

ルパフィン錠 10mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、帝國製薬株式会社に帰するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません

帝國製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1	起原又は発見の経緯	3
1.5.2	開発に至った科学的背景	3
1.5.2.1	品質に関する試験	7
1.5.2.2	非臨床試験の経緯	7
1.5.2.2.1	薬理試験	7
1.5.2.2.1.1	効力を裏付ける試験	7
1.5.2.2.1.2	副次的薬理試験	7
1.5.2.2.1.3	安全性薬理試験	7
1.5.2.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	8
1.5.2.2.2	薬物動態試験	8
1.5.2.2.2.1	吸収	8
1.5.2.2.2.2	分布	8
1.5.2.2.2.3	代謝	8
1.5.2.2.2.4	排泄	8
1.5.2.2.3	毒性試験	8
1.5.2.2.3.1	単回投与毒性試験	8
1.5.2.2.3.2	反復投与毒性試験	8
1.5.2.2.3.3	遺伝毒性試験	9
1.5.2.2.3.4	がん原性試験	9
1.5.2.2.3.5	生殖発生毒性試験	9
1.5.2.2.3.6	その他の毒性試験	9
1.5.2.3	臨床試験の経緯	10
1.5.3	臨床試験結果を踏まえた有用性	10
1.5.4	参考文献	11

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
BCP	Desloratadine	デスロラタジン
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
PAF	Platelet-Activating Factor	血小板活性化因子
PTP	Press through package	プレススルー包装
QOL	Quality of Life	生活の質
QT	Interval QTInterval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle	QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間
QTc	Corrected interval QT, interval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle	補正 QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ルパタジンは1994年にスペインのJ.Uriach & Cia.S.A.のElena Carcellerらにより合成されたN-アルキルピリジン誘導体である。ルパタジンは、選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有するペリジニル構造と、PAF受容体拮抗作用を有するルチジニル構造を併せ持つ。また、ルパタジンは塩基性の脂溶性物質であり、生体内では主としてタンパク質（アルブミン）に結合した状態で存在する¹⁾。ルパタジンの代謝物のうち、BCPとその水酸化物はヒスタミン受容体に対する拮抗作用を有し、本剤の効果発現に寄与していると考えられる（2.6.2.2.6 参照）。

ルパタジンには光学異性体は存在せず、そのフマル酸塩を1錠あたり12.8 mg（ルパタジンとして10 mg）含有する錠剤（以下、「本剤」という）が、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を持つ持続性の第二世代抗ヒスタミン経口剤として、世界各国で使用されている。

1.5.2 開発に至った科学的背景

本剤はスペインにて2001年7月に承認されて以来、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を効能・効果として10年以上にわたり使用されており、世界80箇国以上で承認されている。

本邦において、これらの疾患を含むアレルギー性疾患は増加傾向にあり、社会的に大きな問題となっていることを踏まえ、厚生労働省は専門委員会を設置し、その検討結果を報告している²⁾。本報告によれば、リウマチと共にアレルギーに関しては必ずしも患者のQOLの維持向上が図られていない、とされており、本剤は本邦におけるアレルギー性鼻炎等の疾患に苦しむ患者に対する新たな選択肢となることが期待される。

本剤の対象となるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒の本邦における知見は下記のとおりである。

(1) アレルギー性鼻炎

- 1) 病態：アレルギー性鼻炎は「鼻粘膜のI型アレルギー疾患で、原則的には発作性反復性のくしゃみ、（水様性）鼻漏、鼻閉を3主徴とする」と定義され、広く鼻粘膜の炎症を指すとされている。その発症機序として、まずはIgE抗体と抗原の反応によりヒスタミンを主とする化学伝達物質が産生される結果起こる即時相反応（くしゃみ、水溶性鼻汁、鼻閉）が見られる。また、Th2リンパ球で産生されるサイトカイン（インターロイキン等）及びケミカルメディエーター（PAF等）により炎症細胞の浸潤が起こり、二次的に浸潤した炎症細胞、特に好酸球で産生されるロイコトリエンにより引き起こされる遅発相反応（鼻粘膜の反応性亢進、鼻粘膜腫脹）が起こる³⁾。アレルギー性鼻炎は大きく、ダニやハウスダストが主因とされる通年性と、花粉等の季節により要因が増減する季節性に分類される。また、その主訴により、くしゃみ・鼻漏型と鼻閉型又は鼻閉型を主とする充全型に区分され、重症度を考慮して治療薬が選択される。
- 2) 疫学：アレルギー性鼻炎に関する疫学調査結果は年齢、地域、調査年度等により大きく異なるため日本全国の有病率を正確に把握することは困難であるが、2005年に

行われた European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) を用いた全国疫学調査では、花粉症を含む鼻アレルギーの頻度は成人で 47.2%であった⁴⁾。また、全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象とした調査では 2008 年のアレルギー性鼻炎全体の有病率は 39.4%、そのうち通年性アレルギー性鼻炎の有病率は 23.4%と報告されている⁵⁾。スギ花粉症を含むアレルギー性鼻炎は国民の 40%以上が罹患していると考えられ、今後も増加することが予測される⁴⁾。

- 3) 治療：本剤が含まれる薬剤区分である第二世代抗ヒスタミン薬は、通年性アレルギー性鼻炎の場合、軽症並びに中等症・重症におけるくしゃみ・鼻漏型に対して第一選択薬の一つとされている。また、季節性アレルギー性鼻炎の代表的疾患である花粉症にあつては、病型、重症度を問わずすべての症状に対する治療法の選択肢として位置付けられる⁵⁾など、アレルギー性鼻炎の治療において重要な役割を担っている。
- 4) その他：アレルギー性鼻炎は治療によって症状をコントロールすることは可能であるが、根治を得ることは困難であり、治療において患者の QOL を向上させることは重要な要素である³⁾。例えば、近年アレルギー性鼻炎の鼻における症状により、睡眠障害が引き起こされたとの報告が多くなされており^{6), 7)}、鼻症状のうち特に鼻閉に関してはロイコトリエン受容体拮抗薬、抗プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂ 薬が推奨されている⁵⁾。一方で、ロイコトリエン受容体拮抗薬と第二世代抗ヒスタミン薬との比較試験の結果、鼻症状等により引き起こされる睡眠障害の程度を有意に低下させたのは抗ヒスタミン薬投与群であったとの報告⁸⁾もある。

(2) 蕁麻疹

- 1) 病態：蕁麻疹は、「膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の皮膚の浮腫が病的に出没する疾患であり、多くは痒みを伴う」と定義されている。その病態としては、何らかの機序（感染、疲労、IgE に対する自己抗体、食物、薬剤等）により皮膚マスト細胞からヒスタミン等の化学伝達物質が放出され、皮膚微小血管の拡張及び血漿成分の漏出を生じることにより紅斑及び局所的な浮腫（膨疹）を生じる。また、知覚神経が刺激されて痒みを伴う⁹⁾。原因は多岐にわたるが、蕁麻疹患者の約 70% は明らかな誘因が無いとされている¹⁰⁾。
- 2) 疫学：全人口の 1/5 から 1/4 が生涯に一度は何らかの蕁麻疹を経験すると報告されており、発症後 6 週間以上症状を繰り返す蕁麻疹の有病率は全人口の 0.5~1.0%程度との報告もある³⁾。
- 3) 治療：薬物療法は、全ての蕁麻疹に対して考慮されるべき治療内容であり、中でも本剤が含まれる薬剤区分である第二世代抗ヒスタミン薬は、蕁麻疹の種類を問わず第一選択薬として推奨されている⁹⁾。

(3) 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

- 1) 病態：湿疹・皮膚炎群における共通の病態としては、皮膚に到達した外的あるいは内的刺激物を皮膚外に排除しようとする炎症反応（湿疹反応）であり、小さい点状要素（小水疱、丘疹、膿疱など）が同時期にまたは異なる時期で発現し、ほとんどの場合にそう痒を伴う¹¹⁾。

また、皮膚そう痒症は「皮膚病変が認められないにもかかわらず痒痒を生じる疾患」と定義され、ほぼ全身に痒みを生じる「汎発性皮膚痒痒症」と体表面の限られた部位に痒みを生じる「限局性皮膚痒痒症」に分類される。痒みの原因は多岐にわたっているが、皮膚の乾燥に由来する場合、服薬している薬剤が原因で生じている場合、何らかの基礎疾患に伴う場合の3つに大別される¹²⁾

- 2) 疫学：湿疹・皮膚炎を基本疹とするアトピー性皮膚炎は乳幼児から30歳代まで全ての年代で約10%以上と高い有症率であり、40歳以降において5%以下に有症率が減少する¹³⁾。

また、本邦では皮膚そう痒症に対する十分な疫学調査は行われていないが、2009年に実施されたアンケート調査では、汎発性皮膚そう痒症の年間外来患者に占める比率は1.89%との報告もある¹²⁾。

- 3) 治療：アトピー性皮膚炎の治療において非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬は抗炎症外用薬の補助療法として推奨されている¹⁴⁾。また、接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎の基本疹は湿疹・皮膚炎であり、アトピー性皮膚炎における知見は、接触皮膚炎の治療効果を包含すると考えられ、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインにおける抗ヒスタミン薬に関する記載は、おおむね接触皮膚炎にも該当すると判断してよいとされている¹⁵⁾。さらに、汎発性皮膚そう痒症の治療においては、抗ヒスタミン薬はスキンケアなどの生活指導に続く治療として位置付けられている¹²⁾。

これらのアレルギー性疾患の症状は長期にわたり持続するものが多く、治療・管理の目標には正常に近い呼吸機能、組織、粘膜の状態を維持し、不可逆性の変化を防ぐことや、十分な夜間睡眠を可能にすること等が掲げられ、個々の患者の重症度、病型及びライフスタイルを考慮しQOLを良好に保つことが重要とされている。一方で、これらアレルギー性疾患の治療において最も一般的に用いられている薬物の一つである第二世代抗ヒスタミン剤（フェキソフェナジン、オロパタジン等）の副作用及び効果は個人差が大きいために、個々の患者の状態を考慮し最も適した製剤を選択する必要があるとされている⁵⁾。

以上より、当社ではルパタジンが有する以下の特徴に着目し、本邦のアレルギー疾患治療薬において他剤とは異なる特徴を持つ製剤を新たな選択肢として提供することで、患者のQOL向上に寄与しうるものと考え、本剤の開発を行うこととした。

- (1) 抗ヒスタミン作用が、類薬と比較して強力であること
- (2) 二つの作用（抗ヒスタミン及び抗PAF）を併せ持つこと
- (3) 鎮静作用の程度は他の第二世代抗ヒスタミン剤と同様であること
- (4) 食事による薬物動態等への影響を受けず、かつ1日1回の投与で効果が持続するため、個々の患者のライフスタイルに合わせて服用可能であること

また、その剤形に関しては、本剤が経口投与により速やかに吸収されること、並びに本邦における類薬の剤形に係る現状を鑑み、錠剤が最もふさわしいと考えた。本剤の開発の経緯図を図1.5.2-1に示す。

試験項目		
品質	苛酷試験	
非臨床	新生児を用いた確認試験	
臨床	季節性アレルギー性鼻炎 （第Ⅲ相臨床試験）	
	通年性アレルギー性鼻炎 （長期投与試験） ^a	
	慢性蕁麻疹 （第Ⅲ相臨床試験）	
	皮膚疾患に伴うそう痒 （長期投与試験） ^b	

a : 実線部は投与 26 週までのデータとして申請時提出、点線部は投与終了 (20██ 年 █ 月) 後のデータとして申請後追加提出

b : 実線部は投与 26 週までのデータとして申請時提出、点線部は投与終了 (20██ 年 █ 月) 後のデータとして申請後追加提出

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験

本剤は、J. Uriach & Cia., S.A.において製造され、

にて最終包装等を行って製品とするものである。

また、その一次包装資材に関しては、

により構成される PTP 包装を施す。

製剤の製造工程では、重要工程を・工程、工程及び（）工程と位置づけ、各々に管理項目とその規格値を設定した。

また、本剤の規格及び試験方法については、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性及び定量法を設定した。

本剤の有効期限については、において実施した長期保存試験（36 箇月）及び加速試験（6 箇月）の安定性試験成績から、室温にて 36 箇月と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

本剤に係る非臨床試験として、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。

1.5.2.2.1 薬理試験

1.5.2.2.1.1 効力を裏付ける試験

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、 H_1 受容体に対する親和性は他の抗ヒスタミン薬よりも高いことが示された。また、PAF 拮抗作用においてもルパタジンは他の抗ヒスタミン薬よりも強い作用を示したことから、ルパタジンは抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用の二重作用を示すことが立証された。さらに、いくつかの動物モデルを用いた結果から、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。

1.5.2.2.1.2 副次的薬理試験

ムスカリン受容体に対する親和性を評価した結果、 M_1 、 M_2 及び M_4 受容体に対する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。

1.5.2.2.1.3 安全性薬理試験

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検討した結果、臨床上問題となる望ましくない薬理作用は認められなかった。

1.5.2.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

肝代謝に影響を及ぼすケトコナゾールとルパタジンとの相互作用について、モルモットを用いて QT 間隔に対する影響を検討した結果、ケトコナゾールとルパタジンの併用投与では単独投与と比較して QTc 間隔の延長は認められなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

1.5.2.2.2.1 吸収

マウス、ラット及びイヌにルパタジンを経口投与したときの最高血中濃度到達時間 ($t_{\max}$) は、0.08 時間、0.5 時間及び 1 時間であり、血中濃度消失半減期 ($t_{1/2}$) は、0.8 時間、1.46 時間及び 2.5 時間であった。バイオアベイラビリティは、ラット及びイヌにおいて 14.6%及び 52%であった。

1.5.2.2.2.2 分布

白色ラットにルパタジンを経口投与したとき、消化管を除き肝臓及び腎臓に高い濃度で分布した。有色ラットにおいて眼で高濃度の分布が認められ、長期にわたり残留したが、その他の組織・臓器では白色ラットと同様の傾向を示した。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 97.8~99.1%であり、種差及び濃度依存性は見られなかった。

1.5.2.2.2.3 代謝

ラット及びイヌにルパタジンを経口投与したとき、血漿中未変化体は 3~4.5%であり、主に代謝物（ラットは UR-12338、UR-12783、BCP 及び UR-12766、イヌは UR-12605、UR-12333 及び UR-12767）として存在した。主排泄経路である糞における未変化体の排泄率は低く、主に代謝物であったことから、吸収されたルパタジンの多くは体内で代謝されたのち、排泄されることが示された。

1.5.2.2.2.4 排泄

ラット及びイヌにルパタジンを経口投与したときの排泄は主に糞中であり、胆汁を介して排泄されることが示唆された。また、ラットにおいて腸肝循環が認められた。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。

1.5.2.2.3 毒性試験

1.5.2.2.3.1 単回投与毒性試験

ルパタジン Maus 又はラットに経口単回投与したとき、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。経口投与時の概略の致死量は、マウスでは 500~2000 mg/kg、ラットでは約 2000 mg/kg であった。

1.5.2.2.3.2 反復投与毒性試験

ラット 13 週間反復経口投与試験では、中用量群以上の雌で白血球数及び尿量の増加、高用量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。ラット 26 週間反復経口投与試験

では、高用量群で雄 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。

イヌ 13 週間反復経口投与試験では、中用量群の雄及び高用量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。また、中用量群以上で体重増加量の減少、腎皮質／髄質の瘢痕化、腎臓重量の増加及び血中尿素窒素の増加並びに肝臓重量の増加が、高用量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。イヌ 26 週間反復経口投与試験では、中用量及び高用量群の雌雄で排尿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。イヌ 39 週間反復経口投与試験では、中用量及び高用量群で体重増加量の減少及び ALP の増加が、高用量群で肝臓の相対重量の増加が認められた。

1.5.2.2.3.3 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、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験、並びに *in vivo* におけるマウス小核試験のいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

1.5.2.2.3.4 がん原性試験

ルパタジンはマウスに 78 週間混餌投与及びラットに 104 週間混餌投与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。

1.5.2.2.3.5 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、親動物の毒性及び受胎への影響が高用量（雄）及び中用量群（雌）以上で認められた。また、胎児の発育遅延が中用量群以上で見られた。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、高用量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。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。

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、中用量及び高用量群で母体毒性及び出生児に毒性を認めたが、低用量群では母体毒性又は同腹児に影響は認められなかった。

新生児を用いた試験では、雌に生殖器への影響が認められたが、休薬により回復性が確認された。

1.5.2.2.3.6 その他の毒性試験

ヒト代謝物である 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かった。また、UR-12788 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なかった。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。

1.5.2.3 臨床試験の経緯

本剤の開発にあたり、平成■年■月■日に実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品■ ■■■■■■■■相談（■■■■■■■■■■）の結果（1.13.2.1）を踏まえ、海外において実施された日本人健康被験者を対象とした安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する並行群間比較第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1）等を参考とし本剤の本邦における臨床試験計画を検討し、表 1.5-1のとおり4試験を実施した。

表 1.5-1 TK-041 国内臨床試験

試験名	試験番号	資料番号
TK-041 第Ⅲ相臨床試験 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検試験	TK-041-0101	5.3.5.1.1ar
TK-041 第Ⅲ相臨床試験 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験	TK-041-0102	5.3.5.2.1
TK-041 第Ⅲ相臨床試験 慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験	TK-041-0201	5.3.5.1.1u-sp
TK-041 第Ⅲ相臨床試験 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験	TK-041-0202	5.3.5.2.2

また、平成 年 月 日に実施した本剤の に関する医薬品 相談結果 (1.13.2.2) を踏まえ、上述の国内 4 試験の他、海外において実施された健康被験者にルパタジンを投与したときの QT/QTc 間隔への影響を評価する並行群間比較試験 (5.3.5.4.1) を評価資料とした。

1.5.3 臨床試験結果を踏まえた有用性

以上の臨床試験成績に基づいた臨床的有用性に関するデータをもって、本剤について以下の効能又は効果、用法及び用量により医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

ルパフィン錠 10 mg

【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20 mgに増量できる。

1.5.4 参考文献

- 1) Elena C, et al. [(3-Pyridylalkyl)piperidylidene]benzocycloheptapyridine derivatives as dual antagonists of PAF and histamine. J Med Chem. 1994;37(17):2697-2703.
- 2) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会. リウマチ・アレルギー対策委員会報告書. (平成 17 年 10 月) .
- 3) 社団法人日本アレルギー学会. アレルギー疾患診断・治療ガイドライン. 2010.
- 4) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会. リウマチ・アレルギー対策委員会報告書. (平成 23 年 8 月) .
- 5) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン -通年性鼻炎と花粉症-2016 年版 (改訂第 8 版) . 2016.
- 6) Koinis-Mitchell D, et al. Sleep and allergic disease: a summary of the literature and future directions for research. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1275-1281.
- 7) 千葉伸太郎. アレルギー性鼻炎患者における鼻症状と睡眠障害. 臨床免疫・アレルギー科. 2009;52(5):518-523.
- 8) 鈴木祐輔他. スギ花粉大量飛散年のスギ花粉症患者に対するオロパタジン塩酸塩とプランルカスト水和物の治療効果と睡眠・日常生活への影響. アレルギー・免疫. 2012;19(12):2002-2009.
- 9) 秀道広他. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2011;121(7):1339-1388.
- 10) 玉置邦彦編. 最新皮膚科学大系第③巻 湿疹 痒疹 掻痒症 紅皮症 蕁麻疹. 東京: 中山書店; 2002. p. 196.
- 11) 大塚藤男他. 皮膚科学. 京都: 株式会社金芳堂; 2015.
- 12) 佐藤貴浩他. 汎発性皮膚掻痒症診療ガイドライン. 日皮会誌. 2012;122(2):267-280.
- 13) 一般社団法人日本アレルギー学会. 一般社団法人日本アレルギー学会. アレルギー総合ガイドライン 2013. 2013. p. 290-291.
- 14) 加藤則人他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版. 日皮会誌. 2016;126(2):121-155.
- 15) 高山かおる他. 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009;119(9):1757-1793.

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料	2
1.6.1	欧州（スペイン）における添付文書の原文及び和訳	3
1.6.2	企業中核データシートの原文	18

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は 2001 年に Rupafin[®]の販売名でスペインで承認されて以来、2016 年 6 月現在、欧州を中心に世界 80 箇国以上でアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を適応症として承認・販売されている。

主要国における承認状況は表 1.6-1 のとおりである。また、スペインにおける添付文書の原文及び和訳を 1.6.1 に、企業中核データシートを 1.6.2 に示す。

表 1.6-1 主要国における承認等の状況

国/地域名	承認年月日	販売名	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
スペイン	2001 年 7 月 4 日	Rupafin	10mg 錠	アレルギー性鼻炎 蕁麻疹	成人及び12歳以上の小児：1 日 1 回 10mg（1 錠）を服用
ドイツ	2008 年 1 月 1 日	Rupafin	10mg 錠	アレルギー性鼻炎 蕁麻疹	成人及び12歳以上の小児：1 日 1 回 10mg（1 錠）を服用

1.6.1 スペインにおける添付文書の原文及び和訳

1.6.1.1 Rupafin 10 mg Tablets の添付文書

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rupafin 10 mg Tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains:

10 mg of rupatadine (as fumarate)

Excipient with known effect: lactose 58 mg as lactose monohydrate

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Round, light salmon coloured tablets.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Symptomatic treatment of allergic rhinitis and urticaria in adults and adolescents (over 12 years of age).

4.2 Posology and method of administration

Adults and adolescents (over 12 years of age)

The recommended dose is 10 mg (one tablet) once a day, with or without food.

Elderly

Rupatadine should be used with caution in elderly people (see section 4.4).

Paediatric patients

Rupatadine 10 mg Tablets is not recommended for use in children below age 12. In children aged 2 to 11 years, the administration of rupatadine 1 mg/ml oral solution is recommended.

Patients with renal or hepatic insufficiency

As there is no clinical experience in patients with impaired kidney or liver functions, the use of rupatadine 10 mg Tablets is at present not recommended in these patients.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1

4.4 Special warnings and precautions for use

The administration of rupatadine with grapefruit juice is not recommended (see section 4.5).

The combination of rupatadine with potent CYP3A4 inhibitors should be avoided and with moderate CYP3A4 inhibitors should be administered with caution (see section 4.5).

Dose adjustment of sensitive CYP3A4 substrates (e.g. simvastatin, lovastatin) and CYP3A4

substrates with a narrow therapeutic index (e.g. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) could be required as rupatadine may increase plasma concentrations of these drugs (see section 4.5).

Cardiac safety of rupatadine was assessed in a Thorough QT/QTc study. Rupatadine up to 10 times therapeutic dose did not produce any effect on the ECG and hence raises no cardiac safety concerns. However, rupatadine should be used with caution in patients with known prolongation of the QT interval, patients with uncorrected hypokalemia, patients with ongoing proarrhythmic conditions, such as clinically significant bradycardia, acute myocardial ischemia.

