率は類薬を上回る傾向が示されていること(7.R.2.1の項参照)や、臨床薬理試験において本剤投与時の精神運動機能の低下が示唆されていることから(6.2.4.2の項参照)、傾眠やインペアード・パフォーマンス等の精神・神経系関連事象の発現について留意する必要がある。

7.R.4 効能・効果について

機構は、提出された資料、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、承認申請どおり「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」と設定することは可能と判断した。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下の点を踏まえ説明している。

- 国内第Ⅲ相試験（TK-041-0101 試験及び同-0201 試験）において、プラセボに対する本剤 10 mg 及び 20 mg の優越性が検証され、20 mg の有効性は 10 mg より高い傾向が示唆されていること（7.1 及び 7.2 の項参照）。
- 国内長期投与試験（TK-041-0102 試験及び同-0202 試験）において、本剤 10 mg で十分な症状の改善がみられなかった患者では、20 mg への増量により症状の改善傾向が認められていること（7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の項参照）。
- 国内 2 試験併合データでは本剤 10 mg 群と 20 mg 群の間で有害事象の発現状況に明確な差は認められないが、海外 17 試験併合データにおいて本剤 20 mg 群の傾眠の発現率は 10 mg 群と比較して高い傾向が認められていること（7.R.2.1 の項参照）。

以上を踏まえ、本剤 10 mg の 1 日 1 回投与を通常用量とし、十分な症状改善が認められない場合には、1 日 1 回 20 mg を投与できるよう設定することが適切と考えた。

また、12 歳以上の小児患者では、18 歳以上の患者集団と同様の有効性が認められ（表 43 参照）、特段の安全性上の懸念も認められないことから（7.R.2.4 の項参照）、12 歳以上の小児患者も含めて同様の用法・用量に設定できると考えた。

表 43 年齢区分別の総鼻症状スコア又は総そう痒スコアのベースラインからの変化量（TK-041-0101 試験、同-0201 試験）

	本剤 10 mg 群		本剤 20 mg 群		プラセボ群	
TK-041-0101 試験						
年齢	12～17 歳	18～64 歳	12～17 歳	18～64 歳	12～17 歳	18～64 歳
例数	34	262	36	262	37	264
総鼻症状スコアのベースラインからの変化量	-1.47 ± 2.88	-1.92 ± 2.59	-1.78 ± 2.91	-2.36 ± 2.77	-1.15 ± 2.64	-0.73 ± 2.44
TK-042-0201 試験						
年齢	12～17 歳	18～64 歳	12～17 歳	18～64 歳	12～17 歳	18～64 歳
例数	4	87	7	83	4	89
総そう痒スコアのベースラインからの変化量	-2.27 ± 1.40	-3.39 ± 1.63	-3.47 ± 1.69	-3.29 ± 1.81	-1.71 ± 1.46	-1.14 ± 1.67

平均値 ± 標準偏差

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験では、本剤 20 mg の有効性は 10 mg より高い傾向が示唆されており、国内長期投与試験の結果から、本剤 10 mg で十分な症状の改善がみられなかった患者では、20 mg への増量により症状の改善が期待される。一方、海外臨床試験では、20 mg 群の傾眠の発現率は類薬と比較して高いことが示されており（7.R.2 の項参照）、臨床薬理試験では本剤 20 mg 投与による精神運動機能の低下が認められていることを勘案すると（6.2.4.2 の項参照）、本剤の曝露量は必要最小限に抑えることが適切と判断する。したがって、申請者の説明どおり、本剤 10 mg の 1 日 1 回を通常用量とし、十分な症状の改善が

認められない場合には、20 mg を 1 日 1 回投与できるよう設定することは妥当である。また、12 歳以上の小児患者にも成人と同様の用法・用量を設定することは妥当である。

以上より、用法・用量を下記のとおり整備することが適切と判断するが、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

<用法・用量>

通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20 mg に増量できる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態下における安全性および有効性を確認するとともに、臨床試験での検討例数が限られている高齢者における安全性について確認としている。

機構は、6.R.1 及び 7.R.2 の項における検討を踏まえ、QT 延長を含む心血管系有害事象、臨床試験での検討例数が限られる 12 歳以上の小児、高齢者及び肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性等についても、適切なリスク管理計画のもと情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1ar、CTD 5.3.5.1.1u-sp、CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、臨床試験での検討例数が限られる小児、高齢者及び肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性等については、製造販売後に情報収集し、更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 7 日

申請品目

[販 売 名]	ルパフィン錠 10 mg
[一 般 名]	ルパタジンフマル酸塩
[申 請 者]	帝國製薬株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 10 月 19 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「ルパフィン錠 10 mg」（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員から、類薬（デザレックス錠 5 mg、クラリチン錠 10 mg）と活性代謝物（デスロラタジン）の曝露量がほぼ同等となる点を踏まえた注意喚起も必要ではないかとの意見が出された。

機構は、類薬における注意喚起を参考に、本剤の添付文書の重大な副作用の項に「てんかん」、「痙攣」、「肝機能障害、黄疸」を追記するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の安全対策について、審査報告 (1) に示した機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員から、12 歳以上の小児の検討例数は限られており、20 mg への増量時の安全性や、傾眠、精神運動機能低下等の発現状況について更に検討すべきとの意見が出された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）に、表 44 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 45 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後調査の実施を申請者に指示した。

表 44 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 傾眠 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 痙攣及びびてんかん 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心血管系事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 日常診療下での本剤の有効性 		

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

申請者は、以下のとおり説明した。

表 46 のとおり、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象に、観察期間を最長 12 週間、目標例数を 2,500 例とする使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、臨床試験における検討例数が限られる高齢者、12 歳以上の小児及び肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の安全性等について更に検討する。

表 46 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者
観察期間	最長 12 週間
予定症例数	2,500 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目：傾眠 ・ 患者背景（重症度、罹病期間、合併症等） ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬剤/併用療法 ・ 有害事象 ・ 有効性評価

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

[用法及び用量]

成人：通常、12歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして1回10mg (~~ルパタジンフマル酸塩として12.8mg~~)を1日1回経口投与する。

小児：通常、12歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして1回10mg (~~ルパタジンフマル酸塩として12.8mg~~)を1日1回経口投与する。

なお、症状に応じて、ルパタジンとして1回20mgに増量することができる。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上