Rupatadine 10 mg Tablets should be used with caution in elderly patients (65 years and older). Although no overall differences in effectiveness or safety were observed in clinical trials, higher sensitivity of some older individuals cannot be excluded due to the low number of elderly patients enrolled (see section 5.2).

Regarding use in children less than 12 years old and in patients with renal or hepatic impairment, see section 4.2.

Due to the presence of lactose monohydrate in rupatadine 10 mg tablets, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults and adolescents (over 12 years of age) with rupatadine 10 mg tablets.

Effects of other drugs on rupatadine

Co-administration with potent CYP3A4 inhibitors (e.g. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, HIV protease inhibitors, clarithromycin, nefazodone) should be avoided and co-medication with moderate CYP3A4 inhibitors (erythromycin, fluconazole, diltiazem) should be used with caution.

The concomitant administration of rupatadine 20 mg and ketoconazole or erythromycin increases the systemic exposure to rupatadine 10 times and 2-3 times respectively. These modifications were not associated with an effect on the QT interval or with an increase of the adverse reactions in comparison with the drugs when administered separately.

Interaction with grapefruit: The concomitant administration of grapefruit juice increased 3.5 times the systemic exposure of rupatadine. Grapefruit juice should not be taken simultaneously.

Effects of rupatadine on other drugs

Caution should be taken when rupatadine is co-administered with other metabolised drugs with narrow therapeutic windows since knowledge of the effect of rupatadine on other drugs is limited.

Interaction with alcohol: After administration of alcohol, a dose of 10 mg of rupatadine produced marginal effects in some psychomotor performance tests although they were not significantly different from those induced by intake of alcohol only. A dose of 20 mg increased the impairment caused by the intake of alcohol.

Interaction with CNS depressants: As with other antihistamines, interactions with CNS depressants cannot be excluded

Interaction with statins: Asymptomatic CPK increases have been uncommonly reported in rupatadine clinical trials. The risk of interactions with statins, some of which are also metabolised by the cytochrome P450 CYP3A4 isoenzyme, is unknown. For these reasons, rupatadine should be used with caution when it is coadministered with statins.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited amount of data from the use of rupatadine in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of rupatadine during pregnancy.

Breastfeeding

Rupatadine is excreted in animal milk. It is unknown whether rupatadine is excreted into breast milk. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from rupatadine therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no clinical data on fertility. Studies in animals have shown a significant reduction of fertility at exposure levels higher than those observed in humans at the maximum therapeutic dose (see section 5.3).

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

Rupatadine 10 mg had no influence on the ability to drive and use machines. Nevertheless, care should be taken before driving or using machinery until the patient's individual reaction on rupatadine has been established.

4.8 Undesirable effects

Rupatadine 10 mg tablets has been administered to over 2025 adult and adolescents patients in clinical studies, 120 of whom received rupatadine for at least 1 year.

The most common adverse reactions in controlled clinical studies were somnolence (9,5%), headache (6,9%) and fatigue (3,2%)

The majority of the adverse reactions observed in clinical trials were mild to moderate in severity and they usually did not require cessation of therapy.

The frequencies of adverse reactions are assigned as follows:

- *Common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- *Uncommon* ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
- *Rare* ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

The frequencies of adverse reactions reported in patients treated with rupatadine 10 mg tablets during clinical trials and spontaneous reporting were as follows:

- Infections and infestations
 - *Uncommon* : Pharyngitis, Rhinitis
- Immune system disorders
 - *Rare*: Hypersensitivity reactions (including anaphylactic reactions, angioedema and urticaria)*

- Metabolism and nutrition disorders
 - *Uncommon* : Increased appetite
- Nervous system disorders:
 - *Common* : Somnolence, Headache, Dizziness
 - *Uncommon* : Disturbance in attention
- Cardiac disorders
 - *Rare*: tachycardia and palpitations*
- Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders
 - *Uncommon* : Epistaxis, Nasal dryness, Cough, Dry throat, Oropharyngeal pain
- Gastrointestinal disorders
 - *Common* : Dry mouth
 - *Uncommon* : Nausea, Abdominal pain upper, Diarrhoea, Dyspepsia, Vomiting, Abdominal pain, Constipation
- Skin and subcutaneous tissue disorders
 - *Uncommon* : Rash
- Musculoskeletal, connective tissues, and bone disorders
 - *Uncommon* : Back pain, Arthralgia, Myalgia
- General Disorders and administration site condition
 - *Common* : Fatigue, Asthenia
 - *Uncommon*: Thirst, Malaise, Pyrexia, Irritability
- Investigations
 - *Uncommon* : Blood creatine phosphokinase increased, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Liver function test abnormal, Weight increased

* tachycardia and palpitations and hypersensitivity reactions (including anaphylactic reactions, angioedema and urticarial) have been reported in post-marketing experience with rupatadine 10 mg tablets.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. In a clinical safety study rupatadine at daily dose of 100 mg during 6 days was well tolerated. The most common adverse reaction was somnolence. If accidental ingestion of very high doses occurs symptomatic treatment together with the required supportive measures should be given.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antihistamines for systemic use, ATC code: R06A X28.

Rupatadine is a second-generation antihistamine, long-acting histamine antagonist, with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. Some of the metabolites (desloratadine and its hydroxylated metabolites) retain an antihistaminic activity and may partially contribute to the overall efficacy of the drug.

In vitro studies with rupatadine at high concentration have shown an inhibition of the degranulation of mast cells induced by immunological and non-immunological stimuli as well as the release of cytokines, particularly of the TNF_α in human mast cells and monocytes. The clinical relevance of the observed experimental data remains to be confirmed.

Clinical trials in volunteers (n= 375) and patients (n=2650) with allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria did not show significant effect on the electrocardiogram when rupatadine was administered at doses ranging from 2 mg to 100 mg.

Chronic idiopathic urticaria was studied as a clinical model for urticarial conditions, since the underlying pathophysiology is similar, regardless of etiology, and because chronic patients can be more easily recruited prospectively. Since histamine release is a causal factor in all urticarial diseases, rupatadine is expected to be effective in providing symptomatic relief for other urticarial conditions, in addition to chronic idiopathic urticaria, as advised in clinical guidelines.

In a placebo-controlled trials in patients with Chronic Idiopathic Urticaria, rupatadine was effective reducing the mean pruritus score from baseline over the 4 week treatment period (change vs baseline: rupatadine 57.5%, placebo 44.9%) and decreasing the mean number of wheals (54.3% vs 39.7%).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and bioavailability

Rupatadine is rapidly absorbed after oral administration, with a t_{max} of approximately 0.75 hours after intake. The mean C_{max} was 2.6 ng/ml after a single oral dose of 10 mg and 4.6 ng/ml after a single oral dose of 20 mg. Pharmacokinetics of rupatadine was linear for a dose between 10 and 20 mg after single and repeated doses. After a dose of 10 mg once a day for 7 days, the mean C_{max} was 3.8 ng/ml. The plasma concentration followed a bi-exponential drop-off with a mean elimination half-life of 5.9 hours. The binding-rate of rupatadine to plasma proteins was 98.5-99%.

As rupatadine has never been administered to humans by intravenous route, no data is available on its absolute bioavailability.

Effect of the intake of food

Intake of food increased the systemic exposure (AUC) to rupatadine by about 23%. The exposure to one of its active metabolites and to the main inactive metabolite was practically the same (reduction of about 5% and 3% respectively). The time taken to reach the maximum plasma concentration (t_{max}) of rupatadine was delayed by 1 hour. The maximum plasma concentration (C_{max}) was not affected by food intake. These differences had no clinical significance.

Metabolism and elimination

In a study of excretion in humans (40 mg of ^{14}C -rupatadine), 34.6% of the radioactivity administered was recovered in urine and 60.9% in faeces collected over 7 days. Rupatadine undergoes considerable pre-systemic metabolism when administered by oral route. The amounts of unaltered active substance found in urine and faeces were insignificant. This means that rupatadine is almost completely metabolised. Roughly, the active metabolites desloratadine and other hydroxylated derivatives accounted for 27% and 48%, respectively, of the total systemic exposure of the active substances. *In vitro* metabolism studies in human liver microsomes indicate that rupatadine is mainly metabolised by the cytochrome P450 (CYP 3A4).

Specific patient groups

In a study on healthy volunteers to compare the results in young adults and elderly patients, the

values for AUC and $C_{\max}$ for rupatadine were higher in the elderly than in young adults. This is probably due to a decrease of the first-pass hepatic metabolism in the elderly. These differences were not observed in the metabolites analysed. The mean elimination half-life of rupatadine in elderly and young volunteers was 8.7 hours and 5.9 hours respectively. As these results for rupatadine and for its metabolites were not clinically significant, it was concluded that it is not necessary to make any adjustment when using a dose of 10 mg in the elderly.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential.

More than 100 times the clinically recommended dose (10 mg) of rupatadine did neither extend the QTc or QRS interval nor produce arrhythmia in various species of animals such as rats, guinea pigs and dogs. Rupatadine and one of its main active metabolites in humans, 3-hydroxydesloratadine, did not affect the cardiac action potential in isolated dog Purkinje fibres at concentrations at least 2000 times greater than the $C_{\max}$ reached after the administration of a dose of 10 mg in humans. In a study that evaluated the effect on cloned human HERG channel, rupatadine inhibited that channel at a concentration 1685 times greater than the $C_{\max}$ obtained after the administration of 10 mg of rupatadine. Desloratadine, the metabolite with the greatest activity, had no effect at a 10 micromolar concentration. Studies of tissue distribution in rats with radiolabelled rupatadine showed that rupatadine does not accumulate in heart tissue.

In the rat, a significant reduction of male and female fertility occurred at the high dose of 120 mg/kg/day, providing $C_{\max}$ 268 times those measured in humans at the therapeutic dose (10 mg/day). Foetal toxicity (growth delay, incomplete ossification, minor skeletal findings) was reported in rats at maternotoxic dose-levels only (25 and 120 mg/kg/day). In rabbits, no evidence of developmental toxicity was noted at doses up to 100 mg/kg. The developmental No Adverse Effect Levels were determined at 5 mg/kg/day in rats and 100 mg/kg/day in rabbits, yielding $C_{\max}$ 45 and 116 times higher, respectively, than those measured in humans at the therapeutic dose (10 mg/day).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Pregelatinised maize-starch
Microcrystalline cellulose
Red iron oxide (E-172)
Yellow iron oxide (E-172)
Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Keep the blister in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and content of the container

PVC/PVDC/aluminium blister.

Packs of 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 and 100 tablets. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

J. Uriach y Compañia., S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Spain)

Telephone: +34 93 864 96 92

Fax: +34 93 864 66 06

e-mail address:corp@uriach.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

Date of last renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1.6.1.2 Rupafin 10 mg Tablets の添付文書の和訳

1. 医薬品の名称

ルパフィン 10 mg 錠

2. 組成・性状

1 錠中に以下を含有する：

ルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg を含有）

添加剤：乳糖 58 mg（乳糖水和物として 61.1 mg を含有）

添加剤の全リストについては 6.1 項を参照。

3. 剤形

錠剤

本剤は淡黄赤色の円形の錠剤である。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

成人及び青少年（12 歳以上）のアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の対症療法。

4.2 用法・用量

成人及び青少年（12 歳以上）

推奨用量：10 mg（1 錠）を 1 日 1 回（食事とともにまたは単独で服用する）

高齢者

高齢者への投与は慎重に行うこと（4.4 項を参照）。

小児患者

ルパタジン錠 10 mg の 12 歳未満の小児への投与は推奨されない。2 歳から 11 歳の小児に対しては、ルパタジン 1 mg/mL 経口液剤の投与が推奨される。

腎機能または肝機能障害のある患者

本剤は腎機能または肝機能障害のある患者における使用経験がないことから、現時点では、これらの患者におけるルパタジン錠 10 mg の使用は推奨されない。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加剤のいずれかに対して過敏症がある者。

4.4 警告及び使用上の注意

本剤をグレープフルーツジュースとともに服用することは推奨されない（4.5 項参照）。

本剤と強力な CYP3A4 阻害薬との併用は避けること。また、中程度の CYP3A4 阻害薬との併用は慎重に行うこと（4.5 項参照）。

本剤は、CYP3A4 との親和性が高い基質（シンバスタチン、ロバスタチンなど）及び治療域の狭い CYP3A4 の基質（シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、シサプリドなど）の血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、これらの薬剤は用量調節が必要になる場合がある（4.5 項参照）。

本剤の心臓への安全性は、QT/QTc 評価試験において評価された。本剤を臨床用量の 10 倍まで投与したとき、心電図に対する影響は認められず、心臓に対する安全性の懸念は生じなかった。ただし、既知の QT 間隔延長を有する患者、低カリウム血症患者、臨床問題となる徐脈、急性心筋虚血など催不整脈状態にある患者に対する投与は慎重に行うこと。

ルパタジン錠 10 mg の高齢患者（65 歳以上）への使用は慎重に行うこと。臨床試験では全体として有効性及び安全性に差は認められていないが、高齢患者の登録数が少なかったため、一部の高齢者において本剤に対する感受性が亢進する可能性は排除できない（5.2 項参照）。

12 歳未満の小児及び腎機能または肝機能障害のある患者に対する使用については、4.2 項を参照。

ルパタジン錠 10 mg は乳糖水和物を含有しているため、遺伝性のガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠損症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者には投与しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は、成人及び青少年（12 歳以上）に対するルパタジン錠 10 mg 投与についてのみ実施されている。

本剤に対する他の薬剤の影響

本剤と強力な CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害薬、クラリスロマイシン、ネファゾドンなど）との併用は避けること。また、中程度の CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシン、フルコナゾール、ジルチアゼム）との併用は慎重に行うこと。

本剤 20 mg とケトコナゾールまたはエリスロマイシンを併用投与すると、ルパタジンの全身曝露量がそれぞれ 10 倍及び 2～3 倍増加する。このとき、QT 間隔への影響は認められず、両剤を単独で投与したときと比較して副作用も増加しなかった。

グレープフルーツとの相互作用：グレープフルーツジュースとともに投与すると、本剤の全身曝露量が3.5倍に増加する。グレープフルーツジュースと同時に服用しないこと。

他の薬剤に対する本剤の影響

本剤が他の薬剤に及ぼす影響については情報が限られているため、治療域が狭い他の代謝性薬物と本剤を併用する場合は、慎重に行うこと。

アルコールとの相互作用：アルコール投与後に本剤 10 mg を投与したところ、精神運動機能の一部に軽微な影響が認められたが、アルコールのみを摂取したときに生じる影響と有意差はなかった。20 mg 投与では、アルコール摂取による機能障害が増大した。

中枢神経系抑制薬との相互作用：他の抗ヒスタミン薬と同様、中枢神経系抑制薬との相互作用の可能性は排除できない。

スタチン系薬剤との相互作用：本剤の臨床試験では、無症候性の CPK 増加はほとんど報告されていない。スタチン系薬剤にはチトクロム P-450 (CYP3A4) アイソザイムによる代謝も受けるものがあり、相互作用のリスクは不明である。こうした理由で、本剤とスタチン系薬剤との併用投与は慎重に行うこと。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性に対して本剤を使用したデータは限られている。動物試験では、妊娠、胚・胎児発生、分娩及び生後発育に対して直接的及び間接的に有害な影響は認められていない（5.3 項を参照）。予防措置として、妊娠中は本剤の使用は避けることが望ましい。

授乳

本剤は動物の乳中に排泄される。本剤が母乳中に排泄されるかどうかは不明である。子供への授乳のベネフィットと母親への治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するか本剤の投与を中止または控えるかを決定すること。（訳注：動物において本剤の乳中への移行を評価した知見はない）

受胎能

受胎能に関する臨床試験データはない。動物試験では、ヒトでの最大臨床用量を投与したときの曝露量よりも高い曝露量において、受胎能の有意な低下が認められている（5.3 項を参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力への影響

本剤 10 mg を投与したとき、自動車の運転及び機械操作能力に影響を及ぼさなかった。ただし、本剤に対する患者個人の反応が確認されるまで自動車の運転や機械の操作は慎重に行うこと。

4.8 副作用

ルパタジン錠 10 mg は、臨床試験において 2025 例を超える成人及び青少年患者に投与され、うち 120 例は本剤を 1 年以上投与されている。

比較対照臨床試験において多く認められた副作用は、傾眠（9.5%）、頭痛（6.9%）及び疲労（3.2%）であった。

臨床試験で認められた副作用の大部分は軽度から中等度で、ほとんどの場合、投与の中断を必要としなかった。

副作用の頻度を以下のように分類する。

多い（1%以上 10%未満）

まれ（0.1%以上 1%未満）

ごくまれ（0.01%以上 0.1%未満）

臨床試験及び自発報告でルパタジン錠 10 mg を投与された患者における副作用の頻度は以下のとおりであった。

感染症及び寄生虫症

まれ：咽頭炎、鼻炎

免疫系障害

ごくまれ：過敏症反応（アナフィラキシー反応、血管浮腫、蕁麻疹を含む）*

代謝及び栄養障害

まれ：食欲亢進

神経系障害：

多い：傾眠、頭痛、浮動性めまい

まれ：注意力障害

心臓障害

ごくまれ：頻脈、動悸*

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

まれ：鼻出血、鼻乾燥、咳嗽、咽喉乾燥、口腔咽頭痛

胃腸障害

多い：口内乾燥

まれ：悪心、上腹部痛、下痢、消化不良、嘔吐、腹痛、便秘

皮膚及び皮下組織障害

まれ：発疹

筋骨格系、結合組織及び骨障害

まれ：背部痛、関節痛、筋肉痛

一般・全身障害及び投与部位の状態

多い：疲労、無力症

まれ：口渇、倦怠感、発熱、易刺激性

臨床検査

まれ：血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、体重増加

*頻脈及び動悸、並びに過敏症反応（アナフィラキシー反応、血管浮腫、蕁麻疹を含む）は、ルパタジン錠 10 mg の市販後の使用経験において報告された。

副作用が疑われる場合の報告

本剤の承認後、副作用の疑いについて報告することは重要である。この報告により、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能になる。医療従事者は、副作用が疑われる場合には各国の報告制度（訳注：本文書は欧州共通の SmPC であり、各国向け SmPC には、EMA/67830/2013, Appendix V の一覧に記載されたもののうち該当する報告先が記載される）を通じて報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与例は報告されていない。安全性臨床試験において、本剤 100 mg/日を 6 日間投与したところ、忍容性は良好であった。最も多く認められた副作用は傾眠であった。誤って極めて高い用量を摂取した場合は、対症療法及び必要な支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の全身用抗ヒスタミン薬、ATC コード：R06A X28

第二世代抗ヒスタミン薬であるルパタジンは、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有する長時間作用型ヒスタミン拮抗薬である。一部の代謝物（デスロラタジン及びその水酸化代謝物）も抗ヒスタミン作用を有し、本剤の総合的な有効性に部分的に寄与していると考えられる。

高濃度ルパタジンを用いた *in vitro* 試験では、免疫や非免疫刺激による肥満細胞の脱顆粒並びに、サイトカイン、特にヒト肥満細胞と単球における TNF- α の放出に対する抑制が認められた。こうした実験データの臨床的意義との関連については確認されていない。

健康被験者（375 例）、アレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹患者（2650 例）を対象とした臨床試験では、ルパタジン 2 mg から 100 mg を投与したとき、心電図に特に影響は認められなかった。

病因によらず基礎となる病態生理が類似していること、また慢性患者が前向きな登録においてより容易であると考えられたことから、慢性特発性蕁麻疹を、蕁麻疹の臨床モデルとして検討を行った。ヒスタミン放出は全ての蕁麻疹疾患における一つの要因であるため、診療ガイドラインで推奨されているように、慢性特発性蕁麻疹だけでなくその他の蕁麻疹の症状を緩和する上でも本剤は有効であると期待される。

慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボ対照試験において、4 週間の投与期間でベースラインからの平均そう痒重症度スコア低下（ベースラインからの変化：ルパタジン群 57.5%、プラセボ群 44.9%）及び平均膨疹数減少（54.3%、39.7%）に効果が認められた。

5.2 薬物動態特性

吸収及びバイオアベイラビリティ

本剤は経口投与後速やかに吸収され、 $t_{\max}$ は投与後約 0.75 時間である。平均 $C_{\max}$ は、10 mg を単回経口投与したときに 2.6 ng/mL、20 mg を単回経口投与したときに 4.6 ng/mL であった。単回投与後及び反復投与後のルパタジンの薬物動態は、10 mg と 20 mg の間で用量比例性が認められた。10 mg を 1 日 1 回、7 日間投与したときの平均 $C_{\max}$ は 3.8 ng/mL であった。血漿中濃度は双指数関数的に低下し、平均消失半減期は 5.9 時間であった。ルパタジンの血漿蛋白結合率は 98.5～99% であった。

本剤がヒトに対して静脈内投与されたことはないため、絶対的バイオアベイラビリティに関するデータはない。

食事摂取の影響

食事の摂取により、ルパタジンの全身曝露量（AUC）が約 23% 増加した。活性代謝物の 1 つ及び主要不活性代謝物の曝露量は実質的に同様であった（それぞれ約 5% 及び約 3% の減少）。本剤の最高血漿中濃度到達時間（ $t_{\max}$ ）は 1 時間遅延した。最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）に食事摂取による影響は見られなかった。これらの差は臨床的に特に重要なものではなかった。

代謝及び排泄

ヒトにおける排泄試験（ ^{14}C -ルパタジン 40 mg）において、7 日間で投与放射能の 34.6% が尿中で、60.9% が糞中で回収された。本剤を経口投与するとき、かなりの前全身代謝を受ける。尿中及び糞中に排泄される未変化有効成分の量はわずかであった。すなわち、本剤はほぼ完全に代謝される。有効成分の全身曝露量のうち、活性代謝物であるデスロラタジン及び他の水酸化代謝物の占める割合はそれぞれ約 27% 及び約 48% であった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験では、本剤は主にチトクロム P-450（CYP3A4）によって代謝されることが示されている。

特殊な患者集団

健康被験者を対象として若年成人患者と高齢患者における結果を比較する試験において、本剤の AUC 及び $C_{\max}$ の値は若年成人より高齢者で高かった。これは、高齢者では肝臓における初回通過効果が低下しているためであると考えられる。分析した代謝物についてはこのような差は認められなかった。高齢者及び若年成人における本剤の平均消失半減期は、それぞれ 8.7 時間及び 5.9 時間であった。これら本剤及びその代謝物における結果は臨床的に重要ではなく、10 mg を高齢者に投与する際に用量調節は必要ないと判断された。

5.3 非臨床安全性データ

通常の薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験で得られた非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

本剤の臨床推奨投与量（10 mg）の 100 倍を超える用量をラット、モルモット及びイヌなどの動物種に投与したところ、QTc 間隔や QRS 間隔の延長は認められず、不整脈も生じなかった。本剤及びヒトにおける主要活性代謝物の 1 つである 3-ヒドロキシデスロラタジンは、ヒトに 10 mg を投与したときの C_{max} の 2000 倍以上の濃度で、イヌのプルキンエ線維の活動電位に影響を及ぼさなかった。クローン化 hERG チャンネルに対する影響を評価する試験において、本剤は 10 mg を投与したときの C_{max} の 1685 倍の濃度で hERG チャンネルを阻害した。最も活性の高い代謝物であるデスロラタジンは、10 μ M の濃度で影響は認められなかった。ラットに放射標識したルパタジンを投与した組織分布試験では、心臓組織への本剤の蓄積は見られなかった。

ラットでは、120 mg/kg/日の高用量で雌雄の受胎能に著しい低下が認められたが、このときの C_{max} はヒトに臨床用量（10 mg/日）を投与したときの C_{max} の 268 倍である。ラットで胎児毒性（発育遅延、骨化遅延、軽微な骨格異常）が報告されたが、これは母体で毒性が認められた投与量（25 及び 120 mg/kg/日）のみであった。ウサギでは、100 mg/kg までの用量で発生毒性を示す所見は認められなかった。発生毒性の NOAEL は、ラットで 5 mg/kg/日、ウサギで 100 mg/kg/日であると判断され、このときの C_{max} は、ヒトに臨床用量（10 mg/日）を投与したときのそれぞれ 45 倍及び 116 倍であった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物リスト

アルファー化トウモロコシデンプン

結晶セルロース

赤色三二酸化鉄（E-172）

黄色三二酸化鉄（E-172）

乳糖水和物

ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年

6.4 貯蔵時の特別な注意

ブリスターパックを外箱に入れ、遮光して保管する。

6.5 包装容器の種類及び内容

PVC/PVDC/アルミニウムブリスター

3、7、10、15、20、30、50 及び 100 錠包装。全ての包装サイズが市販されない場合もある。

6.6 廃棄及びその他特別な取扱い上の注意

特になし。

未使用の製品または廃棄物は各国の規制に従って処分すること。

7. 医薬品市販承認取得者

J. Uriach y Compañia., S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Spain)

電話番号：+34 93 864 96 92

FAX 番号：+34 93 864 66 06

電子メールアドレス：corp@uriach.com

8. 医薬品市販承認番号**9. 初回承認日／更新年月日**

初回承認日：

最終更新日：

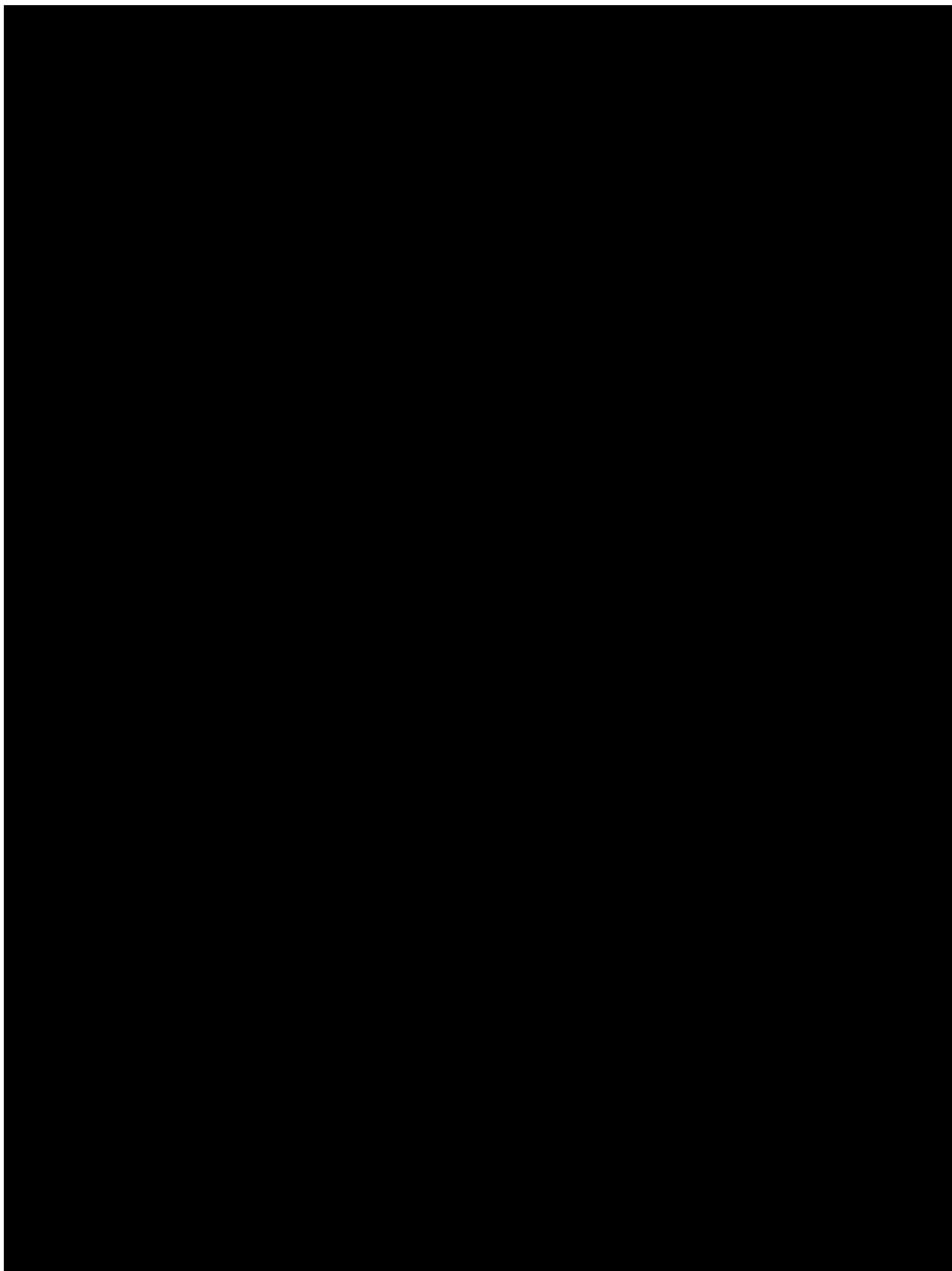
10. 本文の改訂年月日

1.6.2 企業中核データシートの原文

COMPANY CORE DATA SHEET
Rupatadine

Date of approval: 30 JUN 2016 (DLP 31 DEC 2015)

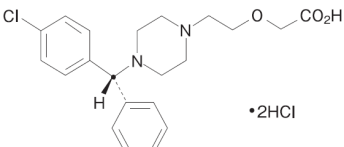
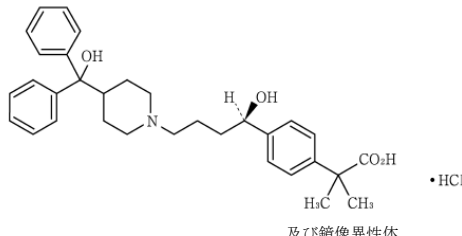
Date of previous approval: 20APR2015



目次

1.7 同種同効品一覧表	2
--------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)	日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)
販売名	ザイザル錠 5mg ザイザルシロップ 0.05%	アレグラ錠 30mg、アレグラ錠 60mg アレグラ OD 錠 60mg アレグラドライシロップ 5%
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	ザイザル錠 5mg : 2010 年 10 月 27 日 ザイザルシロップ 0.05% : 2014 年 1 月 17 日	アレグラ錠 30mg : 2006 年 10 月 20 日 アレグラ錠 60mg : 2000 年 9 月 22 日 アレグラ OD 錠 60mg : 2010 年 12 月 14 日 アレグラドライシロップ 5% : 2014 年 1 月 17 日
再審査年月日	該当しない	アレグラ錠 30 mg/60mg : 2011 年 9 月 29 日 (成人) アレグラ錠 30 mg/60mg : 2013 年 4 月 4 日 (小児 ; 7 歳以上)
規制区分	処方箋医薬品	該当しない
化学構造式	レボセチリジン塩酸塩 	フェキソフェナジン塩酸塩 
剤形・含量	[フィルムコーティング錠] ザイザル錠 5mg : 1 錠中にレボセチリジン塩酸塩 5mg を含有 [シロップ剤] ザイザルシロップ 0.05% : 1mL 中にレボセチリジン塩酸塩 0.5mg を含有	[フィルムコート錠] アレグラ錠 30mg : 1 錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 30mg 含有 アレグラ錠 60mg : 1 錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 含有 [素錠 (口腔内崩壊錠)] アレグラ OD 錠 60mg : 1 錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 含有 [ドライシロップ剤] アレグラドライシロップ 5% : 1g 中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 50mg 含有
効能・効果	[成人] アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 [小児] 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	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、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)	日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)
用法・用量	ザイザル錠 5mg 〔成人〕 通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として 1 回 5mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 10mg とする。 〔小児〕 通常、7 歳以上 15 歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として 1 回 2.5mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 ザイザルシロップ 0.05% 〔成人〕 通常、成人には 1 回 10mL（レボセチリジン塩酸塩として 5mg）を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 20mL（レボセチリジン塩酸塩として 10mg）とする。 〔小児〕 通常、6 ヶ月以上 1 歳未満の小児には 1 回 2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25mg）を 1 日 1 回経口投与する。 通常、1 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 通常、7 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回 5mL（レボセチリジン塩酸塩として 2.5mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。	アレグラ錠 30mg／60mg アレグラ OD 錠 60mg 通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。 通常、7 歳以上 12 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 2 回、12 歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。 アレグラドライシロップ 5% 〔成人〕 通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg（ドライシロップとして 1.2g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 〔小児〕 通常、12 歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg（ドライシロップとして 1.2g）、7 歳以上 12 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30mg（ドライシロップとして 0.6g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 通常、2 歳以上 7 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30mg（ドライシロップとして 0.6g）、6 ヶ月以上 2 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 15mg（ドライシロップとして 0.3g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキンジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕 (2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕 (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 眠気を催すことがあるので、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十分注意すること。 (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)	日本薬局方 フェキシソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)																								
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テオフィリン</td><td>セチリジン^{注1)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。</td><td>機序は明らかではないが、セチリジン^{注1)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。</td></tr> <tr> <td>リトナビル</td><td>セチリジン^{注1)} 塩酸塩との併用により、セチリジン^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。</td><td>リトナビルによりセチリジン^{注1)} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。</td></tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 アルコール</td><td>中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。</td><td>中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。</td></tr> <tr> <td>ピルシカイニド塩酸塩水和物</td><td>セチリジン^{注1)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。</td><td>機序は明らかではない。</td></tr> </tbody> </table> 注1) ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テオフィリン	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。	リトナビル	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^{注1)} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。	中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。	ピルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。	2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）</td><td>本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 【【薬物動態】の項参照】</td><td>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td></tr> <tr> <td>エリスロマイシン</td><td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【【薬物動態】の項参照】</td><td>P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 【【薬物動態】の項参照】	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。	エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【【薬物動態】の項参照】	P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
テオフィリン	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。																								
リトナビル	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^{注1)} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。																								
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。																								
ピルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 【【薬物動態】の項参照】	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。																								
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【【薬物動態】の項参照】	P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。																								
	4. 副作用 ザイザル錠 5mg レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。 ＜レボセチリジン塩酸塩の海外における試験＞ 〔成人〕 アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5mg を投与した総調査症例 1292 例中 207 例（16.0%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 67 例（5.2%）、頭痛 42 例（3.3%）、疲労 39 例（3.0%）であった。（承認時） ＜セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査＞ 〔成人〕 セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査 1396 例中 189 例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1396 例中 140 例（10.0%）にみられ、主なものは眠気 84 例（6.0%）、倦怠感 12 例（0.9%）、口渇 9 例（0.6%）、嘔気 7 例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇 1.4%（17/1182 例）、ALT（GPT）上昇 1.5%（18/1181 例）、好酸球増多 0.8%（9/1114 例）、総ビリルビン上昇 0.5%（6/1133 例）であった。	3. 副作用 アレグラ錠 30mg／60mg アレグラ OD 錠 60mg 〔成人〕 国内・外の臨床試験において、総症例 6,809 例（国内 1,060 例、海外 5,749 例）中、1,093 例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛 310 例（4.6%）、眠気 158 例（2.3%）、嘔気 83 例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時） 使用成績調査及び特別調査において、総症例 3,876 例中、61 例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 19 例（0.5%）、腹痛 8 例（0.2%）、めまい、倦怠感各 5 例（各 0.1%）等であった。（再審査終了時） 〔小児〕 国内臨床試験において、総症例 158 例中、13 例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 5 例（3.2%）、ALT（GPT）上昇 3 例（1.9%）、γ-GTP 上昇 2 例（1.3%）、喘息増悪 2 例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時） 使用成績調査において、総症例 3,313 例中、23 例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 6 例（0.18%）、腹痛 2 例（0.06%）、胃腸炎 2 例（0.06%）等であった。 4 週間を超える長期投与症例 174 例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総																								

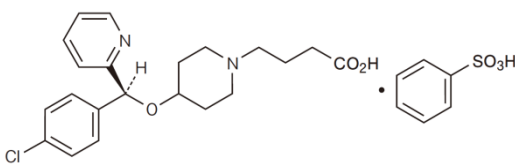
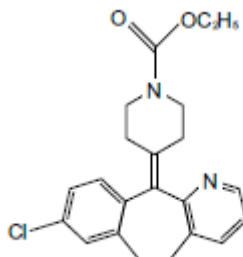
一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)	日本薬局方 フェキシソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)
	成人を対象とした市販後の使用成績調査 5759 例（小児 163 例を含む）中 207 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件（2.6%）、倦怠感 9 件（0.2%）、口渇 9 件（0.2%）、浮動性めまい 8 件（0.1%）、頭痛 6 件（0.1%）等であった。（セチリジン塩酸塩の再審査終了時） 〔小児〕 セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇 8 例（1.3%）、眠気 6 例（1.0%）であった。 ザイザルシロップ 0.05% レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーである。国内の成人において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。 ＜レボセチリジン塩酸塩の海外における試験＞ 〔成人〕 アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした 9 つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5mg を投与した総調査症例 1292 例中 207 例（16.0%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 67 例（5.2%）、頭痛 42 例（3.3%）、疲労 39 例（3.0%）であった。（ザイザル錠承認時） ＜レボセチリジン塩酸塩の国内における試験＞ 〔小児〕 生後 6 ヶ月以上 2 歳未満のアレルギー性鼻炎又は皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児を対象とした臨床試験 60 例中、副作用は認められなかった。（承認時） ＜セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査＞ 〔成人〕 セチリジン塩酸塩錠の承認時までの成人を対象とした調査 1396 例中 189 例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1396 例中 140 例（10.0%）にみられ、主なものは眠気 84 例（6.0%）、倦怠感 12 例（0.9%）、口渇 9 例（0.6%）、嘔気 7 例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇 1.4%（17/1182 例）、ALT（GPT）上昇 1.5%（18/1181 例）、好酸球増多 0.8%（9/1114 例）、総ビリルビン上昇 0.5%（6/1133 例）であった。 成人を対象とした市販後の使用成績調査 5759 例（小児 163 例を含む）中 207 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件（2.6%）、倦怠感 9 件（0.2%）、口渇 9 件（0.2%）、浮動性めまい 8 件（0.1%）、頭痛 6 件（0.1%）等であった。（セチリジン塩酸塩の再審査終了時） 〔小児〕 セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇 8 例（1.3%）、眠気 6 例（1.0%）であった。 ザイザル錠 5mg (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注2)}）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわ	症例 304 例中、10 例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇 5 例（1.6%）、ALT（GPT）上昇 2 例（0.7%）等であった。（再審査終了時） なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、成人の効能・効果追加承認時までの国内外の臨床試験、小児の用法・用量追加承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）の結果を合わせて算出した。 アレグラドライシロップ 5% 〔小児〕 ドライシロップ剤の国内臨床試験において、総症例 212 例中、2 例（0.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、眠気 1 例（0.5%）、白血球減少 1 例（0.5%）であった。（承認時） 錠剤の国内臨床試験において、総症例 158 例中、13 例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 5 例（3.2%）、ALT（GPT）上昇 3 例（1.9%）、γ-GTP 上昇 2 例（1.3%）、喘息増悪 2 例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時） 錠剤の使用成績調査において、総症例 3,313 例中、23 例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 6 例（0.18%）、腹痛 2 例（0.06%）、胃腸炎 2 例（0.06%）等であった。4 週間を超える長期投与症例 174 例において副作用は認められなかった。 製造販売後臨床試験において、総症例 304 例中、10 例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇 5 例（1.6%）、ALT（GPT）上昇 2 例（0.7%）等であった。（再審査終了時） 〔成人〕 錠剤の国内・外の臨床試験において、総症例 6,809 例（国内 1,060 例、海外 5,749 例）中、1,093 例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛 310 例（4.6%）、眠気 158 例（2.3%）、嘔気 83 例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時） 錠剤の使用成績調査及び特別調査において、総症例 3,876 例中、61 例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 19 例（0.5%）、腹痛 8 例（0.2%）、めまい、倦怠感各 5 例（各 0.1%）等であった。（再審査終了時） アレグラ錠 30mg/60mg アレグラ OD 錠 60mg (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることが

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)	日本薬局方 フェキシソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)																																
	れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 痙攣（頻度不明^{注2)}）：異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明^{注2)}）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少（頻度不明^{注2)}）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。 ザイザルシロップ 0.05% (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注2)}）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 痙攣（頻度不明^{注2)}）：異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明^{注2)}）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少（頻度不明^{注2)}）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、倦怠感</td><td>頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感</td><td>不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、</td></tr></table>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、	あるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注)}）AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 無顆粒球症（頻度不明^{注)}）、白血球減少（0.2%）、好中球減少（0.1%未満） 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。 アレグラドライシロップ 5% (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}） ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注1)}） AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 無顆粒球症（頻度不明^{注1)}）、白血球減少（0.2%^{注2)}）、好中球減少（0.1%未満^{注2)}） 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注1) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。 注2) 発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。 アレグラ錠 30mg／60mg アレグラ OD 錠 60mg (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>頻度不明^{注3)}</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏</td><td>悪夢、睡眠障害、しびれ感</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良</td><td>便秘</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>血管浮腫</td><td>そう痒</td><td>蕁麻疹、潮紅、発疹</td></tr><tr><td>肝臓^{注2)}</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓・泌尿器</td><td>排尿困難</td><td></td><td>頻尿</td></tr></table>		頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感	消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘	過敏症 ^{注1)}	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹	肝臓 ^{注2)}		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇		腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																															
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、																															
	頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満																															
精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感																															
消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘																															
過敏症 ^{注1)}	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹																															
肝臓 ^{注2)}		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇																																
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿																															

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)				日本薬局方 フェキシソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)			
				幻覚、自殺念慮、失神、健忘 ^{注3)} 、不随意運動 ^{注3)} 、意識消失 ^{注3)}	循環器			動悸、血圧上昇
	消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進	その他			呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常
	循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック ^{注3)} 、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍 ^{注3)} 、心房細動）		注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 注3) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。			
	血液	好酸球增多 ^{注3)}	好中球減少、リンパ球增多 ^{注3)} 、白血球增多、白血球減少、単球增多 ^{注3)} 、血小板増加 ^{注3)} 、血小板減少 ^{注3)}		アレグラドライシロップ 5% (2) その他の副作用			
	過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹		頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満 ^{注4)}	0.1%未満 ^{注4)}
	眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作 ^{注3)}	精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感
	肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	AI-P 上昇		消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘
	腎臓・泌尿器		尿蛋白 ^{注3)} 、BUN 上昇、尿糖 ^{注3)} 、ウロビリノーゲンの異常 ^{注3)} 、頻尿、血尿 ^{注3)}	排尿困難、尿閉、遺尿 ^{注3)}	過敏症 ^{注1)}	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹
	その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難	肝臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
					腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
注3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。					循環器			動悸、血圧上昇
					その他			呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常
					注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 注3) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。 注4) 発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。			

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)	日本薬局方 フェキシソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)
	5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔セチリジン^{注1} 塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕 注1) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。 7. 小児等への投与 ザイザル錠 5mg 低出生体重児、新生児、乳児又は7歳未満の小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。 ザイザルシロップ 0.05% 低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。 8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。 9. 過量投与 徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。 処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。 10. 適用上の注意 ザイザル錠 5mg 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	4. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合があるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 6. 小児等への投与 アレグラ錠 30mg/60mg アレグラ OD 錠 60mg 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕 アレグラドライシロップ 5% 低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。 8. 過量投与 アレグラ錠 30mg/60mg アレグラ OD 錠 60mg 過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。 アレグラドライシロップ 5% 過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及びその後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。 9. 適用上の注意 アレグラ錠 30mg/60mg アレグラ OD 錠 60mg (1) アレグラ錠 30mg、錠 60mg 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) アレグラ OD 錠 60mg 1) 薬剤交付時：以下の点について、指導すること。 a. ブリスターシートから取り出して服用すること。

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)	日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)
		〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 b. ブリスターシートからの取り出しは、裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤を取り出すこと。OD 錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。 c. 欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。 d. 吸湿性を有するため、服用直前にブリスターシートから取り出すこと。 2) 服用時： a. 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 b. 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。 アレグラドライシロップ 5% 調製時：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。
添付文書 作成年月日	ザイザル錠 5mg： 2015 年 2 月改訂（第 5 版） ザイザルシロップ 0.05%： 2015 年 3 月改訂（第 2 版）	アレグラ錠 30 mg／60mg、OD 錠 60mg： 2013 年 5 月改訂（第 16 版） アレグラドライシロップ 5%： 2015 年 10 月改訂（第 2 版）

一般的名称	日本薬局方 ベポタスチンベシル酸塩 (bepotastine besilate)	ロラタジン (Loratadine)
販売名	タリオン錠 5mg、タリオン錠 10mg タリオン OD 錠 5mg、タリオン OD 錠 10mg	クラリチン錠 10mg クラリチンレディタブ錠 10mg クラリチンドライシロップ 1%
会社名	田辺三菱製薬株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	タリオン錠 5mg/10mg：2000 年 7 月 3 日 タリオン OD 錠 5mg/10mg：2007 年 3 月 14 日	クラリチン錠 10mg：2002 年 7 月 5 日 クラリチンレディタブ錠 10mg：2004 年 2 月 27 日 クラリチンドライシロップ 1%：2007 年 10 月 19 日
再審査年月日	タリオン錠 5mg/10mg：2010 年 6 月 29 日 タリオン OD 錠 5mg/10mg：該当しない。	2014 年 3 月 24 日（成人） 2015 年 9 月 17 日（小児）
規制区分	処方箋医薬品	該当しない
化学構造式	ベポタスチンベシル酸塩 	ロラタジン 
剤形・含量	[フィルムコーティング錠] タリオン錠 5mg：1 錠中に日局ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有 タリオン錠 10mg：1 錠中に日局ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有 [素錠（口腔内崩壊錠）] タリオン OD 錠 5mg：1 錠中に日局ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有 タリオン OD 錠 10mg：1 錠中に日局ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有	[素錠] クラリチン錠 10mg：1 錠中にロラタジン 10mg 含有 [素錠（口腔内速溶錠）] クラリチンレディタブ錠 10mg：1 錠中にロラタジン 10mg 含有 [ドライシロップ剤] クラリチンドライシロップ 1%：1g 中にロラタジン 10mg 含有
効能・効果	〈成人〉 アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症） 〈小児〉 アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う瘙痒	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・用量	〈成人〉 通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 〈小児〉 通常、7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。	クラリチン錠 10mg クラリチンレディタブ錠 10mg 成人：通常、ロラタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 小児：通常、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。 クラリチンドライシロップ 1% 成人：通常、ロラタジンとして 1 回 10mg（ドライシロップとして 1g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 小児：通常、3 歳以上 7 歳未満の小児にはロラタジンとして 1 回 5mg（ドライシロップとして 0.5g）、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10mg（ドライシロップとして 1g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。
禁忌（次の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度を上昇させることがある。また、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕

一般的名称	日本薬局方 ベポタスチンベシル酸塩 (bepotastine besilate)	ロラタジン (Loratadine)						
	低用量（例えば1回量5mg）から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。] 2. 重要な基本的注意 1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[「臨床成績」の項2参照] 2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。 3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 4) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	(2) 腎障害のある患者 [ロラタジン及び活性代謝物descarboethoxyloratadine (DCL) の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 (【薬物動態】の項参照)] (3) 高齢者 (「高齢者への投与」及び【薬物動態】の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。						
		3. 相互作用 ロラタジンから活性代謝物 (DCL) への代謝に CYP3A4 及び CYP2D6 の関与が確認されている。 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="890 920 1401 1406"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン、シメチジン</td><td>ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。(【薬物動態】の項参照)</td><td>薬物代謝酵素 (CYP3A4、CYP2D6) 阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物 (DCL) への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[活性代謝物 (DCL) の血漿中濃度が上昇する機序は不明]</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン、シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。(【薬物動態】の項参照)	薬物代謝酵素 (CYP3A4、CYP2D6) 阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物 (DCL) への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[活性代謝物 (DCL) の血漿中濃度が上昇する機序は不明]
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
エリスロマイシン、シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。(【薬物動態】の項参照)	薬物代謝酵素 (CYP3A4、CYP2D6) 阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物 (DCL) への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[活性代謝物 (DCL) の血漿中濃度が上昇する機序は不明]						
	3. 副作用 タリオン錠 5mg/10mg (成人) 臨床試験 (治験) : 総症例 1,446 例中、副作用が報告されたのは 137 例 (9.5%) であり、その主なものは、眠気 83 件 (5.7%)、口渇 16 件 (1.1%)、悪心 12 件 (0.8%)、胃痛 7 件 (0.5%)、下痢 7 件 (0.5%)、胃部不快感 6 件 (0.4%)、倦怠感 4 件 (0.3%)、嘔吐 4 件 (0.3%) 等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例 1,225 例中 64 例 (5.2%) で、主なものは、ALT (GPT) 上昇 1,209 例中 25 件 (2.1%)、尿潜血 1,020 例中 11 件 (1.1%)、γ-GTP 上昇 1,130 例中 10 件 (0.9%)、AST (GOT) 上昇 1,210 例中 8 件 (0.7%) 等であった。 使用成績調査 (承認時～再審査期間終了時) : 総症例 4,453 例中、副作用が報告されたのは 89 例 (2.0%) であり、その主なものは、眠気 59 件 (1.3%) 等であった。	4. 副作用 クラリチン錠 10mg クラリチンレディタブ錠 10mg (成人) 承認時までの臨床試験で、副作用は 1,653 例中 173 例 (10.5%) に認められた。主なものは、眠気 105 件 (6.4%)、倦怠感 23 件 (1.4%)、腹痛 15 件 (0.9%)、口渇 15 件 (0.9%)、嘔気・嘔吐 9 件 (0.5%) であった。 また、臨床検査値の異常変動は 1,482 例中 72 例 (4.9%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 13 件 (0.9%)、AST (GOT) 上昇 10 件 (0.7%) であった。 製造販売後調査 (使用成績調査及び特別調査) では 7,049 例中 110 例 (1.6%) に副作用が認められた。主なものは、眠気 52 件 (0.7%)、腹痛 7 件 (0.1%)、口渇 6 件 (0.1%)、便秘 5 件 (0.1%) であった。 [再審査終了時] ※製造販売後臨床試験では 104 例中 5 例 (4.8%) に副作用が認められた。主なものは、眠気 2 件 (1.9%) であった。 [再審査終了時]						

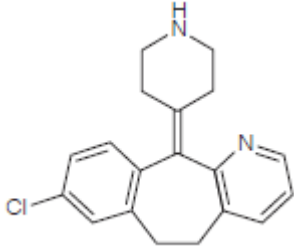
一般的名称	日本薬局方　ベポタスチンベシル酸塩 (bepotastine besilate)	ロラタジン (Loratadine)																																
	〈小児〉 小児特定使用成績調査：小児患者（5 歳以上～15 歳未満）1,316 例中、副作用が報告されたのは 14 例（1.1%）であり、その主なものは眠気 5 件（0.4%）、口渇 2 件（0.2%）、蕁麻疹 2 件（0.2%）等であった。 臨床試験（治験）：第Ⅲ相試験における小児患者（7 歳以上 15 歳以下）615 例中、副作用が報告されたのは 14 例（2.3%）であった。その主なものは、眠気 5 件（0.8%）、肝機能検査異常 2 件（0.3%）、AST（GOT）上昇 2 件（0.3%）等であった。 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度 種類</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多</td><td></td></tr><tr><td>精神 神経系</td><td>眠気、倦怠感</td><td>頭痛、頭重感、めまい</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢</td><td>口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛</td><td>便秘</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>腫脹、蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇</td><td>LDH、総ビリルビンの上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>尿潜血</td><td>尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン</td><td>尿量減少、排尿困難、尿閉</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>月経異常</td><td>浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常</td></tr></table> タリオン OD 錠 5mg／10mg 〈成人〉 臨床試験（治験〔普通錠〕）：総症例 1,446 例中、副作用が報告されたのは 137 例（9.5%）であり、その主なものは、眠気 83 件（5.7%）、口渇 16 件（1.1%）、悪心 12 件（0.8%）、胃痛 7 件（0.5%）、下痢 7 件（0.5%）、胃部不快感 6 件（0.4%）、倦怠感 4 件（0.3%）、嘔吐 4 件（0.3%）等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例 1,225 例中 64 例（5.2%）で、主なものは、ALT（GPT）上昇 1,209 例中 25 件（2.1%）、尿潜血 1,020 例中 11 件（1.1%）、γ-GTP 上昇 1,130 例中 10 件（0.9%）、AST（GOT）上昇 1,210 例中 8 件（0.7%）等であった。 使用成績調査〔普通錠〕（承認時～再審査期間終了時）：総症例 4,453 例中、副作用が報告されたのは 89 例（2.0%）であり、その主なものは、眠気 59 件（1.3%）等であった。 〈小児〉 小児特定使用成績調査〔普通錠〕：小児患者（5 歳以上～15 歳未満）1,316 例中、副作用が報告されたのは 14 例（1.1%）であり、その主なものは眠気 5 件（0.4%）、	頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多		精神 神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい		消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘	過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹		肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇		腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉	その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常	〈小児〉 用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中 10 例（5.1%）に認められた。主なものは、眠気 7 件（3.6%）、腹痛 2 件（1.0%）であった。また、臨床検査値の異常変動は 197 例中 6 例（3.0%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 2 件（1.0%）、AST（GOT）上昇 2 件（1.0%）であった。 ※特定使用成績調査では 774 例中 6 例（0.8%）に副作用が認められた。主なものは、発疹 2 件（0.3%）であった。[再審査終了時] ※製造販売後臨床試験では 157 例中 6 例（3.8%）に副作用が認められた。主なものは、白血球増多 2 件（1.3%）であった。[再審査終了時] クラリチンドライシロップ 1% 〈成人〉 クラリチン錠 10mg 承認時までの臨床試験で、副作用は 1,653 例中 173 例（10.5%）に認められた。主なものは、眠気 105 件（6.4%）、倦怠感 23 件（1.4%）、腹痛 15 件（0.9%）、口渇 15 件（0.9%）、嘔気・嘔吐 9 件（0.5%）であった。また、臨床検査値の異常変動は 1,482 例中 72 例（4.9%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 13 件（0.9%）、AST（GOT）上昇 10 件（0.7%）であった。 ※製造販売後調査（使用成績調査及び特別調査）では 7,049 例中 110 例（1.6%）に副作用が認められた。主なものは、眠気 52 件（0.7%）、腹痛 7 件（0.1%）、口渇 6 件（0.1%）、便秘 5 件（0.1%）であった。[再審査終了時] ※製造販売後臨床試験では 104 例中 5 例（4.8%）に副作用が認められた。主なものは、眠気 2 件（1.9%）であった。[再審査終了時] 〈小児〉 承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中 10 例（5.1%）に認められた。主なものは、眠気 7 件（3.6%）、腹痛 2 件（1.0%）であった。また、臨床検査値の異常変動は 197 例中 6 例（3.0%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 2 件（1.0%）、AST（GOT）上昇 2 件（1.0%）であった。 ※特定使用成績調査では 774 例中 6 例（0.8%）に副作用が認められた。主なものは、発疹 2 件（0.3%）であった。[再審査終了時] ※製造販売後臨床試験では 157 例中 6 例（3.8%）に副作用が認められた。主なものは、白血球増多 2 件（1.3%）であった。[再審査終了時]
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																															
血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多																																
精神 神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい																																
消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘																															
過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹																																
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇																																
腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉																															
その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常																															

一般的名称	日本薬局方　ベポタスチンベシル酸塩 (bepotastine besilate)	ロラタジン (Loratadine)																																
	口渇 2 件（0.2%）、蕁麻疹 2 件（0.2%）等であった。 臨床試験（治験〔普通錠〕）：第Ⅲ相試験における小児患者（7 歳以上 15 歳以下）615 例中、副作用が報告されたのは 14 例（2.3%）であった。その主なものは、眠気 5 件（0.8%）、肝機能検査異常 2 件（0.3%）、AST（GOT）上昇 2 件（0.3%）等であった。 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度 種類</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多</td><td></td></tr><tr><td>精神 神経系</td><td>眠気、倦怠感</td><td>頭痛、頭重感、めまい</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢</td><td>口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛</td><td>便秘</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>腫脹、蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇</td><td>LDH、総ビリルビンの上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>尿潜血</td><td>尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン</td><td>尿量減少、排尿困難、尿閉</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>月経異常</td><td>浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常</td></tr></table>	頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多		精神 神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい		消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘	過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹		肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇		腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉	その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）： ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) てんかん（頻度不明）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。 3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																															
血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多																																
精神 神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい																																
消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘																															
過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹																																
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇																																
腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉																															
その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常																															

一般的名称	日本薬局方　ベポタスチンベシル酸塩 (bepotastine besilate)	ロラタジン (Loratadine)				
		(2)　その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。				
			1% 以上	0.1～1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明
		精神 神経系	眠気	倦怠感、め まい、頭痛		
		呼吸器			咽頭痛、 鼻 の 乾 燥感	
		消化器		腹痛、口渇、 嘔気・嘔吐	下 痢 、 便 秘 、 口 唇 乾 燥 、 口 内炎	胃炎
		過敏症		発疹	蕁麻疹、 紅斑、そ う痒	発赤
		皮膚				脱毛
		肝臓		AST（GOT） 上 昇、ALT （GPT）上 昇、ビリルビ ン値上昇、 Al-P 上昇、 γ-GTP 上昇		
		腎臓		蛋 白 尿 、 BUN 上昇		尿閉
		循環器			動 悸 、 頻脈	
		血液		好酸球増多、 白血球減少、 好中球減少、 単球増多、リン パ球減少、 白血球増多、 リンパ球増 多、ヘマトク リット減少、 ヘモグロビン 減少、好塩基 球増多、血小 板減少、好中 球増多		
		その他		尿糖	眼 球 乾 燥鳴、難 聴、ほて り、浮腫 (顔面・四 肢)、味 覚障害、 月 経 不 順、胸部 不快感	不正 子宮 出血 、胸 痛
	4.　高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。	5.　高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。（【薬物動態】の項参照）				
	5.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の	6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められないが、ラ				

一般的名称	日本薬局方 ベポタスチンベシル酸塩 (bepotastine besilate)	ロラタジン (Loratadine)
	投与に関する安全性は確立しておらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている。] 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]	ットで胎児への移行が報告されている。 (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。(【薬物動態】の項参照)]
	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	7. 小児等への投与 クラリチン錠 10mg クラリチンレディタブ錠 10mg (1) 3歳以上7歳未満の小児に対しては、ロラタジンドライシロップ1%を投与すること。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] クラリチンドライシロップ 1% 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
		8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。
		9. 過量投与 徴候、症状:海外において、過量投与(40mg から 180mg)により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。 処 置:一般的な薬物除去法(胃洗浄、活性炭投与等)により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去できない。
	7. 適用上の注意 タリオン錠 5mg/10mg 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] タリオン OD 錠 5mg/10mg (1) 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時 1) 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させると唾液のみで崩壊するので、水なしで服用することが可能である。また、水で服用することも可能である。 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。	10. 適用上の注意 クラリチン錠 10mg 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] クラリチンレディタブ錠 10mg 1) 薬剤交付時: 以下の点について指導すること。 a. ブリスターシートから取り出して服用すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] b. 吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。 c. ブリスターシートからの取り出しは、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。レディタブ錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。 2) 服用時: 舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ(水なし)で服用可能である。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。 クラリチンドライシロップ 1% 調製時: 用時調製して用いる製剤であるため、調製後は速やかに使用すること。

一般的名称	日本薬局方 ベポタスチンベシル酸塩 (bepotastine besilate)	ロラタジン (Loratadine)
添付文書 作成年月日	タリオン錠 5mg/10mg : 2015 年 5 月改訂 (第 14 版) D5 タリオン OD 錠 5mg/10mg : 2015 年 5 月改訂 (第 6 版) D4	クラリチン錠 10mg/クラリチンレディタブ錠 10mg : 2017 年 1 月改訂 (第 16 版) クラリチンドライシロップ 1% : 2017 年 1 月改訂 (第 9 版)

一般的名称	デスロラタジン (Desloratadine)						
販売名	デザレックス錠 5mg						
会社名	MSD 株式会社						
承認年月日	2016 年 9 月 28 日						
再審査年月日	該当しない						
規制区分	処方箋医薬品						
化学構造式	デスロラタジン 						
剤形・含量	[フィルムコーティング錠] 1 錠中にデスロラタジン 5mg 含有						
効能・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・用量	通常、12 歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与する。						
禁忌（次の患者には投与しないこと）	本剤の成分又はロラタジンに対し過敏症の既往歴のある患者						
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 腎障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）						
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。						
	3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="336 1713 847 1924"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン</td><td>デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。（「薬物動態」の項参照）</td><td>機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン	デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。（「薬物動態」の項参照）
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
エリスロマイシン	デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。（「薬物動態」の項参照）	機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。					

一般的名称	デスロラタジン (Desloratadine)																					
	4. 副作用 アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした国内第Ⅲ相試験において、505 例中 20 例（4.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 5 例（1.0%）、白血球数増加 3 例（0.6%）、血中コレステロール増加 2 例（0.4%）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) てんかん（頻度不明）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれることがあるので、使用に際しては十分な問診を行うこと。 3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>2%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>傾眠</td><td>頭痛、精神運動亢進</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>頻脈、動悸</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>口内乾燥</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td></tr><tr><td>その他</td><td>白血球数増加、血中コレステロール増加</td><td></td></tr></table> 注) 海外での自発報告又は海外での臨床試験で認められた副作用のため頻度不明		2%未満	頻度不明 ^{注)}	神経系障害	傾眠	頭痛、精神運動亢進	心臓障害		頻脈、動悸	胃腸障害		口内乾燥	皮膚及び皮下組織障害		発疹	一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	その他	白血球数増加、血中コレステロール増加	
	2%未満	頻度不明 ^{注)}																				
神経系障害	傾眠	頭痛、精神運動亢進																				
心臓障害		頻脈、動悸																				
胃腸障害		口内乾燥																				
皮膚及び皮下組織障害		発疹																				
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労																				
その他	白血球数増加、血中コレステロール増加																					
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。																					
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤の動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていないが、ロラタジンを投与したラットの試験でデスロラタジンの胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ロラタジンの臨床試験で、デスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されている。〕																					

一般的名称	デスロラタジン (Desloratadine)
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。
	9. 過量投与 過量投与が起きた場合は、一般的な薬物除去法により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去されない。
	10. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
添付文書 作成年月日	2016年9月作成（第1版）

目次

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	効能又は効果及びその設定根拠	3
1.8.2	用法及び用量及びその設定根拠	4
1.8.3	使用上の注意（案） 及びその設定根拠	5

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
CU	Chronic Urticaria	慢性蕁麻疹
PAR	Perennial Allergic Rhinitis	通年性アレルギー性鼻炎
SAR	Seasonal Allergic Rhinitis	季節性アレルギー性鼻炎

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果及びその設定根拠

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

ルパタジン 10 又は 20 mg を 12 歳以上の小児を含む日本人 SAR 患者（試験番号 TK-041-0101）又は CU 患者（試験番号 TK-041-0201）に対し、1 日 1 回、2 週間投与した場合、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果（主要評価項目として、SAR 患者では総鼻症状スコア、CU 患者では総そう痒スコア）を示した。

また、12 歳以上の小児を含む日本人 PAR 患者（試験番号 TK-041-0102）又は皮膚疾患に伴うそう痒患者（試験番号 TK-041-0202）に対し、ルパタジン 1 日 1 回 10 mg を開始用量とした長期投与試験においても最長 52 週間までの持続的な症状の改善効果を認めた（主要評価項目として、PAR 患者では総鼻症状スコア、皮膚疾患に伴うそう痒患者では総そう痒スコア）。

以上より、ルパタジンの効能又は効果（案）を、「アレルギー性鼻炎、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」とした。

1.8.2 用法及び用量及びその設定根拠

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 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。

日本人の皮膚疾患に伴うそう痒患者（試験番号 TK-041-0202）におけるルパタジン 1 日 1 回 10 mg、投与 2 週間後の薬物動態は、小児（12 歳～17 歳）と成人との間に顕著な差は認められず、日本人 SAR 患者（試験番号 TK-041-0101）、PAR 患者（試験番号 TK-041-0102）、CU 患者（試験番号 TK-041-0201）及び皮膚疾患に伴うそう痒患者（試験番号 TK-041-0202）に対する有効性、安全性についても薬物動態と同様に小児と成人との間に顕著な差はなかった。

ルパタジン 10 又は 20 mg を 12 歳以上の小児を含む日本人 SAR 患者に対し 1 日 1 回、2 週間投与した試験（試験番号 TK-041-0101）において、重症度が最も高い区分である総鼻症状スコアのベースライン値区分 14 以上の患者で 10 mg に比べて 20 mg において有意な改善が認められた。また、ルパタジン 10 又は 20 mg を 12 歳以上の小児を含む日本人 CU 患者に対し 1 日 1 回、2 週間投与した試験（試験番号 TK-041-0201）において、CU 患者では抗ヒスタミン薬（内服）の増量、複数併用等、前治療薬を通常用量でコントロールできていなかった患者において、10 mg に比べて 20 mg において改善した傾向が認められた。

さらに、12 歳以上の小児を含む日本人 PAR 患者（試験番号 TK-041-0102）又は皮膚疾患に伴うそう痒患者（試験番号 TK-041-0202）に対し、ルパタジン 1 日 1 回 10 mg を開始用量とした長期投与試験（最長 52 週間）において、10 mg では十分な効果が得られていない患者については、症状に応じて、20 mg に増量することで本剤に期待される臨床上の効果をを得ることができるものと考えられた。

安全性に関しては、国内臨床試験において比較的良好に見られた副作用は傾眠で、いずれも Grade 2 以下であり、ほとんどが Grade 1 であった。副作用の発現傾向に、ルパタジン 10 mg 投与被験者とルパタジン 20 mg 投与被験者では違いは見られなかった。海外臨床試験において報告された副作用は、ルパタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群を比較した場合、後者の発現率が高かったが、副作用の発現に関して用量反応性を評価することは困難であった。副作用の多くは中等度以下であり、重篤な副作用はわずかで、重篤症例の半数は無症候性の臨床検査値異常であった。

以上の成績を総合的に判断し、ルパタジンの申請用法及び用量は、海外承認用法及び用量と同一の 1 日 1 回、10 mg とした。また、症状に応じて、20 mg までの増量を可能とした。小児（12 歳～17 歳）での用量も成人と同様とした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症のある患者	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 類薬の記載を参考に、一般的な注意喚起として設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〕 (2) 腎障害のある患者〔活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能に障害のある患者では、血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。 (2) 本剤代謝物は、主に腎から排泄されるため、腎機能に障害のある患者では、血漿中濃度が上昇する可能性があるため設定した。 (3) 高齢者では一般に生理機能が低下していること等から設定した¹⁾。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。 (3) 眠気を催すことがあるので、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従事させないよう十分注意すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 季節性の疾患患者に投与する際の注意事項として、アレルギー疾患治療ガイドライン（1995）及び鼻アレルギー診療ガイドライン（2016）並びに類薬の記載を参考に設定した^{2)、3)}。 (2) 本剤は長期にわたり投与される可能性があるが、効果が認められないまま漫然と長期投与が行われることのないよう類薬同様設定した。 (3) 海外臨床試験において中枢抑制作用や視機能の低下等が、また、国内臨床試験において傾眠が認められていることから、類薬の記載も参考に設定した。^{4)、5)、6)}

使用上の注意（案）	設定根拠											
3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ケトコナゾール等</td><td>併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。</td><td rowspan="2">CYP3A4阻害により本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>グレープフルーツジュースとの同時摂取により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。</td></tr><tr><td>アルコール</td><td>中枢神経系に影響を与える可能性があるため、アルコールと併用する際は注意すること。</td><td>中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ケトコナゾール等	併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	CYP3A4阻害により本剤の代謝が阻害される。	グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュースとの同時摂取により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、アルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。	3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される^{7), 8)}。 ・ CYP3A4 阻害剤、グレープフルーツジュース 本剤は主に CYP3A4 により代謝されることから、CYP3A4 の阻害作用が知られているグレープフルーツや薬剤等の併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるため注意を要することから設定した^{9), 10), 11)}。 ・ アルコール 本剤 20 mg とアルコールを併用した海外臨床試験で有意な認知機能及び精神運動機能の抑制が認められたことから設定した¹²⁾。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ケトコナゾール等	併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	CYP3A4阻害により本剤の代謝が阻害される。										
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュースとの同時摂取により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。											
アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、アルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。										
4. 副作用 国内臨床試験において 1059 例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現例は 135 例（発現率 12.7%）で、158 件であった。主な副作用は眠気 98 例（9.3%）、口渇 7 例（0.7%）、倦怠感 6 例（0.6%）、ALT（GPT）上昇 5 例（0.5%）、AST（GOT）上昇 5 例（0.5%）、尿糖 4 例（0.4%）、尿蛋白 4 例（0.4%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) てんかん（頻度不明^{注)}）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれることがあるので、使用に際しては十分な問診を行うこと。 3) 痙攣（頻度不明^{注)}）：痙攣があらわれること	4.副作用 国内臨床試験で集積された副作用の発現頻度（試験終了時）を記載した。 (1) 重大な副作用 1) 本剤の投与対象となる患者がアレルギー性疾患を有する患者であること等を踏まえ、本剤投与に関連して強いアレルギー症状としてショック、アナフィラキシーを発現する可能性があることや海外において市販後の自発報告で報告があること及び類薬の記載を参考に設定した。 2)、3) てんかん、痙攣については、											

使用上の注意（案）	設定根拠																																																		
があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注)}）:AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気 (9.3%)</td><td>倦怠感</td><td>頭痛、しびれ感、めまい</td><td>注意力障害、疲労、無力症、易刺激性</td></tr><tr><td>呼吸器系</td><td></td><td></td><td></td><td>口腔咽頭痛、鼻乾燥、鼻出血、咽頭炎、咽喉乾燥、鼻炎、咳嗽</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>口渇、便秘</td><td>下痢、腹部不快感、口内乾燥</td><td>悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、食欲亢進</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td></td><td>動悸、頻脈</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>リンパ球形態異常、白血球数増加</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹、浮腫（顔面、手足等）</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td><td>Al-P 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎・泌尿器</td><td></td><td>尿蛋白、尿糖、尿中ウロビリノーゲン異常、血尿</td><td>BUN 上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>CPK 上昇</td><td>筋痙縮</td><td>関節痛、体重増加、筋肉痛、背部痛、発熱</td></tr></table> 注) 海外のみで認められている副作用のため頻度不明。		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}	精神神経系	眠気 (9.3%)	倦怠感	頭痛、しびれ感、めまい	注意力障害、疲労、無力症、易刺激性	呼吸器系				口腔咽頭痛、鼻乾燥、鼻出血、咽頭炎、咽喉乾燥、鼻炎、咳嗽	消化器		口渇、便秘	下痢、腹部不快感、口内乾燥	悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、食欲亢進	循環器				動悸、頻脈	血液			リンパ球形態異常、白血球数増加		過敏症			発疹、浮腫（顔面、手足等）	蕁麻疹	肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇		腎・泌尿器		尿蛋白、尿糖、尿中ウロビリノーゲン異常、血尿	BUN 上昇		その他		CPK 上昇	筋痙縮	関節痛、体重増加、筋肉痛、背部痛、発熱	海外において市販後の自発報告で報告があること、類薬においても発現症例が報告されていることから設定した。 4) 肝機能障害、黄疸については、海外臨床試験において発現症例が報告されていること、類薬においても発現症例が報告されていることから設定した。 (2) その他の副作用 国内臨床試験において発現した副作用が市販後においても発現することが想定されるため、その他の副作用として記載し、注意喚起することとした。また、海外の添付文書に記載されている副作用についても国内で起こりうる可能性があることから併せて記載し、注意喚起することとした。
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}																																															
精神神経系	眠気 (9.3%)	倦怠感	頭痛、しびれ感、めまい	注意力障害、疲労、無力症、易刺激性																																															
呼吸器系				口腔咽頭痛、鼻乾燥、鼻出血、咽頭炎、咽喉乾燥、鼻炎、咳嗽																																															
消化器		口渇、便秘	下痢、腹部不快感、口内乾燥	悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、食欲亢進																																															
循環器				動悸、頻脈																																															
血液			リンパ球形態異常、白血球数増加																																																
過敏症			発疹、浮腫（顔面、手足等）	蕁麻疹																																															
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇																																																
腎・泌尿器		尿蛋白、尿糖、尿中ウロビリノーゲン異常、血尿	BUN 上昇																																																
その他		CPK 上昇	筋痙縮	関節痛、体重増加、筋肉痛、背部痛、発熱																																															
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照]	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では本剤が主に代謝される肝、排泄される腎等生理機能が低下していることから設定した。併せて、【薬物動態】の項で関連する情報として海外臨床薬理試験結果を記載する¹⁾。																																																		

使用上の注意（案）	設定根拠
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット）で胎児の発育遅延等が認められている。] (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[本剤の活性代謝物であるデスロラタジンではヒト母乳中への移行が報告されている。]	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊産婦、授乳婦への投与経験が少ないこと及び臨床用量を大きく上回る投与量での動物試験において生殖発生毒性等が認められたことから設定した ¹³⁾ 。 (2) 本剤の活性代謝物であるデスロラタジンにおける、ヒト母乳中への移行の報告があるため設定した ¹⁴⁾ 。
7. 小児等への投与 12歳未満の小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。	7.小児等への投与 12歳未満の小児等への本邦における知見がないことから設定した。
8. 臨床検査に及ぼす影響 本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。	8.臨床検査に及ぼす影響 本剤が抗ヒスタミン作用を有することより類薬の記載を参考に設定した。
9. 過量投与 徴候、症状：海外臨床試験において、過量投与（100 mg）により眠気、頭痛が報告されている。 処 置：症状に対して一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。	9.過量投与 本剤の過量投与（100 mg）において臨床推奨用量（10 mg）より高い発現率で傾眠、頭痛が認められていることから設定した。なお、本剤に特異的な処置方法がないため、一般的に行われている処置を記載することとした ^{15)、16)} 。
10. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発す	10.適用上の注意 PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意であり、「PTPの誤飲対策について」（平成8年3月27日付日薬連発第240号。平成8年4

使用上の注意（案）	設定根拠
ることが報告されている。]	月 18 日付日薬連発第 304 号により改訂）に基づき設定した。
11. その他の注意 幼若雌性ラットにルパタジンを 4 週間反復経口投与した実験で、本薬の薬理作用に起因すると考えられる卵巣重量減少、性周期（発情間期）延長等が認められた。	11.その他の注意 幼若雌性ラットの動物試験において卵巣重量減少、性周期（発情間期）延長等が認められたことから設定した ¹⁷⁾ 。

参考文献

- 1) 帝國製薬株式会社 社内資料（健康高齢被験者及び健康若年被験者に対する反復経口投与時の薬物動態評価第Ⅰ相、非盲検試験）（[2.7.6.16](#) 参照）
- 2) 牧野荘平. 日本アレルギー学会 アレルギー疾患治療ガイドライン.95 年改訂版. 1995. p.96-97.
- 3) [鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン -通年性鼻炎と花粉症-2016 年版（改訂第 8 版）. 2016. p.68.](#)
- 4) 帝國製薬株式会社 社内資料（海外在住日本人健康被験者に対する反復経口投与時の薬物動態試験）（[2.7.6.12](#) 参照）
- 5) 帝國製薬株式会社 社内資料（健康被験者にルパタジンフマル酸塩を単回経口投与したときの中枢及び末梢作用並びに忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、クロスオーバー比較試験）（[2.7.6.26](#) 参照）
- 6) 帝國製薬株式会社 社内資料（健康被験者にルパタジン、ヒドロキシジン及びプラセボを投与したときの運転能力への影響を比較する、無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験）（[2.7.6.56](#) 参照）
- 7) 帝國製薬株式会社 社内資料（ヒト CYP 分子種発現系ミクロソームにおけるルパタジンの代謝試験）（[2.7.6.4](#) 参照）
- 8) 帝國製薬株式会社 社内資料（ルパタジンの *in vitro* 代謝に関与する CYP の研究）（[2.7.6.5](#) 参照）
- 9) 帝國製薬株式会社 社内資料（健康被験者にルパタジン及びエリスロマイシンを反復経口投与したときの薬物相互作用を評価する試験）（[2.7.6.19](#) 参照）
- 10) 帝國製薬株式会社 社内資料（健康被験者に対するルパタジン及びケトコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態相互作用を評価する試験）（[2.7.6.21](#) 参照）
- 11) 帝國製薬株式会社 社内資料（健康被験者に対するグレープフルーツジュースとの相互作用非盲検、無作為、2 群 2 期クロスオーバー試験）（[2.7.6.18](#) 参照）
- 12) 帝國製薬株式会社 社内資料（健康被験者に対するアルコールの中枢作用に及ぼす影響の評価試験）（[2.7.6.27](#) 参照）
- 13) 帝國製薬株式会社 社内資料（胚・胎児発生に関する試験）（[2.6.6.6.3.1](#) 参照）
- 14) [国立医薬品食品衛生研究所.ロラタジン原末、クラリチン錠 10 mg 審査報告書.平成 14 年 4 月 10 日.](#)
- 15) 帝國製薬株式会社 社内資料（ルパタジンの QT/QTc 間隔への影響）（[2.7.6.53](#) 参照）
- 16) 帝國製薬株式会社 社内資料（ルパタジンの忍容性の検討）（[2.7.6.55](#) 参照）
- 17) 帝國製薬株式会社 社内資料（新生児（幼若動物）を用いた確認試験）（[2.6.6.6.6](#) 参照）

貯 法：室温保存
使用期限：3年（包装に表示）

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	●●●●
薬価収載	20●●年●●月
販売開始	20●●年●●月

アレルギー性疾患治療剤
処方箋医薬品[※]
ルパフィン[®]錠10mg

ルパジンフマル酸塩錠
RUPAFIN[®] Tablets 10mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

販売名	ルパフィン錠 10 mg		
成分・含量 （1錠中）	ルパジンフマル酸塩 12.8 mg （ルパジンとして10 mg）		
添加物	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、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	淡黄赤色の円形の素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
直径	6.3 mm		
厚さ	3.0 mm		
重さ	100 mg		
識別コード	TF10		

【効能・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・用量】

通常、12歳以上の小児及び成人にはルパジンとして1回10 mgを1日1回経口投与する。

なお、症状に応じて、ルパジンとして1回20 mgに増量できる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- 腎障害のある患者〔活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい^{1) 2)}。
- 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- 眠気を催すことがあるので、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従事させないよう十分注意すること**^{3) 4) 5)}。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される^{6) 7)}。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ケトコナゾール等	併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	CYP3A4阻害により本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュースとの同時摂取により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	
アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、アルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

国内臨床試験において 1059 例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現例は 135 例（発現率 12.7%）で、158 件であった。主な副作用は眠気 98 例（9.3%）、口渇 7 例（0.7%）、倦怠感 6 例（0.6%）、ALT（GPT）上昇 5 例（0.5%）、AST（GOT）上昇 5 例（0.5%）、尿糖 4 例（0.4%）、尿蛋白 4 例（0.4%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー（頻度不明[※]）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) てんかん（頻度不明^{注)}）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれることがあるので、使用に際しては十分な問診を行うこと。
- 3) 痙攣（頻度不明^{注)}）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注)}）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	眠気 (9.3%)	倦怠感	頭痛、しびれ感、めまい	注意力障害、疲労、無力症、易刺激性
呼吸器系				口腔咽頭痛、鼻乾燥、鼻出血、咽頭炎、咽喉乾燥、鼻炎、咳嗽
消化器		口渇、便秘	下痢、腹部不快感、口内乾燥	悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、食欲亢進
循環器				動悸、頻脈
血液			リンパ球形態異常、白血球数増加	
過敏症			発疹、浮腫（顔面、手足等）	蕁麻疹
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	Al-P 上昇	
腎・泌尿器		尿蛋白、尿糖、尿中ウロビリノーゲン異常、血尿	BUN 上昇	
その他		CPK 上昇	筋痙縮	関節痛、体重増加、筋肉痛、背部痛、発熱

注) 海外のみで認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。【【薬物動態】の項参照】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット）で胎児の発育遅延等が認められている⁸⁾。〕
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤の活性代謝物であるデスロラタジンではヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

12歳未満の小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

8. 臨床検査に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応

検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。

9. 過量投与

徴候、症状：海外臨床試験において、過量投与（100 mg）により眠気、頭痛が報告されている^{9) 10)}。

処置：症状に対して一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。

10. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

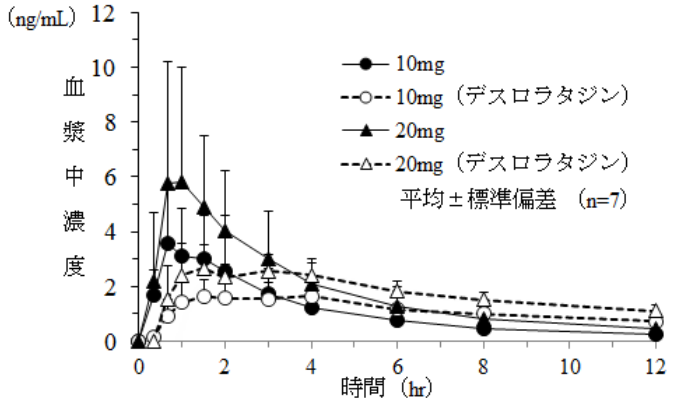
11. その他の注意

幼若雌性ラットにルパタジンを4週間反復経口投与した実験で、本薬の薬理作用に起因すると考えられる卵巣重量減少、性周期（発情間期）延長等が認められた¹¹⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

海外在住日本人の健康成人に対し、1日1回（10 mg、20 mgを5日間、各7例）反復経口投与したとき、ルパタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンの平均血漿中濃度、 C_{max} 及びAUCは、用量依存的に増加した³⁾。



ルパタジン及びデスロラタジンの血漿中濃度推移（初回投与）

パラメーター		10 mg		20 mg	
		1日	5日	1日	5日
ルパタジン	C_{max} (ng/mL)	4.62 (1.51)	5.02 (2.08)	6.88 (3.64)	10.65 (5.91)
	t_{max} (h)	0.91 (0.50)	1.00 (0.37)	1.05 (0.34)	0.89 (0.31)
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	15.39 (6.45)	n.c.	27.82 (14.21)	n.c.
	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	n.c.	18.57 (6.24)	n.c.	35.63 (15.58)
	$t_{1/2}$ (h)	4.76 (2.07)	6.56 (2.35)	7.09 (2.00)	10.57 (4.73)
デスロラタジン	C_{max} (ng/mL)	2.02 (0.70)	2.61 (0.57)	2.95 (0.67)	5.04 (1.36)
	t_{max} (h)	2.08 (1.33)	2.52 (1.31)	2.00 (1.12)	1.74 (0.96)
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	29.56 (9.96)	n.c.	49.52 (11.00)	n.c.
	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	n.c.	32.67 (10.36)	n.c.	57.83 (16.96)
	$t_{1/2}$ (h)	n.c.	20.65 (3.76)	n.c.	24.79 (4.68)

各7例の平均値（標準偏差）、n.c.：未計算

2. 血漿タンパク結合率

ルパタジンフマル酸塩1～500 ng/mLの濃度範囲において、ヒト血漿タンパク結合率及びPBS 40 g/Lに希釈したヒト血清アルブミンに対する血漿タンパク結合率はそれぞれ98.4～98.8%及び97.6～98.3%であった（*in vitro*）¹²⁾。

3. 代謝

健康成人男性6例（外国人）に¹⁴C-ルパタジン水溶液（ルパタジンとして40 mgに相当）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、3-OHデスロラタジン、3-OHデスロラタジンのO-グルクロン酸抱合体等が検出された¹³⁾。

4. 排泄

健康成人男性6例（外国人）に¹⁴C-ルパタジン水溶液（ルパタジンとして40 mgに相当）を単回経口投与したとき、投与後24時間までに、投与放射能の19.96%が尿中、7.90%が糞中に排泄され、投与後7日までに、投与放射能の95.56%（尿中34.64%及び糞中60.92%）が排泄された。また、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¹³⁾。

5. 特定集団

高齢者

高齢者（64～72歳、外国人）12例においてルパタジン10 mgを反復経口投与したとき、投与1日目、投与7日目のルパタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンのC_{max}及びAUCは若年者（18～35歳、外国人）12例と比較して高かった¹⁴⁾。

ルパタジン10mg経口投与1日目及び7日目のルパタジン及びデスロラタジンの薬物動態パラメーター

	パラメーター	高齢 被験者	若年 被験者	高齢 被験者	若年 被験者
		初 回		7 日間反復投与	
ル パ タ ジ ン	C _{max} (ng/mL)	2.52 (0.99)	1.54 (0.72)	3.24 (1.03)	1.99 (1.17)
	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	9.75 (3.08)	6.43 (3.58)	14.24 (5.56)	8.37 (4.82)
	t _{1/2} (h)	6.24 (3.32) *	4.04 (1.57)	8.71 (6.23) *	5.85 (1.89)
デ ス ロ ラ タ ジ ン	C _{max} (ng/mL)	1.51 (0.34)	1.43 (0.47)	2.34 (1.01)	1.91 (0.85)
	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	16.47 (3.67)	15.86 (6.11)	30.66 (18.07)	24.66 (11.07)
	t _{1/2} (h)	n.c.	n.c.	33.28 (12.58)	21.56 (3.48)

各 12 例の平均値（標準偏差）、＊：11 例、n.c.：未計算

6. 薬物相互作用

(1) グレープフルーツジュース

健康被験者（19歳以上）24例（外国人）を対象とし、グレープフルーツジュースを併用又は非併用下でルパタジン10 mgを1日1回単回経口投与したとき、ルパタジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₆₈はグレープフルーツジュース併用により増加し、C_{max}比は2.8、AUC₀₋₁₆₈比は4.1であった。また、活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、C_{max}比は1.0、AUC₀₋₁₆₈比は0.9であった¹⁵⁾。

(2) エリスロマイシン

健康被験者（18歳以上）24例（外国人）を対象とし、ルパタジン20 mgを1日1回7日間単独反復経口投与、エリスロマイシン500 mgを1日3回7日間併用経口投与及びそれぞれの投与間に10日間のウォッシュアウト期間を設定し、両薬剤を投与したとき、ルパタジンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、エリスロマイシン併用により増加し、C_{max}比は2.3、AUC₀₋₂₄比は2.9であった。活性代謝物であるデスロラタジンにおい

ては、C_{max}比は1.3であり、AUC₀₋₂₄比は1.1であった¹⁶⁾。

(3) ケトコナゾール

健康被験者（18歳以上）24例（外国人）を対象とし、ケトコナゾール（200 mg 1日1回、経口投与）を併用又は非併用下で、ルパタジン20 mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、ルパタジンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は増加し、C_{max}比は8.2、AUC₀₋₂₄比は10.9であった。活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、C_{max}比は0.5であり、AUC₀₋₂₄比は0.7であった¹⁷⁾。

7. 食事の影響

健康被験者（18 歳以上）24 例（外国人）を対象としてルパタジン20 mg を単回経口投与したところ、ルパタジンの C_{max}（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は、空腹時で 4.57 ± 2.60 ng/mL、非空腹時で 4.30 ± 2.57 ng/mL、AUC₀₋₉₆ は、空腹時で 16.59 ± 10.62 ng・h/mL、非空腹時で 20.43 ± 10.49 ng・h/mL であった。食事摂取によりルパタジンの AUC₀₋₉₆ が 23%増加した。この傾向は活性代謝物であるデスロラタジンでは認められず、C_{max} は、空腹時で 3.57 ± 1.47 ng/mL、非空腹時で 3.20 ± 1.23 ng/mL、AUC₀₋₉₆ は、空 腹 時 で 50.45 ± 25.04 ng・h/mL、非 空 腹 時 で 47.72 ± 22.56 ng・h/mL であった¹⁸⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験結果

(1) アレルギー性鼻炎

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、ルパタジン10 mg、20 mg又はプラセボを1日1回2週間投与した。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（くしゃみ、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の合計）のベースラインからの変化量において、プラセボに対するルパタジン10 mg 及び20 mgの優越性が検証された¹⁹⁾。

投与2週間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 週間後 ^{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 ^{c),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)10 mg 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 20 mg 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%

また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回 2 週間投与した結果、総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の合計）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は-0.64 ± 1.53 であった。2 週間以降は増量基準に従い、1 日 1 回 20 mg への増量を可能として、52 週間投与した結果、52 週時におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は-3.47 ± 2.32 であった²⁰⁾。

(2) 蕁麻疹

慢性蕁麻疹患者を対象に、ルパタジン10 mg、20 mg又はプラセボを1日1回2週間投与した。主要評価項目である投与2週間における総そう痒スコア（日中の痒み及び夜間の痒みの合計）のベースラインからの変化量において、プラセボに対するルパタジン10 mg及び20 mgの優越性が検証された²¹⁾。

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)

	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、治療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(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)10 mg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20 mg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%

(3)皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

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にルパタジン10 mgを1日1回2週間投与した結果、総そう痒スコア(日中の痒み及び夜間の痒みの合計)のベースラインからの変化量(平均値 ± 標準偏差)は湿疹・皮膚炎-1.07 ± 1.23、皮膚そう痒症-1.18 ± 1.67であった。2週目以降は増量基準に従い、1日1回20 mgへの増量を可能として52週間投与した結果、52週時におけるベースラインからの変化量(平均値 ± 標準偏差)は、湿疹・皮膚炎-2.63 ± 1.45、皮膚そう痒症-2.50 ± 1.87であった²²⁾。

2. 心血管系に及ぼす影響(外国人データ)

健康被験者(168例)を対象とした臨床薬理試験(海外試験)において、ルパタジン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を検討した。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、プラセボとの最も大きな群間差(平均値[90%信頼区間])は、ルパタジン10 mgで6.1[2.5, 9.7] ms、100 mgで6.8[3.5, 10.2] msであった(本剤の承認された通常用量は、ルパタジン10 mgを1日1回であり、最大投与量は20 mg/1日1回である。〔「用法・用量」の項参照〕)⁹⁾。

3. 運転・機械操作能力に対する影響

- (1)健康成人27例を対象とした認知機能への影響に関する試験において、ルパタジンを1日1回5日間反復経口投与した結果、プラセボと比較して、ルパタジン10 mgでは認知機能への影響は認められず、ルパタジン20 mgで視機能の低下及び反応潜時の延長傾向が認められた³⁾。
- (2)健康成人18例(外国人)を対象とした中枢作用及び末梢作用への影響に関する試験において、ルパタジンを単回経口投与した結果、中枢作用に関する評価でルパタジンフマル酸塩20 mg投与時に、プラセボ投与時と比較して精神運動機能の低下が認められた⁴⁾。
- (3)健康成人20例(外国人)を対象とした運転能力への影響に関する試験において、ルパタジン10 mgを単回経口投与した結果、プラセボ投与時と比較して運転能力への影響は認められなかった⁵⁾。

【薬効薬理】

1. 抗ヒスタミン作用及び抗PAF作用

ルパタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンは、モルモットH₁受容体に拮抗作用を示し(K_i値:ルパタジン26.2 nmol/L、デスロラタジン22 nmol/L)、モルモット摘出回腸においてヒスタミン収縮を抑制した(IC₅₀値:ルパタジン44 nmol/L、デスロラタジン22 nmol/L)。

加えて、ルパタジンは、ウサギ及びイヌにおけるPAF誘発血小板凝集阻害作用を示した(*in vitro*)²³⁾。

また、ルパタジンは、ヒスタミン又はPAF誘発によるラットの足蹠浮腫及び血管透過性亢進をそれぞれ抑制した(*in vivo*)²⁴⁾。

2.抗アレルギー作用

ルパタジンは、マウスの抗原誘発アナフィラキシーショック及びラットの受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応を抑制した(*in vivo*)²⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

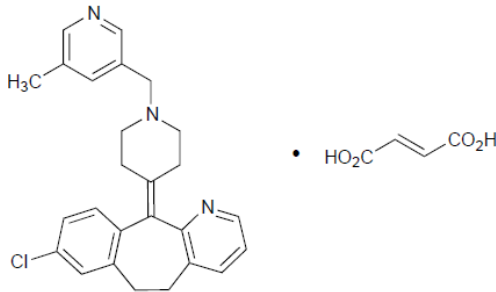
一般名:ルパタジンフマル酸塩、Rupatadine Fumarate (JAN)

化学名: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

分子式:C₂₆H₂₆ClN₃・C₄H₄O₄

分子量:532.03

化学構造式:



性 状:本品は白色～微帯赤白色の粉末である。

エタノール(99.5)に溶けにくく、水又はヘプタンに極めて溶けにくい。

融 点:195～201℃

分配係数:0.8 (n-オクタノール/水)

【包装】

ルパフィン錠10 mg: 100錠(10錠×10) PTP
280錠(14錠×20) PTP
500錠(10錠×50) PTP

【主要文献】

- 1) 牧野荘平. 日本アレルギー学会 アレルギー疾患治療ガイドライン. 95年改訂版. 1995. p.96-97.
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン -通年性鼻炎と花粉症-2016年版(改訂第8版). 2016. p.68.
- 3) 帝國製薬株式会社 社内資料 [〇〇001]
(海外在住日本人健康被験者に対する反復経口投与時の薬物動態試験)
- 4) 帝國製薬株式会社 社内資料 [〇〇002]
(健康被験者にルパタジンフマル酸塩を単回経口投与したときの中枢及び末梢作用並びに忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、クロスオーバー比較試験)
- 5) Vuurman E et al.:Hum Psychopharmacol.22,289 (2007)
- 6) 帝國製薬株式会社 社内資料 [〇〇003]
(ヒトCYP分子種発現系ミクロソームにおけるルパタジンの代謝試験)

- 7) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇004]
(ルパタジンのin vitro代謝に関するCYPの研究)
- 8) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇005]
(胚・胎児発生に関する試験)
- 9) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇006]
(ルパタジンのQT/QTc間隔への影響)
- 10) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇007]
(ルパタジンの忍容性の検討)
- 11) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇008]
(新生児(幼若動物)を用いた確認試験)
- 12) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇009]
(ルパタジンのヒト血漿タンパク結合に関するin vitro及びex vivo試験)
- 13) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇010]
(健康男性被験者に対する単回経口投与時の吸収、代謝及び排泄試験)
- 14) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇011]
(健康高齢被験者及び健康若年被験者に対する反復経口投与時の薬物動態評価第I相、非盲検試験)
- 15) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇012]
(健康被験者に対するグレープフルーツジュースとの相互作用非盲検、無作為、2群2期クロスオーバー試験)
- 16) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇013]
(健康被験者にルパタジン及びエリスロマイシンを反復経口投与したときの薬物相互作用を評価する試験)
- 17) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇014]
(健康被験者に対するルパタジン及びケトコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態相互作用を評価する試験)
- 18) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇015]
(健康被験者に空腹時又は非空腹時にルパタジンを単回経口投与したときの薬物動態を評価する試験)
- 19) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇016]
(季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験)
- 20) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇017]
(通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験)
- 21) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇018]
(慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験)
- 22) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇019]
(皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験)
- 23) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇020]
(in vitro試験における抗ヒスタミン及び抗PAF作用)
- 24) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇021]
(in vivo試験における抗ヒスタミン及び抗PAF作用)
- 25) 帝國製菓株式会社 社内資料 [〇〇022]
(in vivo試験における抗アレルギー作用)

販売元

販社決定後、記載予定

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

販社決定後、記載予定

〒

TEL

製造販売元 帝國製菓株式会社

香川県東かがわ市三本松567番地

目次

1.9	一般的名称に係る文書	2
-----	------------------	-------------------

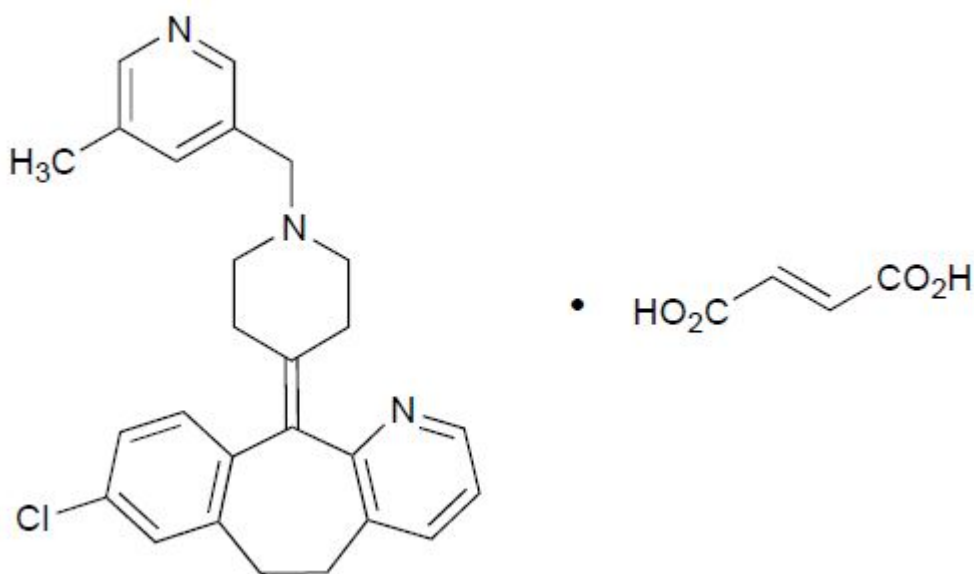
1.9 一般的名称に係る文書

本申請品目に係る有効成分の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）については、医薬品名称専門協議で審議され、「医薬品の一般的名称について」（平成27年10月5日付薬生審査発1005第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）により以下のとおり通知された。

登録番号：26-2-B1

JAN（日本名）：ルパタジンフマル酸塩

JAN（英名）：Rupatadine Fumarate



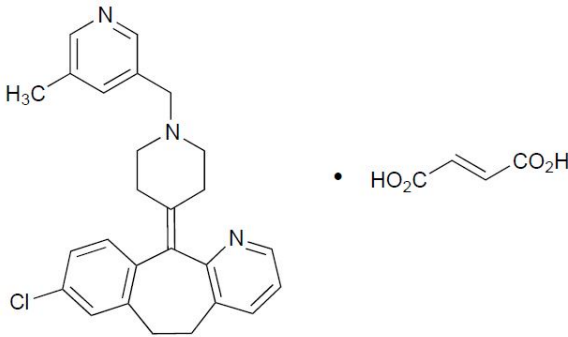
8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-{1-[(5-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イリデン}-
5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン 一フマル酸塩

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

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・ 別名	8-Chloro-6,11-dihydro-11-{1-[(5-methylpyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-ylidene}- 5 <i>H</i> -benzo[5,6]cyclohepta[1,2- <i>b</i>]pyridine（別名：ルパタジン）、その塩類及びその製剤																																						
構造式																																							
効能・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・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。																																						
劇薬等の 指定																																							
市販名及 び有効成 分・分量	原体：ルパタジンフマル酸塩 製剤：ルパフィン錠 10 mg（1 錠中ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg 含有）																																						
毒性	単回：（フマル酸塩換算） <table><thead><tr><th></th><th>概略の致死量（mg/kg）</th><th>経口</th><th>腹腔</th><th></th></tr></thead><tbody><tr><td>マウス</td><td></td><td>2000（♂） >500（♀）</td><td>500（♂） 200（♀）</td><td></td></tr><tr><td>ラット</td><td></td><td>>2000（♂） 2000（♀）</td><td>200（♂） >50（♀）</td><td></td></tr></tbody></table> 反復：（フマル酸塩換算） <table><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 （mg/kg/日）</th><th>無毒性量 （mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>3, 30, 120</td><td>30（♂） 3（♀）</td><td>♂♀：肝臓重量増加 ♂：体重減少 ♀：白血球数及び尿量増加</td></tr><tr><td>ラット</td><td>26 週</td><td>経口</td><td>3, 30, 120</td><td>30</td><td>♂♀：体重減少、白血球数 及び好中球数の増加、肺、 気管、肝臓及び腎臓の異常</td></tr></tbody></table>							概略の致死量（mg/kg）	経口	腹腔		マウス		2000（♂） >500（♀）	500（♂） 200（♀）		ラット		>2000（♂） 2000（♀）	200（♂） >50（♀）		動物種	投与期間	投与経路	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見	ラット	13 週	経口	3, 30, 120	30（♂） 3（♀）	♂♀：肝臓重量増加 ♂：体重減少 ♀：白血球数及び尿量増加	ラット	26 週	経口	3, 30, 120	30	♂♀：体重減少、白血球数 及び好中球数の増加、肺、 気管、肝臓及び腎臓の異常
	概略の致死量（mg/kg）	経口	腹腔																																				
マウス		2000（♂） >500（♀）	500（♂） 200（♀）																																				
ラット		>2000（♂） 2000（♀）	200（♂） >50（♀）																																				
動物種	投与期間	投与経路	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見																																		
ラット	13 週	経口	3, 30, 120	30（♂） 3（♀）	♂♀：肝臓重量増加 ♂：体重減少 ♀：白血球数及び尿量増加																																		
ラット	26 週	経口	3, 30, 120	30	♂♀：体重減少、白血球数 及び好中球数の増加、肺、 気管、肝臓及び腎臓の異常																																		

	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
				(mg/kg/日)	(mg/kg/日)	
	イヌ	13 週	経口	1.25, 7, 40	1.25	♂♀：活動性亢進、攻撃性及び不安行動、体重減少、腎臓及び肝臓重量の増加、BUN、ALP 及び ALT の増加
	イヌ	26 週	経口	1, 5, 20	1	♂♀：排尿回数の増加、活動性亢進及び異常発声 ♀：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
	イヌ	39 週	経口	1.25, 7, 40	1.25	♂♀：体重増加量の減少、肝臓の相対重量及び ALP の増加
副作用	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床試験（TK-041-0101）					
	副作用発現率 68 例/598 例＝11.4%					
	副作用の種類		件数		件数	
			10 mg	20 mg		
	倦怠感		4	1		
	口渇		2	0		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		0	4		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	4		
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1	0		
	尿中ブドウ糖陽性		2	2		
	尿中血陽性		1	2		
	白血球数増加		1	0		
	尿中蛋白陽性		2	2		
	血中アルカリホスファターゼ増加		0	1		
	尿中ウロビリノーゲン増加		1	1		
	筋痙縮		0	1		
	頭痛		0	1		
	傾眠		21	22		
	発疹		1	0		

	慢性蕁麻疹患者を対象とした国内臨床試験（TK-041-0201）		
	副作用発現率 21 例/183 例＝11.5%		
	副作用の種類	件数	件数
		10 mg	20 mg
	末梢性浮腫	1	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0
	血中尿素増加	1	0
	肝機能検査異常	1	0
	リンパ球形態異常	1	0
	浮動性めまい	0	1
	傾眠	10	9
	通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内臨床試験（TK-041-0102）		
	副作用発現率 9 例/72 例＝12.5%		
	副作用の種類	件数	
	便秘	1	
	下痢	1	
	傾眠	7	
	皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした国内臨床試験（TK-041-0202）		
	副作用発現率 37 例/206 例＝18.0%		
	副作用の種類	件数	
	腹部不快感	1	
	便秘	4	
	口内乾燥	1	
	倦怠感	1	
	口渇	5	
	肝機能異常	1	
	肝機能検査値上昇	2	
	感覚鈍麻	1	
	傾眠	29	
会社	帝國製薬株式会社		

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1	—	名称	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	構造	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	一般特性	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	—	製造業者	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	製造方法及びプロセス・コントロール	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	原材料の管理 () のMF参照のこと。)	)	—	—	海外	(MF)	評価資料
3.2.S.2.4	—	重要工程及び重要中間体の管理 () のMF参照のこと。)	)	—	—	海外	(MF)	評価資料
3.2.S.2.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価 () のMF参照のこと。)	)	—	—	海外	(MF)	評価資料
3.2.S.2.6	—	製造工程の開発の経緯 () のMF参照のこと。)	)	—	—	海外	(MF)	評価資料
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1	—	構造その他の特性の解明	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	不純物	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	—	規格及び試験方法	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	試験方法(分析方法)	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3	—	試験方法(分析方法)のバリデーション	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
		付録1: 確認試験 () の分析法バリデーションの報告書	)	—	)	海外	—	評価資料
		付録2: 純度試験(類縁物質) () の分析法バリデーションの報告書	)	—	)	海外	—	評価資料
		付録3: 純度試験(類縁物質) () の分析法バリデーションの報告書	)	—	)	海外	—	評価資料
		付録4: 純度試験(類縁物質)(その他の類縁物質)の分析法バリデーションの報告書	)	—	)	海外	—	評価資料
		付録5: 残留溶媒の分析法バリデーションの報告書	)	—	)	海外	—	評価資料
		付録6: 定量法 () の分析法バリデーションの報告書	)	—	)	海外	—	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
		付録 7: 粒子径の分析法バリデーションの報告書		—		海外	—	評価資料
		付録 8: 純度試験(類縁物質)、残留溶媒及び定量法()の分析法バリ デーション(室内再現精度)の報告書		—		海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	—	ロット分析	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	規格及び試験方法の妥当性	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	—	標準品又は標準物質	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	—	容器及び施栓系	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	—	安定性のまとめ及び結論	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3	—	安定性データ	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
		付録 1: 光安定性試験及び強制劣化試験に使用した定量法 ()の試験方法		—		海外	—	評価資料
		付録 2: 安定性試験に使用した定量法()の試験方法		—		海外	—	評価資料
		付録 3: 安定性試験に使用した純度試験(類縁物質)()の 試験方法		—		海外	—	評価資料
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	—	製剤及び処方	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2	—	製剤開発の経緯	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	—	製造者	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	製造処方	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	—	製造工程及びプロセス・コントロール	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	重要工程及び重要中間体の管理	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
		付録 1: 本剤のプロセス・バリデーション報告書		—		海外	—	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	—	規格及び試験方法	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	試験方法(分析方法)	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	試験方法(分析方法)のバリデーション	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	規格及び試験方法の妥当性	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	ヒト又は動物起源の添加剤	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	該当なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	—	規格及び試験方法	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	試験方法(分析方法)	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	試験方法(分析方法)のバリデーション	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
	CC160291	付録 1: ルパタジン錠10mgの分析法バリデーションの最終報告書	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
	CC160292	付録 2: ルパタジン錠10mgの微生物限度試験法バリデーションの最終報告書	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	ロット分析	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	不純物の特性	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
		付録 1: ルパタジンフマル酸塩中の残留溶媒に関する宣言書	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
		付録 2.1: アルファー化デンプンの残留溶媒に関する宣言書 (Section4-Regulatory Information、Residual Solvent/ OVI Information)	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
		付録 2.2: 結晶セルロースの残留溶媒に関する宣言書	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
		付録 2.3: 三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄の残留溶媒に関する 宣言書	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
		付録 2.4: 乳糖水和物の残留溶媒に関する宣言書	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
		付録 2.5: ステアリン酸マグネシウムの残留溶媒に関する宣言書	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	規格及び試験方法の妥当性	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	—	標準品又は標準物質	帝國製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	－	容器及び施栓系	帝國製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	－	安定性のまとめ及び結論	帝國製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
3.2.P.8.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	帝國製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3	－	安定性データ	帝國製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
		付録 1: ██████████ における規格及び試験方法	██████████	－	－	海外	－	参考資料
3.2.A その他								
3.2.A.1	－	該当なし	－	－	－	－	－	－
3.2.A.2	－	外来性感染性物質の安全性評価	帝國製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
3.2.A.3	－	該当なし	－	－	－	－	－	－
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R	－	該当なし	－	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	FAR-AP/308	Inhibition of [³ H]-mepyramine <i>in vitro</i> binding to histamine H ₁ receptors of guinea pig cerebellum and lung.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.2	FAR-AP/324	<i>In vitro</i> characterization of UR-12592 fumarate interaction with H ₁ histamine receptors of guinea pig cerebellum by [³ H]-mepyramine displacement.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.3	FAR-AP/355	Inhibition of histamine-induced guinea pig ileum contractions by Rupatadine and some of its metabolites.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.4	FAR-AP/326	<i>Ex vivo</i> determination of UR-12592 fumarate occupation of guinea pig cerebellum and lung H ₁ histamine receptors, evaluated by [³ H]-mepyramine binding.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.5	FAR-AP/307	Inhibition of [³ H]WEB-2086 <i>in vitro</i> binding to PAF receptors of rabbit platelets and guinea pig macrophages and lungs.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.6	FAR-AP/319	<i>In vitro</i> characterization of UR-12592 fumarate interaction with PAF receptors of rabbit platelets by [³ H]WEB-2086 displacement.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.7	FAR-AP/301	Platelet aggregation induced by PAF, ADP and arachidonic acid in platelet-rich rabbit plasma.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.8	FAR-AP/303	PAF-induced aggregation of platelets in dog whole blood.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.9	FAR-AP/302	PAF-induced aggregation of washed rabbit platelets. Calculation of pA ₂ .		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.10	FAR-AP/333	<i>In vitro</i> inhibition of histamine release from rat peritoneal mast cells induced by non-immunological stimulus.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.11	FAR-AP/351	Effect of rupatadine on human neutrophil chemotactic response.		19 年 月 日～ 20 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1.12	UFV/19.8/07	Antiallergic activity of rupatadine fumarate, loratadine and SR-27417A on antigen-induced degranulation of cutaneous mast cells in the dog.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.13	UFV/19.9/01	Inhibitory effects of rupatadine and loratadine on histamine and TNF- α release from canine skin mast cells and human mast cell line (HMC-1).		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.14	FAR-AP/344	Inhibition of paw oedema induced by histamine and PAF in rats.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.15	FAR-AP/312	Inhibition of the increase in vascular permeability induced by histamine and PAF in rats.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.16	FAR-AP/334	Histamine-induced conjunctivitis in guinea pigs.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.17	FAR-AP/346	PAF-induced conjunctivitis in guinea pigs.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.18	FAR-AP/310	Inhibition of PAF-induced mortality in mice.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.19	FAR-AP/317	Inhibition of endotoxin-induced mortality in mice and rats.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.20	FAR-AP/316	Inhibition of hypotension induced by histamine in normotensive rats.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.21	UAB-December 19	Evaluation of the activity of a new synthetic agent with H ₁ -antihistamine and anti-PAF effects.		19 年 月	(Spain)	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.22	UFV/19.1/06	Evaluation of the antihistamine H ₁ and anti-PAF activities of single doses of UR-12592, loratadine, WEB-2086 and SCH-37370.		19 年 月～ 19 年 月	(Spain)	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.23	FAR-AP/321	Active anaphylactic shock in mice.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.24	FAR-AP/323	Inhibition of passive cutaneous anaphylaxis in rat by UR-12592 fumarate.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.25	FAR-AP/348	Allergic conjunctivitis in guinea pigs. Macroscopic evaluation of ocular lesions.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.26	FAR-AP/345	Ovalbumin-induced allergic asthma in guinea pigs.		19 年 月～ 19 年 月	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.27	FAR-AP/320	Inhibition of compound 48/80-induced mortality in mice.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.28	UFV/19.6/04	Comparison of the activity of UR-12592 fumarate, loratadine and SR-27417A in the cutaneous reaction induced by <i>Ascaris suum</i> extract in the conscious dog.		19 年 月 日～ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	参考資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1.29	FAR-AP/357	Study of rupatadine metabolites in H ₁ receptor binding assay.		19年 月 日～ 20年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.30	FAR-AP/358	PAF-induced aggregation in rabbit platelet-rich plasma: rupatadine and several of its metabolites.		19年 月 日～ 20年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.31	FAR-AP/354	Inhibition of histamine- and PAF-induced paw oedema by rupatadine and some of its metabolites in rats.		19年 月 日～ 19年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2.1	5776	- <i>In Vitro</i> Pharmacology: human muscarinic receptors - - Study of Rupatadine fumarate and Desloratadine -		20年 月 日～ 20年 月 日	(France)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3.1	UHS/18/PH	Irwin test in mice including body temperature alterations.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.2	UHS/19/PH	Spontaneous motor activity in mice.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.3	UHS/20/PH	Anticonvulsive activity (Leptazol induced) in mice.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.4	UHS/30/PH	Proconvulsive activity (leptazol induced) in mice.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.5	UHS/21/PH	Barbiturate induced sleeping time in mice.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.6	UHS/29/PH	Ethanol induced sleeping time in mice.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.7	UHS/22/PH	Acetic acid writhing in mice.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.8	UHS/23/PH	Radiant heat tail flick test for analgesia in rat.		19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.9	CD/3751F	Sedative effect on Cynomolgus monkey.		19年 月 日～ 19年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.10	DFCP10	Effect of rupatadine, UR-12788 and UR-12335 on HERG currents recorded from stably transfected HEK293 cells.		20年 月 日～ 20年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.11	RBM0411	Evaluation of effect on cardiac action potential in canine purkinje fibres.		19年 月 日～ 19年 月 日	(France)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.12	200613P	Evaluation of effect on cardiac action potential in isolated canine purkinje fibres under hypokalaemic conditions.		20年 月 日～ 20年 月 日	(France)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.13	FAR-AP/330	Study of haemodynamic parameters in anaesthetized rats.		19年 月 日～ 19年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.14	FAR-AP/342	Effect on blood pressure, heart rate and the electrocardiogram in anaesthetized guinea-pigs.		19年 月 日～ 19年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.15	UHS/25/PH	Cardiovascular and respiratory parameters in the anaesthetised dog.		19年 月 日～ 19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.16	UHS/28/PH	Urinary output in rats.		19年 月 日～ 19年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3.17	UHS/24/PH	Isolated guinea pig ileum preparation (<i>in vitro</i>).		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.18	UHS/27/PH	Charcoal meal transit in the rat small intestine.		19 年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.19	UHS/31/PH	Bleeding time in mice.		19 年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.20	UHS/26/PH	Full haematology in rabbits (<i>in vivo</i>).		19 年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.21	FAR-AP/338	Inhibition of physostigmine-induced mortality in mice.		19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.22	FAR-AP/339	Evaluation of anticholinergic effects in conscious dogs.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
4.2.1.4.1	FAR-AP/353	Ketoconazole interaction in conscious guinea pigs. Measurement of the corrected QT interval (QTc) and the heart rate.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1.1	CIN/124	Validation of the analytical methods for the determination of rupatadine and BCP in mice plasma.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.2	CIN/051	Stability of UR-12592 fumarate and its metabolite BCP in rat plasma.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.3	CIN/092	Validation of the analytical methods for the determination of UR-12592 fumarate and BCP in rat plasma samples.		-	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.4	FC/009	Analytical method validation for the measurement of UR-12766, UR-12767 and UR-12338 in rat plasma samples by LC/MS/MS.		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.5	FC/005	Analytical method validation for the measurement of UR-12592 and UR-12790 in rabbit plasma samples by LC/MS/MS.		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.6	CIN/T/008-1	Determination of UR-12592 in dog plasma samples.		-	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.7	CIN/T/012-1	Determination of BCP in dog plasma samples.		-	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.8	CIN/064	Stability of UR-12592 fumarate and its metabolite BCP in dog plasma.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.9	CIN/143	Validation of a LC-MS method for measurement of Rupatadine, BCP and UR-12605 in dog plasma.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain) (Spain)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1.10	CIN/149■	Validation of a LC-MS (ion-trap) method for measurement of UR-12592 (rupatadine), UR-12790 (BCP), UR-12605 and UR-12784 (■) in dog plasma.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain) ■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.11	FC■■/011	Analytical method validation for the measurement of UR-12766, UR-12767 and UR-12605 in dog plasma samples by LC/MS/MS.	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.12	UHS0046	Validation of a bioanalytical method for the determination of Rupatadine and its metabolite desloratadine in dog plasma.	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.13	UHS0047	Validation of a bioanalytical method for the determination of Rupatadine and its metabolite UR-12790 (desloratadine) in rat plasma.	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2.1	CIN/125■	Pharmacokinetic study of rupatadine fumarate after oral administration in mice.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.2	CIN/028■	Pharmacokinetic study of (¹⁴ C) UR-12592 fumarate in rats after oral administration.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.3	CIN/036■	Pharmacokinetic study of (¹⁴ C) UR-12592 fumarate in rats after intravenous administration.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.4	CIN/008■	Pharmacokinetic study of UR-12592 fumarate in rats.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.5	CIN/023■	Determination of BCP plasma levels in samples obtained in the pharmacokinetic study of UR-12592 fumarate in rats (CIN/008■).	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.6	CIN/224■	Pharmacokinetics study of rupatadine metabolites after a single oral administration of rupatadine in the rat.	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■ (Spain) ■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.7	CD■■/4347F	Absorption, distribution and excretion of ¹⁴ C-UR-12592 fumarate in beagle dogs.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.8	CD■■/6504FC	Absorption, distribution and excretion of ¹⁴ C-rupatadine fumarate in beagle dogs.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2.9	CIN/009	Pharmacokinetic study of UR-12592 fumarate in beagle dogs.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.10	CIN/022	Determination of BCP plasma levels in samples obtained in the pharmacokinetic study of UR-12592 fumarate in beagle dogs (CIN/009).		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.11	CIN/225	Pharmacokinetics study of rupatadine metabolites after a single oral administration of rupatadine in the dog.		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	(Spain) (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.12	CIN/253	Rupatadine fumarate: pharmacokinetic parameters after oral (gavage) repeated dose in rats.		20 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.13	CIN/254	Rupatadine fumarate: Pharmacokinetic parameters after oral (capsule) repeated dose in dogs.		20 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3.1	UHS/10b/E	Absorption, distribution and excretion in the rat following a single oral dose [^{14}C]-UR-12592.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(UK) (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.2	URC21 3428	^{14}C -UR-12592 tissue distribution studies in pigmented rats.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(UK)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4.1	CIN/209	Semicuantitative study of ¹⁴ C-rupatadine fumarate metabolic profile in Sprague-Dawley rats.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.2	CIN/294	Investigation of the UR-12788 presence in rat plasma and urine samples after rupatadine fumarate oral dose.		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.3	CIN/197	Semicuantitative study of ¹⁴ C-rupatadine humarate metabolic profile in beagle dogs.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.4	CIN/195	“In vitro” metabolism of (¹⁴ C) rupatadine in four different species: rats, dogs, monkeys and humans.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.5	URI/12592	In-vitro metabolism of UR-12592 by hepatic rat, dog, monkey and human microsomes.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(France)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.6	URI/UR-12592	Study of the biotransformation of UR-12592 in rat.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(France)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.7	URI/RUP	Study of the biotransformation of rupatadine fumarate in dog.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(France)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.8	CIN/207	Comparative analysis of the metabolic capacity mediated by hepatocytes “in vitro” of rupatadine, testosterone and fluconazole.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain) (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5 排泄								
4.2.2.5.1	UHS/32/E	Excretion in the rat following a single oral dose of [¹⁴ C]-UR-12592.		19 年 月 ~ 19 年 月	(UK) (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.2	URI/UR-12592	Biliary excretion and enterohepatic circulation of ¹⁴ C-UR-12592 following a single oral and intravenous administration (2 mg.kg ⁻¹) to male Sprague-dawley rat.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(France)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)								
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
4.2.2.7.1	CIN/152	Absorption study of UR-12784 () after oral (capsule) dose in beagle dogs.		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	(Spain) (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1.1	TOX/095	Acute toxicity by oral route in mice.		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.1.2	TOX/096	Acute toxicity by intraperitoneal route in mice.		2011年1月1日～ 2011年1月1日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1.3	TOX/097	Acute toxicity by oral route in the rats.		2011年1月1日～ 2011年1月1日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1.4	TOX/098	Acute toxicity by intraperitoneal route in rats.		2011年1月1日～ 2011年1月1日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2.1	UHS/4	4 week oral (gavage) toxicity study in the rat.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.2	UHS/13	13 Week oral (gavage) Toxicity study in the rat.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.3	CIN/048	The assessment of systemic exposure to UR-12592 fumarate in a 13 week toxicity study after oral (gavage) administration in rats.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.4	UHS/34/C	26 week oral (gavage) toxicity study in the rat.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/126	Rupatadine fumarate: plasma levels determination in the 26 week oral (gavage) toxicity study in rats (UHS/34/C).		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.5	UHS/9	Oral (capsule) maximum tolerated dose (MTD) and 14 day repeat dose rangefinding study in the dog.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.6	UHS/5	4 week oral (capsule) toxicity study in the dog.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.7	CIN/017	Analysis of UR-12592 fumarate and its metabolite, 8-Chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo-[5,6]cyclohepta [1,2-b]pyridine, in plasma samples corresponding to toxicology Study UHS/5/C.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.8	UHS/12	13 week oral (capsule) toxicity study in the dog.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.9	CIN/049	The assessment of systemic exposure to UR-12592 fumarate in a 13 week toxicity study after oral (capsules) administration to dogs.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.10	UHS/35/C	26 week oral (capsule) toxicity study in the dog.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/127	UR-12592 fumarate: systemic exposure in the 26 week oral (capsule) toxicity study in the dog.		1999年1月1日～ 1999年1月1日	(Spain) (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.11	UHS0045	39 week oral (capsule) toxicity study in the dog with a 28 day treatment-free period.		2011年1月1日～ 2011年1月1日	(UK)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1.1	M/AMES/39100	Bacterial reverse mutation test. 5 strain ames test.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.2	CD-■■/5018T	Reverse mutation assay in Escherichia coli.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.3	M/HL/39101	Metaphase analysis in human lymphocytes. Two experiment study.	■■■■■	-	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.4	CCR 564800	Cell mutation assay at the thymidine kinase (TK +/-) locus in mouse lymphoma L5178Y cells.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Germany)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.2.1	M/MMN/42039	Mouse micronucleus test.	■■■■■	-	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
4.2.3.4.1.1	UHS/32/C	13 week oral (dietary) dose rangefinding study in the mouse.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1.2	RCC650428	Plasma level determination after 28-days feeding with UR-12592 fumarate in the mouse.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Switzerland)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/128■■	Plasma level determination after 28-days feeding with UR-12592 fumarate in the mouse.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1.3	RCC650430	Oncogenicity (feeding) study with UR-12592 fumarate (rupatadine) in the mouse.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Switzerland)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1.4	UHS/33/C	13 week oral (dietary) dose rangefinding study in the rat.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/108■■	UR-12592 fumarate: exposure in 13 week oral (dietary) dose rangefinding study in the rat (UHS/33/C).	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1.5	RCC650441	Oncogenicity (feeding) study with UR-12592 fumarate (rupatadine) in the rat.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Switzerland)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/129■■	Plasma level determination after 28-days feeding with UR-12592 fumarate in the rat (oncogenicity study).	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3	その他の試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5	生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1	受胎能及び胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	UHS/11	Pre-implantation loss screening study.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1.2	UHS/16	Oral (gavage) rat fertility and embryonic development study.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/065	Oral (gavage) UR-12592 fumarate: exposure in rat fertility and embryonic development study (UHS/16/R).	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	UHS/15	Oral (gavage) rabbit developmental toxicity dose ranging study.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.2	UHS/17	Oral (gavage) rabbit developmental toxicity study.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.3	UHS0040	Oral (gavage) rabbit toxicokinetic study.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/222	Rupatadine fumarate: systemic exposure in rabbits after oral (gavage) dose.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3.1	UHS/14	Oral (gavage) rat reproductive toxicity rangefinding study.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3.2	UHS/38	Oral (gavage) rat developmental (pre- and post-natal) toxicity study.	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4.1	UHS0042	Oral (gavage) juvenile toxicity study of rupatadine and 5% #UR-12784 in the rat.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4.2	UHS0048	Rupatadine fumarate: oral (gavage) toxicity study in the juvenile rat with a 28 day treatment-free period.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (UK)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6	局所刺激性試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7	その他の毒性試験							
4.2.3.7.1	抗原性試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2	免疫毒性試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4	依存性試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5.1	TOX/091	Acute toxicity by oral route in mice.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5.2	TOX/092	Acute toxicity by intravenous route in mice.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5.3	TOX/093	Acute toxicity by oral route in rats.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5.4	TOX/094	Acute toxicity by intravenous route in rats.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5.5	TOX/099	Twenty-eight day toxicity study in rats by oral administration.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
	CIN/255	UR-12788: systemic exposure in rats after 28 days repeated oral (gavage) dose (TOX/099 ■■■■).	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain) ■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
	CD■■■/7139T	Histological processing and histopathological evaluation of rat tissue samples.	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5.6	MIC/121	Ames test of UR-12788 with <i>salmonella typhimurium</i> .	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5.7	MIC/127	Ames test of UR-12335 with <i>salmonella typhimurium</i> .	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ (Spain)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7	その他の毒性試験							
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.3 参考文献							
4.3.1	Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF).	Merlos M, et al.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1997;280(1):114-121.	参考資料
4.3.2	Updates on cells and cytokines. The human mast cell.	Church MK, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol. 1997;99(2):155-160.	参考資料
4.3.3	Non-H ₁ -receptor effects of antihistamines.	Church MK, et al.	—	—	—	Clin Exp Allergy. 1999;29 Suppl 3:39-48.	参考資料
4.3.4	In vitro effects of H ₁ -antihistamines on histamine and PGD ₂ release from mast cells of human lung, tonsil, and skin.	Okayama Y, et al.	—	—	—	Allergy. 1994;49(4):246-253.	参考資料
4.3.5	Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by rupatadine fumarate: a study with different secretagogues.	Merlos M, et al.	—	—	—	Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1997;19 Suppl A:148.	参考資料
4.3.6	Inhibitory effects of rupatadine on mast cell histamine release and skin wheal development induced by Ascaris suum in hypersensitive dogs.	Queralt M, et al.	—	—	—	Drug Dev Res. 1998;44:49-55.	参考資料
4.3.7	The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils.	Costa JJ, et al.	—	—	—	JAMA. 1997;278(22):1815-1822.	参考資料
4.3.8	Inhibitory effect of rupatadine on TNF- α release from human monocytes and mast cell line HMC-1.	Merlos M, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2000;S62.	参考資料
4.3.9	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.	Queralt M, et al.	—	—	—	Inflamm Res. 2000;49(7):355-360.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.3.10	Eosinophils.	Dahl R, et al.	—	—	—	Asthma:basic mechanisms and clinical management;1988. p. 115-129.	参考資料
4.3.11	The production of platelet-activating factor by cultured human endothelial cells: regulation and function.	Prescott SM, et al.	—	—	—	Plenum Press;1987. p. 323-340.	参考資料
4.3.12	Loratadine blockade of K ⁺ channels in human heart: comparison with terfenadine under physiological conditions.	Crumb WJ.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2000;292(1):261-264.	参考資料
4.3.13	Pharmacokinetics and dose proportionality of loratadine.	Hilbert J, et al.	—	—	—	J Clin Pharmacol. 1987;27(9):694-698.	参考資料
4.3.14	Inhibition of HERG1 K ⁺ channels by the novel second-generation antihistamine mizolastine.	Taglialatela M, et al.	—	—	—	Br J Pharmacol. 2000;131(6):1081-1088.	参考資料
4.3.15	Fexofenadine.	Markham A, et al.	—	—	—	Drugs. 1998;55:269-274.	参考資料
4.3.16	Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H ₁ receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects.	Kreutner W, et al.	—	—	—	Arzneimittelforschung. 2000;50(5):441-448.	参考資料
4.3.17	Terfenadine: surface-activity and kinetics of action.	Weinschenck HP, et al.	—	—	—	Arch Pharmacol. 1993;347 Suppl:44.	参考資料
4.3.18	Pharmacokinetics and tissue distribution of astemizole in the dog.	Michiels M, et al.	—	—	—	Drug Dev Res. 1986;8:53-62.	参考資料
4.3.19	The melanin binding of drugs and its implications.	Ings RM.	—	—	—	Drug Metab Rev. 1984;15:1183-212.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.3.20	Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity.	Leblanc B, et al.	—	—	—	Regul Toxicol Pharmacol. 1998;28:124-132.	参考資料
4.3.21	Comparative tolerability of second generation antihistamines.	Horak F, et al.	—	—	—	Drug Saf. 1999;20(5):385-401.	参考資料
4.3.22	Summary of preclinical toxicology (oncogenicity) and pharmacokinetical investigations. Expert Report.	■■■■■	—	—	—	社内資料	参考資料
4.3.23	Preparation of rodent feed treated with UR-12592 fumarate and determination of the content, homogeneity, and stability of UR-12592 fumarate in the prepared feed.	■■■■■	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.3.24	Hepatobiliary system.	Popp JA, et al.	—	—	—	Handbook of toxicologic pathology. 1991. p. 279-314.	参考資料
4.3.25	UV-visible spectrum of the fumarate rupatadine.	■■■■■	20■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.3.26	Expert report on immunotoxicity effects of rupatadine.	■■■■■	—	—	—	社内資料	参考資料
4.3.27	8物質のQSARによる変異原性予測.	■■■■■	—	—	—	社内資料	参考資料
4.3.28	#UR-12784 qualification report.	■■■■■	—	—	—	社内資料	参考資料
4.3.29	PAF and the digestive tract. A review.	Izzo AA.	—	—	—	J Pharm Pharmacol. 1996;48:1103-1111.	参考資料
4.3.30	Platelet-activating factor and interleukin 1 are involved in colonic dysmotility in experimental colitis in rats.	Morteau O, et al.	—	—	—	Gastroenterology. 1993;104(1):47-56.	参考資料
4.3.31	Opulis.	The European Medicines Agency.	—	—	—	Scientific Discussion (CPMP/2593/00)	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
4.3.32	In situ expression of platelet-activating factor (PAF)-receptor gene in rat skin and effects of PAF on proliferation and differentiation of cultured human keratinocytes.	Shimada A, et al.	—	—	—	J Invest Dermatol. 1998;110(6):889-893.	参考資料
4.3.33	Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in human follicular fluid.	Narahara H, et al.	—	—	—	Adv Exp Med Biol. 1996;416:121-127.	参考資料
4.3.34	Neoplastic lesions of questionable significance to humans.	Alison RH, et al.	—	—	—	Toxicol Pathol. 1994;22(2):179-186.	参考資料
4.3.35	Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland.	Capen CC.	—	—	—	Toxicol Pathol. 1997;25(1):39-48.	参考資料
4.3.36	The role of platelet-activating factor and its receptor in endometrial receptivity.	Ahmed A, et al.	—	—	—	Adv Exp Med Biol. 1996;416:277-290.	参考資料
4.3.37	The biochemical role of platelet-activating factor in reproduction.	Frenkel RA, et al.	—	—	—	Prog Lipid Res. 1996;35(2):155-168.	参考資料
4.3.38	Platelet activating factor and conception.	Minhas BS, et al.	—	—	—	Am J Reprod Immunol. 1996;35:267-271.	参考資料
4.3.39	1-O-alkylglycerols improve boar sperm motility and fertility.	Cheminade C, et al.	—	—	—	Biol Reprod. 2002;66:421-428.	参考資料
4.3.40	The significance of platelet-activating factor and fertility in the male primate: a review.	William ER, et al.	—	—	—	J Med Primatol. 2005;34:20-24.	参考資料
4.3.41	Effect of platelet-activating factor on motility and acrosome reaction of human spermatozoa.	Krausz C, et al.	—	—	—	Hum Reprod. 1994;9(3):471-476.	参考資料
4.3.42	Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis.	Seto A, et al.	—	—	—	Am J Perinatol. 1997;14(3):119-124.	参考資料

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別	申請電子 データ有無
5.3 臨床試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2.1	UR/FC■/I-02	Clinical trial of bioavailability of Rupatadine when administering 10 mg in a oral solution form as reference and oral solution form as test and tablets in healthy volunteers.	■	19■■■■-19■■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	PBC257-006	ヒト血漿中Rupatadine及び1代謝物の濃度測定法バリデーション	帝國製薬株式会社	20■■■■-20■■■■	日本	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.2	PBC257-007	「TK-041 第III相臨床試験 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験（治験実施計画書番号：TK-041-0202）」のヒト血漿中Rupatadine及び1代謝物の濃度測定	帝國製薬株式会社	20■■■■-20■■■■	日本	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.3	CIN/T/008-2	Determination of fumarate UR-12592 in human plasma samples.	■	19■■■-19■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.4	CIN/T/012-1	Determination of BCP in human plasma samples.	■	19■■■-19■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.5	CIN/T/012-2	Determination of BCP in human plasma samples. Re-validation.	■	19■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.6	CIN/T/012-2	Determination of BCP in human plasma samples. Re-validation.	■	19■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.7	CIN/056■	Stability of UR-12592 fumarate and its metabolite BCP in human plasma.	■	19■■■■-19■■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.8	URC 028■3591	Validation of a LC-MS/MS bioanalytical assay for the measurement of UR-12592, BCP and UR-12788 in human plasma.	■	19■■■■-19■■■■	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.9	FC-RUPA-IV-01-01	Validation of an LC/MS/MS analytical method for the measurement of UR-12592, UR-12790 and UR-12788 in human plasma.	■	19■■■■-19■■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.10	FC■/009	Analytical method validation for the measurement of UR-12592, UR-12790 and UR-12788 in human plasma by LC/MS/MS.	■	19■■■■-19■■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.11	URC 030■4153	Validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for measurement of UR-12335 in human plasma.	■	19■■■■-19■■■■	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.12	URC 031■4154	Measurement of total UR-12788 in human plasma by LC-MS/MS after enzyme hydrolysis.	■	19■■■■-19■■■■	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.13	CFQ 10762	Preparative details of [¹⁴ C] UR-12592.	■	19■■■■-19■■■■	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.14	FC■/026	Analytical method validation for the measurement of UR-12766 and UR-12767 in human plasma samples by LC/MS/MS.	■	19■■■■-19■■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.15	FC■/027	Determination of UR-12766 and UR-12767 in human plasma samples from the clinical trials UR/FC■/I-02, UR/FC■/I-03, UR/FC■/I-04 and UR/FC■/I-01 of ■	■	19■■■■-19■■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別	申請電子 データ有無
5.3.1.4.16	CIN/351	Analytical method validation for the measurement of rupatadine, BCP and BCP-OH in human plasma samples by LC/MS/MS.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.17	CIN/357	Analytical method validation for the measurement of rupatadine, BCP and BCP-OH in human plasma samples by LC/MS/MS: extension of the study of the dilution effect.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.18	FC/006	Partial validation for the measurement of rupatadine (UR-12592), BCP (UR-12790) and BCP-OH (UR-12788) in human plasma samples by LC/MS/MS.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.19	TB/003	Determination of midazolam in human plasma and rupatadine and its metabolites [BCP (UR-12790), BCP-OH (UR-12788), UR-12766, UR-12767 and UR-12783] in plasma, urine and faeces human samples from the study code DC01/RUP/1, sponsored by		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
5.3.2.1.1	CIN/185	"In Vitro" Study of Rupatadine Plasma Protein Binding in Man, Rat and Dog.		19-19	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.1.2	CIN/280	"In Vitro" and "Ex Vivo" Study of Human Plasma Protein Binding of Rupatadine.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
5.3.2.2.1	X-6079	Study of the metabolism of Rupatadine in microsomes from human cells expressing CYP activities.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.2	URI/RUP/002	Research of the CYP-450 involved in rupatadine in vitro metabolism.		19-19	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.3	URI/RUP/001	In vitro investigation of the potential inhibitory effects of rupatadine fumarate on some CYP P-450 model substrates.		19-19	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.4	S47893	In Vitro Evaluation of Inhibitory Potential of Rupatadine towards CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C19 in Human Liver Microsomes.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.5	S47915	In Vitro Evaluation of CYP Induction Potential of Rupatadine in Human Hepatocytes.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.6	S47904	Evaluation of the Potential of Rupatadine to Inhibit UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 2B7.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.7	-02-20	In vitro Interaction Studies of One Selected Test Article with human OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters.		20-20	ハンガリー	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.2.8	S47882	In Vitro Evaluation of Inhibitory Potential of Rupatadine towards MDR1 and BCRP Efflux Transporters in Membrane Vesicles Expressing Human BCRP or MDR1.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	DC05/RUP/1	A Phase I, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group study to assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of oral Rupatadine in Healthy Japanese Subjects after Single and Multiple Ascending Doses.		20-20	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1.2	RD 477/209	A single dose pharmacokinetic study of UR12592 in healthy male volunteers.		19-19	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別	申請電子 データ有無
5.3.3.1.3	RD 477/209	A multiple dose pharmacokinetic study of UR12592 in healthy male volunteers.		19-19	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1.4	URC 023/993407	Absorption, metabolism and excretion of ¹⁴ C-rupatadine fumarate in healthy male subjects after a single oral administration.		19-20	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	UR/FC/I-01	A phase I, open label, without individual benefit study, to assess the pharmacokinetic profile of 10 mg of rupatadine given as multiple oral administrations in healthy elderly subjects and in healthy young subjects.		19-19	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	UR/FC/I-02	Pharmacokinetic profile of a single oral administration of 20 mg rupatadine given either under fasting or non fasting conditions in healthy subjects.		19-19	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.2	IC03RUP/I	Open, two-way cross-over and randomised clinical trial of 10 mg Rupatadine pharmacokinetic interaction with grapefruit juice in healthy volunteers.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.3	UR/FC/I-04	Study on the pharmacokinetic interaction of rupatadine and erythromycin given as repeated oral doses in healthy subjects.		19-19	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.4	IC08RUP/I	Clinical study on the pharmacokinetics and safety of Rupatadine 10 mg co-administered with Azithromycin in healthy volunteers.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.5	UR/FC/I-03	Study without direct individual benefit on the pharmacokinetic interaction of rupatadine and ketoconazole given as repeated oral doses in healthy subjects.		19-19	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.6	IC09RUP/I	Clinical study on the pharmacokinetics and safety of Rupatadine 10 mg co-administered with Fluoxetine in healthy volunteers.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.7	DC01/RUP/I	A non-randomized, open-label, single dose study to assess the pharmacokinetics of rupatadine 10 mg co-administered with midazolam 7.5 mg in healthy volunteers, in fasting conditions.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
該当なし									
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1.1	RD 477/20680	A rising single dose tolerance study of UR12592 a new H ₁ and PAF antagonist in adult healthy volunteers.		19-19	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.1.2	RD 477/21289	A study of the inhibition of PAF-induced platelet aggregation by rupatadine (UR12592) fumarate.		19-19	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.1.3	UR/FC/I-01	Clinical study on the central and peripheral effects and tolerability of different doses of Rupatadine fumarate (10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg) after single oral administration to healthy volunteers, in cross-over, randomized, double-blind and double-dummy conditions controlled with positive standard (Hydroxicine 25 mg) and placebo.			スペイン	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別	申請電子 データ有無
5.3.4.1.4	UR/FC/ /I-01	Double-blind, randomized, cross-over, double-masked clinical trial controlled with a positive standard and placebo on the interaction of different doses of Rupatadine fumarate with the central effects of alcohol after single oral administration to healthy volunteers.		19- -19-	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.ar									
5.3.5.1.1ar	TK-041-0101	TK-041 第Ⅲ相臨床試験 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製薬株式会社	20- -20-	日本	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1.2ar	RD 477/21212	A Dose Ranging Study of Rupatadine (UR12592) Fumarate in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis.		19- -19-	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.3ar	RD 477/22115	A Dose Ranging Study of Rupatadine in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis.		19- -19-	イギリス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.4ar	IC05RUP/4-	A 4-week multicentre, double-blind, randomized, placebo and active treatment controlled, parallel-group trial to assess the efficacy and safety of rupatadine in the treatment of Seasonal Allergic Rhino-conjunctivitis (SAR).		20- -20-	フランス ドイツ ポーランド ルーマニア スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.5ar	UR/FC/ /III-01	Double-blind, multicenter, parallel clinical trial to compare the efficacy and safety of rupatadine 10 mg, ebastine 10 mg and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis.		19- -19-	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.6ar	UR/FC/ /III-03	Double-blind, multicenter, parallel clinical trial to compare the efficacy and safety of rupatadine 20 mg, rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis.		19- -19-	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.7ar	UR/FC/ /III-04	Double-blind, multicenter, parallel clinical trial to compare the efficacy and safety of 10 and 20 mg of rupatadine and 10 mg of loratadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis.		19- -19-	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.8ar	UR/FC/ /III-04	Double-blind, multicenter, parallel clinical trial to compare the efficacy and safety of rupatadine 10 and 20 mg to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis in South Africa.		19- -19-	南アフリカ	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.9ar	IC04RUP/II-	Effect of a new anti-histamine drug vs. placebo on subjective measures of nasal obstruction and on nasal airflow in subjects with (grass pollen) allergic rhinitis in an allergen-exposure unit.		20- -20-	オーストリア	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.10ar	UR/FC/ /IB-02	Assessment of the effect of rupatadine on the response to the nasal challenge test with a specific allergen.		19- -19-	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.11ar	DC03/RUP/I-	Inhibiting the effect of nasal administration of platelet activating factor (PAF) after administration of Rupatadine.		20- -20-	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.12ar	RD 477/21416	A Dose Ranging Study of Rupatadine (UR12592) Fumarate in Patients with Perennial Allergic Rhinitis.		19- -19-	イギリス スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.13ar	IC06RUP/3-	A 12-week multicenter, double-blind, randomised, placebo and cetirizine 10 mg controlled study to assess the efficacy and safety of rupatadine 10 mg in the treatment of perennial allergic rhinitis (PAR).		20- -20-	アルゼンチン ルーマニア チリ	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別	申請電子 データ有無
5.3.5.1.14ar	UR/FC/III-01	Double-blind, multicentre, parallel clinical trial to compare the efficacy and safety of rupatadine 20 and 10 mg, loratadine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis.		19■■■■-19■■■	ポーランド チェコ	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.15ar	UR/FC/III-02	Double-blind, multicentre, parallel clinical trial to compare the efficacy and safety of rupatadine 10 mg, ebastine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis.		19■■■■-20■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.16ar	UR/FC/III-03	Double-blind, multicenter, parallel group clinical trial to compare the efficacy and the safety of rupatadine 10 and 20 mg, cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis.		19■■■■-19■■■	フランス	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.17ar	AGR_P3	韓国人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたAGR錠の有効性及び安全性を評価するための4週間にわたる多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第III相ブリッジング試験		20■■■■-20■■■	韓国	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.u-sp									
5.3.5.1.1u-sp	TK-041-0201	TK-041 第III相臨床試験 慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製薬株式会社	20■■■■-20■■■	日本	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1.2u-sp	IC02RUP/II	A 4-week does-finding, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the efficacy and safety of different doses of rupatadine compared to placebo in the treatment of Chronic Idiopathic Urticaria (CIU).		20■■■■-20■■■	フランス アルゼンチン ハンガリー ルーマニア	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.3u-sp	IC010RUP/3	A 6-week multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of rupatadine 10 and 20 mg in the treatment of Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) : a phase III clinical trial.		20■■■■-20■■■	アルゼンチン ドイツ イタリア ポーランド ルーマニア スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.4u-sp	DM03/RUP/IV	A placebo-controlled, double-blind, cross-over study with Rupatadine 10 mg in 30 mosquito bite allergic adult subjects.		20■■■■-20■■■	フィンランド	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.5u-sp	DC02/RUP/IV	Proof-of-concept, cross-over, double blind, placebo-controlled study to assess if Rupatadine 20 mg can improve critical stimulation time thresholds (CSTTs) in patients with acquired cold urticaria (ACU).		20■■■■-20■■■	ドイツ スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	TK-041-0102	TK-041 第III相臨床試験 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験	帝國製薬株式会社	20■■■■-20■■■	日本	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2.2	TK-041-0202	TK-041 第III相臨床試験 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験	帝國製薬株式会社	20■■■■-20■■■	日本	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2.3	IC011RUP/4	Long term safety and tolerability of Rupatadine 10 mg in the treatment of moderate-severe persistent allergic rhinitis (PAR). A multicenter open active treatment for 12 months.		20■■/20■■■	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	国内試験統合解析	TK-041 国内試験に関する統合解析	帝國製薬株式会社	—	日本	国内	社内資料	参考資料	有

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別	申請電子 データ有無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1	IC012RUP/1	Evaluation of the possible effects of Rupatadine on the QT/QTc interval in healthy volunteers: a randomised, parallel, placebo and positive controlled study.		20-20	スペイン	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.4.2	IC01RUP/IV	Long term safety and tolerability of Rupatadine 10 mg in the treatment of moderate-severe persistent allergic rhinitis. A one-month double blind, controlled clinical trial and open active treatment for 6 months with the possibility of extension to 12 months.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4.3	IC013RUP/1	Clinical study on tolerability enlargement of Rupatadine to 60, 80, 100 mg/day or placebo during 6 days in healthy volunteers.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4.4	DM02RUP/IV	Comparative Effects of Rupatadine 10 mg, Hydroxyzine 50 mg and Placebo on Actual Driving Performance of healthy volunteers. A randomized, double blind, 3-leg cross-over design.		20-20	オランダ	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4.5	IC014RUP/1	Evaluation of pharmacodynamic interaction between Rupatadine and a depressant of the CNS : crossover, randomised, double-blind and placebo controlled clinical trial.		20-20	スペイン	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	PSUR 1st	1 st Periodic Safety Update Report for : Rupatadine 10mg tablets.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.2	PSUR 2nd	Periodic Safety Update Report for : Rupatadine 10mg tablets.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.3	PSUR 3rd	Rupatadine 3 rd Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.4	PSUR 4th	Rupatadine 4 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.5	PSUR 5th	Rupatadine 5 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.6	PSUR 6th	Rupatadine 6 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.7	PSUR 7th	Rupatadine 7 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.8	PSUR 8th	Rupatadine 8 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.9	PSUR 9th	Rupatadine 9 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.10	PSUR 10th	Rupatadine 10 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.11	PSUR 11th	Rupatadine 11 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.12	PSUR 12th	Rupatadine 12 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.13	PSUR 13th	Rupatadine 13 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.14	PSUR 14th	Rupatadine 14 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.15	PSUR 15th	Rupatadine 15 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.16	PSUR 16th	Rupatadine 16 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.17	PSUR 17th	Rupatadine 17 th Periodic Safety Update Report.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.18	PSUR 18th	18 th Periodic Safety Update Report Rupatadine.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.19	PSUR 19th	19 th Periodic Safety Update Report Rupatadine.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6.20	PSUR 20th	20 th Periodic Safety Update Report Rupatadine.		20-20	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1.1	TK-041-0101	TK-041 第Ⅲ相臨床試験 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製薬株式会社	20-20	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.1.2	TK-041-0201	TK-041 第Ⅲ相臨床試験 慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製薬株式会社	20-20	日本	国内	社内資料	評価資料	無

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別	申請電子 データ有無
5.3.7.1.3	TK-041-0102	TK-041 第III相臨床試験 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.1.4	TK-041-0202	TK-041 第III相臨床試験 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.1.5	IC012RUP/1██	Evaluation of the possible effects of Rupatadine on the QT/QTc interval in healthy volunteers: a randomised, parallel, placebo and positive controlled study.	██████████	20███-20███	スペイン	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.7.2 副作用一覧表									
5.3.7.2.1	TK-041-0101	TK-041 第III相臨床試験 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.2.2	TK-041-0201	TK-041 第III相臨床試験 慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.2.3	TK-041-0102	TK-041 第III相臨床試験 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.2.4	TK-041-0202	TK-041 第III相臨床試験 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.2.5	IC012RUP/1██	Evaluation of the possible effects of Rupatadine on the QT/QTc interval in healthy volunteers: a randomised, parallel, placebo and positive controlled study.	██████████	20███-20███	スペイン	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表									
5.3.7.3.1	TK-041-0202	TK-041 第III相臨床試験 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.4 臨床検査値一覧表									
5.3.7.4.1	TK-041-0101	TK-041 第III相臨床試験 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.4.2	TK-041-0201	TK-041 第III相臨床試験 慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.4.3	TK-041-0102	TK-041 第III相臨床試験 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.4.4	TK-041-0202	TK-041 第III相臨床試験 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験	帝國製菓株式会社	20███-20███	日本	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.7.4.5	IC012RUP/1██	Evaluation of the possible effects of Rupatadine on the QT/QTc interval in healthy volunteers: a randomised, parallel, placebo and positive controlled study.	██████████	20███-20███	スペイン	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4 参考文献							
5.4.1	Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF).	Merlos M, et al.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1997;280(1):114-121.	参考資料
5.4.2	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.	Queralt M, et al.	—	—	—	Inflamm Res. 2000;49(7):355-360.	参考資料
5.4.3	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2016年版(改訂第8版).	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会.	—	—	—	株式会社ライフ・サイエンス. 2016	参考資料
5.4.4	Sleep and allergic disease: a summary of the literature and future directions for research.	Koinis Mitchell D, et al.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2012; 130(6): 1275-1281.	参考資料
5.4.5	アレルギー性鼻炎患者における鼻症状と睡眠障害.	千葉伸太郎.	—	—	—	臨床免疫・アレルギー科. 2009; 52(5): 518-523.	参考資料
5.4.6	スギ花粉大量飛散年のスギ花粉症患者に対するオロパタジン塩酸塩とبرانلカスト水和物の治療効果と睡眠・日常生活への影響.	鈴木祐輔, 他.	—	—	—	アレルギー・免疫. 2012; 19(12): 2002-2009	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.7	蕁麻疹診療ガイドライン.	秀道広, 他.	—	—	—	日皮会誌 2011; 121(7): 1339-1388.	参考資料
5.4.8	最新皮膚科学大系第③巻 湿疹 痒疹 掻痒症 紅皮症 蕁麻疹.	玉置邦彦編.				東京: 中山書店; 2002. p. 196.	参考資料
5.4.9	皮膚科学.	大塚藤男, 他.	—	—	—	株式会社金芳堂; 2015: 134-137	参考資料
5.4.10	汎発性皮膚掻痒症診療ガイドライン.	佐藤貴浩, 他.	—	—	—	日皮会誌. 2012; 122(2): 267-80.	参考資料
5.4.11	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版.	日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会.	—	—	—	日皮会誌. 2016; 126(2): 121-55.	参考資料
5.4.12	接触皮膚炎診療ガイドライン.	日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会.	—	—	—	日皮会誌. 2009; 119(9): 1757-93.	参考資料
5.4.13	The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs.	European Medicines Agency.	—	—	—	CHMP/ICH/2/04. June 2004.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.14	Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetics studies.	Consensus Conference of Washington.	—	—	—	J Pharm Sci. 1992; 81(3):309-12.	参考資料
5.4.15	Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation.	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	—	Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001.	参考資料
5.4.16	Rupatadine 10 mg Tablets (Batch M02): Dissolution Profile.		—	—	—	社内資料	参考資料
5.4.17	Guideline on the Investigation of Drug Interactions.	European Medicines Agency.	—	—	—	CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. June 2012.	参考資料
5.4.18	Guidance for Industry. Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations, Draft Guidance.	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	—	Center for Drug Evaluation and Research (CDER). February 2012.	参考資料
5.4.19	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7版).	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会.	—	—	—	株式会社ライフ・サイエンス. 2013	参考資料
5.4.20	皮膚掻痒症に対するオキサトミドの臨床的検討ー多施設二重盲検試験ー.	野波英一郎, 他.	—	—	—	西日皮膚. 1983; 45(6): 1042-51.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.21	”Media centre Congenital anomalies”.	World Health Organization.	—	—	—	2014-01. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/ , (accessed 2014-11-17).	参考資料
5.4.22	“妊娠時における薬物”.	メルクマニユアル18版 日本語版.	—	—	—	http://merckmanual.jp/mmpej/print/sec18/ch260/ch260c.html , (参照 2014-11-14)	参考資料
5.4.23	慢性肝炎・肝硬変患者における解毒機能の低下とチトクロームP450遺伝的多型の関わり.	大西明弘.	—	—	—	慈恵医大誌. 2011; 126: 71-78.	参考資料
5.4.24	ロラタジン原末、クラリチン錠10 mg 審査報告書.	国立医薬品食品衛生研究所.	—	—	—	平成14年4月10日.	参考資料
5.4.25	Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	—	Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.	参考資料
5.4.26	The Effect of Two Different Doses of Omeprazole on Gastric pH in I.C.U. Patients.	Keshavarz AA, et al.	—	—	—	IJMS. 2004 Mar; 29(1): 40-42	参考資料
5.4.27	Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans.	Kupferschmidt HHT, et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 1995; 58(1): 20-28	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.28	(R)-, (S)-, and racemic fluoxetine N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes.	Margolis JM, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2000; 28(10): 1187-1191	参考資料
5.4.29	Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers.	Barbanoj MJ, et al.	—	—	—	Neuropsychobiology. 2004; 50: 311-321.	参考資料
5.4.30	臨床薬理試験における薬物動態の線形性に関する統計学的評価.	橋本敏夫, 他.	—	—	—	薬物動態, Xenobio. Metabol. and Dispos. 2001; 16(3): 244-252	参考資料
5.4.31	ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mLに関する資料 第2部CTDの概要 2.7 臨床概要.	アボットジャパン株式会社.	—	—	—	平成20年4月6日. 2.7.2: 60.	参考資料
5.4.32	Excretion of loratadine in human breast milk.	Hilbert J, et al.	—	—	—	J Clin Pharmacol. 1988; 28: 234-239	参考資料
5.4.33	SmPC Desloratadine.	Merck Sharp & Dohme Ltd.	—	—	—	January 2006.	参考資料
5.4.34	Pharmacokinetic optimisation of histamine H1-receptor antagonist therapy.	Estelle F, et al.	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 1991; 21(5): 372-393	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.35	Second-generation antihistamines. A comparative review.	Slater JW, et al.	—	—	—	Drugs. 1999; 57(1): 31-47.	参考資料
5.4.36	Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study.	Gupta S, et al.	—	—	—	Clin Ther. 2001; 23(3): 451-466	参考資料
5.4.37	P-glycoprotein inhibitor erythromycin increases oral bioavailability of talinolol in humans.	Schwarz UI, et al.	—	—	—	Int J Clin Pharmacol Ther. 2000; 38(4): 161-167	参考資料
5.4.38	Antihistaminic effects of rupatadine and PKPD modelling.	Peña J, et al.	—	—	—	Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2008; 33(2): 107-116	参考資料
5.4.39	Rupatadine inhibits cytokine production and NF-kB activity by a histamine H1 receptor dependent mechanism.	Barrón S, et al.	—	—	—	Rev Rinol. 2006; 6(1): 18.	参考資料
5.4.40	アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類-スコア化の試み-.	奥田稔, 他.	—	—	—	アレルギーの領域. 1997; 4(11): 97(1583)-102(1588).	参考資料
5.4.41	Guideline on the Clinical development of Medicinal Products for the treatment of Allergic Rhino-Conjunctivitis.	European Medicines Agency.	—	—	—	CHMP/EWP/2455/02. October 2004.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.42	Clinical assessment of antihistamines in rhinitis.	Scadding GK.	—	—	—	ClinExp Allergy. 1999; 29(Suppl 3): 77-81.	参考資料
5.4.43	慢性蕁麻疹患者QOLの検討ーガイドライン治療がQOLに及ぼす影響ー.	岩本和真, 他.	—	—	—	日皮会誌. 2010; 120(10): 2031-2037.	参考資料
5.4.44	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2012.	一般社団法人日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会.	—	—	—	株式会社協和企画. 2012	参考資料
5.4.45	The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg.	Giménez-Arnau A, et al.	—	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Sep; 23(9): 1088-1091.	参考資料
5.4.46	EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria.	Zuberbier T, et al.	—	—	—	Allergy. 2009; 64: 1427-1443.	参考資料
5.4.47	TK-041 対面助言(医薬品■■■■相談): F■■■■に係る照会事項(平成■■年■■月■■日付)に対する回答について.	帝國製薬株式会社.	—	—	—	社内資料	参考資料
5.4.48	リウマチ・アレルギー対策委員会報告書	厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会.	—	—	—	平成17年10月.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.49	抗ヒスタミン薬 - 達人の処方箋Rx-	宮地良樹, 他.	—	—	—	株式会社メディカルレビュー社. 2013.	参考資料
5.4.50	皮膚疾患治療のポイント 抗ヒスタミン薬のPK/PD, 薬物構造をふまえた使い分け.	森田栄伸.	—	—	—	臨皮. 2010; 64(5): 100-103.	参考資料
5.4.51	[(3-Pyridylalkyl)piperidylidene]benzocycloheptapyridine derivatives as dual antagonists of PAF and histamine.	Elena C, et al.	—	—	—	J Med Chem. 1994; 37(17): 2697-2703.	参考資料
5.4.52	リウマチ・アレルギー対策委員会報告書	厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会.	—	—	—	平成23年8月	参考資料
5.4.53	皮膚科学.	大塚藤男, 他.	—	—	—	株式会社金芳堂; 2015: 161-169	参考資料
5.4.54	DLQI Instructions for use and scoring.	- Department of Dermatology - Cardiff University.	—	—	—	http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/dlqi-instructions-for-use-and-scoring/ , (accessed 2016-3-28).	参考資料
5.4.55	EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial: the 2013 revision and update.	Zuberbier T, et al.	—	—	—	Allergy. 2014; 69: 868-887.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.56	今日の皮膚疾患治療指針.	塩原哲夫, 他.	—	—	—	第4版. 株式会社医学書院. P.225	参考資料
5.4.57	Rupatadine. A new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist.	Iñaki I, et al.	—	—	—	Drugs of Today. 2003; 39(6): 451-468.	参考資料
5.4.58	Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders.	Murdoch D, et al.	—	—	—	Drugs. 2003; 63(19): 2051- 2077	参考資料
5.4.59	Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect.	Peter Ball.	—	—	—	J Aantimicrob Chemother. 2000; 45: 557-559	参考資料
5.4.60	The importance of the QT interval: a review of the literature.	Elminmg H, et al.	—	—	—	Acta Psychiatr Scand. 2003; 107: 96-101	参考資料
5.4.61	The antihistamine fexofenadine does not affect I (Kr) currents in a case report of drug-induced cardiac arrhythmia.	Scherer CR, et al.	—	—	—	Br J Pharmacol. 2002; 137: 892-900	参考資料
5.4.62	Potencial cardiac toxicity of H1-antihistamiens.	Yap YG, et al.	—	—	—	Clin Allergy Immunol 2002;17:389-419	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌・その他	評価資料・ 参考資料の別
5.4.63	The assessment of the potencial for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products.	European Medicines Agency.	—	—	—	CPMP/986/96. December 1997.	参考資料
5.4.64	The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrythmic potential for non-antiarrhythmic drugs.	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	—	Step 1 Draft 2 (July 17, 2003), Draft 3 (November 2003), Draft 4 (June 10, 2004).	参考資料
5.4.65	A Definitive or thorough phase I QT ECG Trial as a requirement for drug safety assessment.	Morganroth, J.	—	—	—	J Electrocardiol, 2004; 37(1): 25-29.	参考資料

1.12 添付資料一覧

提出する資料がない項目一覧

添付資料番号	項目名
第2部 (モジュール2)	
2.3.R	各極の要求資料
第3部 (モジュール3)	
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.3	添加剤
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献
第4部 (モジュール4)	
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の毒性試験
第5部 (モジュール5)	
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書